

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ABD.

HİPERTANSİYONDA SOL VENTRİKÜL
HİPERTROFİSİNİN VENTRİKÜLER ARİTMİ
RİSKİ VE NONİNVAZİV ARİTMİ
GÖSTERGELERİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. BAHRİ AKDENİZ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. SEMA GÜNERİ

2000, İZMİR

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Önsöz	2
Tablo ve şekil listesi	3
Kısaltmalar	4
Özet	5
İngilizce özet	6
Giriş ve Amaç	8
Genel Bilgiler	9
Gereç ve Yöntemler	39
Bulgular	43
Tartışma	53
Sonuç ve Öneriler	71
Kaynaklar	72

ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlığı eğitimim süresince ve tezimin planlanmasında, verilerimin değerlendirilmesinde büyük katkılarını gördüğüm değerli hocam sayın Prof.Dr. Sema GÜNERİ 'ye ve bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım sn. Doç. Dr. Özhan GÖLDELİ'ye, sn. Doç Dr.Yıldırım SEYİTHANOGLU'na, sn. Doç.Dr.Ömer KOZAN'a, sn. Doç.Dr. Önder KIRIMLI'ya sn. Yrd.Doç.Dr.Özgür ASLAN ve sn Yrd Doç Dr. Özer BADAĞ'a en derin sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin istatistiklerinin yapılmasında büyük katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Belgin ASLAN' a tezimde büyük yardımları olan ve eğitimim süresince uyum içinde çalıştığım diğer mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim

Eğitimim süresince zor döneminde bile desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Elif'e gösterdiği sabırdan dolayı ayrıca teşekkür ederim.

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1 EKG –SVH olan hastalarda kardiyovasküler olay riski	10
Tablo 2 EKG ve EKO ile saptanan SVH'de yaşla düzeltilmiş ventriküler aritmi riski	12
Tablo 3 SVH 'de EKG'nin sensitivite ve spesifitesi	19
Tablo 4 Tüm hastaların ve ABPM'e göre 3 gruba ayrılan hastaların demografik özellikleri ve bazal değerleri	44
Tablo 5 Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonuna göre HT, İSH ve İOH olan grupların sol ventrikül geometrilerinin karşılaştırılması	45
Tablo 6 Hipertansif, İSH ve İOH olan hastaların ventriküler aritmi ve noninvaziv aritmi göstergeleri bakımından incelenmesi	46
Tablo 7 Hipertrofik ve nonhipertrofik grupların demografik, ekokardiyografik AKBM ve 24 saat EKG bulgularının karşılaştırılması	47
Tablo 8 Hipertrofik ve nonhipertrofik hastaların GP parametrelerine göre karşılaştırılması	48
Tablo 9 Hipertansif hastalarda GP olan ve olmayan olguların klinik özellikleri ve diğer aritmi göstergeleri ile karşılaştırılması	48
Tablo10 Hipertrofik ve nonhipertrofik hastaların KHD parametrelerinin karşılaştırılması	49
Tablo11 Hipertansiyonda kalp hızı değişkenliği olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması	49
Tablo12 Hipertrofik ve nonhipertrofik hastaların QT dispersiyonu parametrelerinin karşılaştırılması	50
Tablo13 Hipertansif hastalarda QTc dispersiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması	50
Tablo 14 Hipertansiyonda SV geometrilerine göre ventriküler aritmi sıklığı ve aritmi göstergeleri	51
Tablo 15 Normal sol ventrikül kitlesi ve SVH olan hastalarda ventriküler ektopi	54
Şekil 1 Erken ve kronik sol ventrikül hipertrofisinde aritmi mekanizmaları ve intrinsik elektrofizyolojik değişiklikler	17
Şekil 2 Filtrelenmiş (QRS) süresi (Geç potansiyeller)	28
Şekil 3 Fast Fourier meotlarından Blackmanu-Tukey grafiği	31

KISALTMALAR

- AKBM:** Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu
DKB: Diyastolik Kan Basıncı
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG: Elektrokardiyografi
ESH: Ekzantrik Hipertrofi
HF : (High Frequency) Yüksek frekans
HT: Hipertansiyon
GP: Geç Potansiyeller
KHD: Kalp Hızı Değişkenliği
KRM: Konsantrik Remodeling
KSH: Konsantrik Hipertrofi
NSV: Normal Sol Ventrikül Geometriği
LF: (Low Frequency) Düşük Frekans
QTd: QT Dispersiyonu
QTcd: (Kalp hızı ile)Düzeltilmiş QT Dispersiyonu
RWT: (Relative Wall Thickness) Relatif Duvar Kalınlığı
SKB: Sistolik Kan Basıncı
SOEKG: Sintal Ortalamalı EKG
SV : Sol Ventrikül
SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi
SVKKİ: Sol Ventrikül Kas Kitle İndeksi
VEV: Ventriküler Erken Vuru
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
VLf: (Very Low Frequency) Çok Düşük Frekans
VT: Ventriküler Taşikardi
VF: Ventriküler Fibrilasyon

OZET

Hipertansiyon ve Sol Ventrikül Hipertrofinde Ventriküler Aritmi Riski ve Noninvaziv Aritmi Göstergeleri ile İlişkisi

Hipertansiyona bağlı ciddi sol ventrikül hipertrofinde (SVH) tehlikeli ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm riskinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Hafif-orta SVH'de ve farklı SV geometrik paternlerde aritmi riski tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada sol ventrikül hipertrofinin, sol ventrikül geometrik yapısının, aritmi riski ve noninvaziv aritmi göstergeleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla çalışmaya alınan koroner arter hastalığı olmayan 99 hipertansiyon hastası (35'i erkek, ortalama yaş 57.3 ± 9.6) ekokardiyografik olarak hipertrofik (n:43) ve nonhipertrofik (n:56) olarak ve sol ventrikül geometrisine göre konsantrik hipertrofi (KSH) (n:32), ekzantrik hipertrofi (ESH) (n:11), konsantrik remodelling (KRM) (n:11) ve normal sol ventrikül geometrisi (NSV) (n:45) olmak üzere 4 gruba ayrıldılar. Bu hastalarda ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu, 24 saat EKG, geç potansiyeller(GP), kalp hızı değişkenliği (KHD) ve QT dispersiyonu (QTd) incelendi.

Olguların %20.2'de 24 saatlik EKG'de Lown derece 2 ve üstü ventriküler aritmi (VA), %12.1'de ise Lown derece IVa-IVb (Ciddi ventriküler aritmi, CVA) saptandı. Hipertrofik grupta(%21.6), nonhipertrofik gruba (%16.7) göre VA sıklığı benzer ancak CVA sıklığı (%21.4-%5.3) artmış bulundu ($p < 0.05$). 24 saatlik ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları CVA'si olan ve olmayan hastalarda farklı bulunmadı. En az 2 faktör GP'i olan hastalar hipertrofik grupta (%21.4) nonhipertrofik gruptan (%4.9) anlamlı olarak daha sık bulundu ($p < 0.01$). KHD parametreleri iki grup arasında benzer bulunurken, hipertrofik grupta QTcd (54.1 ± 21.5 ms) nonhipertrofik gruba (47.5 ± 17.7) göre daha uzun bulundu ($p < 0.05$). ESH grubunda CVA sıklığı (%36.3) KSH'den (%15.6) ve diğer gruplardan anlamlı olarak daha fazla bulundu. CVA sıklığı QTcd>50 ms olanlarda (%24.3-%3.4) ($p < 0.01$) ve 3/3 GP'(+) olanlarda (%16.2-%8.7) daha fazla bulundu ($p < 0.05$),

Ekzantrik paternde hafif-orta SVH saptanan, QTcd 50 ms'den uzun ve 3/3 GP olan hipertansif hastalarda ciddi ventriküler aritmi riski artmaktadır. Hipertansiyonda kan basıncı düzeylerinin ve otonomik disregülesyonun aritmojenite üzerine etkileri saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, Sol ventrikül hipertrofisi, Ventriküler aritmi, Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu, QT dispersiyonu, Geç potansiyeller, Kalp hızı değişkenliği

SUMMARY

Arrhythmia Risk and Noninvasive Arrhythmia Markers in Hypertensive Patients and Left Ventricular Hypertrophy

Several studies have evidenced that hypertensive (HT) patients (pts) with severe left ventricular hypertrophy (LVH) have an increased incidence of malignant ventricular arrhythmias and sudden death. However arrhythmia risk in mild and moderate LVH and different types of LV geometric patterns is uncertain. This study aims to investigate the risk of ventricular arrhythmias in hypertensive pts with mild to moderate LVH and compare the ventricular arrhythmia risk in different type left ventricular geometric patterns and evaluate the role of noninvasive arrhythmogenic markers.

99 hypertensive pts (35 man, mean age 57.3±9.6) without coronary artery disease were included the study. All subjects underwent an echocardiographic study for the measurement of LV mass index (LVMI) and relative wall thickness (RWT) and were classified in two groups according to their echocardiographic outcomes; hypertrophic (LVH+),n:43) and nonhypertrophic LVH (-) (n:56) and in four groups according to LV geometric pattern; concentric hypertrophy (CCH n:32) eccentric hypertrophy (EEC n=11), concentric remodelling CRM n=11) and normal LV geometric pattern (NLV n=44). Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), 24 hour ECG, Signal Averaged electrocardiography (SAECG) and 12 lead ECG (for QT dispersion) were performed in each group seeking to identify the arrhythmogenic risk.

Holter ECG showed that %20.1 pts have Low class > II and %12.1 pts have class IVa-IVb arrhythmia (potential malignant ventricular arrhythmia PMVA). PMVA was significantly higher in hypertrophic group compared to nonhypertrophic group (%21.4-%5.3) ($p < 0.05$) but class >II VA was not significant (%21.4-%16.7) ($p > 0.05$). Ambulatory systolic and diastolic blood pressure levels were similar in PMVA (+) and (-) pts. Two of the 3 parameters of LP were significantly higher in LVH (+) group (%21.4) compared to LVH (-) (%4.9) ($p < 0.01$). HRV parameters were not different between two groups. QTcd was significantly higher in LVH (+) than LVH (-) ($54.1 \pm 16.7 - 47.5 \pm 17.7$ ms) ($p < 0.05$) The frequency of PMVA was significantly higher in QTcd > 50 ms compared to QTcd < 50 ms (%24.3 - %3.4, $p < 0.01$) and 3/3 LP (+) pts (%16.2) than LP (-) pts (%8.7) ($p < 0.05$).

Our data suggest that HT may be associated with high risk of PMVA in pts with mild to moderate LVH particularly eccentric pattern, presence of 3/3 LP (+) and QTcd > 50 ms. QTcd and frequency of 3/3 LP (+) were increased in hypertrophic patients. Arrhythmogenicity does not seem to be related with autonomic dysregulation and ambulatory blood pressure level in HT patients.

Key words: Hypertension, Left ventricular hypertrophy, Ventricular arrhythmia, Ambulatory blood pressure monitoring, Late potentials, Heart rate variability, QT dispersion

GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertansif hastalarda ventriküler aritmi ve buna bağılı ani ölüm riski artmaktadır. Bu risk artışının koroner arter hastalığından bağımsız ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir (1-4). Framingham çalışmasında ekokardiyografik olarak saptanan sol ventrikül hipertrofinde ve asemptomatik ventriküler aritmileri olan hastalarda mortalite riskinin arttığı bildirilmiştir. Fakat 24 saatlik EKG'de kaydedilen ventriküler aritmilerin ani ölüm riskini belirlemede tek başına yeterli olmadığı ayrıca miyokardtaki aritmojenik odakların saptanması gerektiği bilinmektedir (35).

Çeşitli kardiyak patolojilerde fatal aritmi riskini belirlemede bazı göstergeler kullanılmıştır. Myokarda gecikmiş aktivasyon bölgelerini gösteren ventriküler geç potansiyeller, miyokardın repolarizasyonundaki homojenliğin kaybolduğunu gösteren QT dispersiyonundaki artış ve otonom sinir sisteminin disregülasyonunu gösteren azalmış kalp hızı değişkenliği en çok kullanılan noninvaziv aritmi göstergeleridir. Hipertansiyonda bu aritmi göstergelerinin sıklığı ve prognostik değeri tam olarak bilinmemektedir.

Hipertansiyonda SVH, ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu (AKBM) ile elde edilen günlük ortalama ölçümler ile ofis ölçümlerine kıyasla daha korale bulunmuştur. AKBM sonucunda hipertansif hastaların %20'sinin izole ofis hipertansiyonu (İOH) olduğu anlaşılmıştır. Bu grupta ve izole sistolik hipertansiyonu (İSH) olan hastalarda aritmi riski bilinmemektedir.

Çalışmamızın amacı, hipertansif ve hafif-orta SVH'si olan hastalarda holter EKG'deki ventriküler aritmi ve noninvaziv aritmi göstergelerinin sıklığını saptamak ve hipertrofik olmayan hastalarla karşılaştırmaktır. Ayrıca ekokardiyografik olarak farklı sol ventrikül geometrisine sahip hastalarda bu parametreleri karşılaştırmayı ve AKBM'a göre İOH ve İSH'u olan hastalarda ventriküler aritmi ve noninvaziv aritmi göstergelerinin sıklığını hipertansif hastalarla karşılaştırmayı ve noninvaziv aritmi göstergelerinin ciddi ventriküler aritmi ile olan ilişkisini belirlemeyi planladık.

GENEL BİLGİLER

Hipertansiyon ve Sol Ventrikül Hipertrofisi

Hipertansiyon kardiyovasküler morbidite ve mortalitede önemli rol oynayan bir faktördür. Hipertansiyonda kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı mortalitede 2-4 kat artış saptanmıştır (1). Kan basıncındaki artış kardiyak yapı ve fonksiyonları etkiler (1,2). Bunun sonucunda sol ventrikül hipertrofisi (SVH), konjestif kalp yetmezliği (KKY) iskemik kalp hastalığı ve ventriküler aritmi sıklığı artmaktadır(1-4). Bunların yanısıra böbrek yetmezliği, inme, aort anevrizması ve periferik damar hastalığı gibi bir çok hastalığın etyolojisinde rol oynar. Tedavi edilmemiş hipertansiyonda ölümlerin %80'i kardiyak nedenlerden olmaktadır (1). Bu nedenle hipertansiyonun kardiyak etkileri önemlidir. Veterans Administration Ortak Çalışma Grubu 1967'de hipertansiyona bağlı en önemli fatal ve nonfatal kardiyovasküler olayın kalp yetmezliği olduğunu bildirmiştir (5). Günümüzde hipertansif kalp hastalığının klinik paterni değişmiş, diyastolik disfonksiyon, koroner yetmezlik ve tehlikeli ventriküler aritmiler (VA) daha ön plana geçmiştir (2).

Hipertansiyonda gelişen sol ventrikül hipertrofisi (SVH), kardiyak önyükteki mekanik artışa yanıt olarak duvar stresini azaltmak için oluşan kompenzasyon mekanizmasıdır (1-9). Bu kompenzasyon mekanizmasından dolayı 1960 lı yıllardan önce hipertrofinin geriletilmesinin kalp için zararlı olabileceği düşünülüyordu (5). Bu yıllarda başlayan Framingham çalışmasında, sol ventriküler hipertrofinin (SVH) total ve kardiyovasküler mortalite ile anlamlı ilişkisinin olduğu ve ani ölüm riskini artırdığı saptanmıştır(1-4). Bu artışın kardiyak hipertrofiden mi yoksa miyokardial iskeminin elektrokardiyografik (EKG) bulgularından ve repolarizasyon bozukluğundan mı kaynaklandığı tam olarak bilinmiyordu (2,6). Sonraki yıllarda sol ventrikül kas kitlesindeki artışın kan basıncı ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır (7). Sol ventrikül kitlesinde 140 gr/m² nin üzerinde artış olanlarda risk artışının daha çok olduğu bildirilmiştir (10). Bu risk artışı hipertrofik kardiyomyopati gibi sol ventrikül hipertrofinin olduğu diğer durumlarda da gösterilmiştir (11). Sol ventrikül kas kitlesinin belirlenmesi bu açıdan önemlidir.

Hipertansiyonda kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde SVH nin rolü, 32 yıl süren 5209 olguluk Framingham çalışmasında araştırılmıştır. Bu çalışmada sol ventrikül hipertrofisi elektrokardiyografi (EKG) ve telekardiyografi ile belirlenmiştir. 1979 yılından itibaren ekokardiyografi de kullanılmaya başlanmıştır (1). EKG ile SVH saptanan hastalarda kardiyovasküler riskte 5-7 kat artış olduğu saptanmıştır (1,3). Çokdeğişkenli analizlerde kan basıncının SVH üzerine olan etkisi yaş vücut kitle indeksi ve valvüler kalp hastalıkları düzeltildikten sonra da devam etmektedir (1,3,6). Risk artışı inme ve kalp yetmezliğinde daha fazladır (1,6) Fakat hipertansiyonun en yaygın ve en letal komplikasyonu koroner arter hastalığıdır (KAH). (Tablo 1),

Tablo 1 EKG ile SVH saptanan olgularda kardiyovasküler olay riski. (Framingham çalışması (1))

	Yaşla düzeltilmiş yıllık risk /1000		yaşla düzeltilmiş risk oranı		yaşla düzeltilmiş risk artışı/1000	
	erkek	kadın	erkek	kadın	erkek	kadın
Koroner arter hastalığı	79	55	3.0	4.6	52	43
Kalp yetmezliği	71	36	15.0	13.0	67	33
İnme	29	20	5.8	6.2	24	17
Periferik arter hastalığı	16	17	2.7	5.3	10	14
Tüm kardiyovasküler hast.	164	135	4.7	7.4	129	117

Framingham çalışmasında EKG ile SVH saptananlarda koroner olay riski 3.5 kat, inme riski 6 kat, kalp yetmezliği riskinin de 14 kat arttığı saptanmıştır (1,2,4). Beş yıl içinde ölüm riskinin erkeklerde %35, kadınlarda %20 olduğu saptanmıştır. Bu ölümlerin büyük bir kısmı ani ölümdür. Hipertrofi ile birlikte hipertansiyon olursa risk artışı 3 kat daha artar (1).

SVH'ni tespit etmede ekokardiyografi, EKG'ye göre 7-10 kat daha duyarlıdır (1-3). Erişkin popülasyonda SVH prevalansı EKO ile %15-20 iken EKG ile %5 oranında bulunmuştur (1,10). EKG'nin SVH'ni belirlemede spesifitesi fazla ancak sensitivitesi düşüktür. Ayrıca EKG-SVH'de risk artışı diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız değildir. Ekokardiyografik olarak posterior duvar kalınlığı ile SVH'nin değerlendirildiği Framingham çalışmasında anatomik hipertrofide risk artışları EKG hipertrofisine kıyasla biraz daha az bulunmuştur (1). Fakat SVH'ni saptamada sol ventrikül kas kitle indeksinin (SVKKİ) kullanıldığı ve daha yakın zamanda yapılmış bir çalışmada EKO-SVH'de ventriküler aritmi riskindeki artışın EKG -SVH'dan daha fazla olduğu bildirilmiştir (12) Ekokardiyografik olarak

saptanmış SVH nin majör kardiyak olaylarla, yaş cinsiyet, sigara, obezite ve dislipidemi düzeltildikten sonra da anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. SVKKI'de her 50gr/m² lik artışın mortalite riskini 1.73 kat artırdığı bildirilmiştir (1,10).

Sol ventrikül kitlesinin kardiyovasküler olaylar üzerine belirgin etkisi olması nedeni ile SVH ni belirleyen faktörleri bilmek önemlidir. Kan basıncı ile sol ventrikül kitlesi arasında nedensel ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. EKG'de saptanan SVH nin sistolik kan basıncı (SKB) ile diyastolik kan basıncına (DKB) göre, gece kan basıncı ile gündüz kan basıncına göre ve 24 saatlik ortalama kan basıncı ile ofis kan basıncı ölçümüne göre daha yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir (4,13).

SVH gelişmesinde kan basıncının dışında yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı gibi demografik faktörler; tuz alımı, alkol gibi eksojen faktörler; sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin,aldosteron gibi nörohumoral faktörlerin de rolü vardır (2). Sol ventrikül hipertrofisi prevalansı yaş ile birlikte artar. 50 yaşın altındakilerde prevalans %3-7 iken üstündekilerde %12-40 olarak saptanmıştır (2). SVH genç hastalarda erkeklerde kadınlara göre sık iken 70 yaşın üzerinde kadınlarda daha siktir (9-10)

Sol ventrikül hipertrofisi vücut kitle indeksi ile de ilgilidir. Yaş faktörü düzeltildikten sonra obez hastalarda normal hastalara göre SVH prevalansının 9 kat arttığı bildirilmiştir (2). Zencilerde gece kan basıncı daha az olmakta ve beyazlara göre aynı kan basıncı olan olgularda daha sık konsantrik hipertrofi gelişmektedir (13). Obezite ve hipertansiyonun sol ventrikül kitlesi gelişmesi üzerine ayrı ayrı etkilerinin olduğu ve etkilerinin sinerjik değil aditif olduğu saptanmıştır (2).

Hipertrofi gelişmesini etkileyen çeşitli faktörlerin olması nedeni ile kan basıncı ölçümü ile SVH arasında tam bir ilişki saptanamamıştır. Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu sonucunda günlük kan basıncı ortalaması ile sol ventrikül kitlesi arasında daha yakın bir ilişki görülmüştür (16,17,18).

Sol Ventrikül Hipertrofisi ve Aritmi

Framingham kohort çalışmasının ilk sonuçlarından itibaren çeşitli çalışmalarda SVH'si olanlarda ani ölüm (erkeklerde 6 kat, kadınlarda 3 kat) ve ventriküler taşikardi riskinde belirgin artış olduğu saptanmıştır (20-41). EKG-SVH

olan hastalarda aynı kan basıncına sahip olan nonhipertrofik hastalara göre ventriküler erken vuru (VEV) ve ciddi ventriküler aritmilerin 5-9 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (10,20). Hem EKG hem de ekokardiyografik kriterlerle saptanan sol ventrikül hipertrofisi ile ciddi ventriküler aritmi insidansı arasında korelasyon saptanmıştır (10,20,21). EKO SVH'da EKG-SVH'ne göre potansiyel ritm bozuklukları daha sık bulunmuştur, aynı çalışmada yaşın artması ile ventriküler aritmi prevalansının arttığı gösterilmiştir (10,12). Sol ventrikül hipertrofisinin EKG paterni miyokardial iskemi ve repolarizasyon anomalileri gibi durumlardan etkilenebilir Çokdeğişkenli analizlerde sadece ekokardiyografi ile belirlenen SVH ile ventriküler aritmi arasında bağımsız bir ilişki olduğu saptanmıştır. (21). McLenechan ve ark. EKG de sistolik yüklenme bulguları olan hipertansif hastalarda olmayanlara göre (sadece voltaj kriteri olan) aritmi insidansının daha çok arttığını ve bu gruptaki hastalarda ekokardiyografik olarak sol ventrikül kitlesinin daha fazla olduğunu saptamışlardır (21). Galinier'in çalışmasında tekdeğişkenli analizlerde EKG'de saptanan SVH sistolik yüklenme paterninin global, kardiyak ve ani ölüm ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak çokdeğişkenli analizde böyle bir ilişki bulunmamıştır.

Sol ventrikül hipertrofisinin ani ölüme yol açmasının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Ambulatuvar holter kayıtlarında olgularının %80'inden fazlasında ölümlerin hızlı ventriküler taşikardi (VT) veya ventriküler fibrilasyona bağlı olduğu saptanmıştır (10). Hipertansiyonun tedavisi ile ekokardiyografik olarak SVH gerilemekte ve prognoz düzelmektedir (2,3).

Tablo 2 EKG ve EKO ile SVH de ventriküler aritmi riski (yaşla düzeltilmiş relatif risk) (3)

	<u>erkekler</u>		<u>kadınlar</u>	
	<u>EKG LVH</u>	<u>EKO LVH</u>	<u>EKG LVH</u>	<u>EKO LVH</u>
VEV	1.8*	1.5 ^δ	1.5 ^μ	1.4 ^δ
Kompleks ve sık	1.9*	2.7 ^δ	1.5 ^μ	1.8 ^δ
Multiform	2.0*	3.2 ^δ	1.6 ^μ	1.9 ^δ
Kuple	3.2 ^δ	3.6 ^δ	2.2 ^μ	2.1 ^δ
Ventriküler taşikardi	1.8 ^μ	4.1*	-	2.0 ^μ
R on T	5.6 ^μ	8.9 ^δ	3.9 ^μ	3.7 ^μ

* p<0.05 ,δ p<0.01, ^μ anlamlı değil

Bu çalışmaların sonucunda SVH'nin proaritmik olduğu sonucuna varılmıştır. Tedavi edilmemiş, potasyum ve magnezyum replasmanı yapılmış, koroner arter hastalığı olmayan ve diüretik tedavisi kesilmiş hastalarda da bu ilişkinin gözlenmesi, SVH ile aritmi arasında bağımsız bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (12).

Aritmiye yatkınlığı belirlemede sol ventrikül geometrisinin önemi vardır. Örneğin asimetrik septal hipertrofi veya sol ventrikül çıkış yolu anomalilerinde ventriküler ektopik vuru (VEV) ve ani ölüm riskinin arttığı saptanmıştır. Hipertansif sol ventrikül konsantrik hipertrofisinde genel mortalite ve kardiyovasküler olaylar ekzantrik hipertrofiye göre daha sıktır (20,41). Ekzantrik hipertrofili hastalarda ise ventriküler aritmilerin daha sık olduğu bildirilmiştir (20).

Hipertansiyona bağlı kardiyak hipertrofide morfolojik özellikler

Hipertansiyonda arter basıncı ve total periferal rezistanstaki artışa bağlı olarak gelişen hemodinamik yükteki artışın sonucunda, sol ventrikül kas kütlesini ve duvar kalınlığını artırır. Obezite, fazla sodyum alımı gibi volüm artışında ventriküler kavite kas kütlesi ile orantılı artarak ekzantrik hipertrofi gelişir. Basınç yükü ise kas kütlesinde orantısız artışa neden olarak konsantrik hipertrofi gelişmesine neden olur (2). SVH gelişmesinde yalnızca hemodinamik yükün değil bunun yanında humoral, lokal ve genetik faktörlerin de önemli rolü vardır (2).

SVH'deki en sık görülen değişiklik kardiyak myositlerdeki proliferasyondur (2). Hücre sayısı artmaz. Basınç yüklenmesine bağlı konsantrik SVH'de ortalama myosit genişliği artar. Ekzantrik hipertrofide ise myosit enine genişlemez, uzunluğu artar (43). Sadece myosit hipertrofisi ile seyreden durumlarda myosit boyutu ve nükleus volümü artar, fakat hücrede myosit oluşumu ve myofibriler komponent düzeni değişmemiştir. Atlet kalbinde görülen kardiyak hipertrofide değişiklikler bununla sınırlıdır. Hipertansif hastalarda ise sol ventrikül kitle artışı orantısızdır. Myofibriler ünite de mitokondri-myofibriler hacim oranında değişiklikler olur (44). Ancak hipertansiyonda olduğu gibi patolojik hipertrofide değişiklik yalnızca myositleri değil, fibroblast, vasküler düz kas ve fibriler kollajeni de içerir (43-47). Myosit dışındaki hücrelerin proliferasyonu, ekstraselüler bölgenin yeniden şekillenmesine ve sonuçta ventriküler kompians ve vazodilatatör rezervin

azalmasına neden olur. Fizyolojik ve patolojik hipertrofi arasındaki sınır buradadır. Kompanse dönemde basınç yükünün giderilmesi ile hipertrofi gerileyebilir. fakat miyokardial kas kitlesi, bağ dokusu ve koroner rezerv arasındaki dengenin bozulması ile dekompanze döneme girilirse hipertansif kalp hastalığı gelişir.

Sol ventrikül duvar stresindeki artış gerilim reseptörlerini aktive ederek çeşitli selüler ve subselüler olayların başlamasına neden olur. Kardiyak fibroblastlar fenotipik olarak değişerek myofibroblast halini alır (43). Myofibroblastlar ekstraselüler matriks proteinleri olan fibronectin, laminin, tip 1 ve tip 3 kollajen yapımını artırarak fibrosis gelişmesine neden olur. Fibrosis myosit fonksiyonları, atrial ve ventriküler dokunun elektriksel ve mekanik fonksiyonları için zararlıdır. Neonatal ratlardaki kültüre kardiomyositlerde mekanik stresin, protein sentezini artırarak ekstraselüler sinyal düzenleyen protein kinazın ikinci messengerlerini aktive ettiği saptanmıştır. Ayrıca mekanik stres sırasında kardiyak myositlerden salınan AII ve endotelin 1 parakrin etkiler ile fibrosis gelişmesinde neden olur (47,48). Aldosteronun kan basıncı üzerine etkisinden bağımsız olarak fibrosis gelişmesinde rolü vardır (42). AII kardiyak hemodinamik yükü tetikleyerek ve miyokardial sinir uçlarından katekolamin salınımını kolaylaştırarak protein sentezini ve kollajen depolanmasını artırır. Deneysel çalışmalarda A II'nin hipertrofi gelişmesini kan basıncından bağımsız bir şekilde de etkilediği tespit edilmiştir. Anjiotensin II, gelişimi düzenleyen ve sadece fetal dönemde görülen protoonkogenlerin (C-myc, C-jun) ekspresyonuna neden olarak hipertrofiye neden olan proteinlerin sentezine yol açar (45,46,47). Dolaşımda yüksek düzeyde anjiotensin bulunması ile karakterli ACE polimorfizminde, ACE geninde DD delesyonun homozigot tipinde SVH gelişmesi sıktır (44).

Hipertrofide koroner vasküler yapı ve fonksiyonlar da bozular. Arteriel hipertansiyon miyokard hipertrofisinden bağımsız olarak koroner endotelinde değişikliklere neden olur. Endotel hücreleri ve düz kas hücreleri proliferer olur, ekstraselüler matriks proteinlerinin aşırı depolanması ve intimal kalınlaşma olur. Media/lümen oranı artar. Hayvan çalışmalarında basınç yüküne karşı mikrovasküler remodelling paterni iki önemli faktörle belirlenir; Koroner arteriyel hipertansiyon, arterlerde ve geniş mikrodamarlarda perivasküler kollajen depolanması ile birlikte vasküler hipertrofiye yol açar. Ventriküler basınç yüklenmesi ise küçük mikrodamarlarda vasküler hipertrofi olmaksızın perivasküler

kollajen depolanmasına neden olur. Bu değişiklikler sonunda miyokardın beslenmesinde kapiller gelişim hızı yetersiz kalır ve mikrodamarlarda vasküler rezistans artar. Fibrosisin aşırı artması diyastolik disfonksiyona neden olur Basınç yükünün giderilmesinden sonra geriye dönebilir, basınç yükünün süresi gibi bazı faktörler bu geriye dönüşlülüğü etkileyebilir (43,44).

Özet olarak kardiyak myositlerin büyümesi kalp kası kitlesinin artışına yol açar. Bu artış büyük oranda adaptiftir. Fakat miyokardial sinsisyumda hücreler arasındaki etkileşimdeki değişiklikler hipertrofik miyokardtaki elektrofizyolojik değişikliklere neden olur. Kardiyak interstisyumun yapısal yeniden şekillenmesi patolojiktir.

Miyokardial hipertrofide aritmi mekanizmaları.

Sol ventrikül hipertrofinde aritmilere neden olan elektrofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli hipotetik mekanizmalar öne sürülmüş ve bunların çoğu eksperimental çalışmalarda gösterilmiştir (4). Sol ventrikül hipertrofinin farklı evrelerinde farklı mekanizmalar anahtar rol oynar.

Önceki bölümlerde de belirtildiği gibi miyokard hipertrofinde myositler büyür, hücreler arası ilişkide rol oynayan interkale diskler çoğalır, Miyosit genişlemesi ile miyokardial yapının ve hücresel bağlantıların değişmesi sonucu miyokardial ileti hızı azalır. Ayrıca hipertrofide gelişen fibrotik alanlar elektrik akımının hücreler arası iletimini ve miyokardın homojen impuls dağılımının bozarak re-entry ve ektopik impuls oluşmasına neden olur (49,50) . Hipertrofinin erken dönemlerinde bu değişiklikler geçici olarak olur. İletimin yavaşlaması durumunda anizotropi artar ve nonuniform olur. Aksiyon potansiyel süresindeki dispersiyonun artması aritmogenezde önemli rol oynar. Ayrıca gap-junctional organizasyondaki ve fonksiyondaki değişiklikler önemlidir. Gap junction organizasyonundaki değişiklikler reentran siklüsün tetiklenmesine neden olarak ventriküler taşikardiye yol açabilir.

Mekanik yüklenmeyi takiben izole myositlerde elektriksel eşikte azalma bildirilmiştir. Basınç yükünün artması ile ventriküler ektopi sıklığının paralel olarak arttığı saptanmıştır (27).

Ventriküler hipertrofide repolarizasyon

Sol ventrikül hipertrofinde tüm kalpte mekanik yüklenmeye karşı en önemli değişiklik aksiyon potansiyel süresindeki (APS) uzamadır. Bu yüzey EKG'sindeki az miktardaki QT interval uzamasını bir miktar açıklamaktadır. APS deki uzama upstroke dan hemen sonraki plato fazında daha belirgindir (48). Kardiyak myositte içe ve dışa doğru iyon akımının düzenlenmesi hipertrofik myositte yeni elektromekanik fenotipte önemli rol oynar. Hipertrofide bu dönemdeki membran akımları etkilenmektedir. Aksiyon potansiyel süresinin uzaması repolarizasyonun terminal fazından sorumlu olan dışa doğru K akımındaki (I_{to}) azalma ve içe doğru akımlardaki artıştan kaynaklanmaktadır. Hipertrofide geçici dışa akım (I_{to}) ve L tipi kalsiyum akım dansitesi azalmakta, gecikmiş potasyum akımı değişmemekte veya azalmaktadır. Voltaja bağlı kalsiyum kanalları (I_{cal}) yavaş içeri doğru akımdan sorumludur. Plato fazında önemli rol oynar. Akım dansitesi artarsa APS uzamasına neden olarak erken afterdepolarizasyona dayanan aritmiye yatkınlığı artırmaktadır. Na^+-Ca^{++} değişimi hipertrofik myositlerde artmaktadır. Aktivasyonu uzun süren yavaş içe doğru akıma neden olur. APS nin uzamasına katkıda bulunur.

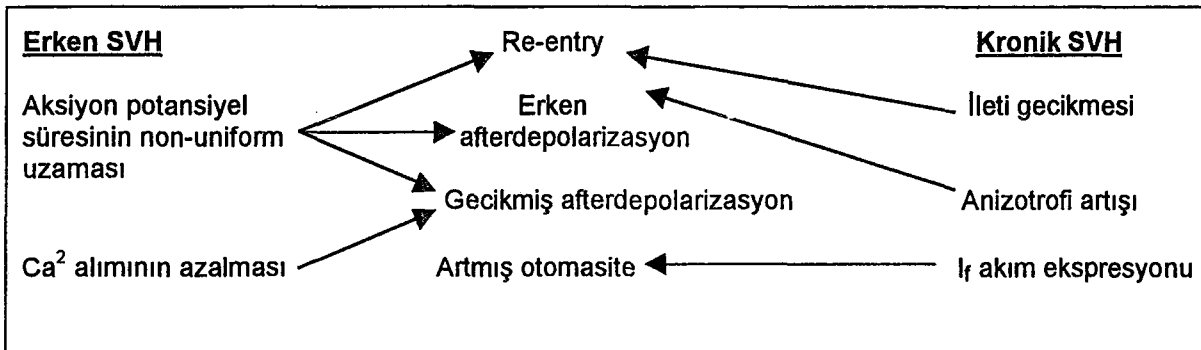
SVH'de elektriksel değişiklikler tüm ventrikül duvarı boyunca homojen değildir, bölgesel olmaktadır. Normal kalpte APS, subendokardial bölgede subepikardial bölgeden daha uzundur. Subepikardial bölgede APS uzarken subendokardial myositlerde APS uzamamakta hatta kısalmaktadır. Bu APS'nin normalde olan transmural gradyentini azaltır. Apeks, septum ve serbest duvarda APS nin normal dağılımının bozulmasına neden olur. Bunun sonucu olarak yüzey EKG de en belirgin hipertrofi bulgusu olan ve repolarizasyon değişikliğini gösteren T negatifliği görülür. Ventriküler repolarizasyon sekansları depolarizasyondan hemen sonra olursa subendokardial bölgede reentry olabilir.

Elektrokardiyografide derivasyonlar arasındaki QT sürelerinin farklılığı miyokardı ventriküler aritmilere karşı duyarlı kılar. Bazı durumlarda hipertrofiye fibrosis ve iskemide eklenmekte bu iletim gecikmesinde lokal alanlar yaratarak QT dispersiyonun artmasına neden olmaktadır. Hipertrofide kalp hızının azalması durumunda QT interval uzaması giderek daha kısa zamanda olur. Bu erken afterdepolarizasyona ve aritmik ani ölümlere predispozisyona yol açar.

SVH de iletkenliğin değişmesi

Ventriküler aritmilerin substratı afterdepolarizasyon gibi aksiyon potansiyel morfolojisinin değişmesinden veya reentran aritmilerin temelini oluşturan iletkenlik ve uyarılabilmenin değişmesinden kaynaklanmaktadır (51). Reentry oluşumu için miyokardta tek taraflı blok ve yavaş ileteli bir bölge olması çeşitli faktörler gereklidir. İletimin yavaşlaması ile hücrelerin tekrar uyarılabilmesinden önce refrakterlikten tekrar kurtulabilmesi için yeterli süre geçmiş olur. SVH'nin geç dönemlerinde miyokardta aksiyon potansiyel süresinin uzaması elektriksel refrakterliği uzatır. Bu da reentran substrata neden olur. Aksiyon potansiyel ileti hızı azalır. İleti hızının anizotropisi kaybolur. İleti hızı miyokardın tüm bölgelerinde eşit değildir. Longitudinal liflerde 3-5 kat daha hızlıdır. Bu tür bir anizotropi sarkoplazm rezistivitesi ve komşu hücreler arasındaki gap junction rezistansından kaynaklanır. İletimdeki anizotropinin azalmasının proaritmik etkileri vardır.(şekil 1) İleti hızındaki azalma sadece daha çok ekstraselüler matriks depolanmasına bağlı değil aynı zamanda ileti yolunun daha tortioz oluşu ve myosit hücresinden kaynaklanabilmektedir. Gap junction rezistansında artış olur. İletiyi etkileyebilen hücre membranında önemli değişiklikler olmaz. Gap junction rezistans artışının hücresel nedenleri konneksin yeniden yapılanması ve sayısındaki azalmanın yanısıra hücre içinde biokimyasal değişiklikler olmasıdır. Gap junction rezistansındaki artış hücreler arasında ileti gecikmesi için yeterlidir. Bu da reentran aritmilere neden olur. (51).

şekil 1 Erken ve kronik sol ventrikül hipertrofisinde aritmi mekanizmaları ve intrinsik elektrofizyolojik değişiklikler



Konsantrik hipertrofide β_1 adrenerjik ve muskarinik reseptörler down-regüle olmuştur. Bu iki sistem arasındaki denge değişmemiştir. İleri dönemlerde miyokardial fenotipteki değişmelere bağlı olarak adrenerjik reseptör dansitesi artarken muskarinik reseptörler ve kalp hızı değişkenliği (KHD) azalır (51).

Sonuç olarak mekanik yüklenme sırasında yeni çevresel ihtiyaçlar membran ve sarkomer düzeyinde değişiklikler oluşmasına neden olarak kontraksiyon gücünün azalmasına ve kalbin daha ekonomik çalışmasına neden olur. Membran modifikasyonunun fibrosis ile birlikte zararlı etkileri aritmiye yatkınlığı artırır.

Miyokard iskemisinin önemi

Hipertansif hastalarda miyokard iskemisi oldukça sıktır (35). Koroner arter hastalığı olmayan asemptomatik hipertansif hastalarda bile geçici ST çökmesi veya talyum sintigrafisinde iskemi görülmesinin ventriküler aritmilerle ilişkili olduğu saptanmıştır (36,51). Asemptomatik hipertansif hastalarda koroner iskemi ve SVH varsa ciddi ventriküler aritmilerin sıklığının arttığı bildirilmiştir (37). Walbridge ise talyum testinde saptanan miyokardial iskemisinin hipertrofik hastalarda sonraki mortaliteyi belirlemede prediktif değerinin olmadığını bildirmiştir (38). Hipertrofik kardiyomiyopati genç bir hastada miyokardial iskemi ventriküler aritmileri presipite edip ani ölüme neden olabilir (43).

Sol ventrikül hipertrofisinin kalp yetmezliğine progresyonu ve aritmogenesis ile ilişkisi

Tedavi edilmiş veya edilmemiş hipertansif hastalar kompanse SVH'den dekompanse SVH ve kalp yetmezliğine ilerleyebilir. Bu hastalarda prognoz kavite dilatasyonu olmayan hastalara göre daha kötüdür. Bu geçiş dönemindeki hemodinamik dekompanzasyon kardiyak aritmi ve ani ölüm riskini artırabilir. Sol ventrikül hipertrofisinin yaptığı aritmojenik elektrofizyolojik değişiklikler, fibrosis ve iskemi gibi diğer risk faktörleri ile birlikte aritmi riskini artırır. Ventrikül boyutundaki ve ventriküler içi basınçtaki değişiklikler duvar stresini ve miyokardial iskemiyi artırarak aritmi riskini daha da artırır (mekanoelektriksel feedback). Sonunda özellikle sempatik sistem aktivasyonu ile belirginleşen nöroendokrin aktivasyon, renin-anjiyotensin sistemi ve elektrolit bozuklukları direkt veya indirekt yollarla

aritmiye yatkınlığı artırır. Ventriküler aritmilerin sıklığı ve kompleksliği ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılıdır. Bethge nin yaptığı çalışmada sadece dekompanze sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda ventriküler taşikardiler spontan olarak indüklenebilirken kompanze sol ventrikül hipertrofisinde elektriksel stimülasyonla bile ventriküler aritmiler tetiklenememiştir (40).

Sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesinin kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı bazı çalışmalarda gösterilmişken kardiyak aritmiyi azaltıp azaltmadığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Sol ventrikül kitlesinin azalması ile ventriküler aritmilerin kompleksliği azalmaktadır. Deneysel çalışmalarda SVH nin gerilemesi ile miyokardın normal elektriksel ve yapısal özelliklerini tekrar kazandığı saptanmıştır. Bu faydalı etkilerin bir kısmı miyokardial iskeminin azalmasına bağlıdır.

Sol ventrikül hipertrofisi tanı kriterleri

EKG

SVH'ni saptamada EKG kolay uygulanabilirliği, ucuzluğu nedeniyle avantajlıdır, ancak sensitivitesi düşüktür (tablo 3). Çeşitli yöntemlerle farklı olmakla birlikte sensitivitesi %20-40, spesifitesi %95dir (52). Burada miyokardial hücre boyutlarındaki artışın QRS amplitüdü ve ventriküler aktivasyon zamanını artışı ile karakterize olduğu matematiksel model geçerlidir. Sokolow kriterleri, ($V_1S+V_5R>35$ mm olması) yaş, cinsiyet, ırk ve obeziteden etkilenmektedir (53). Framingham çalışmasında Cornell voltaj kriterinin ($R_{aVL}+S_{V_3}>28$ mm, voltaj süre çarpımı (voltage-duration product) $> 2.440\text{mm.msn}$) en sensitif metot olduğu, yaş ve obezite ile düzeltildiğinde sensitivitesinin arttığı belirlenmiştir (52).

Tablo 3 SVH'de EKG'nin sensitivite ve spesifitesi

Kriterler	Sensivite (%)	Spesifite (%)
Sokalow-Lyon voltaj kriteri	22	100
Cornell Voltage kriteri	42	96
Cornell voltaj-süresi kriteri	51	95
$R_{aVL} >11$ mm	11	100

Ekokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi

Ekokardiyografi kardiyak anatomi ve fonksiyonlarını belirlemede güvenilir ve noninvaziv bir metottur. Ancak teknik faktörler, yorum farklılıkları yapan kişiden kişiye göre sonucun farklı çıkabilmesine (interobserver bias) neden olabilir (54).

Sol ventrikül kas kitlesinin hesaplanması ventrikülün elipsoid geometride olduğu ve uzun aks / kısa aks oranının 2:1 olduğu kabul edilerek yapılmıştır (54,55). Parasternal kısa aks görüntülerinden mitral kapakçık uçlarının hafif altından septum ve posterior duvara dik geçen M-mode kesitinden bu ölçümler yapılır. Sol ventrikül kitlesi, interventriküler septum (İVS), posterior duvar kalınlığı (PDK) ve sol ventrikül diyastolik çapının (SVDÇ) ölçülmesi ile hesaplanır. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti (American Society of Echocardiography, ASE) ve Penn Devereux formülünü modifiye etmişlerdir (54,55).

$$\text{Penn formülü} \quad \text{SVK} = 1.04[(\text{İVS} + \text{SVDÇ} + \text{PDK})^3 - (\text{SVDÇ})^3] - 13.6$$

$$\text{ASE formülü} \quad \text{SVK} = 0.8[1.04(\text{İVS} + \text{PDK} + \text{SVDÇ})^3 - (\text{SVDÇ})^3] + 0.6$$

SVK: Sol ventrikül kitlesi

Sol ventrikül kas kitlesi vücut yüzeyine bölünerek sol ventrikül kas kitle indeksi (SVKKi) hesaplanır. Sol ventrikül kitlesinin hesaplanması hipertansif hastalarda kardiyak olayların önemli bir prediktörü ise de sol ventrikül geometri ve hipertrofi paterninin belirlenmesi hipertansif hipertrofinin patofizyolojisinin belirlenmesine katkıda bulunur. Bu amaçla relatif duvar kalınlığı (RDK) da ölçülebilir (54).

$$\text{RDK} = 2 \text{ PDK} / \text{SVDÇ}$$

(PDK: sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, SVDÇ: sol ventrikül diastol sonu çapı)

Sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyonu, obezitesi olmayan sağlıklı insanlardaki 95 persantilin üzerindeki sol ventrikül kitlesinin artışı olarak tanımlanır. Framingham çalışmasında erkeklerde ekokardiyografik hipertrofi kriteri; SVK: 259 gr, SVKKi: 131 gr/m² iken, kadınlarda ise bu değerler 166 gr ve 102 gr/m² olarak bildirilmiştir. Devereux 1994' te üst sınırı sırayla 134-110 gr/m² olarak bildirmiştir (54). Biz de çalışmamızda bu değerleri kullandık.

Normal veya kompanse ventrikülde RDK artışı (>0.45) SKB'nın artması ile direkt ilişkilidir ve anormal olarak kabul edilir.

Relatif duvar kalınlığı ve SVKKi hesaplanarak hipertansif hastalarda sol ventrikül geometrisi 4 tipte bulunabilir: Sol ventrikül hipertrofisi, konsantrik ve ekzantrik olmak üzere 2'ye ayrılır. Sol ventrikül duvar kalınlaşması ön planda ise konsantrik hipertrofi, kavite artışı primer anomali ise ekzantrik hipertrofi vardır. İlki basınç yüklenmesi, ikincisi ise volüm yüklenmesi durumunda bulunur. Sol ventrikül kitlesi normal grupta olanlar, normal geometri veya konsantrik remodelling grubunda olabilirler.

	<u>SVK</u>	<u>RDK</u>
Normal	N	N
Konsantrik remodelling	N	↑
Ekzantrik hipertrofi	↑	N
Konsantrik hipertrofi	↑	↑

Asimetrik septal hipertrofi, orantısız olarak septumun hipertrofisidir. Septum/posterior duvar oranı >1.3'dür. Hipertansif hastaların % 6-18'de asimetrik septal hipertrofi saptanmıştır.

Sol ventrikül hipertrofisinde aritmi riskinin noninvaziv göstergeleri ve bunların prognostik önemi

Holter EKG monitorizasyonu

Sol ventrikül hipertrofisi olanlarda ambulator holter analizinde ventriküler aritmilerin prognostik önemi tam olarak bilinmemektedir. Bunun en önemli nedeni aritmilerin hastalığın ciddiyetinin bir göstergesi ile ani ölüm mekanizmasındaki spesifik rolleri arasındaki ayrımın yapılmasındaki güçlükten kaynaklanmaktadır. Basit veya kompleks aritmilerle hipertansif SVH'nin uzun dönemdeki prognozu arasındaki ilişki SVH ile aritmi ve mortalite arasındaki kanıtlardan indirekt olarak saptanmıştır. Bu konudaki doğrudan ilişki Bikkina ve ark. tarafından yapılan çokdeğişkenli analizde, EKO-SVH hastalarında 5 yıllık takipte sık ve kompleks

ventriküler ektopinin mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğunun saptanması ile gösterilmiştir (35). Galinier'in yaptığı prospektif çalışmada hipertansif hastalarda holterde saptanan nonsustained ventriküler taşikardilerin ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (56). Zehender ve ark. ambulator holterde ventriküler kuple veya taşikardinin hipertansif hastalarda bağımsız prognostik öneminin olduğunu bildirmiştir (36). Bu sonuçların tersine Walbridge, 5 yıllık takipte EKG-SVH olanlarda holterde saptanan ventriküler ektopilerin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olmadığını saptamıştır (38). Framingham çalışmasında da ventriküler ektopi ile artmış ani ölüm riski arasında ilişki olduğu fakat fakat bunun başka faktörlerden etkilendiğini saptanmıştır(34). Sonuç olarak hipertansif hastalarda asemptomatik nonsustained ventriküler aritmilerin prognostik önemi ve özellikle de ani ölüm ile ilişkisi tartışmalıdır. Farklı hasta popülasyonlarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sol ventrikül hipertrofinin derecesi ve diğer faktörlerin etkisi belirlenmelidir.

Bu çalışmaların en önemli sınırlılıkları olgu sayısının az olması ve genellikle çokdeğişkenli analizlerin yapılmamasıdır. Yakın zamanda yapılan çokdeğişkenli analiz sonucunda nonsustained taşikardilerin bilinç kaybının da olduğu semptomatik hastalarda prognostik öneminin olduğu gösterilmiş, asemptomatik hastalarda böyle bir ilişki saptanmamıştır (57). Burada nonsustained ventriküler taşikardinin bir tetikleyici olduğu, devam edegelen malign aritiminin aritmojenik substratının varlığında prediktif değerinin olabileceği iddia edilmiştir (57).

Programlanmış ventriküler elektriksel sitümülayon (PVS)

Hipertansif SVH ile ventriküler aritmilerin tetiklenebilirliği arasında sabit bir ilişki yoktur. Bazı çalışmalarda sıklıkla indüklenebilme bildirilmişken diğer çalışmalarda böyle bir ilişki saptanmamıştır (57). Tetiklenen aritmiler nonspesifik, nonsustained ve ikiden fazla ekstrasitümülüs ile tetiklenmektedir. Bu grup hastalarda risk belirlemede faydalı değildir.

QTc DISPERSİYONU

QT interval süresinin EKG deki derivasyonlar arasındaki farklılığı QT dispersiyonu (QTd) olarak adlandırılır. Maksimum QT süresinden minimum QT süresinin çıkartılması ile OTd hesaplanabilir.

QT intervali ventriküler repolarizasyon süresinin geleneksel elektrokardiyografik parametresidir. QT süresinin uzaması çeşitli klinik durumlarda malign ventriküler aritmi ve ani ölüm için bir risk artışının göstergesidir. QT intervalinin farklı derivasyonlarda değişkenlik gösterdiği saptanmıştır(58). Elektrokardiyografik derivasyonlar arasındaki bu farklılığın repolarizasyonun bölgesel farklılıklarını yansıtabileceği düşünülmüştür. QT dispersiyonu, miyokardın repolarizasyonda homojenliğinin bozulmasının ve aritmiye yatkınlığın noninvaziv bir göstergesidir (20). Hipertrofik hastalarda miyokardta bölgeler arasındaki aksiyon potansiyel süresinin farklılığı azalmaktadır. Aksiyon potansiyel süresinin lokal heterojenitesinde bir farklılık yoktur. Fibrosis ve iskemi zemininde ileti gecikmesi olan lokal alanlar oluşarak QT dispersiyonu artabilir (59). Repolarizasyondaki homojenliğin bozulmasının malign ventriküler aritmiler için bir substrat olabileceği bilgisine dayanarak QT intervalindeki varyasyonların aritmojenite için bir gösterge olabileceği düşünülmüştür. Derivasyonlar arasındaki farklılığın en önemli nedeni T dalgasının sonundaki değişikliklerdir.

Normal bireylerde QTd 30-60 ms arasında bulunmuştur. Ventriküler aritmiler için yüksek riskli hastalarda QT dispersiyonunun arttığı saptanmıştır. Fakat malign aritmiler için yüksek risk taşıyan ve taşımayan gruplar arasında QTd farkı azdır. Ayrıca çeşitli çalışmalarda QT dispersiyonunun patolojik ve normal sınırları arasında farklılıklar vardır.

QT dispersiyon ölçümlerinin metodolojisi:

QT dispersiyonunu güvenilir bir şekilde ölçmedeki zorluklar uzun yıllardır yaşanmaktadır. T dalgasının bitişinin tespitindeki zorluklar ve işlemin manuel olarak yapılması ölçen kişiye göre ölçümün farklı olabilmesi sorununu getirir de genel olarak bunun çok önemli teknik bir hataya neden olmayacağı kabul edilmektedir. Elektriksel sistol sırasında oluşturulan başlangıçtaki veya terminal potansiyellere dikey olan derivasyonlarda QT intervali kısadır. Bu derivasyonlarda, hem QRS kompleksinin başlangıcı hem de T dalgasının sonu izoelektrik olur ve QT intervali elektriksel sistolu tam olarak yansıtmaz. İkinci sorun ise U dalgası potansiyelinin T dalgasının terminal kısmından tam olarak ayırt edilememesi veya çentikli T dalgasının yanlışlıkla U dalgası olarak kabul edilmesi veya T ve U dalgalarının birleşmeleridir. Bu durumlarda T dalgasının sonunu belirlemek güçtür.

T dalgasının düzleşip negatifleştiği ve belirgin U dalgasının olduğu durumlarda karışıklıklar olabilir. Bu durum sıklıkla hipokalemiye olur, torsades de pointes taşikardilerine zemin hazırlar ve yanlışlıkla uzamış QT intervali olarak değerlendirilir.

Normal bireylerde yapılan çeşitli çalışmalarda QT dispersiyonunda gözlemcilerin ve olguların değişkenliği %25 ve %35 bulunmuştur, bu bulgular testin tekrarlanabilirliğini göstermektedir. Aksiyon potansiyelinin direkt olarak ölçüldüğü endokardial monofazik aksiyon potansiyel haritalanmasında, QT dispersiyonu ile epikardial monofazik aksiyon potansiyel süreleri arasında açık bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Çeşitli hastalıklarda QT dispersiyonunun arttığı saptanmıştır (KKY, Miyokart enfarktüsü sonrası, uzun QT sendromu, Hipertrofik kardiyomyopati çeşitli antiaritmik ilaçların etkisi gibi) Hipertrofik KMP'li hastalarda QTd nun artması ile ciddi ventriküler aritmiler ve ani ölüm arasında ilişki olduğu saptanmıştır(60).

Atlet kalbinde gelişen sol ventrikül hipertrofinde, QT dispersiyonunun hipertansif hastalardan daha düşük olduğu (42ms-51ms) ve düzenli ekzersiz ile kalpte homojen repolarizasyon geliştiği ve bu nedenle ani ölüm riskinin daha az olabileceği bildirilmiştir (60,61). Clarkson ve ark. QTd ile sistolik kan basıncı ve sol ventrikül kitlesi arasında direkt ilişki saptamışlar, hipertansif hastalarda ani ölüm riskini belirlemede QTd potansiyel kullanımının önemini belirtmişlerdir.

Hipertansiyon ve QTd

Yapılan çalışmalarda hipertansif SVH'li hastalarda QT dispersiyonun arttığı ve hipertrofinin derecesi ile QT dispersiyonun büyüklüğü arasında linear bir ilişkinin olduğu saptanmıştır (63,64,65). Galinier'in çalışmasında tekdeğişkenli analizde 80 milisaniyenin üzerindeki QT dispersiyonun, global kardiyak ve ani ölümle ilişkisi saptanırken çokdeğişkenli analizde böyle bir ilişki bulunmamıştır (57). Bazı çalışmalarda hipertrofik hastalarda QT dispersiyonu ile sol ventrikül disfonksiyonu aritmi ve ölüm riski arasında bir ilişki kurulamamıştır(21,63).

Periömaki, QT interval değişkenliği ile SVKKi arasında ilişkinin olduğunu bildirmiştir(64). Hipertrofik hastalarda kalp hızındaki değişmelere QT intervalinin adaptif yanıtı değişmiştir. Kalp hızındaki azalmaya yanıt olarak QT intervalindeki artış, daha fazla ve daha çabuk olmaktadır (20). Erken afterdepolarizasyon kısa-

uzun-kısa interval zemininde sempatik aktivasyon zemininde oluşmaktadır. QT intervalinde kalp hızında bağlı bu değişimler erken afterdepolarizasyon oluşumuna benzer bir mekanizma ile ani kardiyak arrest oluşumunu presipite edebilir. Hipertansif SVH li hastalarda QT dispersiyonundaki artışın ventriküler aritmi riskini artırıp artırmadığı tartışmalıdır.

GEÇ POTANSİYELLER (Late-potentials)

Ventriküler geç potansiyeller (GP) normal ventrikül depolarizasyonundan sonra da olabilen ve ST segmentinin içinde, milianeye süren mikrovolt düzeyinde düşük amplitüdü, yüksek frekanslı sinyallerdir (20,66). İlk kez 1875 yılında kullanılan sinyal ortalama tekniğinden sonraki yıllarda tıpta çeşitli amaçlar için faydalanılmıştır. 1981 yılından itibaren araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan GP analizi 1991 yılında kardiyoloji cemiyetleri (European Heart Society, American Heart Association, American College of Cardiology) tarafından standardize edilmiştir (67).

Holter izleminde ventriküler aritmisi olmadığı halde spontan ventriküler taşikardi ve ani ölüm gelişen olguların yüksek oranda saptanması bunları saptayabilecek yeni tekniklerin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. İleri tekniklerle dikkatli bir şekilde filtre edilmiş EKG kayıtlarında saptanan geç potansiyeller (GP) ani ölüm riski olan hastaları saptama oranını artırmıştır.

Konvansiyonel yüzey EKG de sinyallerin düşük amplitüdü olması ve gürültü (noise) nedeni ile kaydedilemezler, ancak yüksek rezolusyonlu elektrokardiyografi veya sinyal ortalama EKG (SOEKG) ile gözlenebilirler (66). Normal olgularda GP lerin insidansı %0-7 olarak bildirilmiştir. Kardiyak hastalıklarda (koroner arter hastalığı, dilate kardiyomyopati) % 10-50 arasında bulunmuştur (68).

Geç potansiyellerin patofizyolojik temelleri

İskemik kalp hastalıklarında gelişen ventriküler aritmilerde reentran mekanizmalar rol oynamaktadır. Sinüs ritminde iken enfarktlı alana komşu bölgelerde anormal ventriküler ileti gözlenmiştir. Bunların ventriküler taşikardi gelişmesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Eksitasyon yolu uzadığı ve ileti hızı azaldığı için miyokardial aktivasyon uzamıştır. Yapısal özellikler, zedelenmiş

miyokard dokusu (Miyokard enfarktüsü sonrası) aktivasyon gecikmesi ve iletimin yavaşlamasının önemli bir nedenidir. Bu bölgeler re-entry oluşması için elverişlidir. Miyokard enfarktüsü sonrası subepikardial, subendokardial veya intramural bölgelerde canlı miyokard dokusu olabilir. Fibrosis adaları bariyer oluşturarak liflerin paralel dizilişinin bozulmasına ve eksitasyon yolunun uzamasına neden olur. Miyokard dokusunda gelişen heterojen yapı, liflerin fibroz doku ile ayrılmış olması elektriki impulsun katetmesi gereken mesafeyi artırmakta, iletim hızını yavaşlatmakta, fibroz doku ile ayrılmış doku adacıklarının aktive olabilmesi için gerekli zaman aralığını artırmaktadır. Araya giren fibröz doku tabakası ve kas bantlarının küçük boyutu olması nedeni bu bantların endokardial yüzeyinden gelen sinyallerden elde edilen ekstraselüler kayıtlar genellikle düşük amplitüdüdür. Elektriki fragmantasyon saptanan bölgeler ile iletim defekti oluşturan miyokard bölgeleri farklıdır. İletim defektleri his-purkinje sistemi zedelendiğinde ortaya çıkmaktadır. Elektriki aktivite zedelenmiş his-purkinje sisteminden miyokard içine daha düşük bir hızla gitmektedir. Bu her ileti defektinin tipine özgün olarak yüzey EKG'ye QRS kompleksinin genişlemesi olarak yansımaktadır. Ventriküler iletim defektleri geç potansiyellerin saptanması ile interferens göstermektedir, GP'i taklid eden SOEKG kayıtlarının alınmasına neden olmaktadır.

Vücut yüzeyinde kaydedilen geç potansiyeller, miyokardın gecikmiş aktivasyon bölgesinden kaynaklanır. Yavaş ileti ve tek taraflı bloğa neden olan morfolojik yapı buna neden olur. Direkt elektrofizyolojik çalışma ile veya geç potansiyeller ile fragmente lokal elektrogram bulguları re-entry için substrat varlığını gösterir. Geç potansiyeller reentran eksitasyon için sabit bir substrat oluşturursa da otonomik sinir sistemi, iskemi, gibi tetikleyen diğer mekanizmalar da aritmi oluşumu için önemlidir.

Teknik:

Elektrotlar

Bakır veya bakırklorid elektrodlar düşük potansiyele sahip oldukları için kullanılır. Hastanın cildi, impedansı ve parazitleri (noise) azaltmak için alkol ile silinmeli ve temizlenmeli düzgün bir yüzey haline getirilmelidir. İmpedansın 1000 Ohm 'dan az olması önerilmektedir.

Zaman analizi (Time Domain)

Sinyal ortalamalarının bir bütün olarak alınması ve çok sayıda QRS kompleksinin filtrelenmesi esasına dayanır. Filtrelemeden sonra filtrelenmiş QRS süresi gibi zamanlama ile ilgili bilgiler elde edilir. Filtrelenmiş X,Y,Z elektrodundan vektör kuvvetinin analizinin sonuçları filtrelenmiş QRS kompleksini oluşturur. Bipolar X,Y Z sistemi zaman analizi için standart olarak kullanılır. X elektrodu, 4. İnterkostal aralıkta orta aksiller bölgede, Y elektrodu, manibriumun üstünde ve sol iliak bölgede, Z ise 4. İnterkostal bölgede ve sırtta, vertebral kolonun soluna konulur. Pozitif elektrotlar, sol, inferior ve anterior olanlardır. Yüksek rezolüsyonlu EKG nin sonuçları elektrot ile ilişkilidir.

Frekans analizi (Frequency Domain)

Frekans analizi için Frank derivasyonlar ve doğrulanmış ortogonal derivasyonlar kullanılır.

Güçlendirme:

Elektrokardiyografik sinyaller düşük gürültü (noise) ile kaydedilmelidir. EKG sinyallerini güçlendirmek için düşük parazitli güçlendiriciler kullanılır. En küçük geçiş bandı 0.5-250Hz voltaj kalibrasyonu, \pm %2 doğruluğunda gelen sinyaller \pm 2.5 mV 'tan az olmamalıdır. Örnek veriler 1000 Hz'den az olmamalı ve A/D akım değişimi en az 12 bit keskinliğinde olmalıdır.

Sinyal ortalama

Sinyal ortalama tekniğinde öncelikle bir ORS şablonu oluşturulur. Yeni oluşturulan vurular ortalamadan önce şablon üzerine yerleştirilir. Eğer yerleştirme tam değilse yüksek frekanslı sinyaller güçlendirilir. Bu dizilmeyi kolaylaştıran kompüter algoritması, ektopik atımları veya parazitleri dışlayabilmelidir. Tüm elektrotlardaki sinyal ortalaması real time olarak hesaplanmalıdır.

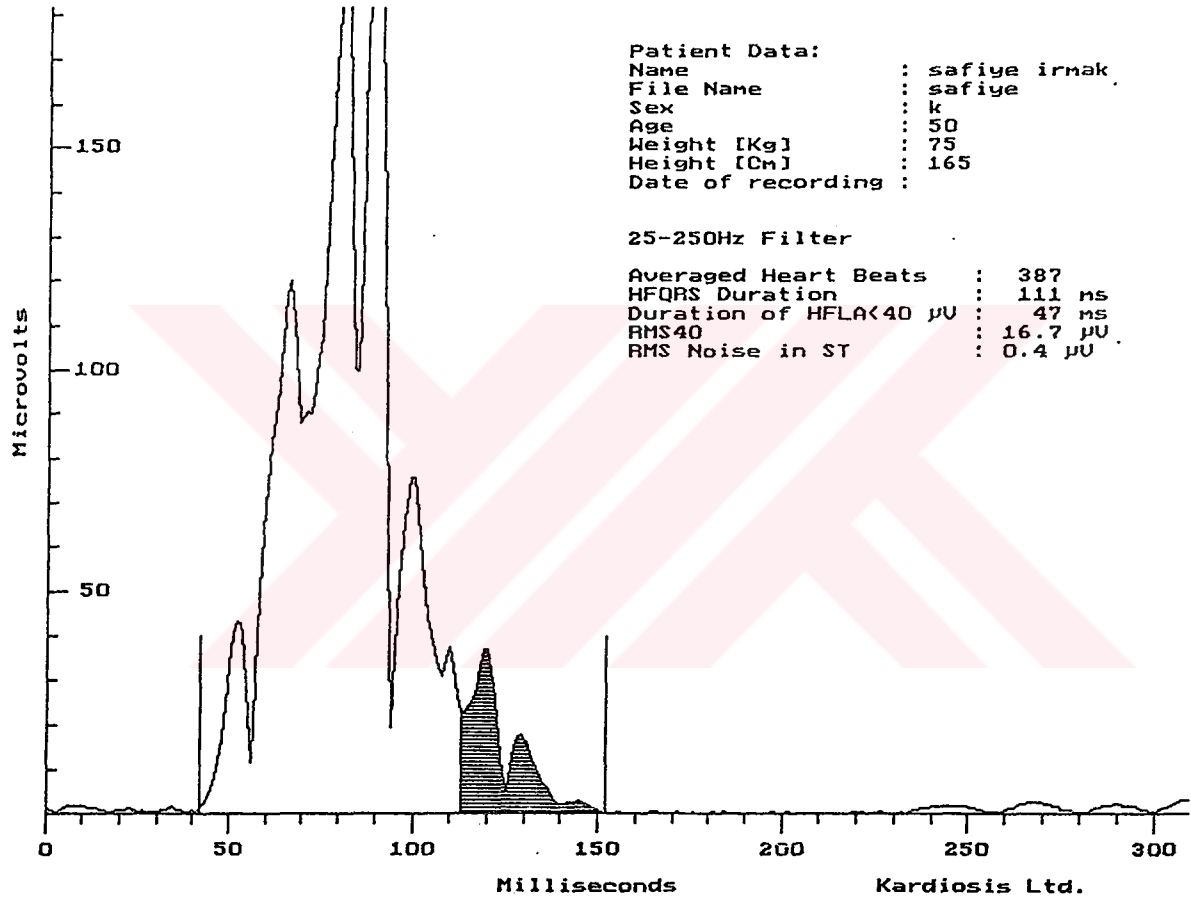
Sinyal ortalamanın amacı, yüzey EKG sine kontamine olan gürültü düzeyini azaltmak ve QRS kompleksinin sonundaki düşük amplitüdü sinyalleri tespit etmektir. Yüksek rezolüsyonlu EKG de gürültünün giderilmesi önemlidir. Gürültünün en önemli nedeni 5-25 μ v amplitüde olan iskelet kası aktivitesidir. Frekansı, yüksek frekanslı kardiyak potansiyellere benzediği için, kas gürültüsü filtreleme yöntemi ile giderilemez, QRS komplekslerinin tekrarlanan dalgaboylarının kuvvetlendirilmesi olan sinyal ortalaması ile giderilebilir. Gürültü, ortalama siklus sayısından, çalışmanın başlangıcındaki gürültü düzeyinden ve

kullanılan filtreden etkilenir. Cildin iyi bir şekilde hazırlanması, hastanın relakse olması gürültüyü azaltmak için önemlidir. Genellikle 25 veya 40 Hz lik filtreler kullanılır.

Parazit ortalaması

Sinyal üzerinde 40 msn intervalde ST veya TP segmenti üzerinde dört kutuplu Butterworth filtresi ile ölçülür. 25,40,80 Hz filtreler kullanılır.

Şekil 2 Filtrelenmiş (QRS) süresi (Geç potansiyeller)



Verilerin analizi:

Verilerin analizi için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. En sık kullanılan ve en standartize edileni zaman analizi yöntemidir. Filtrelenmiş elektrotların vektör kuvvetinin analizine dayanır. Filtrelenmiş QRS kompleksi standarttır. Filtrelenmiş QRS kompleksinin sonu, gürültü örneğinin standart sapmasının 3 katını geçen ortalama voltajda 5 msn segmentin ortası olarak tanımlanmıştır. Filtrelenmiş QRS segmentinin başlangıcı ve sonu vizüel olarak belirlenmeli ve sistem otomatik olarak

belirlenmiş noktaları manuel olarak düzeltilmesine olanak sağlamalıdır. QRS segmentini takiben ventriküler geç potansiyeller denilen küçük elektriksel impulslar tespit edilir. Bunlar EKG içinde sıklıkla vardır. Fakat iskelet kas aktivitesi ile veya standart EKG yi çekerken çıkan gürültyle baskılanabilir. Analizde 3 parametre belirlenir.

- 1- Filtrelenmiş QRS süresi(filtre edilmiş QRS vektör gücü kompleks süresi) (HFQRS)
- 2- Filtrelenmiş QRS kompleksinde 40 μv un altında kalan alanın süresi (HFLAs)
- 3- Filtrelenmiş QRS kompleksinin son 40 milisaniyesinin karekök voltajı (RMS40)

Filtrelenmiş QRS süresi standart EKG de elde edilen QRS kompleksinden daha uzundur. 120 msn den uzun olması durumunda GP varlığından söz edilir.

Filtrelenmiş QRS'in son 40 milisaniyesinin voltaj ortalamasının toplamının karekökü $<18 \mu\text{v}$ ve 40 μv 'un altındaki filtre edilmiş terminal QRS süresi 38 msn den büyük olması pozitif kriterler olarak kabul edilir (68).

Testlerin patofizyolojik süreç ile ne kadar ilişkili olduğu, onların tekrarlanabilir olup olmadıklarına bağlıdır. Sinyal ortalamalı EKG nin parametrelerindeki değişiklik zaman analizi yöntemine kıyasla spektral analizlerde daha çoktur. Geç potansiyellerin tekrarlanabilirliğinin düşük olduğu bildirilmiştir (69).

Özellikle Koroner arter hastalığı ve akut miyokard enfarktüsü (MI) sonrası GP varlığı ventriküler taşiaritmi ve ani ölüm ile ilişkilidir. Geç potansiyellerin sadece MI sonrası değil kardiyomyopati ve diğer hastalıklarda da ciddi aritmik olaylar ve ani ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Negatif prediktif değeri yüksek, pozitif prediktif değeri düşük, sensitivite ve spesifitesinin değişken bulunmuştur. Koroner arter hastalarında GP'lerin sonuçları programlı ventriküler stimülasyon ile paralel bulunmuş, Aritmi için riskli hastaları belirlemede PVS öncesi tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir. Geç potansiyeller, kalp hızı değişkenliği, sol ventrikül fonksiyonları gibi diğer testler ile kombine edildiğinde değeri artmaktadır (70).

Sistemik Hipertansiyon ve Geç Potansiyeller

Çalışmalarda hipertansiyondaki GP prevalansı %2-%27 arasında bildirilmiştir (68). Hipertansif hastalarda GP lerin sıklığının arttığı ve bunun kompleks ventriküler aritmilerle ilişkili olduğu gösterilmişse de SVH nin derecesi ile korele değildir. Sol ventrikül hipertrofi hastalarda özellikle ekzantrik hipertrofi GP ler daha sık bulunmuştur. Galinier'in GP olan hastalarda ejeksiyon fraksiyonunu (EF) olmayanlara göre daha düşük bulmuştur (71). Bu çalışmada ventriküler aritmilerin şiddeti ile GP korelasyonu yalnız ekzantrik hipertrofi hastalarda saptanmıştır.

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ (KHD)

Kalp hızı değişkenliği, otonomik sinir sisteminin önemli rol oynadığı kalp hızındaki değişimlerin kontrolünden sorumlu fizyolojik mekanizmaların çalışması ile ilgili bir metottur, nörohumoral durumdaki değişiklikleri yansıtmaktadır. Kalp atım hızındaki değişiklikler solunum, kan basıncı, vazomotor tonus, vücut ısısı ve yüksek kortikal sinir sistemi ile kompleks şekilde ayarlanmaktadır. Efferent kalp hızı kontrolü otonomik sinir sistemi aracılığı ile olmaktadır. Sempatik sinir sistemi üst servikal ganglionlar ve stellat ganglion yolu ile kalp atım hızını artırmaktadır. Parasempatik sistem ise vagus ve reküren laringeal sinir yolu ile kalp hızını azaltmaktadır. Yaş, pozisyon, aktivite, ruhsal durum bu antagonist sistemler arasındaki ilişkiyi etkilemektedir. Yaş ilerledikçe, ayakta, uyanık ve sakin iken kalp atım hızı değişkenliği azalmaktadır.

Otonomik sinir sisteminin kalp hızı üzerine etkisini, kalp hızındaki spontan değişiklikleri ve uyarılar sonrası refleks değişiklikleri saptamak için son yıllarda zaman ve frekans ölçümleri kullanılmaya başlanmıştır. Tüm tekniklerde düzgün kalp hızı kayıtları elde edilerek iyi kaydedilmiş QRS kompleksleri ile oluşturulan bir sistem kullanılmaktadır. Ektopik atımlar ve parazitler sonuçları etkilediği için çeşitli filtreler ve teknikler ile elimine edilmektedir (72,73,74)

Kısa dönem (SOEKG) kalp hızı değişkenliği analizinin temeli 5 dakikalık kayıtlarda RR aralığının spektral içeriğinin hesaplanmasına dayanır. Bu amaçla RR aralıklarının takogramının bulunması gereklidir.(75) Kaydedilen her R dalgası için kendisi ile kendisinden önceki R dalgası arasındaki mesafe milisaniye olarak hesaplanır. Yatay eksene gelme sırasıyla R dalga numarası, dikey eksene RR

aralığı konularak çizilen grafiğe RR takogramı denmektedir. Yatay eksen zamanı göstermektedir. R dalgaların geldiği zamanları değil, R dalgası sıra numaralarını göstermektedir. Eğer yatay eksen zaman olarak çizilmek istenirse R dalgalarının gelme zamanı yatay eksende işaretlenerek her R dalgası için hesaplanan RR aralığı, dikey eksende seçilerek yeni grafik elde edilebilir. R dalgası eşit aralıkla gelmediği için bu grafikte işaretlenen noktalar eşit aralıklarla dağılmamış olur.

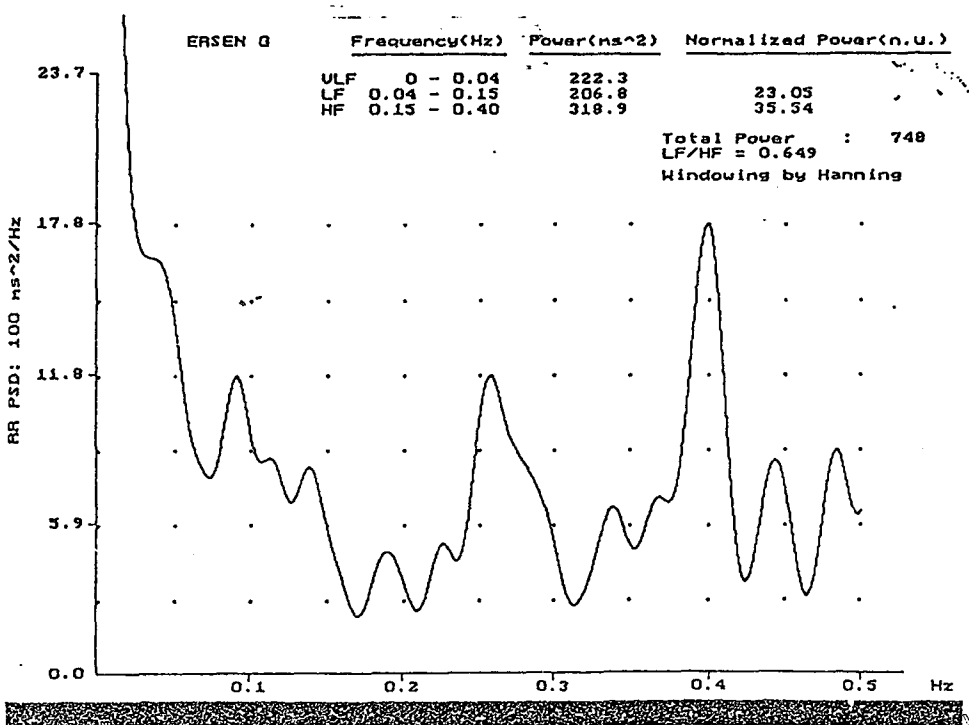
Fast-Fourier transformu gibi spektrum bulma yöntemleri ile eşit zaman aralıklarıyla ölçülmüş değerler grafikte uygulanabilmektedir. Belirlenen zaman noktalarında RR noktalarının ne olduğu hesaplanır. İlk R dalgasının geldiği andan itibaren 0.5 sn. aralıklarla işaretlenmiş zaman eksenini, dikey eksen ise bu zaman noktalarına karşılık gelen RR aralıkları olmak üzere çizilen grafiğe enterpole edilmiş RR takogramı denmektedir. Buradan zaman ve frekans parametreleri hesaplanır.

Frekans analizi

Bu teknikle kalp hızı değişimi osilasyonlar veya sinüs dalgası şeklinde incelenmektedir. RR aralıklarının güç spektrumunun bulunması için iki yöntem kullanılmaktadır.

1. Otoregresif modelleme
2. Fast-Fourier dönüşümü yolu ile güç spektrumunun oluşturulmasıdır.

Şekil 3 Fast Fourier meotlarından Blackman-Tukey grafiği



Otoregresif modelleme metot ile RR takogramına, Fourier bazlı metotlar ise enterpole edilmiş RR takogramına uygulanmaktadır.

Fast Forier metotlarından frekans analizi için periodogram ve Blackman Tukey algoritması kullanılmıştır. Bizim de kullandığımız bu metotta yatay eksen Hz olarak frekans, dikey eksen ise milisaniye²/Hz olarak güç spektrumunun değerini vermektedir.

Güç spektrumunda 0.1 Hz ile 0.3 Hz civarında iki tepe vardır. 0.1Hz civarındaki tepenin daha çok sempatik sinir sistemi ile çalışan nabız-tansiyon geri besleme sisteminin salınımları nedeni ile RR aralıklarında oluşan değişimleri temsil ettiği, 0.3 Hz civarındaki tepenin ise parasempatik sinir sistemi aracılığı ile çalışan nabız-solunum geri besleme sisteminin salınımları dolayısıyla RR aralıklarında oluşan değişimleri temsil ettiği düşünülmektedir.

Frekans komponentlerinin incelenmesinde her komponent kantifiye edilmekte, güç yoğunluğu frekans fonksiyonu olarak belirtilmektedir. Eğer kalp hızı değişkenliği tamamen randomize ise kesin pik değişimler olmasına rağmen güç yoğunluğu fonksiyonu tüm frekanslara eşit amplitüde sahip olacaktır. 3 ana frekans değişimi saptanmıştır.

1-Çok düşük frekans komponenti (VLF) (0- 0.04 Hz)

2-Düşük frekans komponenti (LF) (0.04-0.15 Hz)

Vazomotor tonusta değişiklikleri yansıtmaktadır, β -adrenerjik, parasempatik, renin- anjiotensin sisteminin etkisi ile oluşmaktadır.

Yüksek frekans komponenti (HF) 0.15-0.40 Hz

Parasempatik ve solunum frekansına bağlı olarak değişimleri yansıtmaktadır.

LF/HF : Fourier dönüşümü bazlı spektrum enterpole edilmiş RR takogramından hesaplanmaktadır. Değişik algoritmalarla gerçekleştirilebilir. Sistemimizde Periyodogram ve Blackman- Tukey algoritmaları kullanılmıştır. Periodogramda bulunan güç spektrumum inişli-çıkışlı grafik olmakta ve spektrumda var olan ana tepeler çok açıkça belirlenememektedir. Ancak bu yöntem ile bulunan alanlar doğruya daha yakın olmaktadır. Blackman–Tukey algoritması ile bulunan güç spektrumu daha düzgün olmakta ve ana tepeler daha belirginleşmektedir.

0.1 Hz den düşük kalp hızı değişimden β -adrenerjik, parasempatik, renin-angiotensin sisteminin etkisi sorumlu iken yüksek frekans değişiminden parasempatik sinir sistemi sorumludur. Düşük frekans-yüksek frekans değişim oranı sempatovagal denge indeksi olarak önerilmektedir (73,74).

Son zamanlarda ULF (Ultra Low Frequency)komponenti daha duyarlı bir parametre olarak önerilmektedir. Ancak teknik yetersizlikten dolayı bu parametre çalışmamıştır.

Zaman analizi

Kalp hızı ortalaması otonom fonksiyonun güvenilir bir belirleyicisi değildir. Bunun nedeni otonom sinir sisteminden gelen uyarıların zamanla değişim göstermesidir. Ancak kalp hızının atımdan atıma değişmesinden önemli bilgiler elde edilememektedir. Zaman parametreleri kalp hızındaki atımdan atıma olan değişikliklerin kantitatif değerlendirilmesidir.

Zaman parametreleri kısa dönem kayıtları ve uzun dönem holter kayıtlarından elde edilmektedir. SDNN, SDNN50, SDANN uzun dönem kalp hızı değişimi parametreleridir.

SDNN : (Mean of standart deviation of all filtered RR intervals) Tüm filtre edilmiş RR aralıklarının farklarının standart sapmasının ortalamasıdır.

SDANN: (standart deviation of all filtered RR intervals) Tüm filtre edilmiş RR intervallerinin ortalamalarının standart sapmasıdır.

RMSSD: (Root mean square of the difference between the coupling intervals of adjacent RR intervals) Ardışık RR intervallerinin farklarının karelerinin toplamının ortalamasının karekökü

PNN50 : (The percentage of adjacent RR intervals that varied by more than 50ms) Tüm analiz süresince ardışık RR intervallerinin farkının 50 msn den daha uzun olanlarının yüzdesi

Zaman parametresi olarak PNN50 ve RMSSD ise SOEKG de elde edilen kayıtlarda kısa dönem kalp hızı değişimini yansıtmaktadır. Yüksek frekans parametresidir. Vagal tonustaki değişikliklerden ve özellikle solunumdan etkilenmektedir. Tüm parametreler kalbin otonom sinir sisteminden gelen uyarılara yanıt kapasitesini yansıtmaktadır.

Kalp hızı gün içinde değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik kalbin nöral aktivitesindeki değişiklik ile ilişkilidir. Kalp hızı değişkenliği kalbin otonom

fonksiyonlarının değerlendirilmesinde noninvaziv bir metot olarak kullanılmaktadır. Frekans analizleri kalbin sempatik ve parasempatik etkilerinin ayırt edilmesinde kullanılmaktadır. Yüksek frekans komponenti vagal aktivite ile düzenlenir. Düşük frekans komponenti tartışmalıdır. Hem sempatik hem de vagal aktiviteyi yansıttığı ileri sürülmektedir. Düşük frekans/yüksek frekans oranının sempatovagal dengenin bir indeksi olduğu, LF/HF oranının artması ile bu dengenin sempatik aktivite lehine geliştiği bildirilmiştir. Zaman analizleri frekans analizleri ile korale olduğu düşünülmektedir. Zaman analizindeki RMSSD ve PNN 50 yüksek frekans ile, SDNN ve SDANN ise toplam güç (total power) ve ULF ile ilişkilidir. Kalp hızı değişkenliğindeki azalmanın otonomik disfonksiyonu yansıttığı ve kardiyak elektriksel dengesizlik ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Miyokard enfarktüsü sonrası RR aralığındaki azalmanın kardiyovasküler morbite ve ani ölüm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (122)

KHD'nin klinik olarak etkinliği gösterilmiş olan iki durum vardır: akut miyokard enfarktüsü sonrası ani kardiyak ölüm ve aritmik olay riskini belirlemek Diabetik nöropatinin erken tanısı ve değerlendirilmesi. Metodolojisi ile ilgili standartlar 1997'de ESS/NASPE toplantısından sonra belirlenmiştir (77)

Kalp yetmezliğinde sempatik tonüsteki artış, malign ventriküler aritmi ve ani ölüm riskini 5 kat artırmaktadır (117). Sadece kalp yetmezlikli hastalarda değil hipertansif SVH olan hastalarda da sempatik tonüs artışı ve parasempatik tonüsteki azalmaya bağlı olarak KHD azalabilmektedir. Ancak bunun pozitif prediktif değeri henüz ortaya konmamıştır.

Kalp hızı değişkenliği hipertansif SVH li hastalarda da incelenmiştir. Mandawat hem hipertansif hem de aort darlığına bağlı SVH'de KHD'nin azaldığını saptanmıştır. (54). Periomaki hipertansif hastalarda kalp hızı değişkenliğinin sol ventrikül kitle indeksi (SVKKİ) ile ilişkili olmadığını ancak kan basıncı düzeyi ile negatif korale olduğunu iddia etmiştir (64). Çalışmalar arasındaki bu farklılık SVH nin derecelerinin farklı olması ile açıklanmıştır. Son çalışmada SVKİ 157 g/m² iken Mandawat'ın çalışmasında ortalama 204 gr/m² olarak bildirilmiştir. Sonuçta sadece ciddi SVH bulunanlarda kardiyak yapısal anomaliler ile KHD arasında ilişki olduğu iddia edilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada KHD nin azalmasının hipertansif SVH'li hastalarda kardiyak mortalite ve total mortalite ile ilişkili olduğu

bulunmuştur. KHD azalmasının aritmetik ölümlere katkısının spersifik etkisi tespit edilememiştir.

Ambulatuvar kan basıncı monitarizasyonu (AKBM)

Hipertansiyon sol ventrikül hipertrofinin en önemli nedenidir. Ancak ofis kan basıncı ölçümleri ile SVH arasındaki ilişki zayıftır. Kan basıncı klinik olarak yaklaşık 100 yıldır ölçülmektedir. 100 yıl önce kan basıncını ölçen Riva Cocci kan basıncı değerlerinin ekzersiz veya emosyonel stres ile gün içinde değişkenlik gösterdiğini farketmiştir. Kan basıncı kalp hızı gibi fizyolojik bir değişkendir. Sonraki yıllarda sadece gün içinde değil kalp atımından atımına değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Hipertansiyon tanısının klinikte tek bir anlık ölçümle koymanın güvenilirliği tartışılmaya başlanmıştır (78,79).

Kan basıncının ambulatuvar ve noninvaziv olarak tekrarlanarak ölçülmesi günlük yaşamda hipertansiyonun değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Geleneksel ofis kan basıncı ölçümlerinin kullanım kolaylığı maliyetinin düşük olması gibi avantajları olsa da bazı sınırlılıkları vardır. Karotkov sesi veya ossilometrik kriterlerle sistolik veya diyastolik değerlerin tam olarak belirlenememesi, ölçen kişiye göre kan basıncı değerlerinin farklı bulunabilmesi, 24 saatlik değişkenliğin gözden kaçması, anlık kan basıncını vermesi, ofis ölçümlerinde hekimin pressor etkisinin olması (beyaz gömlek etkisi) gibi. Klinik ölçümler, değişkenliği ve hataları ve beyaz gömlek hipertansiyonu nedeni ile yanlış sonuçlar verebilir (80).

Hipertansiyon tedavisinde hedef organ hasarının olup olmadığının bilinmesi önemlidir. Hedef organ hasarı varsa kan basıncı 130/85 mmHg'nın altına düşürülmesi önerilmektedir. AKBM ve ekokardiyografi kan basıncı yükünü ve hedef organ hasarını belirlemede klinisyene daha çok yardımda bulunur. Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu gün içinde kan basıncının intermittan olarak ölçülmesine olanak sağlar.

AKBM ofis ölçümlerine göre hedef organ hasarı ile daha çok ilişkili bulunmuştur (81). Ambulatuvar kan basıncı cihazları 1960 lı yıllardan itibaren kullanılmaya başlanmış ilk olarak invaziv (Oxford) sonra da noninvaziv (Remler) cihazlar kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda oldukça hafif tam otomatik daha sessiz çalışan cihazlar kullanılmaya başlanmıştır. Kan basıncını tespit etmede

oskultuar (Koratkoff sesi) ve ossilometrik (maksimal arteriyel vibrasyon ile diyastolik kan basıncı hesaplanması) yöntemler kullanılır. Başlangıçta cuff nondominant kola kalp hizasında sarılır, cuff şişirilerek kan basıncı monitörden gözlenir. Cihaz kalibre edildikten sonra 24 saat hastada bağlı kalır. Hastanın günlük aktiviteleri sırasında her 20-30 dakikada bir uyku esnasında saatte bir kez otomatik olarak kan basıncını ölçer. Ölçüm emniyetlidir. 24 saat kan basıncı ve diüurnal değişiklikler kaydedilir. 24 saat kan basıncı ölçümleri ofis ölçümlerinden daha az değişkenlik gösterir. Ancak testin tekrarlanabilirliği halen düşüktür. Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin ofis ölçümlerine göre üstünlükleri şunlardır

- 1- Ölçen kişiler arasındaki farklılıkları (observer bias) ortadan kaldırarak daha doğru kan basıncı ölçümleri yapılır.
- 2- Kişinin kan basıncı ölçümü sırasındaki reaksiyonundan uzak gün içi kan basıncı değerlerinin elde edilmesini sağlar.
- 3- Gece kan basıncı ölçümlerini yaparak, normalde gözlenen gece kan basıncı düşmesinin (dipper-nondipper) olup olmadığını belirler.
- 4- Her 20-30 dakikada bir yapılan ölçümler ile 24 saatlik ortalama kan basıncı değerini verir.
- 5- Hipertansiyonda hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu gösterilen kan basıncı değişkenliğini hakkında bilgi verir.

İnvaziv veya noninvaziv yöntemle yapılan çalışmalarda hipertansiyondaki hedef organ hasarı 24 saatlik veya gündüz kan basıncı ortalamaları ile daha fazla korelasyon gösterir (81) Bu metot ile de ilgili kullanılan cihazların güvenilirliği ambulatuvar kan basıncının normal değerlerinin belirlenmesi gibi bazı problemler vardır. Halen kullanımda olan 43 farklı cihaz vardır. Bunlardan 18 tanesi önerilen standartlara uygundur. Hipertansiyon tanısında bu cihazların kullanılmasının sınırlılıkları vardır. Normotansif, hipertansif ayırımında ambulatuvar sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri tam olarak belirlenmemiştir. Ambulatuvar kan basıncı değerlerinin normal sınırlarını belirlemeye yönelik olarak yapılan en büyük çalışma PAMELA çalışmasıdır (88). 2400 olgulu bu çalışmada hem ev hem de ambulatuvar kan basıncı değerleri 24 saat ve gündüz klinikte ölçülenden biraz daha düşüktür. Klinik ve ambulatuvar kan basıncı ölçümleri arasındaki fark yaşla birlikte

artmaktadır. Klinikte 140/90 mmHg'ya karşılık gelen ambulatuar kan basıncı değerleri 24 saatlik ortalama da 119-126/75-80 mmHg, gündüz ölçümlerinde ise 125-132/80-85 mmHg bulunmuştur (79).

İzole Ofis Hipertansiyonu (Beyaz Gömlek Hipertansiyonu)

Ambulatuar kan basıncı ölçümlerinin klinik kullanıma geçmesinden sonra bu terim yeni bir klinik antite olarak kullanılmaya başlanmıştır. Klinik kan basıncı ölçümleri hep yüksek olup, ambulatuar kan basıncının normal bulunması durumuna izole ofis hipertansiyonu denilmektedir. (82,83) Bu hastalarda ambulatuar ölçümlerde ilk 2-3 saatlik kan basıncı değerlerinin yüksek olduğu sonradan normal değerlere indiği gösterilmiştir. İzole ofis hipertansiyonu kadınlarda daha sıktır. Prevalansı çeşitli çalışmalarda eşik değer farklı olmasına bağlı olarak %12-53 arasında bildirilmiştir. Yaklaşık olarak hipertansif hastaların % 20'de izole ofis hipertansiyonu (İOH) vardır.

Bu grupta hedef organ hasarı ile ilişkili çelişkili bulgular vardır. Bazı çalışmalarda İOH nunda hedef organ hasarının hipertansif hastalar kadar olduğu (81,82,83), bazı çalışmalarda ise normotansiflerden farklı olmadığı belirtilmiştir (84,85). Ancak genel olarak kabul edilen görüş, İOH'da hedef organ hasarı tespit edilmiş hipertansiflerle normotansifler arasında olduğudur.

Ofisteki doktor ölçümündeki kan basıncı artışı (kan basıncı reaktivitesi) gündüz (daytime) ambulatuar kan basıncı ortalaması ile korele bulunmamıştır. Gündüz kan basıncı kişinin günlük hayatı ekzersiz ve emosyonel stres sırasındaki kan basıncı değerlerini yansıttığı için klinik olarak daha önemlidir.

Gece kan basıncı (dipper-nondipper)

Normal bireylerde gece kan basıncı fizyolojik olarak gündüz ortalamasına göre %10-20 düşer. Gece kan basıncında gündüz kan basıncına göre % 10'dan daha az düşüş olması nondipper olarak adlandırılır. Geceleri aşırı kan basıncı düşen hastalarda (%20'den daha fazla) J curve hipotezine göre ciddi kardiyovasküler olay riski vardır. Kan basıncında normalde olan nokturnal düşmenin kaybının kötü prognoz göstergesi olduğu anlaşılmıştır. (86,87) Nondipper gruptaki hastalarda daha çok kan basıncı yüküne maruz kalacakları için hedef organ hasarı (sol ventrikül hipertrofisi) daha fazla geliştiği gözlenmiştir. Bu

hastalarda inme riski bağımsız bir şekilde artmıştır (81). Gece kan basıncı ölçümleri uykunun kalitesinden etkilenmektedir. Ambulatuvar ölçümlerde bu parametre monitorize edilememektedir.

Sol ventrikül hipertrofisi ve AKBM

Hipertansiyonda klinik kan basıncı ölçümleri ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasında ilişki olduğu bilinmekle birlikte özellikle hafif-orta hipertansiyonda ofis kan basıncı değerlerinin prediktif değeri azdır. Bu konuda yapılmış tek prospektif çalışmada Perloff, gün içinde tekrarlanan yarı otomatik ölçümlerin prediktif değerinin daha fazla olduğunu belirtmiştir (90) . Verdeicha'nın çalışmasında ofis ve ambulatuvar kan basınçları hipertansif grupta olanlarda kardiyovasküler olay prevalansının ofis kan basıncı yüksek olup ambulatuvar kan basıncı normal olanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir(88,91) 24 saatlik kan basıncı, klinik kan basıncına göre SVH, mikroalbüminüri, serebral iskemi gibi hedef organ hasarı ile daha çok korele bulunmuştur (79). Hem klinik hem de ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ile antihipertansif tedavi ile SVH nin karşılaştırıldığı ilk çalışmada (SAMPLE) Lisinopril alan hastalarda sol ventrikül kitlesindeki azalma ofis kan basınçları ile korele bulunmamışken 24 saatlik ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları ile ilişkili bulunmuştur (93).

Framingham çalışmasında izole sistolik hipertansiyonlu erkeklerin %31'de kadınların ise %57'de sol ventrikül kitlesi artmaktadır

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta popülasyonu:

Mayıs 1999 – kasım 1999 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı poliklinik ve servisinde hipertansiyon tanısı ile izlenen veya yeni tanı konulan 35'i erkek 64'ü kadın toplam 99 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Başvuran tüm hastaların kan basınçları poliklinikte ölçüldü, yeni tanı almış hastalarda, sistolik kan basıncı 140 mmHg, diyastolik 90 mmHg üzerinde ölçülen olgular bir hafta sonra tekrar çağrıldı ve kan basınçları yine bu seviyenin üzerinde ise çalışmaya alındı. Daha önce hipertansiyon tanısı almış ve antihipertansif tedavi almakta olan hastaların ilaçları kesildi ve 1 hafta sonra kontrole çağrıldılar. Kontrol kan basıncı 140/90 mmHg'nın üzerinde olanlar çalışmaya dahil edildi. Ciddi hipertansif olup kan basıncı regülasyonu için birden fazla ilaç kullanan veya antihipertansif ilacının kesilmesi sakıncalı olan alan 7 hastada ilaç kesilmedi ve bu hastalar hipertansif olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildiler.

Miyokardial iskeminin, ventriküler aritmi ve diğer aritmi göstergelerine olan etkisi nedeni ile semptomatik ve bilinen koroner arter hastalığı olan (Miyokard enfarktüsü geçirenler, koroner bypass, anjioplasti öyküsü olanlar, koroner anjiografisinde %50'nin üzerinde lezyon saptanan veya efor testi pozitif olan) hastalar çalışmaya alınmadı. Rutin biokimyasal tetkiklerinde elektrolit bozukluğu olan (serum potasyum < 3.5 mmol/L) hastalar klinik olarak sistolik disfonksiyonu olan ve ejeksiyon fraksiyonu %40 nin altında olan hastalar aynı nedenle çalışmaya çalışmaya dahil edilmedi.

Kullanmış olduğu antihipertansif ilacı kesilen veya yeni tanı almış hastalara bir hafta sonra kontrole geldiklerinde 24 saat ambulator tansiyon holter cihazı takılarak AKBM yapıldı. Ayrıca tüm hastalara rutin biokimya tetkiki, rutin idrar analizi yapıldı, ekokardiyografi yapılarak SVKKi, 5 dakikalık sinyal ortalamalı ekg kaydı ile geç potansiyeller (GP) ve kalp hızı değişkenliği (KHD) bakıldı, 12 derivasyonlu EKG çekilerek (50 mm/sn hızda) QT dispersiyonu hesaplandı ve ambulator EKG holteri bağlanarak ventriküler aritmiler yönünden incelendi. Çalışmaya alınan tüm hastalar aritmi yönünden asemptomatikti.

AKBM

AKBM, Uluslararası standartlara uygun GH medical sistem cihazı kullanılarak yapıldı. Tansiyon cihazının cuff'ı hastaların kalp hizasına ve nondominant koluna bağlandı. Cihaz her hastaya bağlanmadan önce kalibre edildi. Gündüz 20 dakikada gece ise 30 dakikada bir ölçüm yapacak şekilde cihaz programlandı. Kan basıncı için değerler Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Hipertansiyon Derneği tarafından önerilen kriterler gözönüne alınarak belirlendi. 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı SKB,126 mmHg, diyastolik kan basıncı, DKB 80 mmHg veya gündüz ortalama SKB 132 mmHg, diyastolik kan basıncı 85 mmHg üst sınırlar olarak alındı. Gündüz veya 24 saatlik sistolik ve diyastolik kan basınçları bu değerlerin üzerinde olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Sadece ambulator sistolik kan basıncı yüksek olup, diyastolik kan basıncı normal olan hastalar izole sistolik hipertansiyon (ISH) grubuna alındı. Ofis kan basınçları 140/90 mmHg'nın üzerinde olup, AKBM' da kan basıncı normal sınırlar içinde olan hastalar ise İOH olarak değerlendirildi.

EKG

Tüm hastalara Nihon-Koden Cardiofax cihazı ile standart 12 derivasyon EKG çekildi. Sol ventrikül hipertrofisi, koroner iskemi, dal bloğu yönünden incelendi. Hipertrofi için Sokolow kriterleri kullanıldı. Ayrıca 50 mm/sn hızda çekilen 12 derivasyon EKG ile QT intervali ve QT dispersiyonu incelemesi yapıldı. QT süresi QRS kompleksinin başlangıcından, T dalgasının sonuna kadar olan mesafe olarak belirlendi, u dalgasının varlığında T ve U dalgasının tam ortasındaki nokta gözönüne alındı. T dalgasının sonu tam olarak belirlenemediyse incelemeye alınmadı. Kalp hızına göre Bazett formülü kullanılarak düzeltilmiş QT intervalleri (QTc) hesaplandı. (94) Standart 12 derivasyonunda elde edilen maksimum ve minimum QT intervalleri arasındaki fark QT dispersiyonu (QTd), düzeltilmiş QT dispersiyonları arasındaki fark ise QTcd olarak hesaplandı. QTc dispersiyonu 50 milisaniyenin üstünde olanlar anormal olarak kabul edildi.

Ekokardiyografi

Tüm hastalara Acuson XP 128 cihazı ile 2 boyutlu ve M-Mode ekokardiyografi yapıldı. Parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinde mitral

kapağın hemen altından geçen kesitle M-mode incelemesi ile interventriküler septum, sol ventrikül posterior duvarı, sistolik ve diyastolik çapları ve sol atrium çapı ölçüldü. Bu verilerden ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül kitle indeksi hesapladı. Sol ventrikül kas kitlesi genel bilgiler kısmında anlatıldığı gibi Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin (ASE) önerdiği formülle belirlendi. Sol ventrikül kas kitlesi vücut yüzeyine bölünerek sol ventrikül kas kitle indeksi (SVKKi) hesaplandı. Erkekler için 134 gr/m^2 kadınlar için 110 gr/m^2 üzerinde SVKKi olanlar hipertrofik olarak kabul edildi. Genel bilgiler kısmında anlatıldığı gibi sol ventrikül kas kitlesi ve relatif duvar kalınlığına bakılarak konsantrik hipertrofi, ekzantrik hipertrofi, konsantrik remodelling ve normal sol ventrikül geometrisi olan hastalar değerlendirildi.

Ayrıca doppler ekokardiyografi ile transmitral akım paternlerine bakılarak diyastolik fonksiyonlar incelendi. Mitral annulus hizasından pulsed doppler kullanılarak ventrikül doluşunun erken ve geç dönemlerinde transmitral akım ölçüldü. Erken ve geç transmitral akımlardan (E/A oranı) sol ventrikül relaksasyonu indirekt olarak belirlenebilir. Akım paterninde $E < A$ olması diyastolik disfonksiyon olarak kabul edildi.

SOEKG

Kardiosis ars-Lp Kardiosis Hi-Resolution ECG system, Ankara yüksek resolüsyonlu 3 kanallı EKG analiz sistemi ile Simpson metodu kullanılarak ventriküler GP'ler bakıldı. Tüm hastalarda ortogonal bipolar X;Y,Z elektrotları genel bilgiler kısmında belirtildiği gibi yerleştirilerek, 5 dakikalık kayıt alındı. Kaydedilen sinyaller güçlendirildi, sinyal ortalamaları alındı. Butterword bidirectional (40-250) filtre kullanılarak filtrelendi. Genel bilgiler kısmında belirtilen 3 parametre (HFQRS, HFLA40, RMS40) kullanıldı. Bu parametrelerden 1, 2 ve hepsi pozitif olan hastalar ve negatif olan hastalar ayrı ayrı belirlendi. Aynı cihaz kullanılarak kısa dönem RR takogramı ve spektral analizi Fourier-Blackman-Tukey yöntemi ile kalp hızı değişkenliği analizi yapıldı. Time domain ile SDNN ve RMSSD ve frekans domain parametreleri olarak VLF,LF,HF, LF/HF oranı ve total güç bakıldı. Diabetik hastalarda kalp hızı değişkenliği bakılmadı. Dal bloğu olan hastalarda da GP'ler ve QT dispersiyonu hesaplanmadı. Geç potansiyel incelemesinde, $HFQRS > 120 \text{ ms}$, $HFLA > 38 \text{ ms}$ ve $RMS < 20 \mu\text{v}$, olması durumunda pozitif olarak kabul edilmiştir. KHD

parametrelerinde, zaman analizinde SDNN<50ms ve frekans analizinde LF/HF>2 olması pozitif kriter olarak değerlendirilmiştir.

Ambulatuvar EKG Holteri:

Holter kayıtları Biomedical Systems Cardio-Scan Ambulatory ECG Brussels, Belgium 3 kanallı holter cihazı kullanılarak audio kasete dijital olarak kayıtları yapıldı. Biomedical System Ver 1.40,1997 programı ile değerlendirildi. Kayıtlar vizüel olarak kontrol edildi. Ventriküler aritmiler modifiye Lown kriterlerine göre değerlendirildi (95).

Grade 0. Ventriküler erken vuru (VEV) yok

Grade 1: VEV<30/saat

Grade 2: VEV>30 /saat

Grade 3: multifokal VEV'lar

Grade 4a: kuple VEV (ardışık 2 VEV)

Grade 4b: nonsustained (3 veya daha fazla ardışık VEV) veya sustained (30 saniyeden uzun süren VEV)

Grade 2 ve üzeri ventriküler ektopler karşılaştırmalarda kullanıldı. Kuple VEV'ler veya VT atağı olması ciddi aritmi olarak kabul edildi.

İstatistik :

Verilerin değerlendirmesinde ölçümle belirlenen değişkenler için ortalama±standart hesaplandı. Sınıflandırılmış verilerin %'leri hesaplandı. Grupların veri analizi SPSS istatistik programı ile yapıldı. Hipertansiyon-ISH,IOH gruplarının (3'lü grupların) karşılaştırılmasında anova testi kullanıldı. Anova testinde anlamlı fark saptananlarda 2'li grupların karşılaştırılması için Bonferonni testi kullanıldı. Sol ventrikül geometrisine göre grupların karşılaştırılmasında anova testi, 2'li grupların karşılaştırılmasında student-t testi kullanıldı. Diğer testlerde bağımsız örneklerin ortalamalarının kıyaslanması için student-t testi, pozitif bulguların % lerinin karşılaştırılmasında ise Chi-Square testi kullanıldı, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 35'i kadın 64'ü erkek toplam 99 hipertansiyon hastası alındı. Hastaların 42'sinde evre 1, 39'unda evre 2 ve 18'inde evre 3 hipertansiyon vardı. Ortalama yaş 57.3 ± 9.6 yıl, ortalama hipertansiyon süresi 6.8 ± 7.1 yıl idi. Ortalama EF 64.6 ± 7.1 , SVKKİ: $119 \pm 40.1 \text{ gr/m}^2$ idi (tablo 4). Sadece 2 hastanın EF'si %45-%60 arasında iken diğer hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonları normaldi. Toplam 92 hastada ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu yapıldı, kalan 7 hastada ise kan basıncı değerleri çok yüksek olduğu veya antihipertansif ilacın kesilmesi sakıncalı olduğu için ölçüm yapılamadı. Bu olgular hipertansif grupta değerlendirildi. Olgular AKBM'na göre hipertansif grup (HG), İSH ve İOH olmak üzere 3 gruba ayrıldılar. Hipertansif grupta 61, İSH grubunda 17, İOH'da ise 21 hasta vardı. Olguların 48'i nondipper, 44'i dipper hipertansiyona sahipti.

Toplam 43 hastada ekokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi (SVH) saptandı. Bu hastalardan sadece 3'ünde EKG-SVH kriterleri vardı. Hipertansif gruptaki hastaların 32'si konsantrik, 11'u ekzantrik hipertrofi iken nonhipertrofik gruptaki hastaların 11'si konsantrik remodelling 45'i normal sol ventrikül geometrisine sahipti (tablo 5). Doppler ekokardiyografide transmitral akım paternine göre değerlendirilen toplam 68 hastanın 53'ünde sol ventrikül distolik disfonksiyonu (A>E) saptandı.

Toplam 97 hastaya ambulatuvar EKG monitorizasyonu yapıldı. İki olgunun holter kayıtları yetersiz olduğu için değerlendirilemedi. Lown sınıflamasına göre; 44 (%44.4) olgu evre 0, 33 olgu (%36.6) evre I, 6 olgu (6.6) evre II, 2 olgu evre III, 10 olgu (%11.1) evre IVa ve 2 olgu ise evre IVb grubunda bulundu. Ventriküler aritmiler değerlendirilirken Lown evre 2 ve üzeri dikkate alındı. Lown evre IVa-IVb olanlar ciddi ventriküler aritmi (CVA) olarak değerlendirildi. Bu kriterlere göre 20 hastada aritmi, 12 hastada CVA saptandı. Toplam 37 hastada sinyal ortalamalı EKG'de (SOEKG) GP'lerin en az 1 faktörü pozitif bulundu. 2 hastada 2 faktör pozitif iken 9 hastada 3 faktör pozitif idi. Otuzdokuz hastada KHD azalmıştı, 38 hastada QTc dispersiyon sınır değeri olan 50 msn'in üzerinde bulundu.

Ambulatuvar kan basıncı sonuçlarına göre hasta gruplarının ventriküler aritmi ve aritmi göstergeleri bakımından karşılaştırılmaları

Bu gruptaki hastaların demografik verileri tablo 4'de görülmektedir. İzole sistolik hipertansif (İSH) hastalarda yaş ve hipertansiyon süresi diğer iki gruba göre biraz daha fazla bulundu. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hipertansif grupta kadın hastalar erkeklerden biraz fazla iken diğer 2 gruptaki hastaların %76'sını kadınlar oluşturuyordu. Gruplar arasında vücut kitle indeksi (VKİ), EF, sol atrium çapı bakımından fark bulunmadı.

Tablo 4 Tüm hastaların ve AKBM'na göre 3 gruba ayrılan hastaların demografik özellikleri ve bazal değerleri

Değişkenler	Toplam	1 Hipertansiyon	2 İSH	3 İOH	p
Sayı	99	61	17	21	
Yaş (yıl)	57.3±9.6	55.9±10.1	60.7±10.6	57.9±7.5	0,21
Cinsiyet (erkek/kadın)	35/64	28/33	4/13	5/16	
VKİ (kg/m ²)	28.2±5.0	27.6±5.1	29.2±5.0	28.9±5.2	0,48
HT süresi (yıl)	6.8±7.1	6.3±6.6	8.4±6.9	6.6±8.1	0,62
Hipertrofik olgu oranı (%)	43.4	45.9	47	33	0,57
SVKKİ (gr/m ²)	119±40.1	122.9±3.1	119.1±38.3	110.8±31.8	1-3*, 2-3*
Relatif duvar kalınlığı	0.45±0.09	0.47±0.7	0.46±0.1	0.42±0.1	0,13
EF (%)	64.6±8.1	64.6±6.4	62.2±15.7	66.2±4.4	0,34
Sol atrium genişliği (cm)	3.6±0.4	3.7±0.4	3.8±0.4	3.5±0.5	0,38
24 st. ort. SKB (mmHg)	132.5±15.7	141±8.2	140.5±6.7	116.7±4.1	1-3*, 2-3*
24 st. ort. DKB (mmHg)	80.9 ±11.8	90.2±10.4	79.5±3.5	71.2±5.1	1-3*, 1-2*
Gündüz SKB (mmHg)	139.5 ±15.5	146.5±13.9	140.5±6.7	119.8±4.1	1-3*, 2-3*
Gündüz DKB (mmHg)	85.8± 12.1	92.6±10.3	79.4±3.5	72.5±5.9	1-3*, 2-3*
Gece SKB (mmHg)	129± 14.7	134.8±14.3	128.8±8.1	113.3±6.8	1-3*, 2-3*
Gece DKB (mmHg)	78.8 ±7.11	84.7±9.8	72.2±5.5	68.4±5.6	1-3*, 1-2*

İSH: İzole sistolik hipertansiyon, İOH:izole ofis hipertansiyonu, VKİ:Vücut kitle indeksi SVKKİ: sol ventrikül kas kitle indeksi st:saat ort: ortalama *p<0,05, &p<0,001

Hipertansif (122.9 gr/m²) ve İSH'lu (119.1 gr/m²) hastalarda SVKKİ birbirine yakın iken her iki grupta da İOH'lu hastalara(110.8 gr/m²) göre SVKKİ artmıştı. Hipertansiyon (%39) ve İSH (%35) gruplarında konsantrik hipertrofi sık iken İOH grubunda ekzantrik hipertrofi daha sık, konsantrik hipertrofi (%9) belirgin olarak daha az bulundu (tablo 5).

Tablo 5 Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonuna göre Hipertransiyon, ISH ve IOH gruplarının sol ventrikül geometrilerinin karşılaştırılması

	HT	ISH	IOH	Toplam
Normal	25	6	14	45
Konsantrik remodeling	8	3	0	11
Ekzantrik hipertrofi	4	2	5	11
Konsantrik Hipertrofi	24	6	2	32

Bu gruptaki hastalar ambulatuvar holterde ventriküler aritmi ve aritmi göstergeleri yönünden incelendi. Gruplar arasında Lown evre II ve üzeri ventriküler ektopi bakımından fark saptanmadı (%18-%23.5, %23.8) ($p<0.05$). Ciddi aritmi bakımından da gruplar arasında fark görülmedi (tablo 6). Dipper ve nondipper hastalar arasında ventriküler aritmi sıklığı (%10.2-%11.1), GP (3/3 +) sıklığı (%8-%6.6) ve QTcd sıklığı (%42.2-%30.6) benzer bulundu.

En az bir faktör pozitifliği dikkate alındığında GP'ler 3 grupta da eşit bulundu. (%37.3-%41.8-%38.1) Onbir hastada en az 2 faktör pozitif saptandı, Bu hastaların 9'u hipertansif grupta idi. Diğer iki grupta ise 1'er hasta da pozitif bulundu. Üç faktörü pozitif olan 9 olgunun 8'i hipertansif, 1'i IOH grubunda idi. izole sistolik hipertansiyonu olan hipertrofik olguların tamamında bu parametreler normal sınırlar içinde bulundu.

Hipertansif ve IOH gruplarında KHD azalmış hastaların oranı bakımından anlamlı fark bulunmadı. İzole sistolik hipertansif hastalarda diğer gruplara göre QTc dispersiyonu daha uzun (55.3 ± 24.2) ve QTc dispersiyonu artmış hastaların oranı belirgin olarak daha fazla (%52.9-%39) bulundu. İzole ofis hipertansiyonlu hastalarda QTc dispersiyonu (46.7 ± 16.6 msn) diğer 2 gruba göre daha düşük bulundu ($p<0.05$).

Tablo 6: Hipertansif, İSH ve İOH olan hastaların ventriküler aritmi ve non invaziv aritmi göstergeleri bakımından karşılaştırılması

	Hipertansiyon 1	İSH 2	İOH 3	p
Ciddi Ventriküler Aritmi (Lown IVa,IVb) (%)	11.4	16.6	9.5	0,72
Ventriküler aritmi (Lown evre II ve ↑) (%)	18	23.5	23.8	0,79
GP (en az 1 faktör olan hastalar (%))	37.3	43.8	38.1	0,96
GP (3 faktörü (+) olan hastalar (%))	13.1	--	4.7	0,05
Anormal KHD (%)	41.7	25	47.6	0,29
QTc dispersiyon>50ms olan hastalar (%)	39	52.9	28.6	2-3*, 2-1*
OTc dispersiyon (msn)	49.2±18.8	55.3±24.2	46.7±16.6	2-3*, 2-1*

* p<0,05

Hipertrofik hastaların nonhipertrofik grup ile karşılaştırılması

Tüm olgular SVKKi'ne göre hipertrofik ve nonhipertrofik olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Toplam 43 olguda ekokardiyografik olarak SVH saptandı. Hipertrofik grupta yaş, vücut kitle indeksi ve hipertansiyon süresi nonhipertrofik gruba göre biraz daha fazla bulundu, ancak istatistiksel olarak fark saptanmadı. Diyastolik disfonksiyon ise anlamlı olarak daha sık idi (%66.3-%33). Hipertrofik grupta ambulatuvar kan basıncı ölçümleri diğer gruba göre daha yüksek bulundu, Ancak sadece gündüz diyastolik ve gece sistolik kan basınçları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (tablo 7).

Hipertrofik (%57.1) ve nonhipertrofik(%51.4) gruplarda non-dipper hastaların oranı farklı bulunmadı (p>0.05).

Hipertrofik hastalarda Lown evre II ve üzeri ventriküler ektopisi olan hastaların oranı (%20.9) nonhipertrofik gruptan (%16.7) daha çok olmakla beraber, fark anlamlı bulunmadı. Ancak ciddi ventriküler aritmi sıklığı hipertrofik grupta anlamlı olarak daha fazla idi (%20.9-%5.3). Ciddi ventriküler aritmisi (Lown IVa, IVb)olan hastaların ortalama SVKKi (153.5±52.2 gr/m²) olmayan hastalara göre (115.8±37.8 gr/m²) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.01). Diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda ciddi ventriküler aritmi (%15.1) sıklığı olmayan olgulardan (%13.3) farklı bulunmadı (p>0.05)

Tablo 7 Hipertrofik ve nonhipertrofik grubun demografik özellikleri, eko, AKBM ve 24 st.holter EKG sonuçlarının karşılaştırılması

	Hipertrofik	Nonhipertrofik	P
Yaş	58.1±11.7	56.4±8.5	0.47
VKİ (kg/m ²)	29.5±4.8	27.3±4.9	0.006
HT süresi (yıl)	7.8±6.9	5.9±6.9	0.84
SVKKİ (gr/m ²)	154.9±36.8	97.5±26.7	0.006
Diyastolik disfonksiyon (%)	66.3	33	0.003
EF (%)	62.7±11.8	65.5±5.3	0.05
Nondipper (%)	57.1	51.4	0.64
24 st. ort SKB (mmHg)	141.9±7.8	131.3±12.7	0,08
24 st. ort. DKB (mmHg)	86.1±14.8	80.6±9.3	0,15
Gündüz SKB (mmHg)	146.3±18.6	136.1±2.9	0.12
Gündüz DKB (mmHg)	88.8 ±15.6	84.2±9.6	0.009
Gece SKB (mmHg)	136 ±17.6	125.5±11.8	0.04
Gece DKB (mmHg)	82.1± 3.8	77.1±9.1	0.18
VEV (%) (Lown 2 ve ↑)	20.9	16.7	0.54
Ciddi V.aritmi (Lown IVa,IVb)	9 (%20.9)	3 (%6.5)	0.04

SVKKİ:sol ventrikül kas kitle indeksi HT:hipertansiyon

Ventriküler Geç Potansiyel analizi

Tüm olgular dikkate alındığında hipertrofik grupta, nonhipertrofik gruba göre HFQRS daha uzun, RMS 40 daha düşük bulunmasına rağmen aradaki farklar anlamlı bulunmadı (tablo 8). Ancak HFLAs hipertrofik grupta (29.1±13.3) nonhipertrofik gruptan (24.8±9.5) anlamlı olarak uzun bulundu (p<0.05). Hipertrofik hastaların %42.9'da nonhipertrofik hastaların %36.1'de en az bir GP faktörü anormal bulundu (p>0.05). Ancak hipertrofik hastaların %27.5'de en az 2 faktör pozitif iken bu oran nonhipertrofik gruba (%4.9) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.01). Toplam 9 (%9.1) olguda 3 GP parametresi pozitif bulunurken bunların 7'sinde SVH vardı. Hipertrofik grupta 9'ar (%21.4) olguda HFLAs ve RMS parametreleri anormal bulurken nonhipertrofik grupta bu değerler 4(%7) ve 2(%3.5) olguda saptandı. Filtrelenmiş QRS süresi pozitif olan hastalar gruplar arasında farklı bulunmadı (18-19 hasta). Diyastolik disfonksiyonlu olgularda GP (3/3+) sıklığı %13.2 (7 olgu) iken distolik disfonksiyonu olmayan grupta GP 3 faktörü anormal olan olgu saptanmadı.

Tablo 8 Hipertrofik ve nonhipertrofik hastaların GP parametrelerinin karşılaştırılması

	Hipertrofik	Nonhipertrofik	P
GP (en az 1 faktör) (%)	42.9	36.1	0.51
GP (en az 2 faktör) n (%)	9 (25.7)	3 (4.9)	0.003
HFQRS(msn)	117.1±22.3	114.8±22.5	0.90
HFLAs(msn)	29.1±13.3	24.8±9.5	0.03
RMS40(µV)	64.9 ±57.9	72.6±53.2	0.78

Geç potansiyeli pozitif ve negatif olan olgularda gündüz ve gece sistolik ve diyastolik kan basınçları benzer bulundu. Kalp hızı değişkenliği azalan hastaların oranı GP (+) olan grupta daha fazla idi (%51.4- %32.8). Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Ventriküler geç potansiyeli olan grupta QTc dispersiyonu uzamış olan hastalar (%51.4) olmayan gruba göre (%30.5) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.05).

Geç potansiyeli olan ve olmayan gruplarda ventriküler aritmi sıklığı farklı bulunmadı (tablo 9). Ancak ciddi ventriküler aritmi GP olan olgularda (%16.2) olmayanlara göre (%8.7) daha sık idi.

Tablo 9 Hipertansif hastalarda GP olan ve olmayan olguların klinik özellikleri ve diğer aritmi göstergeleri ile karşılaştırılması

	GP (+) grup	GP (-) grup	p
24 saat SKB (mmHg)	134.4±14.7	135.9±6.3	0.48
24 saat DKB(mmHg)	81.7±11.4	8.32±12.3	0.59
Gündüz SKB(mmHg)	138.9±15.1	139.4±16.1	0.76
Gündüz DKB(mmHg)	84.4±11.7	86.7±12.5	0.39
Gece SKB(mmHg)	128.2±15.6	129.2±14.5	0.75
Gece DKB(mmHg)	78.3±11.8	78.9±10.7	0.81
Anormal KHD (%)	51.4	32.8	0.07
QTc>50ms (%)	51.4	30.5	0.04
Ciddi V.aritmi (Lown IVa-b)	6(%16.2)	5(%8.7)	0.03
V.Aritmi (%) (Lown 2 ve↑)	24.3	15.8	0.3

Kalp hızı değişkenliği (KHD) analizi

Toplam 39 olguda KHD azalmış bulundu. Hipertrofik ve nonhipertrofik gruplar arasında sempatik aktiviteyi gösteren SDNN(146.6±177.1-126.2±130.9),LF (78.6±99.5-66±108.5) ve LF/HF(1.5±1.43-1.6±1.3) parametreleri farklı bulunmadı (tablo10). Parasempatik aktiviteyi gösteren RMSSD hipertrofik grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tablo 10 Hipertrofik ve nonhipertrofik hastaların KHD parametreleri ile karşılaştırılması

	Hipertrofik	Nonhipertrofik	p
Anormal KHD hasta (%)	42.9	38.7	0.69
SDNN	146.6±177.1	126.2±130.9	0.34
RMSSD	219.9±279.8	154.2±180.6	0.04
VLF	6903.6±27327	2489.4±6857.2	0.04
LF (normal)	78.6±99.5	66±108.5	0.24
HF (normal)	41.7±12.9	54.9±110.1	0.38
LF/HF	1.5±1.43	1.6±1.3	0.8

KHD azalan (10.5) ve azalmayan (12.2) gruplar arasında ciddi ventriküler aritmi sıklığı farklı bulunmadı (p>0.05). İki grup arasında ve gündüz ve gece sistolik ve distolik kan basınçları ortalamaları QTc dispersiyonu yönünden de fark saptanmadı. (tablo 11).

Tablo11 Hipertansif hastalarda kalp hızı değişkenliği olan ve olmayan olguların karşılaştırılması

	KHD(+)	KHD (-)	P
Gündüz SKB (mmHg)	137.4±14.3	140.±5 16.4	0.98
Gündüz DKB (mmHg)	84.6±9.9	86.7±13.5	0.24
Gece SKB (mmHg)	128.3±13.9	128.8±15.2	0.61
Gece DKB (mmHg)	78.6±9.4	78.4±11.9	0.79
Nondipper (%)	62.5	40.6	0.14
Ciddi V.aritmi (%)	10.5	12.2	0.79
V.Aritmi (%) (Lown 2 ve↑)	13.2	22.8	0.09
QTcd>50ms olan hst (%)	36.8	40.4	0.73

QT dispersiyonu analizi:

Hastaların %39'unda QTc dispersiyonu 50 msn den uzun bulundu. Hipertrofik ve nonhipertrofik hastalar arasında maksimum ve minimum QT ve QTc

süreleri arasında fark saptanmadı (tablo 12). QTc dispersiyonu hipertrofik hastalarda ($54.1\pm 16.7\text{ms}$) nonhipertrofik gruba göre ($47.5\pm 17.7\text{ms}$) anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p<0.05$). QT dispersiyonu da hipertrofik grupta daha uzun bulundu (51.7 ± 16.7 - $43.8\pm 16.2\text{msn}$) ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hipertrofik hastaların %55.6'da nonhipertrofik hastaların ise %29.5'de QTcd uzamıştı ($p=0.01$). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan grupta QTcd 50 msn'den uzun olan hastaların oranı (%45) diyastolik disfonksiyonu olmayan hastalara göre (%20) daha fazla bulundu. Ancak fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 12 Hipertrofik ve nonhipertrofik hastaların QT dispersiyonu parametrelerinin karşılaştırılması

	Hipertrofik	Nonhipertrofik	p
QT maksimum (ms)	407±36.4	401±34.4	0.7
QT minimum (ms)	356.9±29.1	354.3±33.1	0.2
QTc maksimum (ms)	471±41.9	454±28.4	0.11
QTc minimum (ms)	411±33.1	398±29.1	0.72
QTc dispersiyon(ms)	54.1±21.5	47.5 ±17.7	0.02
QTcd>50ms (hasta %)	55.6	29.5	0.01
QT dispersiyon(msn)	51.7±16.7	43.8±16.2	0.2

QT dispersiyonu uzamış olan grupta ambulatuar kan basıncı ölçümleri diğer gruba göre farklı bulunmadı (tablo 13). Lown evre 2 ve üzerindeki ventriküler aritmiler QTc dispersiyonu olan grupta (%32.4) olmayanlara göre (%10.6) daha fazla bulundu. Ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Lown evre IVa olan 10 hastanın 8'de ve class IVb olan 1 hasta da QTc dispersiyonu artmıştı. Ciddi aritmi sıklığı QTc dispersiyonu artmış grupta belirgin olarak daha fazla bulundu (%24.3-%3.4)($p<0.01$).

Tablo 13 Hipertansif hastalarda QTc dispersiyonu olan ve olmayan hastaların Karşılaştırılması

	QTc d (+)	QTc d (-)	P
Gündüz SKB (mmHg)	139.6±16.1	140.7±4.8	0.5
Gündüz DKB (mmHg)	85±12.3	87.2±11.9	0.9
Gece SKB (mmHg)	128.3±16	130.1±12.7	0.26
Gece DKB (mmHg)	78.5±11.6	79±10.2	0.72
Ciddi V. Aritmi (Lown IV)	9 (%24.3)	2(%3.4)	0.002
V. Aritmi (%) (Lown class 2 ve ↑)	32.4	10.2	0.06

Sol ventrikül geometrisi ve aritmi riski

Gruplar arasında DKB ve VKİ bakımından fark saptanmadı. SKB, KSH ve ESH grupları arasında farklı bulunmazken her iki grupta, KRM ($p<0,05$) ve normal SV geometrisi olan gruptan ($p<0,05$) anlamlı olarak yüksek bulundu.

ESH grubunda ventriküler ektopi (Lown II ve üzeri) prevalansı (%36.3) diğer gruplardan (%20.7,%17.6, %16.3) daha yüksek bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ciddi ventriküler aritmi, ESH'li hastalarda (%36.3), KSH'li (%15.6) ($p<0,05$), KRM'li (%9.1) ($p<0,05$)ve normal SV geometrisi olan (%4.5) ($p<0,05$) hastalara göre anlamlı olarak daha sık bulundu. KRM'li bir (%9.1) ve normal geometride olan 2 hasta (%4.5) ciddi aritmi saptandı (tablo 14). KSH grubunda ciddi ventriküler aritmi sıklığı diğer iki gruptan daha sık olmasına rağmen aradaki fark anlamlı bulunmadı.

Tablo 14 Hipertansiyonda SV geometrisine göre V.Aritmi sıklığı ve aritmi göstergeleri

	Normal	KRM	ESH	KSH.	P
Ventriküler Aritmi (%)	16,3	17,6	36,3	20,7	$P>0.05$
Ciddi V. Aritmi (%)	4.5 ^φ	9.1*	36.3	15.6*	$P<0.05$
GP (1 factor) (%)	25	54.5	27.3	53.1	$P>0.05$
GP (3 factor) (%)	2.2*	8.3*	9.1*	18.7	$P<0.05$
QTcd>50ms (%)	25	33.3	45.4	56.2	$p>0.05$
MSKB (mmHg)	135.8±18 ^δ	136.7±4.9*	143±21	153.1±9.1	$P>0.05$
MDKB (mmHg)	87.5±13.1	87.1±2.3	90±0.2	95.3±14.1	$P>0.05$
SVKKi (gr/m ²)	90.9±13.4 ^φ	104.8±12.8 ^φ	135.6±34.9*	161±41.6	$P<0.05$
VKI (kg/m ²)	30.6±3.6	29.7±5.4	27.3±5.1	27.3±4.2	$P>0.05$

* $p<0.05$, δ $p<0.01$, ϕ $p<0.001$ Karşılaştırmalar koyu renkli yazılmış grupta diğer gruplar arasındadır. Sağdaki p kolonu konsantrik ve ekzantrik hipertrofi gruplarının karşılaştırılmasını göstermektedir.

Konsantrik hipertrofiklerde (%53.1) ve KRM grubunda (54.5) en az 1 faktör GP olan hastalar ESH (%27.3) ve normal SV geometrisi olan gruba göre (%25) daha yüksek bulundu ise de aradaki farklar anlamlı bulunmadı. Fakat KSH'li olgularda 3 faktör (+) liği (%18.7) diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu

(sırayla-%9.1-%8.3-%2.2). ($p<0.05$) Üç faktörü pozitif olan 9 olgudan 6'sı KSH grubunda idi. GP üç faktörü sıklığı diğer gruplar arasında farklı bulunmadı.

Hipertrofi tipleri bakımından KHD azalmış hastaların oranı bakımından arasında fark saptanmadı.

KSH'de (%56.2) QTc dispersiyonu artmış hastaların oranı diğer gruplara (ESH %45.4, KRM %33.3, N:%25) göre daha fazla bulundu. Ancak fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$)



TARTIŞMA

Hipertansiyon uç organ hasarına neden olarak kardiyak morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Sistemik hipertansiyonda gelişen vasküler yapısal değişiklikler hedef organ hasarını artırırken aynı zamanda kan basıncı yüksekliğini idame ettirir (99). Kan basıncı artışının uzun dönemde kardiyak yapı ve fonksiyonlara olumsuz etkisi vardır. Hipertansiyon ve SVH koroner kan akımının bozulmasına, diyastolik disfonksiyona ve ileri dönemlerde sistolik disfonksiyon gelişmesine neden olur (dekompenze SVH) (98). Bunun yanısıra periferik damarlar, beyin ve böbreklerde hasara neden olarak periferik arterlerde ateroskleroz, anevrizma, inme, nefroskleroz ve böbrek yetmezliği gelişmesine neden olabilir. Hipertansiyona bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler etkilerinden kaynaklanmaktadır (2).

Hipertansiyonda ventriküler aritmi ve buna bağlı ani kardiyak ölüm riski riskinin arttığı 30 yıldır bilinmektedir (1-4). 29900 olgunun katıldığı geniş serili Avrupa çalışmasında, sistolik kan basıncının (SKB) 155 mmHg'nin üzerinde olmasının, ani kardiyak ölüm riskini 2.3 kat, 170 mmHg'nin üzerinde olmasının 3.2 kat artırdığı saptanmıştır. Eğer sık ventriküler erken vuru (VEV) varsa ani kardiyak ölüm riskinin 2.2 kat artırdığı bildirilmiştir(33,95). Bu risk artışının koroner arter hastalığından bağımsız fakat sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ile ilişkili olduğu ve spontan ventriküler ektopi varlığında arttığı saptanmıştır (1-4).

Hipertansiyon sonucu gelişen SVH nin ventriküler aritmi ve ani ölüm için bir bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Framingham çalışmasında hem elektrokardiyografik hem de ekokardiyografik SVH saptanan hastalarda miyokard enfarktüsü ve diğer kardiyovasküler morbiditede 7 kat, her çeşit aritmi riskinde 4-10 kat ani ölüm riskinde 2-4 kat artış saptanmıştır (1,2,4). Aynı çalışmada EKG'de hipertrofi saptanan hastalarda ventriküler ektopi sıklığının aynı kan basıncına sahip nonhipertrofik hastalara kıyasla arttığı saptanmıştır. Levy, EKG-SVH saptanan olguların VF ve hızlı VT'ye bağlı olarak ani kardiyak ölüme yatkın olduğunu bildirmiştir (23). Bir başka prospektif çalışmada, zemininde kalp hastalığı olmayan hipertansif hastalarda ekokardiyografik SVH'nin kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirleyicisi olduğu sonucuna varılmıştır (12). Sol ventrikül dilatasyonu ve pompa yetmezliği gelişirse aritmi sıklığı ve ciddiyeti daha da artmaktadır (103).

Bu konuda yapılmış toplam 16 çalışmanın 14'de sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda holter monitorizasyonunda toplam VEV sayısı ve aritmi sıklığının arttığı saptanmıştır (tablo 14). Sadece Loaldi (19) ve Colleron (50) serilerinde, hipertrofik ve nonhipertrofik gruplar arasında 24 saatlik EKG'de ventriküler aritmi sıklığını farklı bulmamışlardır. Çalışmalarda hipertrofik grupta aritmi sıklığı %15-%63 arasında iken nonhipertrofik hastalarda bu oran %0-%29 arasındadır. Çalışmalar arasındaki ventriküler aritmi prevalanstaki bu farklılıkta ventriküler aritmi kriterlerinin (lown evre) ve hasta popülasyonun (çalışma grubundaki SVH'li hasta oranı, EKG-SVH oranı, sol ventrikül dilatasyonu ve sistolik disfonksiyonu olması gibi) farklı olmasının rolü vardır.

Tablo 15 Normal sol ventrikül kitlesi ve SVH olan hastalarda ventriküler ektopi (26)

Araştırmacı	Kriter	Nonhipertrofik		Hipertrofik	
		VEV/24saat	VEV'lu hastaların %'si	VEV/24saat	VEV'lu hastaların %'si
Meseerli 1981,1984 (4)	VEV/24 s	10		475*	
	Lown>2		%0		%63*
Loaldi 1983 (19)	VEV/saat>10		%17		%18
McLenechan 1987 (21)	Kuple		%16		%36*
Aronow 1987(22)	Kuple		%44		%75*
Levy 1987 (23)	VEV/saat>1		%30		%35*
Lavie 1988 (24)	VEV/24 saat	24		291*	
	Lown>2		%0		%35*
Papademetriou (25)	VEV/24 saat	65		346*	
Szlachic 1989 (26)	VEV/saat >30		%29		%47*
James-Jones 1989(27)	VEV/24saat	742		105*	
	Kuple		%24		%56*
Siegel 1990 (12)	VEV/s>30		%8		%19*
Galinier 1991 (28)	VEV/24saat	23		826*	
	Lown >2		%4		%50*
Melina 1991(29)	VEV/24saat	50		134*	
Ghali 1991 (30)	VEV/saat>30		%0		%15*
Colleron 1992 (50)	VEV/24saat	264		360	
Leque-Otero 1992	VEV>0		%20		%58*
Novo 1992 (32)	VEV/saat>30		%8		%26*

*p<0.05

SVH'deki ventriküler aritmi riskini belirlemede EKG-SVH'nin mi yoksa ekokardiyografik SVH'nin mi daha duyarlı olduğu olduğu tartışmalıdır. Ekokardiyografi SVH'sini tespit etmede elektrokardiyografiye göre daha 7-10 kat daha duyarlı olduğu için, son zamanlarda bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda daha çok kullanılmıştır. Framingham çalışmasında EKO ile saptanan SVH'de

ventriküler aritmi sıklığının EKG ile saptanan SVH ne göre daha fazla olduğu, risk artışının erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla olduğu dikkati çekmektedir (1). Bu çalışmada ekokardiyografik SVH'si olan hastalarda elektrolit bozukluğu ve diüretik kullanımının daha fazla olduğu ve bunun aritmi riskindeki artış ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Fakat Siegl, elektrolit bozukluğu düzeltilen ve diüretik tedavisi kesilen ekokardiyografik SVH'li hastalarda ve yaşlılarda, EKG-SVH olanlara ve genç hastalara göre aritmi riskinin arttığını bildirmiştir (12) .

Bunun tam tersi sonuç bildiren çalışmalar da vardır. Lavie 94 hipertansif hastayı, nonhipertrofik, EKG (-) EKO (+) SVH ve EKG (+) EKO (+) SVH olmak üzere üç gruba ayırmış ve 24 saatlik EKG ile ventriküler aritmi sıklığını araştırmıştır (24). EKG ve EKO'da SVH olan grupta tek başına EKO-SVH olan gruba göre ventriküler aritmi sıklığı ve evresinin anlamlı olarak arttığını saptamış, tek başına ekokardiyografik olarak saptanan erken konsantrik SVH'nin aritmi riskini artırmadığını iddia etmiştir.

Sistemik hipertansiyonda ventriküler aritmi ile mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren ilk klinik çalışma Galinier ve ark tarafından yapıldı (56). Semptomatik KAH, elektrolit bozukluğu, MI olmayan 214 hipertansif hastanın %33.7'sinde ekokardiyografik SVH, %16.2.'de nonsustained VT saptandı. 42 aylık ortalama takip sonucu toplam mortalite % 11.2 kardiyak mortalite % 7.9 ani ölüm% 4.2 bulundu. Tek değişkenli analizlerde 65 yaşın üzeri, EKG'de sistolik yüklenme paterninin olması, Lown evre IVb ve QTd>0.80 ms olması, global mortalite, kardiyak mortalite ve ani ölümlerle ilişkili bulundu. SVKKi kardiyak mortalite ile ilişkili idi. Çokdeğişkenli analizde sadece sadece lown class IVb global ve kardiyak mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Hipertansif hastalarda holter EKG'de nonsustained VT olmasının prognostik önemi olduğu sonucuna varmıştır (56).

Pringle EKG-SVH olan 90 hipertansif hastada % 66 oranında Lown evre 3 ve üzeri ventriküler aritmi, %12 oranında nonsustained VT saptamış, hiçbir hastada spontan veya PVS ile sustained VT indüklenemediğini bildirmiştir (115) Gjali, interventriküler septum ve sol ventrikül posterior duvarı kalınlığının artması ile ventriküler aritmi sıklığı ve şiddeti arasında linear bir ilişki olduğunu bildirmiştir (103).

Hipertansiyonda ventriküler aritmiye yol açan elektriksel mekanizma tek bir nedene bağlı değildir, nedenleri halen karmaşıktır. Hipertansiyona bağlı SVH'de myosit genişlemesi ve lokal fibrosis alanları miyokardta elektriksel iletinin gecikmesine reentran sıklık ve ektopik impuls oluşmasına neden olarak ventriküler aritmi gelişmesine neden olmaktadır. Ayrıca koroner mikrovasküler yapıda arterioller düzeyde değişimler olmakta, koroner rezervin azalmakta ve gelişen latent miyokardial iskemi aritmi oluşumunu tetikleyebilmektedir. Nöro-hormonal durumdaki akut değişiklikler, akut miyokardial iskemi, elektrolit imbalansı, miyokardial hasar ve ileri dönemlerde pompa yetmezliği bu olayı etkileyen faktörlerdendir.

Çeşitli kardiyak patolojilerde ani kardiyak ölüme neden olan ventriküler taşikardi (VT) ve fibrilasyon (VF) riskini belirleyen optimal metod uzun süredir araştırılmaktadır. KAH olmayan hipertansif ve hipertrofik hastalarda holter monitorizasyonu ile saptanan ventriküler ektopler VT, VF ve ani ölüm riskini artırmaktadır. Fakat ventriküler ektopi tek başına ani ölüm için risk faktörü değildir. Fibrosis gibi yapısal bozuklukların neden olduğu miyokardial vulnerabilite de (duyarlılık) aritmi oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca spontan ventriküler aritmiler hiç ani kardiyak arrest veya VT gelişmeyen geniş bir popülasyonda da görülebilir. Tersine tehlikeli ventriküler aritmi gelişen hastaların bir kısmında holter monitorizasyonunda aritmi saptanmamıştır. Çeşitli çalışmalarda Holter EKG monitorizasyonu ve ekokardiyografinin pozitif prediktif değeri düşük bulunmuştur (33) Ventriküler aritmiler ile ani ölüm arasındaki ilişki tam olarak dokümanite edilememiştir (105).

Bazı noninvaziv göstergeler aritmi ve ani ölüm riskini belirlemede kullanılabilir. Myokartta elektriksel aktivasyonu gecikmiş bölgeleri belirleyen GP'ler, otonom sinir sistemindeki bozululan dengeyi gösteren kalp hızı değişkenliği ve miyokardın repolarizasyonundaki homojenliğin bozulmasını belirleyen QTd bu yöntemlerden en çok kullanılanıdır. Hipertansiyonda bu göstergelerin kullanıldığı çeşitli çalışmalar yapılarak şu soruların cevapları bulunmaya çalışılmıştır:

- 1- Koroner arter hastalığı olmayan ve SVH'sı olan hipertansif hastalarda ventriküler aritmi prevalansı nedir?
- 2- Programlı Elektriksel Stimulasyon ve diğer noninvaziv yöntemlerin ciddi ventriküler aritmi ve ani ölüm riskini belirleme oranı nedir ?

Çalışmamızda 32'si konsantrik, 11'u ekzantrik olmak üzere toplam 43 olguda (%42.4) ekokardiyografik olarak SVH saptadık. Bu oran diğer çalışmaların sonuçlarına yakındır. Toplam 20 hastada Lown evre II ve üzeri ventriküler aritmi saptadık. Hipertrofik hastalarda ventriküler aritmi sıklığı %21.6 bulundu. Son 20 yılda yapılan çalışmalarda hipertrofik hastalardaki ventriküler aritmi prevalansı %18-%63 arasında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ventriküler aritmi sıklığı diğer çalışmalara göre nispeten düşüktür. Örneğin Galinier'in çalışmasında Lown evre IVa ve IVb olan olguların toplamı %26.4 iken çalışmamızda bu oran % 12.4 bulundu. Aynı çalışmada nonsustained VT %16.2, Siegl'in çalışmasında %17 oranında görülürken hemen hemen aynı klinik ve demografik özelliklere sahip bizim çalışma grubumuzda bu oran % 2 oranında idi. Olgularımızın hiç birisinde ventriküler aritmilere neden olan sol ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve semptomatik aritmi olmamasının bunda rolü olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca EKG-SVH'li olgu oranınının (3 olgu) az olmasının da bunda rolü olabilir.

Sol ventrikül hipertrofinin yanında sol ventrikül disfonksiyonu ve dilatasyonu olanlarda ciddi ventriküler aritmi sıklığının daha da arttığı bildirilmiştir. Asemptomatik veya PVS yapıma ihtiyacı olmayan hastalarda sol ventrikül kitlesi az ve sistolik fonksiyonlarının korunmuş olduğu bulunmuştur (33). Betge, ventriküler aritmi indüklenen olguların sol ventrikül dilatasyonu olan hastalar olduğunu bildirmişlerdir (40).

Vester ve ark. yaptığı çalışmada semptomatik aritmisi olan hastalar çalışmaya alınmış ve SVH olan hastalarda, elektrofizyolojik çalışmada nonsustained veya sustained VT, hipertrofik olmayan hastalara göre belirgin derecede daha sık indüklenmiştir (33). İnvaziv ve noninvaziv aritmi göstergelerinin semptomatik aritmisi olanlarda daha sık olduğu bildirilmiştir. Çalışma grubumuzda semptomatik aritmisi olan hasta yoktu.

Çalışmalarda ekokardiyografik hipertrofi kriteri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerdiği biçimde (erkeklerde 134, kadınlarda 110 gr/m²) alınmıştır. Bazı çalışmalarda bu sınır tüm hastalar için 134 gr/m² olarak alınmıştır. Bizim çalışmamızda kadın hastaların sayısının çok olduğu düşünüldüğünde diğer çalışmalara göre SVKKi nin nispeten daha düşük olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda hipertrofik grupta Lown evre 2 ve üzeri ventriküler aritmi sıklığı (%21.6) nonhipertrofik gruba (%16.7) göre daha yüksek bulunmuşsa da

istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Ancak ciddi ventriküler aritmi sıklığını hipertrofik hastalarda (%21,4-%5,3) anlamlı olarak daha sık bulduk ($p<0,05$). Ciddi ventriküler aritmisi (Lown IVa,IVb)olan hastaların ortalama SVKKi (153.5 ± 52.2 gr/m²) olmayan hastalara göre (115.8 ± 37.8 gr/m²) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$).

Bu verilere dayanarak hipertrofik grupta holter monitorizasyonda ventriküler aritmi sıklığında bir artış olmadığını, ancak potansiyel olarak daha tehlikeli aritmilerin geliştiğini düşünmekteyiz. Sol ventrikül kas kitlesi ileri derecede artmış olanlarda (150 gr/m²) aritmi sıklığı ve evresi artmaktadır.

Klinik aritmik olayların hipertansiyon süresi ile ilişkili olduğu ve uzun süreli hipertansiyonda holter EKG'de nonsustained VT, kuple VEV'lerin daha sık, kas kitlesinin artmış ve sistolik fonksiyonların azalmış olduğu bildirilmiştir.

Ani kardiyak ölüm, VT/VF geçiren hastalarda PVS'un prediktif değeri araştırılmış, sustained VT ve VF'nin yanısıra nonsustained VT'nin de pozitiflik kriteri olarak alındığı zaman sensitivite %75, spesifite % 78, sadece sustained VT/VF pozitif olarak kabul edildiğinde ise sensitivite %37.5 spesifite %96 bulunmuştur (33). Ani kardiyak arrest, VT ve VF sonrası yaşayan hastaların %62.5'de standart PVS ile aritmi indüklenememiş, asemptomatik hipertansif hastaların önemli bölümünde standart PVS'nin ciddi ventriküler aritmileri tetiklemede ve belirlemede yetersiz kaldığı düşünülmüştür (39). Koroner arter hastalığı gibi diğer kalp hastalıklarında ise PVS ile yüksek oranda aritmi tetiklenmektedir. Zeminde ciddi kalp hastalığı olmayanlarda tetiklenen VT oranı düşük (%20-33) olmaktadır (105). Genel olarak sol ventrikül fonksiyonlarının da VT tetiklenmesinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir.

Ventriküler geç potansiyeller miyokardtaki aritmojenik substratın noninvaziv göstergelerinden biridir (56). Koroner arter hastalarında, MI geçirmiş hastalarda ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm bakımından geç potansiyellerin prognostik değeri iyi bilinmektedir. Ventriküler taşikardisi dokümente edilmiş hastalarda GP prevalansı % 70-80 iken, GP(+) olanlarda %15-30 oranında ani kardiyak ölüm veya VT geliştiği bildirilmiştir (70). Geç potansiyelleri saptanmayan hastaların %90'da aritmik olay gelişmemektedir. Geç potansiyellerin aritmik olayları belirlemede pozitif prediktif değerinin ve sensitivitesinin nispeten düşük ancak negatif prediktif değerinin yüksek olduğu genel olarak kabul edilmektedir (70).

Monomorfik VT indüklenmesi ile GP'ler arasındaki yakın ilişki nedeniyle PVS düşünülen hastaları belirlemede noninvaziv olan GP testi kullanılabileceği bildirilmektedir (108).

Ventriküler geç potansiyellerin hipertansif hastalardaki prevalansı, SVH ve ventriküler aritmi ile ilişkisi son 10 yıldır araştırılmaktadır. Çalışmalarda hipertansif hastalarda ventriküler GP prevalansı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Brune 17 hipertansif ve 20 normotansif hastada GP prevalansını araştırmış, üç kriterden 2'sinin patolojik olması durumunda GP pozitif olarak kabul edilmiştir. Hipertansiflerde GP prevalansı %29, ikinci grupta ise %5 oranında bulunmuştur. (68). Panageides, KAH olmayan hipertansiflerde GP'in sıklığının arttığını (%29) ancak SVH olanlarda GP prevalansının hipertrofik olmayan hastalara göre artmadığını bildirmiştir (109). Shinn ve ark. hipertansif hastaların % 39'da GP saptarken bu oran normotansiflerde %24 oranında bulunmuş, çokdeğişkenli analizlerde yaş, sistolik disfonksiyon ve diyastolik kan basıncının GP'ler ile ilişkili olduğu saptanmıştır (118). Bir başka çalışmada EKG'sinde SVH kriteri olmayan ve EKO ile hipertrofik saptanan olgularda GP'ler %26.9 oranında bulunmuştur (110). Galinier ve ark. hipertansif hastaların %21.6'sında GP (+) saptarken (56), French'in serisinde bu oran %8 olarak bildirilmiştir (116).

Palatini ve ark. ekokardiyografik olarak SVH saptanan 107 olgunun %25'de kontrol grubunun ise %6'sında en az iki faktörün pozitif olduğunu saptamıştır (111). Bir başka çalışmada hipertrofik olanlarda %13 olmayanlarda %5 oranında GP tespit edilmiştir (71). Bethge, 6 sol ventrikül dilatasyonlu hipertansif hastanın hepsinde intrakardial elektrotlar ile doğrudan GP varlığını göstermişken, kompanse hipertansif hastaların hiçbirisinde GP'ler saptanmamıştır (40).

Çalışmalar arasında hipertansif hipertrofik hastalardaki geç potansiyellerin sıklığı farklı bulunmuştur. Bunun muhtemelen en önemli nedeni kullanılan filtre ve teknikteki farklılığın yanısıra bazı çalışmalarda 1, bazılarında 2 veya 3 kriterin patolojik olması durumunda geç potansiyellerin varlığından söz edilmesidir. Ventriküler geç potansiyellerin analizi 1991'de standartize edilmiş ve GP'nin pozitif olarak kabul edilmesi için 3 kriterin de pozitif olarak kabul edilmesi gerekli bulunmuştur (64). Bu kriterlerin göz önüne alındığı Vester'in çalışmasında ventriküler GP'ler KAH olmayan hipertansif hastaların % 9'da, ani kardiyak ölüm, VTveVF'si gösterilmiş 8 hastanın 4'ünde (%50) saptanmıştır (33). Bu dört hastanın

hepsinde SVH , üçünde ekzantrik hipertrofi ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu vardı, GP negatif olan hastalarda PVS ile de aritmi indüklenemedi. Hipertrofik gruptaki hastaların %56'sında GP'nin en az bir kriteri pozitif iken diğer grupta bu oran %8 bulundu (33).

Çalışmamızda hipertansif hastaların %38'de ventriküler geç potansiyel 1 faktörü, 3 (%3) hastada 2 faktör, 9 hastada (%9.1) ise 3 faktör anormal bulundu. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma yapmadık. Ancak normal popülasyonda GP prevalansının %0-7 arasında olduğu bilgisine dayanarak hipertansif hastalarda GP sıklığının arttığını düşünebiliriz. Hipertrofik (%42.9) ve nonhipertrofik (%36,1) gruplar arasında GP'lerin 1 parametresi pozitif olan hastaların oranı bakımından fark saptamadık. HFQRS ve RMS parametreleri gruplar arasında farklı bulunmazken HFLAs hipertrofik hastalarda daha uzun bulundu. (29,1±13,3-24,8±9,5) (p<0,05)

Hipertrofik grupta en az 2 faktör pozitifliğinin (%21.5) nonhipertrofik gruba (%4.9) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Özellikle RMS toplam 10 hastada anormal bulundu ve bu olguların 9'i hipertansif ve 8'i hipertrofik idi. Gruplar arasındaki farkın azalmasına yol açan etken ise HFQRS süresi idi. Bu parametrenin anormal olduğu hastaların oranı gruplar arasında benzer bulundu.

Hipertansif hipertrofiklerde GP prevalansındaki artışın miyokardta artan kas kitlesi nedeni ile depolarize olma süresinin uzamasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Sağlıklı bireylerde de sol ventrikül kas kitlesi ile ORS süresi arasında doğrudan ilişki saptanmış ve bunun miyokardın aktive olabilmesi için geçen sürenin uzamasına bağlı olduğu iddia edilmiştir (112). Bu çalışmada RMS 40 ve HFLAs ile hipertrofi arasında zayıf ilişki olması bu parametrelerin hipertrofi ile ilişkisinin olmadığını ancak elektrofizyolojik değişikliklerle daha çok korale olduğunu düşündürmüştür. Fernandez ve ark. Enalapril® verilen hipertrofik hastalarda HFQRS süresinde azalma ve ventriküler ileti hızında iyileşme olduğunu ancak düşük amplitüdlü sinyallerde bir değişikliğin olmadığını bildirmesi bu görüşü desteklemiştir (114). Ancak daha yakın zamanda yapılan İsrailov'un çalışmasında hipertrofik hastaların %6.3'de GP pozitif bulunurken düşük amplitüdlü sinyallerin septum kalınlığı ve sol ventrikül kitlesi ile orantılı olduğu bildirilmiştir (113). Biffi ve ark 153 sporcuda GP sıklığını araştırmış, atlet kalbindeki

hipertrofide GP sıklığını düşük oranda (1 faktör %7,2, üç faktör %5,8) saptamıştır (143).

Çalışmamızda hipertansif hastalarda ve hipertrofiklerde genel olarak ventriküler geç potansiyeller ve filtre edilmiş QRS süresi nonhipertrofik ve İOH'lu hastalara göre farklı bulunmamış, ancak RMS 40 ve HFLAs parametreleri belirgin olarak daha yüksek oranda gözlenmiştir. Bu bulgu İsrailov'un çalışması ile uyumludur. Hipertansif hipertrofiklerde GP prevalansındaki artışın, miyokardta artan kas kitlesi nedeni ile depolarize olma süresinin uzamasına bağlı olabileceği görüşünü desteklemektedir. Sol ventrikül hipertrofisinde gelişen lokal fibrozis alanları miyokardta ileti gecikmesi olan bölgelerin oluşmasına neden olur. Bunun sonucunda SVH'li hastalarda düşük amplitüdü geç potansiyeller gelişebilir. Bu hastalarda sağlıklı bireylere göre GP sıklığının artması HFLAs ve RMS parametreleri ile ilişkilidir. Sol ventrikül kitlesinin homojen olarak arttığı atlet kalbinde GP sıklığının düşük oranda bulunması da bu görüşü desteklemektedir.

Miyokard enfarktüsü geçirmiş veya sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda geç potansiyellerin ani kardiyak ölümü belirlemede değerli olduğu, sensitivitesinin düşük, ancak spesifitesinin yüksek olduğu bilinmektedir. Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarda ise GP ile sol ventrikül kas kitlesi arasında korelasyon bulunmazken bu grupta ani kardiyak arrest geçiren 4 hastanın 3'ünde GP'ler bulunmuştur (118). Bu çalışmalardaki GP'nin ani kardiyak arrest, VT ve VF belirlemedeki sensitivitesi yüksek olduğu ancak vaka sayısının oldukça az olması nedeni ile bu sonucun ihtiyatla yorumlanması gerektiği bildirilmiştir. Negatif prediktif değerinin yüksek olması ise genel olarak kabul edilmektedir.

Hipertansif ve SVH'li hastalarda GP'lerin, ciddi ventriküler aritmilerle ilişkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve farklı sonuçlar bulunmuştur.

Galinier sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif olgularda GP ile ventriküler aritmilerin ciddiyeti arasında ilişki bulunmazken (71), Pringle, EKG ile SVH saptanan ve holter EKG de hastalarının %66'sında kompleks ventriküler aritmi bulunan (Lown evre 3 ve üzeri) grupta PVS ile aritmi tetikleyememiş, sadece 1 hastada GP bulmuştur (115). Panagaides SVH olan hastalarda ventriküler aritmi sıklığının arttığını ancak GP sıklığının artmadığını ve GP ile ventriküler aritmi arasında bir ilişkinin olmadığını bildirmiştir (109).

French, geç potansiyeli olan ve olmayan hastalar arasında kompleks ventriküler aritmi ve SVH yönünden fark bulmazken, sadece geç potansiyelleri olan hastalarında daha sık ventriküler ektopik atım olduğunu bildirmiştir. Semptomatik aritmi olmadıkça arteriyel hipertansiflerde geç potansiyelleri incelenmesinin standart bir araştırma olmaması gerektiğini iddia etmiştir (116).

Diğer bir çalışmada 64 hipertansif SVH'li hastanın sadece 1'inde pozitif GP saptanmış, spontan sustained VT/VF veya sistolik disfonksiyonlu hastalar çalışmaya alınmamıştır (118).

Dennis ve ark. VF ve ani kardiyak arrest için riski yüksek olan hızlı VT'leri belirlemede GP lerin sensivitesinin düşük hızlı VT'yi predikte etmeye kıyasla daha az olduğunu bildirmiştir (117). Semptomatik aritmisi olan (ani kardiyak arrest, VT, VF) hastalarla asemptomatik ventriküler aritmili hastalar karşılaştırılmış ve ilk grupta ventriküler GP'lerin 3 parametresi de patolojik iken asemptomatik grupta tamamen normal bulunmuştur (33).

Palatini geç potansiyelleri olan hipertansif hastalarda (%33), olmayanlara göre (%13) ventriküler taşikardi (VT) prevalansının anlamlı olarak arttığını ve okdeğişkenli analizlerde diyastolik disfonksiyonlu hastalarda GP ve VT'nin daha sık olduğunu bildirmiştir (119).

Vardas EKG-SVH olmayan 78 hastada 24 saatlik EKG ve SOEKG ile aritmi riskini araştırdı. Yüzde 74'ünde ekokardiyografik olarak SVH saptadığı hastaların %26.9'da ciddi ventriküler aritmi, %24.5'de GP saptamış. GP olan olgularda ciddi ventriküler aritmi (%57.9) geç potansiyelleri olmayan olgulara göre (%16.9) daha sık idi. Elektrokardiyografide hipertrofi bulgusu olmayan hipertansif hastalarda aritmi sıklığındaki artışın SVH ile değil, ventriküler GP ler ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (120).

Galinier sistemik hipertansiyonda ventriküler aritmi ve ani ölüm riskini belirleyemede noninvaziv testleri araştırdığı prospektif çalışmada GP'lerin total mortalite ve ani ölüm için prediktif değerinin olmadığını bildirmiştir.

Çalışmamızda hipertansif hastalarda geç potansiyeli olan ve olmayan olgular arasında 24 saatlik EKG'de ventriküler aritmi sıklığı bakımından anlamlı fark saptamadık. Ancak ciddi ventriküler aritmiler (Lown evre IVa, IVb) GP'i olan hastalarda (%16.2) olmayan hastalara (%8.7) göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk ($p<0.05$). GP olan hastalarda ciddi ventriküler aritmi sıklığı Vardas'ın

çalışmasındaki kadar (%57.9) yüksek değildi. Çalışmamızda hipertrofik hasta oranının (%43-%78) ve ciddi ventriküler aritmi sıklığının (%12-%26) Vardas'ın serisine göre daha düşük olmasının bu farkta rolü olabilir. Bu bulgular hipertansif hastalarda GP'leri olan hastalarda ciddi ventriküler aritmi sıklığının attığını göstermektedir.

Ventriküler GP'i olan ve olmayan hastalar arasında 24 saatlik, gündüz ve gece sistolik ve diyastolik kan basınçlarını farklı bulmadık. Bu bulgu hipertansif hastalarda GP'lerin gelişmesinde kan basıncı düzeyinin etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Geç potansiyeli olan ve olmayan hastalar diğer noninvaziv aritmi göstergeleri ile karşılaştırdığımızda KHD azalmış olan hastaların oranı gruplar arasında benzer bulundu. Ancak GP'i olan grupta anormal QTc dispersiyonu olan olgular GP'i olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0.04$). Bu bulgu miyokardın depolarizasyonunun son bölümünde ileti gecikmesi olan hastalarda repolarizasyonun homojenliğinin de bozulabileceğini düşündürmektedir. Galinier çalışmasında bulgularımızın tersine anormal QT dispersiyonu ile GP varlığı arasında bir ilişki saptamamıştır (56).

Bayes ve ark. GP'lerin SVH den çok ventriküler aritmi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (121) Vester'in çalışmasında semptomatik ventriküler aritmileri olan hipertansif hastalarda 3 faktör GP pozitifliğini %9 oranında saptamış, bu hastaların 3/4'de PVS ile monomorfik VT indüklemiştir. SVH olanlarda GP 1 faktör sıklığı (%56) nonhipertrofik olanlardan (%8) anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (33). Çalışmamızda 1 faktör GP pozitifliğinin hipertrofik grupta nonhipertrofik gruptan anlamlı olarak daha yüksek çıkması olgularımızın asemptomatik olması ile ilişkili olabilir.

Farklı sol ventrikül geometrilerinde ventriküler aritmi prevalansı çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Gusarov 53 hipertansif hastada yaptığı çalışmada GP'lerin asimetric septal hipertrofili hastalarda simetric hipertrofili hastalara göre daha sık olduğunu ve GP ile ventriküler aritmi arasında ilişki olmadığını bildirmiştir (110).

Franchi, tedavi edilmemiş hafif-orta hipertansiyonu olan 59 hastada sol ventrikül geometrisi ve hipertrofisi ile GP prevalansını, holter ekg'de VEV sıklığını araştırmış ve ekzantrik hipertrofili hastalarda GP'lerin (%35-%0) ve class>II aritmi

prevalansının (%35.3-%5.8) konsantrik hipertrofi ve diğer gruplara göre artmış olduğunu saptamıştır (119). Buna karşın SVKKi, sistolik fonksiyonların ve hipertansiyon süresinin ventriküler aritmogenezise etkisinin olmadığı sonucuna varmıştır (119). Pinho konsantrik remodelling grubunda ventriküler ektopi ve GP sıklığının konsantrik ve ekzantrik hipertrofisi olan hastalara göre daha az olduğunu konsantrik remodelling ve normal SV geometrisi olan olgularda VT epizodu ve GP saptanmadığını bildirmiştir. Konsantrik ve ekzantrik hipertrofi grupları arasında GP ve ventriküler aritmi sıklığını ise benzer oranda bulmuştur (145).

Çalışmamızda da Franchi'nin çalışması ile uyumlu olarak ekzantrik hipertrofide aritmi prevalansını KH, KR ve normal SV geometrisi gruplarından anlamlı olarak daha fazla saptadık. GP'leri (3 faktör) ise konsantrik hipertrofili hastalarda daha sık bulduk. Konsantrik hipertrofi grubunda ventriküler aritmi sıklığı konsantrik remodelling ve normal SV geometrisi olan gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmadı. Çalışmamızda ekzantrik hipertrofili ve konsantrik remodelling gruplarındaki olguların sayısı azdır. Bu nedenle bu sonucu ihtiyatla karşılamak ve olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalar yapmak gerekir.

Miyokart enfarktüsü geçirmiş, sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda GP'ler monomorfik VT gelişmesi için yüksek riskli hastaları belirleyebilmekte, bu amaçla noninvaziv tarama testi olarak kullanılabilir. Ancak VF için sensitivitesinin nispeten düşük olması nedeniyle, ventriküler duyarlılığı belirleyen ancak PVS ve GP ile saptanamayan diğer aritmojenik faktörlerin varlığını düşündürmektedir. Bunlardan birisi nörohumoral değişkenlerdir.

Kalp hızı değişkenliği otonom sinir sisteminin önemli rol oynadığı kalp hızındaki değişimlerin kontrolünden sorumlu fizyolojik mekanizmaların çalışması ile ilgili ve kalbin otonom fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan noninvaziv bir metottür. Kalp hızı değişkenliğindeki azalmanın otonomik disfonksiyonu yansıttığı ve kardiyak elektriksel dengesizlik ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Kalp yetmezliğinde sempatik tonüsteki artışın malign ventriküler aritmi ve ani ölüm riskini 5 kat artırdığı saptanmıştır (117). Ancak bunun pozitif prediktif değeri henüz ortaya konmamıştır. Miyokard enfarktüsü sonrası RR aralığındaki azalmanın kardiyovasküler morbidite ve ani ölüm için önemli bir gösterge olduğu

(122,123) hatta MI sonrası ventriküler aritmileri belirlemede en iyi yöntemin kalp hızı değişkenliğindeki azalma olduğu iddia edilmiştir (97).

Adrenerjik aktivite artışı ve koruyucu parasempatik aktivitenin azalması ölümcül aritmilere yol açabilmektedir. Uzun dönem belirleyiciliği daha yüksek olan bu yöntemin hangi hastanın ne zaman tehlikeli ventriküler aritmi ile karşılaşacağını önceden tahmin etme yeteneği yoktur. Ancak Kleiger ve Odemuyiwa birbirinden bağımsız geniş hasta kohortlarında kalp hızı değişimlerinde saptadıkları azalma ile ventriküler aritmi arasındaki pozitif korelasyon dikkat çekicidir (124).

Kalp hızı değişkenliğinin hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisindeki aritmik olaylar ve ani kardiyak ölüm riskini belirlemedeki rolü son 10 yıldır araştırılmaktadır. Bu konuda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Piccirillo, hipertansiflerde, normotansiflere kıyasla sempatik aktivasyonun göstergesi olan LF ve LF / HF oranının attığını, çokdeğişkenli analizlerde SVKKi ile bu parametrelerin bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir (122). Kohara total HFve total LF ile sol ventrikül kas kitlesi arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmiş, esansiyel hipertansiyonda hedef organ hasarının otonom sinir sistemi ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (125). Mandawath 154 hipertrofik hastada holter EKG ile zaman analizi yapmış, SVH'de kalp hızı değişkenliğinin anlamlı olarak azaldığını tespit etmiştir (76). Chakko hipertansif ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda PNN50 ve HF gibi vagal tonusu gösteren parametrelerin azaldığını, normal bireylerde parasempatik tonüsün etkisiyle görülen kalp hızındaki düşmenin hipertansiflerde belirgin olarak azaldığını bildirmiştir. Ancak KHD ile ventriküler aritmiler arasında bir ilişki saptamamıştır (126).

Franchi, sol ventrikül hipertrofisi ile kalbin otonomik aktivitesinin ilişkisini 96 hipertansif ve 39 sağlıklı bireyde araştırdı. Sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayan gruplar arasında RR periyodunun farklılığı arasında fark saptamadı (119). Bu çalışmada GP'ler ile KHD arasında ilişki saptanmadı. Riabykna hafif-orta hipertansiyonda KHD'nin azaldığını ancak sol ventrikül hipertrofisinin buna etkisinin olmadığını ileri sürmüştür (133).

Periomaki, 162 hipertansif hastada ekokardiyografik SVH olan (n=44) ve olmayan olgularda KHD ve QTd'nu araştırmış, SVH olan olgularda (67ms) QTc dispersiyonunun nonhipertrofik olgulara göre (53ms) arttığını ancak hipertrofik olan ve olmayan gruplar arasında zaman ve frekans parametreleri arasında bir

ilişkinin olmadığını saptamış, KHD'nin QTd ile ilişkisinin olmadığını bu parametrelerin sistolik ve diyastolik kan basınçları ile negatif korale olduğunu bildirmiştir (64). Atlet kalbi olan sporcularda KHD'nin azalmadığı aksine arttığı bildirilmiştir(128). Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde 1993-95 yılları arasında ilk dönemde yapılan çalışmalarda KHD ile sol ventrikül hipertrofisi arasında ilişki bulunmuşken son yıllarda yapılan çalışmalarda ise genellikle ilişki kurulamamıştır.

Çalışmamızda toplam 39 hastada kalp hızı değişkenliği parametrelerinde bozukluk saptandı. Hipertrofik ve nonhipertrofik gruplar arasında KHD azalan hastaların oranı bakımından fark gözlenmedi. Zaman analizinde SDNN, frekans analizinde ise sempatik tonüs etkinliğini gösteren LF, parasempatik etkinliği gösteren HF ve LF/HF oranları iki grup arasında farklı değildi. Hipertrofi tipleri (konsantrik,ekzantrik) ve hipertansiyon tipleri (HT-İOH) bakımında da KHD parametreleri arasında fark saptanmadı.

Kalp hızı değişkenliği olan ve olmayan olgular kendi aralarında karşılaştırıldığında, holter monitorizasyonda ventriküler aritmi bakımından fark saptanmadı. İki grup arasında ambulatuar kan basınçları ve nondipper hastaların oranı benzerdi. Periomaki'nin çalışmasındaki gibi KHD ile QTc dispersiyonu arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak koroner arter hastalıklı bireylerin aksine, hipertansif hastalarda otonom sinir sistemi disfonksiyonunun ambulatuar kan basıncı, sol ventrikül hipertrofisi, ventriküler ektopi ve diğer aritmi göstergeleri ile ilişkili olmadığı kanısına vardık. Hipertansif hastalardaki ani kardiyak ölüm ve tehlikeli ventriküler aritmileri belirlemede KHD metotunun rolünün sınırlıdır. Bu sonuç son yıllarda yapılan diğer çalışmaların sonuçları ile paraleldir.

Repolarizasyondaki inhomojenite artışı malign ventriküler aritmiler için bir substrat olabileceği bilgisine dayanarak QT intervalindeki varyasyonlarının aritmojenite için bir marker olabileceği düşünülmüştür. Akut MI'lı ve hipertrofik kardiyomyopati hastalarda QTd ile ventriküler fibrilasyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (144)

Bir çok çalışmada SVH de QTd nin arttığı saptanmıştır. Antihipertansif tedavi ile sol ventrikül kas kitlesi gerilerken QT dispersiyonun azaldığı saptanmıştır (129-133) Mayet ve ark. 100 hipertansif hastada QTc dispersiyonunun, SVKKi,

sistolik kan basıncı, diyastolik disfonksiyon ve yaş ile ilişkili olduğunu, tedavi sonrası SVKKi azalırken QTc dispersiyonunun azaldığını saptamıştır (134). Clarkson QTd ile sistolik kan basıncı ve sol ventrikül kitlesi arasında direkt ilişki saptamıştır. (137).

Maheswari SVH'li erkeklerde QTd nin (82.6ms) hipertrofik olmayanlara (36.6 ms) göre arttığını saptamış, hipertansiyonda sol ventrikül kitlesi ile QTd arasında direkt lineer bir ilişkinin olduğunu bildirmiştir (135).

Özerkan, koroner anjiyografisi normal olan 61 hipertansif hastada SVH olan ve olmayan gruplarda QT dispersiyonunu araştırmış ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırmış ve QTd'nin hipertansif hastalarda kontrol grubuna kıyasla arttığını ancak SVH olan (61ms) ve olmayan (64ms) hastalarda farklı olmadığını bildirmiştir (146).

Zoghi ve ark hipertansiyon (LVMI:196±15gr/m²), aort darlığı (LVMI: 184±12), atlet kalbi (LVMI:221±20) gibi üç farklı SVH tipinde ve sağlıklı kontrol grubunda (LVMI:94±15) QTcd'ü araştırmış, ilk iki grupta QTcd'ü (73±8 ve 70±9ms) artmışken atlet kalbindeki hipertrofide, QTcd (42±10ms) sağlıklı kontrol grubundaki (39±9) gibi normal sınırlarda bulunmuştur (136). Atlet kalbindeki SVH de QT dispersiyonunu (42ms), hipertansiflerden (51ms) daha düşük bulunmuştur (60,142). Hipertrofik kardiyomyopatili hastalarda QTd'nun artması ile ciddi ventriküler aritmiler ve ani ölüm arasında ilişki saptanmıştır (60). Bu çalışmaların sonucunda patolojik hipertrofide QTd'nun arttığı, fizyolojik (orantılı) hipertrofide ise QTd'nun normal sınırlarda kaldığı ve bu hastalarda homojen repolarizasyonun korunduğu ve ani ölüm riskinin daha düşük olduğu sonucu çıkarılabilir.

Ural, İzole sistolik, yaşlı hipertansiflerde sol ventrikül hipertrofinin ve QT,QTc süresi QT ve QTc dispersiyonunun arttığını bildirmiştir (138). Bizim çalışmamızda da izole sistolik hipertansiyonda QTc dispersiyonunun arttığını saptadık (52.9 msn). Ancak QTc dispersiyonu ile kan basınçları arasında ilişki saptamadık.

Cavallini, hipertansif ve sol ventrikül hipertrofil hastalarda QT dispersiyonunun arttığını ancak bu artışın kompleks ventriküler aritmilerle ilişkili olmadığını bildirmiştir (140)

Galinier ve ark. %33.7 si hipertrofik olan 214 hipertansif hastayı ortalama 42.4 ay izlenmişler, Tek değişkenli analizlerde, QT dispersiyonun 80 msn'den

uzun olmasını kardiyak mortalite ile ilişkili bulmuş, Çokdeğişkenli analizlerde ise bu ilişkinin olmadığını bildirmiştir (56).

Balanescu ve ark. 202 hipertansif olguda GP, QTd ve KHD parametrelerini araştırdı. QTd ortalama 57.8 ms. bulundu. Hastaların %13.3'ü Lown evre IVa, %15.6'sı evre IVb idi. QT dispersiyonu Lown sınıflaması ile güçlü şekilde korale bulundu. Evre III, IVa ve IVb olanlarda diğerlerine göre QT dispersiyonu artmıştı. SVKKİ ile QTd arasında ilişki saptandı. QT dispersiyonu ile GP ve KHD arasında ilişki saptanmadı. Sonuç olarak hipertansif-hipertrofik hastalarda QTd'daki artış ciddi ventriküler aritmiler ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili bulundu (141).

Çalışmamızda toplam 38 hastada (%39) QTc dispersiyonu 50 msn den uzun bulundu. Diğer çalışmalarda olduğu gibi hipertansiyona bağlı sol ventrikül hipertrofisinde özellikle konstantrik hipertrofide QTc dispersiyonunun arttığını saptadık. Hipertrofik hastaların %55.6'da hipertrofik olmayan hastaların ise %29.5'de QTc dispersiyonu uzamıştı ($p=0.01$).QTc dispersiyonundaki artış kan basıncından bağımsızdı. QT dispersiyonu 50 ms'den fazla olan hastalarda ambulatuvar kan basıncı ölçümleri diğer gruba göre farklı bulunmadı. QT dispersiyonu artan hastalarda Holter monitorizasyonu ile özellikle ciddi aritmilerin anlamlı olarak daha sık bulunduğunu tespit ettik. Lown class 2 ve üzerinde ventriküler aritmi QTc dispersiyonu olan grupta (%32.4) olmayanlara göre (%10.6) daha fazla bulundu. Ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı. Ciddi ventriküler aritmi sıklığını anormal QTcd olanlarda (%24.3) olmayanlara göre (%3.4) anlamlı olarak daha fazla bulduk. Ciddi ventriküler aritmisi olan 10 hastanın 8'de QTc dispersiyonu 50 milisaniyeden uzun bulundu.

Hipertansif ve SVH olanlarda holter EKG'de saptanan ciddi ventriküler aritmilerin, diğer noninvaziv aritmi göstergelerine kıyasla QTc dispersiyonu ile daha fazla korale olduğunu saptadık.

Farklı sol ventrikül geometrilerinde QTcd sıklığı ve ventriküler aritmi ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Buğra sol ventrikül geometrisi ile QTd ilişkisini 107 hipertansif hasta üzerinde araştırmış, hipertansif hastaların %41'inde normal geometri, %10.3'de konstantrik hipertrofi, %14.9'da ekzantrik hipertrofi, %32.7'de konstantrik remodelling saptarken farklı hipertrofi tiplerinde QTd yönünden fark bulmamıştır (139). Tomiyama 85 hafif hipertansif ve SVH olan

hastada (SVKKI<125gr/m²) konsantrik hipertrofi grubunda QTd (56ms) normal geometride olanlara göre artmış olduğunu , tedavi sonrası konsantrik hipertrofilik olguların sıklığı azalırken QTd'nun da azaldığı bildirilmiştir (131).

Çalışmamızda sol ventrikül geometrik paternlerinin QTd'a etkisi incelendiğinde; QT dispersiyonu artmış hastaların oranı, konsantrik hipertrofi grubunda (%56.2), ekzantrik hipertrofi (%45.4) ve diğer gruplara göre (KR:%33.3, N:%25) göre daha fazla bulundu. Ancak fark anlamlı bulunmadı. Sonuçlarımız sol ventrikül geometri tipinin QTc dispersiyonuna etkisinin olmadığını göstermektedir.

Sol ventrikül hipertrofisi dışında kan basıncı düzeyinin ventriküler aritmi ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Novo, SVH olan ve olmayan 20 hipertansif hastada aynı anda AKBM ve 24 saat EKG kaydı yapmışlar, SVH olan grupta ventriküler ektopi ile SKB, DKB ve kalp hızı arasında güçlü bir korelasyon olduğunu saptamışlardır. Kan basıncı ve kalp hızı artışının subendokardial iskemiye neden olduğu ve ventriküler aritmi sıklığının artmasının buna bağlı olduğu iddia edilmiştir (147).

Çalışmamızda hastaların büyük bir çoğunluğu ambulatuar kan basıncı monitorizasyonuna göre hipertansif grupta idi. Sol ventrikül kitlesi hipertansif ve İSH gruplarda benzer (122.9-119.1 gr/m²) ve izole ofis hipertansiyonu grubunda daha düşük (110.8 gr/m²) bulundu. SVH gelişmesinin sistolik kan basıncı ile daha fazla korele olduğu saptanmıştır(13). Bu bulgu izole sistolik hipertansiyonda SVH'nin diyastolik hipertansiyondaki kadar olmasını açıklayabilmektedir.

Hipertansiyon grupları (HT,İSH,İOH) arasında holter monitorizasyonunda saptanan ventriküler aritmi sıklığı ve evresi ve GP bir faktörü olan hasta sıklığı bakımından fark saptanmadı. Ancak 3 faktörü pozitif olan 9 hastanın 8'si hipertansiyon grubunda iken sadece 1 hasta İOH grubunda idi. Hipertansif gruptaki 10 (%16.3) hastada, İSH ve İOH gruplarında ise sadece 1'er hastada (%5.8-%4.7) en az 2 faktör pozitif bulundu. Özellikle RMS toplam 10 hastada anormal bulundu ve bu olguların 9'i hipertansif ve 8'i hipertansif-hipertrofik iken sadece 1 hasta İOH grubunda idi. İzole ofis hipertansiyonu olan hastalarda RMS (+) olan olguya rastlanmadı.

KHD gruplar arasında farklı bulunmazken, QTcd İSH'da hipertansif ve İOH'lu hastalara göre anlamlı olarak daha uzun bulundu. AKBM'na göre sınıflandırılan

hasta grupları arasında aritmi sıklığı ve noninvaziv aritmi göstergelerini karşılaştıran bir çalışmaya literatürde rastanmadı.

Hipertansiyonda ofis kan basıncı ölçümleri ile hedef organ hasarı ilişkisi zayıftır. Hedef organ hasarını gelişmesi ambulatar kan basıncı monitorizasyonu ile belirlenen 24 saatlik kan basıncı ortalaması ile daha korele bulunmuştur (16-18). Yapılan çalışmalarda hipertansif hastaların yaklaşık %20'sinde izole ofis hipertansiyonu saptanmıştır. İzole ofis hipertansiyonu olan hastalarda hedef organ hasarının hipertansif hastalardan daha az, normal popülasyona yakın olduğu kabul edilmektedir. Çalışmamızda IOH grubunda ventriküler aritmi sıklığının diğer gruplardaki kadar çıkması ilginçtir. Bu grupta vaka sayısının nispeten az olmasının bu sonuca etkisi olabilir. Bu konuda daha geniş serili çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmanın sınırlılıkları.

Hasta grubumuz büyük oranda daha önce tedavi gören hastalardan oluşuyordu. Hiç tedavi edilmemiş hasta azdı. Kullanılan antihipertansiflerin belli oranlarda ventriküler aritmilere ve noninvaziv aritmi göstergelerine etkileri olabilmektedir. Beta blokerler sempatik aktiviteyi azaltarak kalp hızı değişkenliği parametrelerini etkileyebilirler. Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve All reseptör antagonistlerinin QT dispersiyonunu azalttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışma grubumuzdaki hastaların sadece 1 tanesi beta bloker kullanıyordu. Bütün hastalarda bu ölçümleri yapmadan en az 1 hafta önce kullandığı antihipertansif ilaçlar kesilmişti.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun olmaması ve uzun dönem takiplerinin yapılarak semptomatik aritmi ve aritmik olay sıklığının bilinmemesi çalışmamızın sınırlılıkları arasındadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Koroner arter hastalığı ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olmayan hipertansif hastalarda hafif - orta sol ventrikül hipertrofisi, holter monitorizasyonda ciddi ventriküler aritmi sıklığını arttırmaktadır. Özellikle ekzantrik hipertrofide bu risk daha fazladır.

Sol ventrikül hipertrofisinde QTc dispersiyonu ve geç potansiyellerin (3 faktör) sıklığı artmaktadır. Ventriküler geç potansiyelleri (3 faktörü) ve QTc dispersiyonu artmış hastalarda ciddi ventriküler aritmilerin gelişme olasılığı fazladır. Miyokard enfarktüsü geçiren ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastaların tersine hipertansif ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda kalp hızı değişkenliği artmamıştır.

Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ile hipertansiyon saptanan hastalarda ciddi ventriküler aritmi sıklığında izole sistolik hipertansiyonu ve izole ofis hipertansiyonu olan hastalara göre artış görülmemiştir.

Kan basıncı düzeyinin ve otonom sistem disregülasyonunun ventriküler aritmi riskine etkisi yoktur.

İzole sistolik hipertansiyonda SVKKİ ve tehlikeli ventriküler aritmilerin gelişme riski hipertansif hastalardan az değildir. İzole ofis hipertansiyonu olan hastalarda da ventriküler aritmi riski beklendiğinden yüksek bulunmuştur. Bu konuda daha geniş serili çalışmalar yapılmalıdır.

Hipertansif hastalarda ciddi ventriküler aritmi riskini belirlemek için ventriküler geç potansiyeller ve QT dispersiyonu noninvaziv yöntemler olarak kullanılabilirler.

Ciddi sol ventrikül hipertrofisi ($SVKKi > 150 \text{gr/m}^2$) olanlarda, QTc dispersiyonu artanlarda (50 msn ve üzeri) ve ventriküler geç potansiyeli olan (üç faktör de pozitif) hipertansif hastalarda spontan ventriküler taşikardi ve ani kardiyak ölüm riski artmaktadır. Bu olgulara programlı ventriküler stimülasyon gibi ileri tetkiklerin yapılması ve ventriküler taşikardi indüklenirse aritmi tedavisinin tıbbi tedavi veya otomatik defibrilatör (AICD) implantasyonu yönünde değerlendirilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension Eur.Heart.J. 1992;13 suppl D 82-83
2. Krezesinski J M, Rorive G, Cauwenberge H. Hypertension and left ventricular hypertrophy. Acta Cardiologica 1996;Vol LI 2 pp 143-154
3. Kannel WB. Epidemiology of cardiac failure. in left ventricular hypertrophy by Scheridan DJ. 1998 chapter 1 p:1-9
4. Messerili FH, Grodzicki T. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. European Heart Journal 1992; 13 (suppl D) 66-69
5. Veterans Administration Cooperative Study Group. Effect of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. JAMA 1967;202:1028-1034
6. Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. Am.J.Med. 1983;75:4-11
7. Casale P, Devereux L, Milner M. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbidity in hypertensive men. Ann Intern Med. 1986;105: 173-178
8. Kannel W. Hypertension as a risk factor for cardiac events. Epidemiological results of long term studies. J. Cardiovasc Pharmacol. 1993; 21 suppl S27-S37
9. Kannel WB; Gordon T. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. prevalence, incidence and mortality in The Framingham study. Ann.Intern Med. 1969;71:89-105
10. Levy D, Anderson KM, Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy; prevalence and risk factors The Framingham heart study. Ann.Intern Med 1988;108:7-13
11. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. J.Am.Coll Cardiol 1990;15:1521-26
12. Siegl D, Cheitlin MD, Black DM. Risk of ventricular arrhythmias in hypertensive men with left ventricular hypertrophy Am.J.Cardiol 1990;65:742-7
13. Missault LH, Buyzare DL, Duprez DA: Relationship between left ventricular mass and day or nighttime blood pressure in 649 patients with treated essential hypertension. J Am Coll Cardiol. Feb 1999 Vol:33 (2) suppl A 48.th annual Scientific session Abstracts. 227;A 1014-112

14. Hammand D, Devereux R, Alderman M. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J.Am Coll Cardiol.* 1986; 7:639-650
15. Savage D. Overall risk of left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension *Am.J.Cardiol* 1987;60:81-121
16. Zanchetti A. The role of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practise. *Am J Hypertension.* 1997;10: 9 part 1:1069-1080
17. Philips RA; Diamond JA. Ambulatory blood pressure monitoring and echocardiography-noninvasive techniques for evaluation of the hypertensive patients. *Progr Cardiovas.Dis* 1999; 41;6: 397-439
18. Pickering TG, Devereux RB. Ambulatory monitoring of blood pressure as a predictor of cardiovascular risk. *Am Heart J.* 1987;114:958-8
19. Loaldi A, Pepi M, Agostini PG. Cardiac rhythm in hypertension assessed through 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring. Effects of load manipulation with atenolol verapamil and nifedipine. *Br Heart J.* 1983; 50:118-26
20. Wolk R, Cobbe SM. Cardiac arrhythmias in hypertrophy in left ventricular hypertrophy written by Sheridan DJ. 1998 Chapter 13 p:101-106.1999
21. McLenechan JM, Henderson E, Morris KI. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensives left ventricular hypertrophy. *N.Eng.J.Med* 1987;317:787-92
22. Aranow WS, Epstein J, Schwartz KS. Correlation of complex ventricular arrhythmia detected by ambulatory electrocardiographic monitoring with echocardiographic left ventricular hypertrophy in person older than 62 years of long term health care facility. *Am J Cardiol* 1987; 60:730-2
23. Levy D, Anderson KM, Savage DD. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987;60: 219
24. Lavie JC, Nunez BD, Garavaglia GE. Hypertensive concentric left ventricular hypertrophy: when is ventricular ectopic activity increased ? *South Med.J.* 1988; 81:696-700
25. Papandimietrou V, Notargiacomo A. Ventricular arrhythmias in patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:105a
26. Szlachic J, London M, Tabau JF. Incidence of serious ventricular arrhythmias during surgery in hypertensives with left ventricular hypertrophy. *J. Am Coll Cardiol* 1989;13:105A
27. James MA, Jones JV. Ventricular arrhythmia in untreated newly presenting hypertensive patients compared with a matched normal population. *J.Hypertens.* 1989; 7:409-15

28. Gallinier M, Fermond B, Lambert V. When is search for ventricular arrhythmias necessary in hypertensive patients? *J.Hypertensives* 1991; 9:874-5
29. Melina D, Colivicchi F, Guerrera G. Rhythm disturbance in essential hypertension *J.Hum Hypertens.* 1991;5:233
30. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease *J Am Coll.Cardiol.* 1991; 17:1277-82
31. Coste P, Clementy J, Besse P. Left ventricular hypertrophy and ventricular dysrhythmic risk in hypertensive patients : evaluation by programmed electrical stimulation. *J. Hypertens* 1988;6 S116-118
32. Novo S, Barbagallo M, Abridani M. Cardiac arrhythmias and transient ischemic episodes during daily life in hypertensives with or without left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993;15:1053-60
33. Vester EG, Kuhls JS, Ochiulet M. Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension. *Eur Heart J.* 1992 13 (suppl D) 70-81
34. Kreger B E, Cupples A, Kannel W B. The electrocardiogram in prediction of sudden death: Framingham study experience *Am.Heart J.* 1987;113:377-82
35. Bikkina M, Larson M, Levy D. Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1111
36. Zehender M, Meinertz T, Hohnloser S. Prevalance of circadian variations and spontan variability of cardiac disorders and ECG changes suggestitive of myocardial ischemia in systemic arterial hypertension. *Circulation* 1992;85:1808-1815
37. Szlachic J, Tubau J, O'Kelly B. What is the role of silent coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in the genesis of the ventricular arrhythmias in men with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1992;19:803-808
38. Walbridge DR, Pringle SD, Mandawat ML. Predictors of death in hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994,90:I-27
39. McKenna WJ, Chetty S, Oakley CM. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: exercise and 48 hour ambulatory electrocardiographic assesment with and without beta adrenerjic blocking therapy. *Am.J.Cardiol.*1980;45:1-5
40. Betge J, Motz W, Vhehn A. Ventricular arrhythmias in hypertensive heart disease with and without heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987 10 (suppl 6) 119-28
41. Devereux R, Simone G, Gonou A. Left ventricular hypertrophy and geometric pattern in hypertension. *J Hypertens.* 1994, 12 suppl 10: 117-127

42. Rakusan K. Left ventricular hypertrophy :Alteration in myocyte number,size,shape and structure in left ventricular hypertrophy written by Sheridan DJ. 1998 Chapter 4: 23-28.
43. Diez J. Molecular basis and mechanism of hypertensive cardiac hypertrophy. *Molecular Cell Biology of Cardiac Disease* 1995; chapter 10:112-130
44. Weber K T, Sun Y,Dhalla AK. Extracellular matrix and fibrosis in cardiac hypertrophy in left ventricular hypertrophy written by Sheridan DJ. 1998 Chapter 6: 37-44
45. Yamazaki T, Komuro I. Role of renin-angiotensin system in Cardiac hypertrophy. *Am J Cardiol.* 1999 ;83:53H-47H
46. Booz GW, Dostal DE. Paracrin actions of cardiac fibroblasts on cardiomyocytes. Implication for the cardiac renin-angiotensin system. *Am.J.Cardiol.*1999;83:44h-47H
47. Cattone S, Vadala A,Vella MC. Changes of plasma endothelin and growth factor levels and of left ventricular mass, after chronic AT1 receptor blockade in human hypertension. *Am.J.Hypertension.*1998; 11; 548-553
48. Hart G. Repolarization abnormalities in ventricular hypertrophy in left ventricular hypertrophy written by Scheridan DJ.1998 Chapter 14 p:107-111
49. Bethge C, Recker S, Strauer SE Hypertensive heart disease and endocardial recorded late potentials. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10 S1 29-S1 34
50. Colleran JA, Narayan P, Kokkinos PF. Determinants of left ventricular hypertrophy and ventricular arrhythmias in hypertensive population *JACC* 1993;11: 657-661
51. Fry CH, Corey P, Mundy AR. Altered conduction in left ventricular hypertrophy in left ventricular hypertrophy written by Sheridan DJ.1998 Chapter 15 :113
52. Liu JE, Devereux RB. Clinical assestment of cardiac hypertrophy. in left ventricular hypertrophy written by Scheridan DJ.1998;chapter 2 p:11-16
53. Sokolow W, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J.* 37:161-168.1949
54. Gottdiener JS.Hypertension: Left ventricular hypertrophy. section VI in *The Practise of Clinical Echocardiography* written by Catherine M Otto. Saunders Company 1997p:521.
55. Devereux R, Reicher N. Echochardiographic determination of left ventricular mass in man anatomically validation of methot. *Circulation* 1977; 55: 613-618
56. Galinier M, Balanesceu S, Fourcade J. Prognostic values of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. *Eur Heart J.* 1997;18:1484-91
57. Fananpazir L, Chang A, Epstein SE. Prognostic determinators in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a theurapeutic strategy based on clinical

- holter, hemodynamic and electrophysiological findings. *Circulation* 1992; 86:730-740
58. Kautzner J, Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *Pace* 1997; 20 (pt II) :2625-40
 59. Comel P, Maison M, Blanche P. Dispersion of ventricular repolarization. Reality ? illusion ? significance ? *Circulation* 1998; 97: 2491-2493
 60. Zabel M, Klingenhöben T. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarctions. *Circulation*. 1998;97:2543-50
 61. Halle M, Hounker M, Hohnloser SH. QT dispersion in exercise induced myocardial hypertrophy . *Am. Heart J.* 1999 Aug 138 (2 PT 1) 309-12
 62. Mayet C, Kanagaratnam P, Shahi M. QT dispersion in athletic left ventricular hypertrophy. *Am. Heart J.* 1999 137 (4pt1) 678-81
 63. Davey PP, Bateman J, Milligan IP. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy relation to autonomic nervous system and holter tape abnormalities *Br.Heart J.* 1994;71:268-73
 64. Perikömaki JS, Ikaheimo MJ, Pikkujamsa SM. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 1996;28:16-21
 65. Grimm M, Menz V, Hofmann J. QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy *Am.J. Cardiol.* 1996;78: 458-61
 66. Vester EG, Strauer BE. Ventricular late potentials: state of the art and future perspectives. *European Heart Journals*. 1994;15 (suppl C):34-48
 67. Breithardt G, El Sherif N. Standards for Analysis of Ventricular Late Potentials Using High Resolution or Signal Averaged Electrocardiography A Statement By A Task Force Committee of a European Society Of Cardiology, The American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 1991 ;83; 4 1481 – 1488
 68. Brune S, Gonska BD, Fleischmann C. Prevalence of late ventricular potentials in hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 17;(suppl 2):146-7
 69. Engel TR, Pierce DL. variation in late potentials and reproducibility of their measurement. *Cardiovasc. Dis.* 1993;35 (4) 247-62
 70. Graham AA Handelsman H. Signal Averaged Electrocardiography. *Health Technol Assess (Roskv)* 1998 May (11) i-iv 1-15
 71. Galinier M, Doazan JP, Albenque JP. Hypertensive cardiopathy and ventricular late potentials. *Arch Mal Coeur* 1992;85:8:1095-1098

72. Odemuyiwa O. The relationship between ventricular function and heart rate variability. in heart rate variability. Malik M, Camm AJ: Publishing Company, 1995 :241-244
73. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS. Time domain measurements of heart rate variability in heart rate variability. Malik M, Camm AJ Publishing Company , 1995 ; 33-45
74. Glaser DH, Vybrial T. Changes of heart rate variability in Malik M, Camm AJ, :Publishing Company , 1995:421-428
75. Ori Z, Singed DH. Changes in heart rate variability associated with sudden cardiac death in heart rate variability Malik M, Camm AJ. Futura Publishing Company, 1955:429-449
76. Mandawat MK, Walbridge DR, Pringle S. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy Br.Heart Journal.1995;J73:139-44
77. Malik M. Tasc Force of European Society of Cardiology And The North American Society Of Pacing And Electrophysiology Herat rate variability. Standarts of measuraments, Physiological Interpretation and Clinical Use. Circulation 1996;93:1043-1045
78. Philips RA, Diamond JA. Ambulatory blood pressure monitoring and echocardiography- noninvasive techniques for evaluation of the hypertensive patients. Progress in Cardio. Dis. 1999;41;6:397-440
79. Zanchetti A. The role of ambulatory blood presuure monitoring in clinical practise Am J Hyper. 1997;10 (9) :1069-1080
80. Prisant LM. Ambulatory blood pressure monitoring in the hypertension Cardiol. Clin. 1995 Nov 13 (4):479-90
81. Deveraux RB, PickeringT. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. Importance of blood pressure response to regular recurring stress. Circulation 1983;68;470-76
82. Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A. Is white coat hypertension innocent? Structure and function of the heart in the elderly. Hypertension 1993; 22;826-31
83. Cavalini MC, Roman MJ, Pickering TG. Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy ? Hypertension.1995, 26;413-419
84. Gosse P, Promax H, Duramolet P. White coat hypertension No harm for the heart. Hypertension 1993;22;766-770
85. Pickering TG , James GD, Boddie C, Harsfield GA. How common is white coat hypertension. JAMA 1988,259:225-228

86. Ohkuba T, Imai Y, Tsuji I, Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens.* 1997; 10:1201-1207
87. O'Brein E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and nondippers. *Lancet* 1988; 352 : 397
88. Philips RA, Sheinart K, Godbold JH. Absence of nocturnal dip in blood pressure increases stroke risk in a multiethnic population. *Hypertension* 1998; 32:606 A
89. Prisant LM, Bottini PB, Carr AA. Ambulatory blood pressure monitoring : methodologic issues. *Am.J. Nephrol.* 1996;16(3) :190-201
90. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressure *JAMA* 1983;249:2792-2798
91. Verdeicha P, Porcelatti C, Schillacshi C. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24:793-801
92. Fagard R, Steaseen JA, Thijs L. The relationships between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressures: a meta analysis of comparative trials. 1995; 13:823-829
93. Mancia G, Zanchetti A: Prognostic value of 24 hour ambulatory blood pressure The Sample Study. Seventh European Meeting of Hypertension. 1995
94. Bazzet HC. An analysis of time relation of electrocardiogram *Heart* 1920;28:67-73
95. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary artery disease *Circulation* 1971;44:130-142
96. Le Huzey Y, Guize L. Cardiac prognosis in hypertensive patients. *Am J Med.* 1988;84 (suppl 1B): 65
97. Osterhues HH, Egelling T, Hoher M. Value of different noninvasive methods for the recognition of arrhythmogenic complications in high risk patients with sustained ventricular tachycardia during programmable ventricular stimulation. *Eur Heart J.* 1983;14 (Suppl E) 40-45
98. De Leeuw PW, Kroon A. Hypertension and development of heart failure. *J. Cardiovascular Pharmacol.* 1998;32; suppl 1s: 9-15
99. Novo S, Abrugani S, Corda M. Cardiovascular structural changes in hypertension *Eur.Heart J.* 1991;12 suppl G 47-52
100. Jones JV, James MA, MacConel T. Left ventricular hypertrophy. *J Hum Hypertens.* 1991; 5 suppl 2 35-39,39-40
101. Koren MJ, Devereaux RB, Casale PN. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Am Coll Physiol* 1991; 114 :345-52

102. Messerli FH, Ventura HO, Elizerdi DJ. Hypertension and sudden death. *Am J Med.* 1984; 77:18-22
103. Gjali JK, Kadaika S, Cooper S. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1991, 17:1277-82
104. Versailles JT, Verscheure Y, LeKim A. Comparison between the ventricular fibrillation threshold of spontaneous hypertensive and normotensive rat investigation of antidysrhythmic drugs. *J Cardiovasc Pharm.* 1982;4:430-5
105. Wellens HJ, Lumery R, Smeets JL. Sudden cardiac death without overt heart disease. *Circulation* 1992 86(suppl 1):I-92-I-97
106. Vogts M, Schekler S, Strauer BE. Disorders of coronary microcirculation and arrhythmias in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1990;65:45G-50G
107. Cotto H, Monoldo C, Polokurthy P. Late potentials in normal subjects and in patients with ventricular tachycardia unrelated to myocardial infarction. *Am.J.cardiol*
108. Turito G, Fontaine JM, Ursell SN. Value of the signal averaged electrocardiogram as a predictor of the results of programmed stimulation in nonsustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1988;61: 1272-8
109. Panagides D, Amabile G, Deharo JC. Late potentials in patients with hypertrophy. *Arch. Mal Coeur Vaiss* 1990 Jul 83 (8) :1165-8
110. Gusarov GH, Morishin VS. (The connection between late potentials and ventricular arrhythmias in hypertensive patients with different forms myocardial hypertrophy.) (Article in Russian) *Abstract Ter Arkh.*1998;70 (8) 48-52
111. Palatini P, Maraglino G, Accurso V. Impaired left ventricular as a marker of the presence of an arrhythmogenic substrate. *Br.Heart J.* 1995;73;3 258-62
112. Aguilar C J, Hernandis M, martinez A. Mechanism of ventricular arrhythmias in the presence of pathological hypertrophy. *Eur. Heart J.* 1993, 14 suppl, J 65-70
113. Israpilov MM, Sakharova EV, Iurenev AP. Late ventriküler potentials in patients with stage II hypertension(article in Russian). *Ter Arkh;* 71 (2) 64-6
114. Fernandez RA ,Altieri PI, Mertinez J. Reduction in cardiac conduction velocity delay by ACE inhibition in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. detection by signal averaged elctrocardiography. *Am.J.Hypertens.* 1992; Dec 5 (12pt 1) 896-9
115. Pringle SD Dunn FG, Macfarlane PW. significance of ventricular arrhythmias in systemic hypertension with left ventricular hyertrophy. *Am. J. Cardiol* 1992; Apr 1 :69(9):913-7

116. French P, Vojitisek P, Buresova H. (Late ventriküler potentials in patients with arteial hypertension) (article in Czesh) Vnitşek 1998 44 (11) 637-41 abstract
117. Dennis AR, Richards DA, Codoy DV. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced of programmed stimulation and delayed potentials detected SAECG of survivors acute myocardial infarction. Circulation 1986; 74:731-45
118. Shinn HH, Sagar KB, Stepniakozski K. Increased prevalence of abnormal signal electrocardiograms in older patients who have hypertension with low diastolic blood pressure. Am Heart J. 1993;126;6 1698-703
119. Franchi F, Michelucci A, Padetti L. Arrhythmogenicity in left ventricular hypertrophy in mild to moderate arterial hypertension (Article in Italian-abstracts) G. Ital Cardiol 1992 Aug 22 (8):905-18
120. Vardas P E, Simandirakis N. Study of late potentials and ventricular arrhythmias in hypertensive patients with normal ECG. Pacing Clin Physiol 1994 ;17;4; Pt1 577-584
121. Bayes A, Guindio J. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in systemic hypertension and their influences on prognosis. Am J Cardiol. 1995, 76 ; 13:54d-59d
122. Piccirilo G, Munizzi MR, Fimognari FL. Heart rate variability in hypertensive subjects Int. J. Cardiol. 1996;53(3) 291-8
123. Kleiger RE, Miller JL, Bigger J. Decreased heart rate variability and risk association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J. Cardiol. 1987;59:256-62
124. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S. Heart rate variability as a index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1987; 60:1239-45
125. Kohara K, Nakamura N, Hiwada K. Left ventricular mass index negatively correlates with heart rate variability in essential hypertension . Am J.Hypertens 1995 8 (2) 183-8
126. Chakko S, Mulingtapang R, Huikuri VH. Alterations its heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. Am.Heart J. 1993;126:1364-72
127. Riabykina GV, Sobolev AV, Pushina EA. The effect of different factors on cardiac rhythm. Variability in patients with arterial hypertension. Ter Arkh. 1997; 69 (3);55-8
128. Pluim BM, Swenne CA, Zwinderman AH. Correlation of heart rate variability with cardiac functional and metabolic variables in cyclist with training induced left ventricular hypertrophy. Heart 1999, Aug 82 (2) 183-6

129. Karpenau EA, Vyssolius GP. Regresion of left ventricular hypertrophy results in improvoment of QT dispersion in patients with hypertension. *Am.Heart J.* 1998; 136:5 765-8
130. Kulan K, Ural D, Komsuoglu B. Significance of QTc prolongation on ventricular arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy secondary to essential hypertension. *Ínt.J. Cardiol.*1998 64;2
131. Tomiyama H, Doba N, Fu-y Kushiro. Left Ventricular geometric patterns and dispersion in borderline and mild hypertension: their evaluation and regresion. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11 (3 pt 1): 286-92
132. Gonzales JR, Reino AP, Garcia JM. Maintanace of blood presuure control and left ventricular performance with small doses of enalapril *Am. J. Cardiol.* 1999 83 (5) 719-23
133. Ickhan K, Molnar J, Somberg J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systemic hypertension. *Am.J.Cardiol* 1997 15 79 (4): 508-11
134. Mayet , Shahi M, McGrath K. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996 28 (5): 791-6
135. Maheswari VD,Girish M. QT dispersion as a marker of left ventricular mass in essential hypertension. *Indian Heart J.* 1998 50(4) : 141-7
136. Zoghi M, Gülgün C,Ercan E. QT dispersion in patients with different aetiology of left ventricular hypertrophy. *Europ H Jour.* 1999 Vol 20 abstract suppl XXIst Congress of the European Society of Cardiology. P:335
137. Clarkson PB, Naas A, McMahon A. QT dispersion in essential hypertension. *QJM* 1995 88 (5) :327-32
138. Ural D, Komsuoglu B, Cetinaslan B. Echocardiographic features and QT dispersion in borderline isolated systolic hypertension in the elderly. *Ínt. J. Cardiol.* 1999 68 (3) :317-23
139. Bugra Z, Koylan N, Vural A. Left ventricular geometric pattern and QT dispersion in untreated essantial hypertension. *Am. J. Hypertens* 1998 11 (10) :1164-1170
140. Cavallini B, Perri V, Sali M. Dispersion of QT interval in arteriel hypertension with left ventricular hypertrophy. *Minerva Cardioangiol* 1996 44 (1-2):45-8
141. Balanescvu S, Galinier M, Fourcade J. Correlation between QT interval dispersion and ventricular arrhythmia in hypertension. *Arch Mal Coeur Vais* 1996 89 (8):987-90
142. Crawford H.M, Gibbons R J. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. *JACC* 1999;34;3:913-939

143. Biffi A, Verdile L, Ansolone G. Lack of correlation between late ventricular potentials and left ventricular mass in top level male athletes. Med Sci Sports Exerc. 1999 Mar; 31 (3):359-61
144. Miorelli M, Buja G, Melociini P. QT interval variability in hypertrophic cardiomyopathy patients with cardiac arrest. Int J Cardiol 1994; 45:121-7
145. Pinho C, Dias DL, Figueiredo MJ. Correlation between ventricular arrhythmia and geometric remodelling of the left venticle in arterial hypertension. Arg Bras Cardiol 1993; 61 (4) 225-8
146. Özerkan F, Zoghi M, Gürgün C. QT dispersion in hypertensive patients who had normal coronary angiograms with or without left ventricular hypertrophy. Eur Heart J. 1999;20 (28): 85 XXI st Congress of the European Society of Cardiology
147. Novo S, Barebagallo M, Abridani MG. Cardiac arrhythmias as a correlated with the circadian rythm of arterial pressure in hypertensive subjects with and without left ventricular hypertrophy. Eur J Clin Pharmacol. 1990;39 suppl 1 :549

