

**T.C.  
HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ELEKTROKARDİYOĞRAFİDE QRS  
FRAGMENTASYONU VE  
EKOKARDİYOĞRAFİDE SOL VENTRİKÜL  
HİPERTROFİSİ OLAN HİPERTANSİF  
HASTALARDA FGF23 DÜZEYLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Berkant BEBEK**

**İÇ HASTALIKLARI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğretim Üyesi Alpaslan Karabulut**

**ÇORUM 2023**



**T.C.  
HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ELEKTROKARDİYOĞRAFİDE QRS  
FRAGMENTASYONU VE  
EKOKARDİYOĞRAFİDE SOL VENTRİKÜL  
HİPERTROFİSİ OLAN HİPERTANSİF  
HASTALARDA FGF23 DÜZEYLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Berkant BEBEK**

**İÇ HASTALIKLARI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğretim Üyesi Alpaslan Karabulut**

**ÇORUM 2023**

**YARDIMCI DANIŐMAN**

Dr. Öğr. Üyesi Mücahit YETİM

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı



**ÇORUM 2023**

**T.C.**  
**HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

Bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. Barış ESER

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Alpaslan KARABULUT

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Mücahit YETİM

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bu tez, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Özgür YAĞAN

Dekan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübesiyle mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nihal Aydemir'e olmak üzere diğer tüm öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimi hazırlarken bana yol gösteren, desteğini ve bilgilerini esirgemeyen, tecrübelerini benimle paylaşan değerli tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Alpaslan Karabulut ve Dr. Öğretim Üyesi Mücahit Yetim'e en samimi teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresi boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma her zaman bir ekip ruhuyla hareket eden kliniğimize teşekkür ederim.

Hayat arkadaşım ve her zaman desteğini yanında hissettiğim eşim Meryem Ecem Bebek'e teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan annem Ceyhan Demir'e teşekkürlerimi sunarım.

Saygıdeğer Sarıhan ve Biter ailesine destekleri için teşekkür ederim.

Dr. Berkant BEBEK

ÇORUM 2023

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR .....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hipertansif Kalp Hastalığı.....	3
2.1.1. Hipertansif Kalp Hastalığının Kliniği .....	5
2.1.1.1. Tanı.....	5
2.1.1.2. Prognoz .....	5
2.1.2. Hipertansif Kalp Hastalığının Değerlendirilmesinde Görüntüleme.....	6
2.1.2.1. Ekokardiyografi .....	7
2.1.2.2. Kardiyak manyetik rezonans .....	7
2.1.2.3. Diğer görüntülemeler .....	7
2.1.3. Sol Ventrikül Yeniden Şekillenmesi.....	8
2.1.4. Sol Ventrikül Hipertrofisi .....	11
2.1.5. Sol Ventriküler Geometri.....	12
2.1.6. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonu .....	13
2.1.7. Hipertansif Kalp Hastalığının Tanınmasını Zorlaştıran Özellikler.....	14
2.1.8. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonu.....	16
2.1.9. Sol Atriyum.....	17

2.1.10.	Fibrozis.....	17
2.1.11.	Sol Ventrikül Hipertrofisinin Ayırıcı Tanısı.....	18
2.1.12.	Tedavi.....	19
2.2.	Fragmente QRS Kompleksi.....	21
2.2.1.	Tanım .....	21
2.2.2.	fQRS ve Miyokardiyal Skar İlişkisi.....	22
2.3.	Fibroblast Büyüme Faktörü-23 .....	23
2.3.1.	FGF23 ve Kardiyak Olaylar.....	23
2.3.2.	FGF23 ve SVH.....	24
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1.	Araştırma Tipi, Yeri, Zamanı ve Olgular .....	27
3.2.	Verilerin Toplanması.....	28
3.3.	Etik Kurul ve Kurum İzinleri .....	29
3.4.	İstatistiksel Analiz .....	29
4.	BULGULAR.....	30
5.	TARTIŞMA .....	42
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	50
7.	KAYNAKLAR .....	51
	EKLER.....	69



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi (SVH) olan hipertansif hastalardan elektrokardiyografi (EKG)'de fragmente QRS (fQRS) olan ve olmayan olgular arasında fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) düzeylerinin ve diğer klinik parametrelerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Eylül 2023-Kasım 2023 tarihleri arasında yapılan ekokardiyografisinde SVH saptanan 104 hipertansif hasta bu vaka kontrol çalışmasına alınmıştır. Olgular elektrokardiyografisinde fQRS saptanan 55 (%52,9) vaka ve saptanmayan 49 (%47,1) vaka olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

**Bulgular:** Olguların %66,3'ü kadındı ve yaş ortalaması  $58,39 \pm 11,73$  yılı. Olguların FGF23 ortalaması  $758,46 \pm 205,41$  pg/mL idi. EKG'de fQRS saptanmayan olgular ile karşılaştırıldığında, EKG'de fQRS saptananlarda FGF23 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek ( $672,46 \pm 223,1$ 'e karşı  $835,07 \pm 153,45$ ,  $p < 0,001$ ), E/A oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ( $0,96 \pm 0,08$ 'e karşı  $0,91 \pm 0,12$ ,  $p = 0,012$ ). FGF23 düzeyi EKG'de fQRS varlığını ideal olarak  $>855,83$  pg/mL kesim noktasında %60,0 sensitivite ve %77,6 spesifite ile (EAKA:  $0,731$  [%95 GA:  $0,635 - 0,827$ ],  $p < 0,001$ ), E/A oranı ise  $<0,95$  kesim noktasında %41,8 sensitivite ve %80,9 spesifite ile (EAKA:  $0,618$  [%95GA:  $0,510 - 0,727$ ]) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde öngörebiliyordu. EKG'de fQRS saptanan ve saptanmayan olgu grupları arasında diğer parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

**Sonuçlar:** Bu çalışmada EKG'de fQRS saptanan hipertansif SVH olgularında FGF23 düzeyinin daha yüksek olduğu saptandı. Dolaylı olarak saptanan bu sonuç doğrultusunda FGF23 artışının miyokardiyal fibrozisin potansiyel bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** QRS Fragmentasyonu, Sol Ventrikül Hipertrofisi, Hipertansiyon, Fibroblast Growth Factor-23

## ABSTRACT

### **Investigation of FGF23 levels in hypertensive patients with fragmented QRS on electrocardiography and left ventricular hypertrophy on echocardiography**

**Aim:** The aim of this study was to compare fibroblast growth factor 23 (FGF23) levels and other clinical parameters between hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (SVH) on echocardiography and patients with and without fragmented QRS (fQRS) on electrocardiography (ECG).

**Materials and Methods:** A total of 104 hypertensive patients with SVH detected by echocardiography performed between September 2023 and November 2023 at Hitit University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine and Cardiology were included in this case-control study. The patients were divided into two groups: 55 (52.9%) patients with fQRS on electrocardiography and 49 (47.1%) patients without fQRS.

**Results:** 66.3% of the patients were female and the mean age was  $58.39 \pm 11.73$  years. The mean FGF23 was  $758.46 \pm 205.41$  pg/mL. Compared with patients without fQRS, FGF23 levels were significantly higher in patients with fQRS ( $672.46 \pm 223.1$  vs.  $835.07 \pm 153.45$ ,  $p < 0.001$ ) and E/A ratio was significantly lower ( $0.96 \pm 0.08$  vs.  $0.91 \pm 0.12$ ,  $p = 0.012$ ). FGF23 level ideally detected the presence of fQRS on ECG at the cut-off point  $>855.83$  pg/mL with 60.0% sensitivity and 77.6% specificity (AUC: 0.731 [95% CI: 0.635 - 0.827],  $p < 0.001$ ), and E/A ratio  $< 0.95$  with a sensitivity of 41.8% and specificity of 80.9% (EAKA: 0.618 [95% CI: 0.510 - 0.727]). There was no statistically significant difference between the groups of patients with and without fQRS on ECG in terms of other parameters ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, we found that FGF23 levels were higher in hypertensive SVH patients with fQRS on ECG. In line with this indirect result, it was thought that increased FGF23 may be a potential indicator of myocardial fibrosis.

**Keywords:** Fragmented QRS, Left Ventricular Hypertrophy, Hypertension, Fibroblast Growth Factor-23

## KISALTMALAR

2D	: 2 Boyutlu
3D	: 3 Boyutlu
A	: Geç Diyastolik Pik Hızı
AF	: Atriyal Fibrilasyon
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DEFKY	: Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
E	: Erken Diyastolik Doluş Pik Hızı
EAKA	: Eğri Altında Kalan Alan
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ESV	: Ekstrasellüler Hacim
FGF23	: Fibroblast Büyüme Faktörü 23
fQRS	: Fragmente QRS
GA	: Güven Aralığı
GLS	: Global Longitudinal Gerilim
HKH	: Hipertansif Kalp Hastalığı
HKM	: Hipertrofik Kardiyomiyopati
IVS	: İnterventriküler Septum Kalınlığı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KEFKY	: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
KMP	: Kardiyomiyopati

KMR	: Kardiyak Manyetik Rezonans
KV	: Kardiyovasküler
KY	: Kalp Yetmezliği
LA	: Sol Atriyum
LVEDB	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Boyutu
LVM	: Sol Ventrikül Kas Kitlesi
LVMI	: Sol Ventrikül Kas Kitle İndeksi
MADSE	: Mitral Anüler Düzlem Sistolik Ekskürsiyonu
MOKO	: Major Olumsuz Kardiyovasküler Olay
NFAT	: Aktive T Hücrelerinin Nükleer Faktörü
Ort	: Ortalama
PDK	: Posterior Duvar Kalınlığı
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
SAB	: Sol Atriyum Boyutu,
SS	: Standart Sapma
SV	: Sol Ventrikül
SVDD	: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu
SVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
SVKİ	: Sol Ventrikül Kitle İndeksi

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Fonksiyonel ve yapısal kardiyak yeniden şekillenmenin mekanizmaları .....	4
<b>Tablo 2.</b> Hipertansif kalp hastalığının değerlendirilmesinde farklı görüntüleme yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları .....	10
<b>Tablo 3.</b> Olguların cinsiyet, sigara kullanımı, ailesinde hipertansiyon, kullandığı ilaçlar ve EKG’de fQRS varlığının dağılımı .....	30
<b>Tablo 4:</b> Olguların yaş, antropometrik özellikler, hipertansiyon süresi ve kan basıncı değerlerinin dağılımı .....	31
<b>Tablo 5:</b> Olguların laboratuvar değerlerinin dağılımı .....	32
<b>Tablo 6.</b> Olguların ekokardiyografi inceleme sonuçlarının dağılımı .....	33
<b>Tablo 7:</b> EKG’de fQRS varlığına göre olguların cinsiyet, sigara kullanımı, ailede hipertansiyon öyküsü ve kullandığı ilaçların karşılaştırması .....	34
<b>Tablo 8:</b> EKG’de fQRS varlığına göre olguların yaş, antropometrik özellikler, hipertansiyon süresi ve kan basıncı değerlerinin karşılaştırması .....	35
<b>Tablo 9:</b> EKG’de fQRS varlığına göre olguların laboratuvar değerlerinin karşılaştırması... ..	36
<b>Tablo 10:</b> FGF23 düzeyinin ve E/A oranının EKG’de fQRS varlığını öngörebilirliğini gösteren ROC analizi .....	40
<b>Tablo 11:</b> EKG’de fQRS varlığına göre olguların ekokardiyografi inceleme sonuçlarının karşılaştırması .....	38
<b>Tablo 12:</b> FGF23 düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon ilişkisi.....	39

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Hipertansif kalp hastalığının yapısal ve fonksiyonel değişikliklerden sorumlu kardiyak belirtiler ve mekanizmalarla birlikte evrelendirilmesi .....	9
<b>Şekil 2.</b> Hipertansif kalp hastalığı olan hastalarda farklı sol ventrikül hipertrofisi tipleri .....	12
<b>Şekil 3.</b> Normotansif bir olguda (A) ve hipertansif bir olguda (B) sol ventrikül basınç-gerilme döngüsü ve miyokardiyal performans indeksi.....	15
<b>Şekil 4.</b> Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve azalmış global longitudinal gerilim olan bir hasta. ....	16
<b>Şekil 5.</b> Normotansif bir olguda (üst sıra) ve hipertansif bir hastada (alt sıra) T1 haritalama analizi (A ve C) ve ekstrasellüler hacim (B ve D) .....	19
<b>Şekil 6:</b> İnférieur derivasyonlarda fQRS .....	21
<b>Şekil 7:</b> Kardiyak miyositlerde FGF23 sinyali .....	25
<b>Şekil 8:</b> Gruplar arası FGF23 düzeylerinin karşılaştırılması .....	37
<b>Şekil 9:</b> FGF23 düzeyinin ve E/A oranının EKG’de fQRS varlığını öngörebilirliğini gösteren ROC eğrisi grafiği .....	41

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertansiyon dünyada en sık görülen kronik hastalıklardandır. Aritmi, böbrek yetmezliği ve koroner arter hastalığı gibi birçok kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Hipertansiyon çeşitli uç organ hasarlarına sebep olmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) bunlardan biridir. Yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (1). SVH olan hastalarda kollajen birikimi sonucu interstisyel ve perivasküler alanda fibrozis oluşur (2). Sonuç olarak sol ventrikül disfonksiyonu, koroner rezervinde azalma ve elektriksel aktivite bozuklukları ortaya çıkar (3). Hipertansif kalp hastalığında miyokard fibrozisinden kaçınmak, kardiyovasküler olay riskini azaltır (4).

Yüksek kan basıncı, elektrokardiyografide çok sayıda anormallikle ilişkilidir ve bunun başlıca nedeni kronik aşırı basınç yüklenmesinin bir sonucu olarak artan sol ventrikül kütlesi ve SVH'dir (5). Bu elektrokardiyografik anormalliklerden birisi olan fragmente QRS (fQRS) 12 derivasyonlu elektrokardiyografi ile kolayca tanımlanabilen bir depolarizasyon bozukluğudur. Son zamanlarda birçok araştırma fQRS'in miyokardiyal fibrozis için bir belirteç olduğunu göstermiştir (6-9). Kronik ve sürekli basınç yüklenmesi, miyokardiyumda aşırı kolajen lif ve bağ dokusu matriksi birikimine bağlı olarak hipertansif hastaların kalplerinde patolojik fibrozis, kalınlaşma ve SVH'ye yol açmaktadır (10). SVH, hipertansif kalp hastalığının en önemli bulgusudur ve kalp dokusunun bileşimindeki değişiklikleri ve çoğunlukla kolajen birikiminin neden olduğu miyokardın yapısal yeniden şekillenmesini yansıtır (10). Fibrotik doku, elektriksel aktivitenin katettiği mesafeyi uzatır ve iletim hızını yavaşlatır. Böylece homojen olmayan ventriküler aktivite çentikli QRS kompleksine neden olur. Sağlıklı popülasyonda fQRS görülme olasılığı düşük iken miyokardiyal fibrozisli hastalarda yüksektir (11). Miyokardiyal fibrozis ve skar dokusunun bir işareti olarak, son çalışmalar EKG'de fQRS sıklığının hipertansif hastalarda SVH yokluğunda bile normotansiflere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir, bu da fQRS'nin hipertansif hastalarda daha yüksek miyokardiyal fibrotik yükün bir belirteci olduğunu göstermektedir (12).

Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23), vücuttaki fosfat ve D vitamini metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir hormondur. Ağırlıklı olarak osteosit adı verilen kemik hücreleri tarafından üretilir ve salınır (13). FGF23'ün temel işlevi, kan dolaşımındaki fosfat seviyelerini azaltmaktır. Bunu bağırsaklardaki fosfat emilimini azaltıp, böbreklerden fosfat atılımını arttırarak yapar. Bağırsaklardaki fosfat emilimini azaltma mekanizması 1-alfa hidroksilaz enzim inhibisyonu ve aktif D vitamini düzeyinde azalma ile olurken, böbreklerden fosfat atılımı ise klotho koreseptörü aracılığıyla olur (14,15). FGF23, klotho koreseptöründen bağımsız olarak kardiyak etkilenime neden olur. Yüksek FGF23 düzeyleri ile kardiyak fibrozis ve mortalite ilişkisini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (16). Ancak günümüzde klinik pratikte kardiyovasküler riski değerlendirmede biyomarkır olarak kullanılmamaktadır.

Kardiyak fibrozis oldukça tehlikeli, morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir durumdur. Bu nedenle daha az invaziv yöntemlerle kardiyak fibrozisin belirlenmesi riskli olguların erken dönemde tanınması ve uygun tedavi ile sağkalımlarının arttırılması için önemlidir. Bu çalışmada ekokardiyografide SVH olan hipertansif hastalardan elektrokardiyografide fQRS olan ve olmayan olgular arasında FGF23 düzeylerinin ve diğer klinik parametrelerin karşılaştırılması ve dolaylı olarak FGF23 ile kardiyak fibrozis arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hipertansif Kalp Hastalığı

Hipertansif kalp hastalığı (HKH) arteriyel hipertansiyonun neden olduğu kardiyak değişikliklerin toplamını temsil etmektedir. Bu değişiklikler zaman içinde gelişir ve kan basıncı (KB) ile olan ilişkileri, obezite ve diyabet gibi sıklıkla birlikte görülen hastalıklarla karışabilir (Tablo 1). HKH'nin belirtileri fonksiyonel veya yapısal olabilir. Kronik basınç yüküne SV adaptasyonunun bir sonucu olan SVH HKH'nin yaygın bir belirtisi olmasına rağmen, olmazsa olmaz değildir (17). SVH, anormal diyastolik fonksiyona yol açan azalmış elastikiyet ve kompliyans ve artmış SV sertliği gibi SV fonksiyonel değişiklikleri ile ilişkili olabilir (18). Yaygın interstisyel miyokardiyal fibrozis, HKH ile ilişkili ana histolojik özelliktir ve bunu gelişmiş görüntüleme teknikleri, özellikle de kardiyak manyetik rezonans (KMR) ile görselleştirmek ve ölçmek mümkündür (19). Miyokardiyal fibrozisin erken tanınması, korunmuş veya azalmış ejeksiyon fraksiyonlu (KEFKY ve DEFKY) kalp yetmezliği (KY) gelişimini önlemek için terapötik seçeneklere olanak sağlayabilir (19). HKH ile klinik KY arasındaki geçiş yalnızca KB kontrolünden değil, aynı zamanda obezite ve uyku bozuklukları (özellikle obstrüktif uyku apnesi) dahil olmak üzere çeşitli dış faktörlerden de etkilenir (20,21).

**Tablo 1.** Fonksiyonel ve yapısal kardiyak yeniden şekillenmenin mekanizmaları (22)

Hedef organ yanıtı		Mekanizma	Evre	Karıştırıcılar
Yapısal yeniden şekillenme	Konsantrik yeniden şekillenme	Artan ard yük, hiperkinezi	Evre A	
	Septal şişkinlik	Lokal yanıt	Evre A	Yaş
	Konsantrik SVH	Artan ard yük	B ve C evreleri	Diyabet, obezite
	Eksantrik SVH	Artan ard yük	B ve C evreleri	Genetik
	LA genişlemesi	Artmış dolum basıncı	B ve C evreleri	AF
Fonksiyonel yeniden şekillenme	Gecikmiş gevşeme	Artan son yük	Evre A	Yaş
	Miyokardiyal deformasyon	Artan son yük	Evre B	Diyabet, obezite
	Hiperkinezi	Artan son yük	Evre A	
	Atriyal fonksiyon bozukluğu	Artmış dolum basıncı	Evre B	
	Bozulmuş EF	Artan ard yük, fibrozis	B ve C evreleri	Diyabet, obezite, KAH
	Artmış $E/e'$	Artmış dolum basıncı	Evre C	Diyabet, obezite

Evre A, diğer risk faktörleriyle birlikte veya bunlar olmaksızın hipertansiyon varlığını yansıtır. Evre B, subklinik SV disfonksiyonu evresine karşılık gelir. Evre C, bozulmuş fonksiyonel kapasitenin gelişimini temsil eder. AF, atriyal fibrilasyon; KAH, koroner arter hastalığı; EF, ejeksiyon fraksiyonu;  $E/e'$ , pulsed Doppler ve doku Doppler ile ölçülen erken diyastolik mitral akım arasındaki oran; HKH, hipertansif kalp hastalığı; KEFKY, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; DEFKY, azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; LA, sol atriyum; SV, sol ventrikül; SVH, sol ventrikül hipertrofisi.

Hipertansiyonun küresel prevalansının 2010 yılında yaklaşık 1,4 milyar olduğu söylenmektedir. 2025 yılına kadar 1,6 milyara yükselmesi beklenmektedir (23). Tedavi edilen hastaların 2/3'ünde suboptimal KB kontrolü yaygındır ve bu durum HKH prevalansının önemli bir nedenidir. Hipertansif hastaların >%40'ında sol ventrikül hipertrofisi, %40 ile %85'inde ise SV diyastolik disfonksiyonu (SVDD) olduğu bildirilmiştir (24,25). Hipertansif kalp hastalığı koroner arter hastalığı, inme ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile önemli ölçüde ilişkilidir (26).

## 2.1.1. Hipertansif Kalp Hastalığının Kliniği

### 2.1.1.1. Tanı

HKH'nin tanınması, anormal SV morfolojisinin tanınmasından SVDD, SV mekaniği ve interstisyel miyokardiyal fibrozisin saptanmasına doğru evrilmiştir. Kapsamlı bir ekokardiyografik inceleme yalnızca SV yapısı ve fonksiyonunun standart parametrelerini değil, aynı zamanda SV geometrisini, SV diyastolik fonksiyon indekslerini [E/A, E/e', sol atriyal (LA) hacim indeksi] ve SV global longitudinal gerilimini (GLS) de içermelidir (27). Benzer ölçümler, fibrozisin tespiti de dahil olmak üzere KMR ile elde edilebilir (19).

Hem SVH hem de SVDD KB kontrolü ile iyileşme göstermektedir. Antihipertansif tedavinin türü, SVH ve fibrozisin gerilemesiyle ilişkilidir (28–31); anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri,  $\beta$ -blokerler ve tiazid diüretiklerden daha etkilidir (32). Yapılan çalışmalar, antihipertansif hastalarda SVH gerilemesinden antihipertansif ilaçların sayısının sorumlu olduğuna göstermektedir ve SVDD'deki iyileşme (artmış e' ve azalmış E/e') de KB düşüşünün derecesiyle orantılıdır. Bununla birlikte, SVDD'deki iyileşme mutlaka SVH gerilemesi ile ilişkili değildir. Barron ve ark. (33) uzun süreli antihipertansif tedaviye ve SVH'de önemli bir azalmaya rağmen SVDD'nin kötüleştiğini bildirmiştir.

Antihipertansif tedavinin GLS üzerindeki etkisine ilişkin veriler azdır. Yakın zamanda 1140 hipertansif hastayı içeren bir meta-analiz, tedavi edilen hastalarda SV ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) ve GLS'de anlamlı iyileşme olduğunu göstermiştir (34). GLS ile SV kitle indeksi (SVKİ) arasında anlamlı bir korelasyon vardır, ancak sistolik KB veya değişimi ile korelasyon yoktur (34). Yine, antihipertansif tedavinin türü önemli olabilir, amlodipine kıyasla valsartanın daha etkili olduğuna dair kanıtlar vardır (35).

### 2.1.1.2. Prognoz

Hipertansif hastalarda SVKİ ile kardiyovasküler (KV) mortalite arasında güçlü ve diğer değişkenlerden bağımsız bir ilişki vardır (36,37). Antihipertansif tedavide KB önemli bir belirleyici olmaya devam etse de, SVKİ'deki her 39 g/m<sup>2</sup> artış, KB dahil diğer KV risk faktörlerinden bağımsız olarak majör olumsuz KV olay (MOKO) riskini %40 artırmaktadır (36,38). Genel popülasyonda bile SVH, KV ve tüm nedenlere bağlı

mortalite ile ilişkilidir (39). Bununla birlikte, SVH gerilemesinin rolü daha tartışmalıdır. Tedavi edilen 3149 hastada görülen KV olaylarda önemli bir azalma olduğunu gösteren bir meta-analiz, bu ilişkiyi desteklemeyen 12.809 hipertansif hastanın meta-analizi ile çelişmektedir (37, 38).

SVDD, özellikle hipertansif hastalarda KV olayların, özellikle de KEFKY gelişiminin potansiyel bir öncüsüdür (41,42). Bu olaylar KY ile sınırlı olmayıp aterosklerotik vasküler hastalığın sekellerini de içermesine rağmen, SVH'li hipertansif hastalarda antihipertansif tedavi ile diyastolik parametrelerin iyileşmesi KY nedeniyle hastaneye yatış sıklığında azalma ile ilişkilidir (43,44). Aksine, kötüleşen SVDD, normal LVEF'li hipertansif hastalarda mortalitenin bağımsız bir öngörücüsüdür (45).

GLS'nin uzun vadeli KV morbidite ve mortalite riskine ilişkin bağımsız prognostik bilgi sağSABığı on yılı aşkın bir süredir bilinmektedir (46). Hipertansif bireylerdeki sınırlı veriler, azalmış GLS'nin (>%16) yaş, atriyal fibrilasyon (AF) ve konsantrik hipertrofiye ek olarak diğer bir MOKO öngörücüsü olduğunu göstermektedir (47). KB, GLS ve sonuç arasındaki ilişkide önemli bir karıştırıcı faktör olmasına rağmen, başlangıçtaki bozulmuş longitudinal gerilme, sistolik KB için düzeltme yapıldıktan sonra bile KV olayların ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olmaya devam etmektedir (48).

SPRINT çalışması, KB düşüş seviyesiyle doğru orantılı olarak KV morbidite ve mortalitede anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir (49). Yakın zamanda yayınlanan STEP çalışması, hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda da (60-80 yaş) bu bulguları doğrulamıştır (50). Bu gerekçelerle, HKH'nin varlığına veya yokluğuna bakılmaksızın agresif antihipertansif tedavinin gerekli olduğu söylenebilir. Takipler sırasında SV yapısı, fonksiyonu ve mekaniğinin rutin olarak değerlendirilmesini önermek zor olsa da, HKH hipertansiyon kaynaklı hedef organ hasarını göstermektedir ve antihipertansif tedavinin başlatılması veya yoğunlaştırılması için bir ipucu olabilir (22).

### **2.1.2. Hipertansif Kalp Hastalığının Değerlendirilmesinde Görüntüleme**

Ekokardiyografi, HKH'de kardiyak yapı, fonksiyon ve mekaniğin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılabilmesi, hızlı ve uygun maliyetli olması nedeniyle temel görüntüleme yöntemidir. KMR'nin ana faydası doku

karakterizasyonudur ve hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) veya infiltratif bozukluklar gibi kardiyomiyopatileri (KMP'ler) dışlamak için faydalıdır. Bununla birlikte, KMR'ye erişim birçok ülkede sınırlıdır, inceleme süresi uzundur ve bu konuda eğitilmiş ve deneyimli personel gerektirir. Bilgisayarlı tomografi (BT) HKH'nin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaz (51).

#### **2.1.2.1. Ekokardiyografi**

Sol ventrikül çapları, SVKİ, SV geometrisi, sistolik ve diyastolik fonksiyon ve LA hacmi, HKH'nin ekokardiyografik değerlendirmesinin klasik yönleridir (27). Kardiyak mekanik değişiklikler (2 boyutlu [2D] ve 3 boyutlu [3D] longitudinal, çevresel ve radyal gerilimler, alan gerilimi) SV sistolik fonksiyonunun güvenilir parametreleridir ve GLS, LVEF'den daha tekrarlanabilir ve değişime daha duyarlı görünmektedir. Yapay zekanın ekokardiyografiye dahil edilmesi, atriyal fazik fonksiyon, SV kütlesi (LVM), SV diyastolik fonksiyonu ve GLS dahil olmak üzere kardiyak oda hacimlerinin ve fonksiyonunun otomatik, doğru, tekrarlanabilir ve güvenilir ölçümüne izin vermiştir (52,53).

Ekokardiyografinin en önemli kısıtlaması görüntü kalitesidir. 2D ekokardiyografi ile geometrik varsayımlardan kaynaklanan yanlışlıklar (özellikle SV kütlesi ve hacimleri ile ilgili) 3D ekokardiyografi ile aşılabılır; ancak 3D görüntü kalitesinde bazı sınırlılıklar devam etmektedir (54).

#### **2.1.2.2. Kardiyak manyetik rezonans**

KMR ile değerlendirilen kalp odası hacimleri ve sistolik fonksiyon (LVEF) diğer görüntüleme tekniklerinin doğrulanması için altın standart olarak kullanılmaktadır, ancak doku karakterizasyonunun yapılabilmesi HKH'de en önemli faydadır. SV kütlesi KB ile orantısız olarak arttığında, KMR çeşitli kardiyomiyopatileri HKH'den ayırt edebilir (55,56).

#### **2.1.2.3. Diğer görüntülemeler**

Efor dispnesi anjina eşdeğeri olabileceğinden, bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografi HKH'de koroner arter hastalığını dışlamada faydalı olabilir. Aort duvarındaki artan mekanik stres nedeniyle HKH'de aort sıklıkla genişler ve BT ayrıntılı aort

değerlendirmesi sağlayabilir (57). Gelişmekte olan pozitron emisyon tomografisi teknikleri, HKH'nin patogenezinde yer alan süreçlerin (renin-anjiyotensin sistemi görüntüleme, fibrozis, anjiyogenez ve inflamasyon) belirlenmesinde yardımcı olabilir (58,59).

### **2.1.3. Sol Ventrikül Yeniden Şekillenmesi**

Hipertansif hastalarda hem yapısal (SVH ve SV geometrisi) hem de fonksiyonel (sistolik ve diyastolik disfonksiyon) sol ventrikül yeniden şekillenmesi önemlidir. Geleneksel sistolik fonksiyon parametreleri (örn. LVEF) korunurken, SV mekaniği ve SVDD subklinik değişiklikleri ortaya çıkarabilir. HKH'nin doğal seyri, KEFKY ve (daha az yaygın olarak) DEFKY'nin yanı sıra akut komplikasyonların (dekompanse KY, akut koroner sendrom, AF veya ciddi aritmi) gelişmesidir. Framingham Kalp Çalışması'nda hipertansiyon, spesifik risk faktörleri ve yaşa göre düzeltildiğinde erkeklerde KY gelişiminde iki kat, kadınlarda ise üç kat artışla ilişkilendirilmiştir (60). Yakın tarihli SPRINT çalışması, yeterli KB regülasyonunun KY gelişimi riskini %64 oranında azalttığını göstermiştir (49).

Hipertansif kalp hastalığı (HKH) sol ventrikül, sol atriyum ve koroner arterlerdeki değişikliklerin bir araya gelmesinden oluşur. HKH'nin artan şiddetini baz alan ve dört kategoriden oluşan geleneksel bakış açısı artık geçerliliğini yitirmiştir (61). Şekil 1, ekokardiyografik ve fonksiyonel duruma dayalı bir HKH sınıflandırmasını göstermektedir. Yeni ekokardiyografik ve KMR parametrelerinin mevcut HKH tanı algoritmasına dahil edilmesi, subklinik evrelerin (SVDD ve SVH) tanınmasını ve tedavisini önemli ölçüde iyileştirebilir.

HKH'nin değerlendirilmesinde kullanılacak görüntüleme tekniklerinin faydalarını ve kısıtlamalarını tablo 2'de gösterilmiştir.

	<b>Evre A</b>	<b>Evre B</b>	<b>Evre B-C</b>	<b>Evre C</b>
<b>Klinik tablo</b>	Konsantrik yeniden şekillenme Septal şişkinlik Gevşemede gecikme Hiperkinezi	Miyokardiyal deformasyon Atriyal fonksiyon bozukluğu	LA genişlemesi Konsantrik LVH Eksantrik LVH Bozulmuş EF	Artmış E/e '
<b>Mekanizma</b>	Lokal cevap (septal şişkinlik) Artmış ard yük	Artmış ard yük Artmış dolum basıncı	Artmış ard yük Artmış dolum basıncı Fibrozis	Artmış ard yük

Fonksiyonel yeniden şekillenme

Mekanik yeniden şekillenme

Yapısal yeniden şekillenme

**Şekil 1.** Hipertansif kalp hastalığının yapısal ve fonksiyonel değişikliklerden sorumlu kardiyak belirtiler ve mekanizmalarla birlikte evrelendirilmesi (22).

Evre A, diğer risk faktörleriyle birlikte veya bunlar olmaksızın hipertansiyon varlığını yansıtır. Evre B, subklinik sol ventrikül disfonksiyonu evresine karşılık gelir. Evre C, bozulmuş fonksiyonel kapasitenin gelişimini temsil eder. E/e', pulsed- ve doku-Doppler ile ölçülen erken diyastolik mitral akış arasındaki oran; EF, ejeksiyon fraksiyonu; SVH, sol ventrikül hipertrofisi.

**Tablo 2:** Hipertansif kalp hastalığının değerlendirilmesinde farklı görüntüleme yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları (22).

<b>Teknik yönler</b>	<b>2DE</b>	<b>3DE</b>	<b>KMR</b>	<b>BT</b>
Kullanılabilirlik	Yüksek	Orta ila yüksek	Orta	Orta ila yüksek
Tipik tarama süresi (dk)	20–25	5 <sup>a</sup>	35–40	8–10
Teste hazırlık	Hayır	Hayır	Hayır <sup>b</sup>	Evet <sup>c</sup>
Temporal rezolüsyon	+++	++	++	+
3D görünüm	/	Evet	Yalnızca seçilen sekanslarda	Evet
Gerçek zamanlı 3D görüntüleme	/	Evet	Mümkün ama sınırlı	Hayır
Maliyet	Düşük	Düşük ila orta	Yüksek	Orta ila yüksek
Güvenlik	++++	++++	+++	+++
<b>SV geometrisi, boyutu ve işlevi</b>				
SV duvar kalınlığının tahmini	+++	+++	++++	+++
SV çaplarının belirlenmesi	+++	+++	++++	+++
SV hacim ölçümü doğruluğu	++	+++	++++	++++
LVEF hesaplamasının doğruluğu	+++	++++	++++	++++
SV diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi	++++	++	+	/
SV mekaniği				
Miyokardiyal inceleme	++++	/	/	/
SV doku karakterizasyonu	+	+	++++	++
Başlıca sınırlılıkları	*Geometrik varsayımları kullanması	*Stabil kalp ritmi	*Maliyet *Düşük kullanılabilirlik	*İyonlaştırıcı radyasyon



		*SV epikardiyal sınırının görselleştirilmesi *Sınırlı gerinim verileri	*Metal implantlı hastalarda kontrendikedir *Hemodinamik olarak stabil hastalarla sınırlıdır	*Potansiyel olarak nefrotoksik kontrast *Görüntü elde etmek için düşük kalp atış hızına sahip stabil kalp ritmi
--	--	---	--	--

+, düşük; ++, orta; +++, yüksek; +++++, çok yüksek; /, kullanılmaz; 2D, iki boyutlu; 2DE, iki boyutlu ekokardiyografi; 3D, üç boyutlu; 3DE, üç boyutlu ekokardiyografi; KMR, kardiyak manyetik rezonans; BT, bilgisayarlı tomografi; EF, ejeksiyon fraksiyonu; SV, sol ventrikül; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

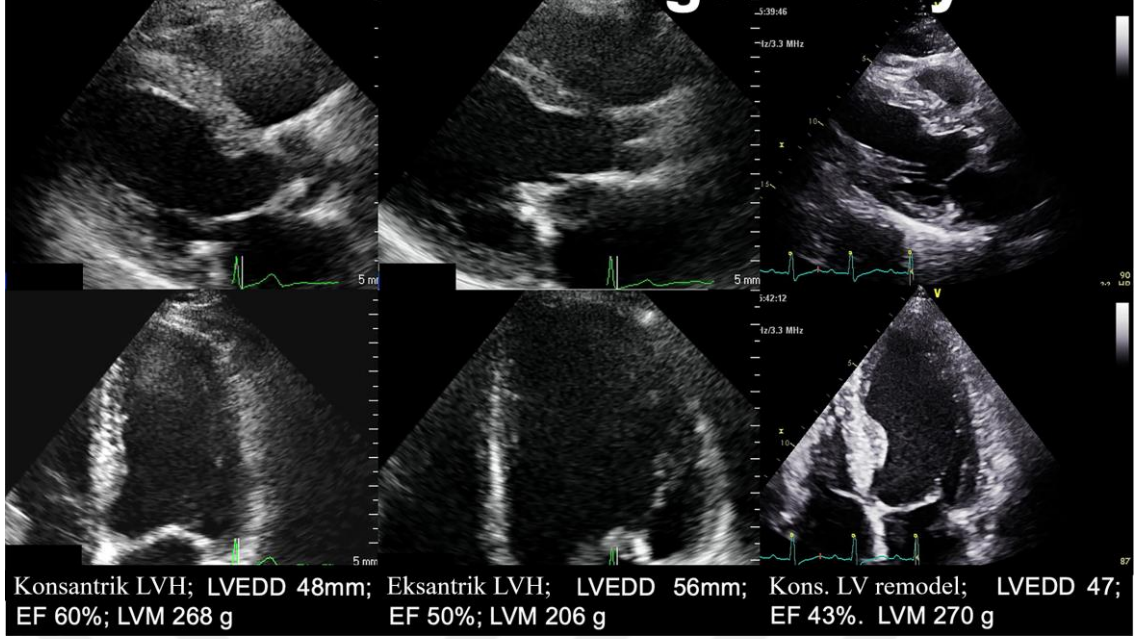
<sup>a</sup>2DE'den sonra ek süre gereklidir.

<sup>b</sup>Hastaya stres KMR testi yapılmayacaksa KMR için hazırlık gerekli değildir.

<sup>c</sup>Bilgisayarlı koroner anjiyografide ileri değerlendirme için uygun kalp hızı elde etmek amacıyla kardiyak bilgisayarlı tomografi öncesinde beta-bloker kullanımı yaygın bir uygulamadır.

#### 2.1.4. Sol Ventrikül Hipertrofisi

Standart ekokardiyografi ile SVH hesaplama formülleri, M-mod veya lineer 2D ölçümlerle oluşturulan geometrik denklemlere dayanmaktadır (25). HKH'de SVH'nin karakteristik ekokardiyografik özellikleri şekil 2'de gösterilmiştir. LVM hesaplamasının doğruluğu büyük ölçüde görüntü kalitesine bağlıdır; ancak en iyi şartlarda bile, bu ölçümler bireylere özgü sonuçlar vermekte zorlanmaktadır. Bunun yerine popülasyonlara göre optimize edilmektedir ve LVM'deki küçük değişikliklere karşı duyarsızdır. 3D ekokardiyografi, KMR'den elde edilenlere yakın LVM değerleri sağlar, ancak yine de SV epikardiyal sınırının doğru şekilde izlenmesiyle ilgili zorluklar nedeniyle LVM'yi olduğundan daha küçük tahmin etme eğilimindedir (62).



**Şekil 2.** Hipertansif kalp hastalığı olan hastalarda farklı sol ventrikül hipertrofisi tipleri.

EF, ejeksiyon fraksiyonu; LVEDB, sol ventrikül diyastol sonu çapı; SVH, sol ventrikül hipertrofisi; LVM, sol ventrikül kitlesi (22).

Sol ventrikül kitlesi vücut büyüklüğüne bağlıdır, ancak sol ventrikülün en iyi şekilde nasıl indeksleneceği tartışmalıdır. Vücut yüzey alanına göre indeksleme yaygın olarak kullanılmaktadır; ancak bu durum obez hipertansif hastalarda SSVH prevalansının olduğundan daha az tahmin edilmesine yol açmaktadır (63). Boya göre indeksleme bir alternatif olarak önerilmiştir (27). Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, eşik değerler cinsiyete özgüdür (27,64). Ayrıca etnik kökene göre de değişmektedir (65). Etnik spesifik normal referans değerlerindeki farklılıklar ve LVM için indeksleme algoritmaları antropometrik ölçümlerdeki irksal farklılıklarla açıklanabilir (22).

### 2.1.5. Sol Ventriküler Geometri

Sol ventrikül geometrik modellerinin HKH'de önemli prognostik etkileri vardır. Konsantrik yeniden şekillenme, HKH'nin ilk aşamasını temsil etmekle birlikte, potansiyel karıştırıcılar için düzenleme yapıldıktan sonra mortaliteden ziyade inme ve koroner kalp hastalığı gelişimi ile ilişkilidir (66). Konsantrik SVH, SVDD, longitudinal, çevresel ve radyal miyokardiyal fonksiyonda bozulma ve LA dilatasyonu ile ilişkili adaptif bir yanıtıdır (67). Konsantrik SVH, hipertansiyonun daha kötü KV sonuçlarla ilişkili klasik

ekokardiyografik özelliği olsa da, bazı kişilerde eksantrik SVH görülür ve bu da artmış KV riskle ilişkilidir (67,68). 2D ekokardiyografinin SV hacimlerini olduğundan küçük gösterdiğini ve 3D ekokardiyografi ile açılanma (angulasyon) ve geometrik varsayımlardan kaçınılabirse de bunun çekim kalitesine bağlı olduğunu unutmamak önemlidir (25).

#### **2.1.6. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonu**

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, HKH'li hastaların çoğunda geç evre hastalığa kadar korunur. Bunun nedeni, HKH'de hem SV diyastol sonu hem de atım hacimlerinin azalma eğiliminde olması ve bunun da LVEF üzerindeki etkiyi tolere etmesi ile açıklanabilir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar hafif hipertansiyonun bile artmış SV kontraktilesi ile ilişkili lif kısalmasını indükleyebileceğini göstermiştir (69). Bu durum daha yüksek KB seviyesine sahip hastalarda daha belirgin hale gelmektedir ve bazı yazarlar stres kaynaklı SV hiperfonksiyonunun HKH'nin erken bir işareti olabileceğini savunmaktadır (70,71). Günümüzde SV fonksiyonu ve mekaniğinin değerlendirilmesi için GLS ve miyokardiyal parametreler gibi daha sofistike yöntemlerin mevcut olduğu göz önüne alındığında, hiperkontraktilesinin (artmış LVEF) öneminin azaldığı söylenebilir (22).

Orta duvar fraksiyonel kısalması (normal aralık %17-21, cinsiyet ve etnik kökenden bağımsız), M-mod ölçümlerinden elde edilen en eski SV sistolik fonksiyon göstergelerinden biridir (64). Hipertansif hastalarda orta duvar fraksiyonel kısalması, demografik, klinik ve ekokardiyografik özelliklerden bağımsız olarak GLS ile pozitif ve anlamlı şekilde ilişkilidir (72). Orta duvar fraksiyonel kısalmasının, hipertansif hastalarda KV sonuçların öngörülmesinde SV sistolik fonksiyonunun geleneksel ekokardiyografik belirteçlerden daha üstün olduğu öne sürülmüştür (73).

Septal, anterior, lateral ve posterior anüler bölgelerden ortalaması alınan mitral anüler düzlem sistolik ekskürsyonu (MADSE) (normal aralık 12-15 mm) SV longitudinal kısalmasının bir belirtecidir (74). Her ne kadar yerini doku doppler görüntüleme tekniklerine bırakmış olsa da, bu M-modu yaklaşımı ekokardiyografik incelemenin zor olduğu veya daha ileri teknolojinin mevcut olmadığı durumlarda hala

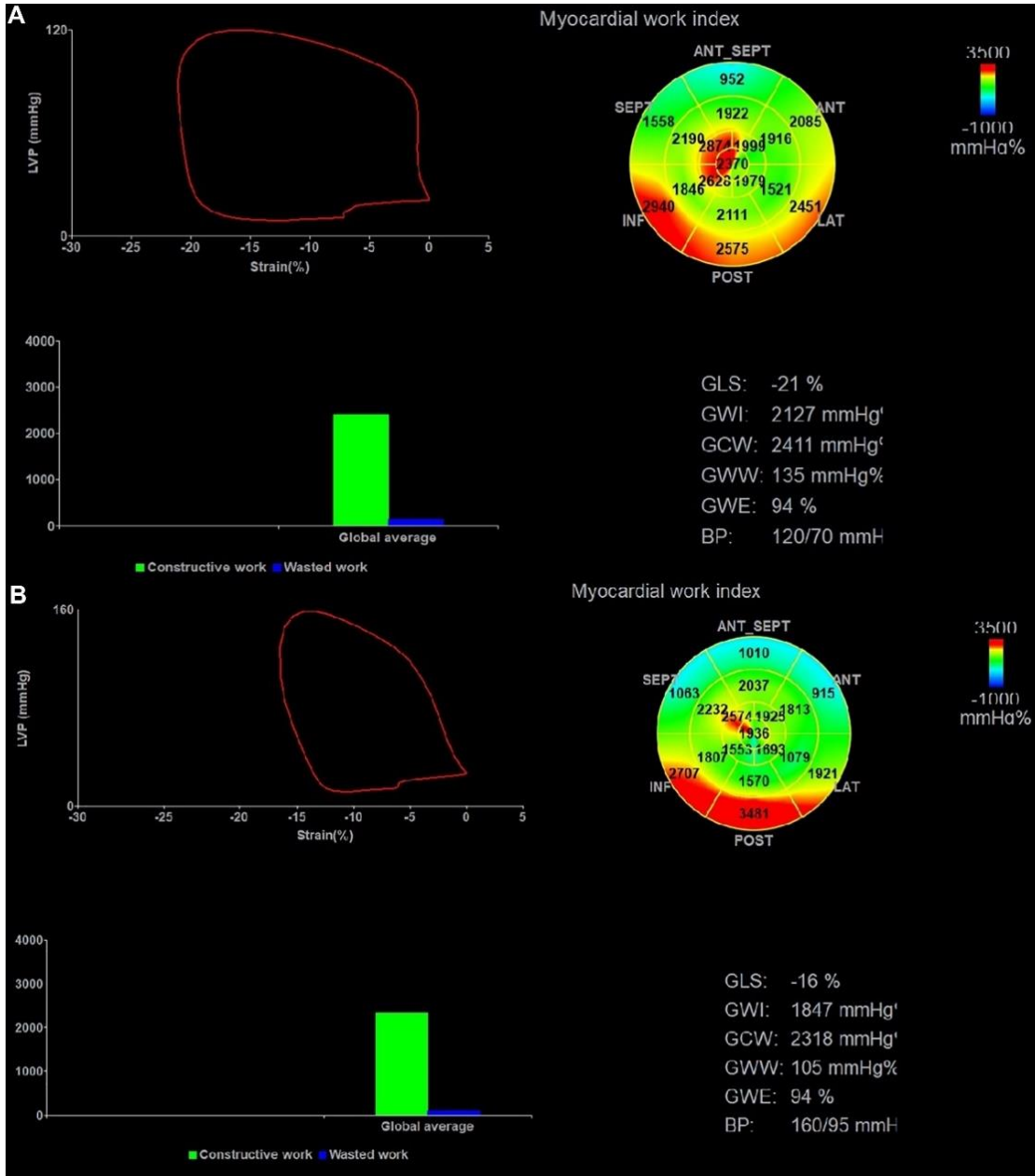
kullanışlıdır (75). Kardiyak manyetik rezonanstan elde edilen MADSE değerleri, geniş bir hipertansif popülasyonda tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilendirilmiştir (76).

Doku doppler, SVDD'nin değerlendirilmesinde sistolik fonksiyondan daha sık kullanılır. Yüksek zamansal çözünürlüğü ve yüksek sinyal-gürültü oranı, görüntü kalitesi yetersiz olduğunda bile miyokardiyal sistolik ve diyastolik hızların doğru değerlendirilmesini sağlar. Bununla birlikte, doku Doppler hareket tespitine dayanır ve komşu segmentlerin davranışı nedeniyle düşük veya yüksek tahmin elde edilebilir. Doku Doppler s', LVEF ve yeniden hastaneye yatış ve mortalite gibi klinik sonuçlarla ilişkilidir (77). Atletik SVH'deki ortalama s' değerlerinin (medial, lateral, anterior ve inferior duvarlardan) hipertansif SVH ve HKM'dekilerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (78,79);  $s' > 9$  cm/s, fizyolojik SVH'yi patolojik SVH'den %87 duyarlılık ve %97 özgüllük ile ayırt eder (78).

### **2.1.7. Hipertansif Kalp Hastalığının Tanınmasını Zorlaştıran Özellikler**

Kan basıncı ve diğer değişkenler (örn. yaş ve ırk), HKH'den bağımsız olarak hipertansif hastalarda miyokardiyal fonksiyonu etkileyebilir (22).

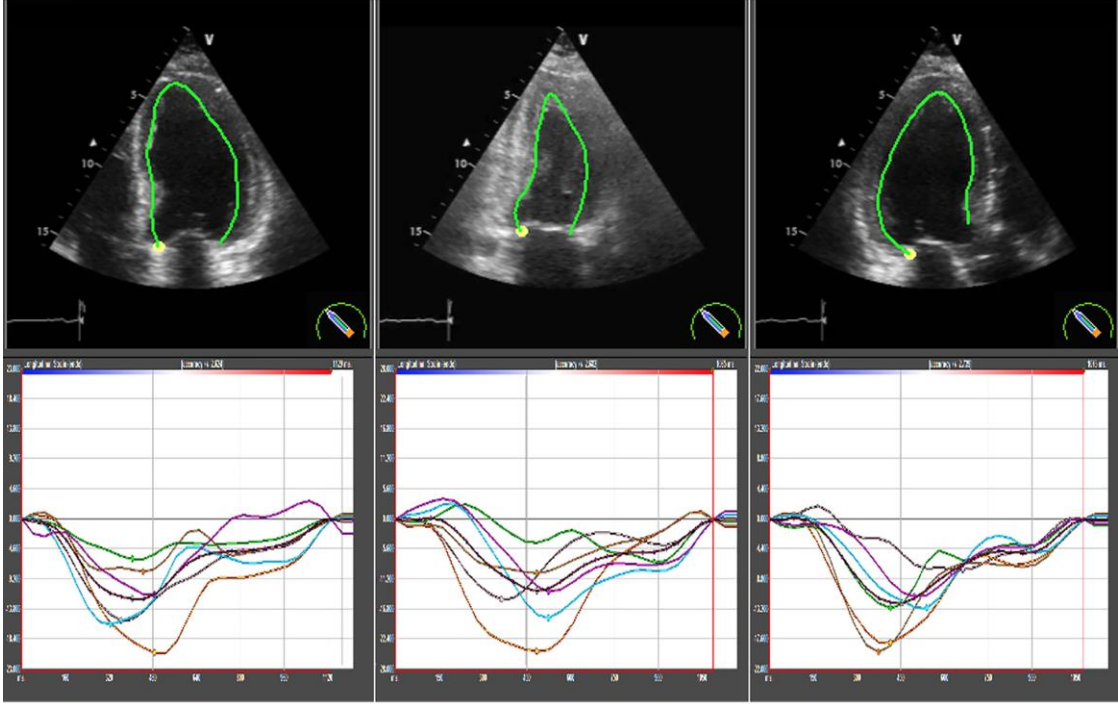
Görüntüleme sırasındaki sistolik KB, farklı sistolik fonksiyon parametrelerinin öngörücü değeri üzerindeki en önemli klinik etkidir; ancak GLS'nin prognostik etkileri sistolik KB'den bağımsızdır (47,80). Bununla birlikte, hasta özelinde sistolik belirteçlerin yorumlanması hipertansiyon ortamında zor olabilir ve miyokardiyal performansın hesaplanması bu değerlendirmeyi kolaylaştırabilir (81,82) (Şekil 3). Evre 1 ve 2 hipertansif hastalar, benzer GLS ve LVEF değerlerine rağmen miyokardiyal performansta önemli farklılıklar göstermektedir (83).



**Şekil 3.** Normotansif bir olguda (A) ve hipertansif bir olguda (B) sol ventrikül basınç-gerilme döngüsü ve miyokardiyal performans indeksi.

BP, kan basıncı; GCW, global yapıcı iş; GLS, global longitudinal gerilim; GWE, global iş verimliliği; GWI, global iş indeksi; GWW, global boşa harcanan iş (22).

Başta SVKİ olmak üzere ekokardiyografik parametreler de SV fonksiyon indekslerini (özellikle LVEF) etkileyebilir. SV deformasyonu azaldığında, hipertrofik sol ventrikülde ejeksiyon fraksiyonu genellikle korunmuş görünür (Şekil 4) (22).



**Subklinik LV disfonksiyonu (GLS: %-14,7) ile konسانtrik LVH (LVMI: 201g/m<sup>2</sup>, RWT: 0,51)**

**Şekil 4.** Konسانtrik sol ventrikül hipertrofisi, normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve azalmış global longitudinal gerilim olan bir hasta.

SV, sol ventrikül; SVH, sol ventrikül hipertrofisi; SVKİ, sol ventrikül kitle indeksi; RWT, rölatif duvar kalınlığı (22).

Yapısal parametrelerin (örn. LVM) eşik değerlerinde cinsiyet dikkate alınmıyor olsa da, yaş, cinsiyet ve ırkın eşik değerler üzerindeki etkisi miyokardiyal fonksiyonel parametreler (örn. LVEF, GLS, e') açısından net olarak belirlenmemiştir. Fazla kilo, obezite, insülin direnci, diabetes mellitus, dislipidemi, böbrek disfonksiyonu ve subklinik koroner arter hastalığı gibi komorbiditelerin tümü, HKH'ye neden olmadan miyokardiyal disfonksiyonun nedeni olabilir (22).

### 2.1.8. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonu

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, hipertansif popülasyonlarda KV sonuçların bağımsız bir prediktörüdür (41–45). Doku Doppler görüntüleme teknikleri on yıldan fazla bir süredir diyastolik fonksiyon değerlendirmesinin temelini oluşturmuştur

(84). SVDD ile ilgili mevcut kılavuzlar, normal LVEF'li hastalarda pulsed Doppler ile değerlendirilen mitral akımın ilk adım olarak kullanılmasını önermektedir (84).

Diyastolik fonksiyon için mevcut algoritmaların güvenilirliği tartışmalıdır. Bazı raporlar tüm parametrelerin invaziv olarak ölçülen basınçla korelasyon gösterdiğini, en iyi performans gösterenlerin E/A ve E/e' oranı olduğunu bildirmiştir (85). Birçok klinisyen %30 oranındaki belirsiz sonuçlarla mücadele etmektedir. Septal ve lateral E/e'nin genel popülasyonda KV olayların öngörülmesinde eşit derecede faydalı olduğunu gösteren çalışmalara dayanarak, kılavuzlar E/e' hesaplamasının e'septal ve e'lateral arasındaki ortalamaya dayandırılmasını önermektedir (84,86).

### **2.1.9. Sol Atriyum**

Artmış LA hacmi, hem SVH'nin SVDD'ye neden olması hem de hafif hipertansiyon nedeniyle bağımsız olarak HKH'nin bir belirtecidir (87). 2D ve 3D ekokardiyografinin yanı sıra KMR kullanılarak saptanan LA genişlemesinin, hipertansif hastalarda olumsuz KV olayların ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (88–91).

### **2.1.10. Fibrozis**

İnterstisyel miyokardiyal fibrozis, HKH'nin ana histolojik özelliğidir. Bununla birlikte, hipertansiyonu olan hastalarda, fibrozis ile ilişkili olan birçok farklı komorbidite (örn. obezite, metabolik sendrom, diabetes mellitus veya böbrek fonksiyon bozukluğu) bulunur; bu nedenle primer nedenden emin olmak zordur (22).

İnterstisyel fibrozisin non-invaziv görüntülenmesi zordur. SV fonksiyon bozuklukları yaygın olarak fibrozisin bir göstergesi olarak kullanılmıştır. Çalışmalar SVDD, çok yönlü gerilim (özellikle GLS), ve katman geriliminde bozulma temeline dayanmaktadır (92–95). Gerilimin, HKH'li hastalardan ziyade dilate KMP'li hastalarda miyokardiyal fibrozisin bir belirteci olduğu gösterilmiştir (96).

KMR, miyokardiyal fibrozisin değerlendirilmesi için mevcut altın standart yöntemdir. Hipertansif hastaların %50'sinde geç gadolinyum artışı bildirilmiştir, bu durum hipertansif hastalarda SVDD derecesi ile korelasyon göstermektedir (97). Hem

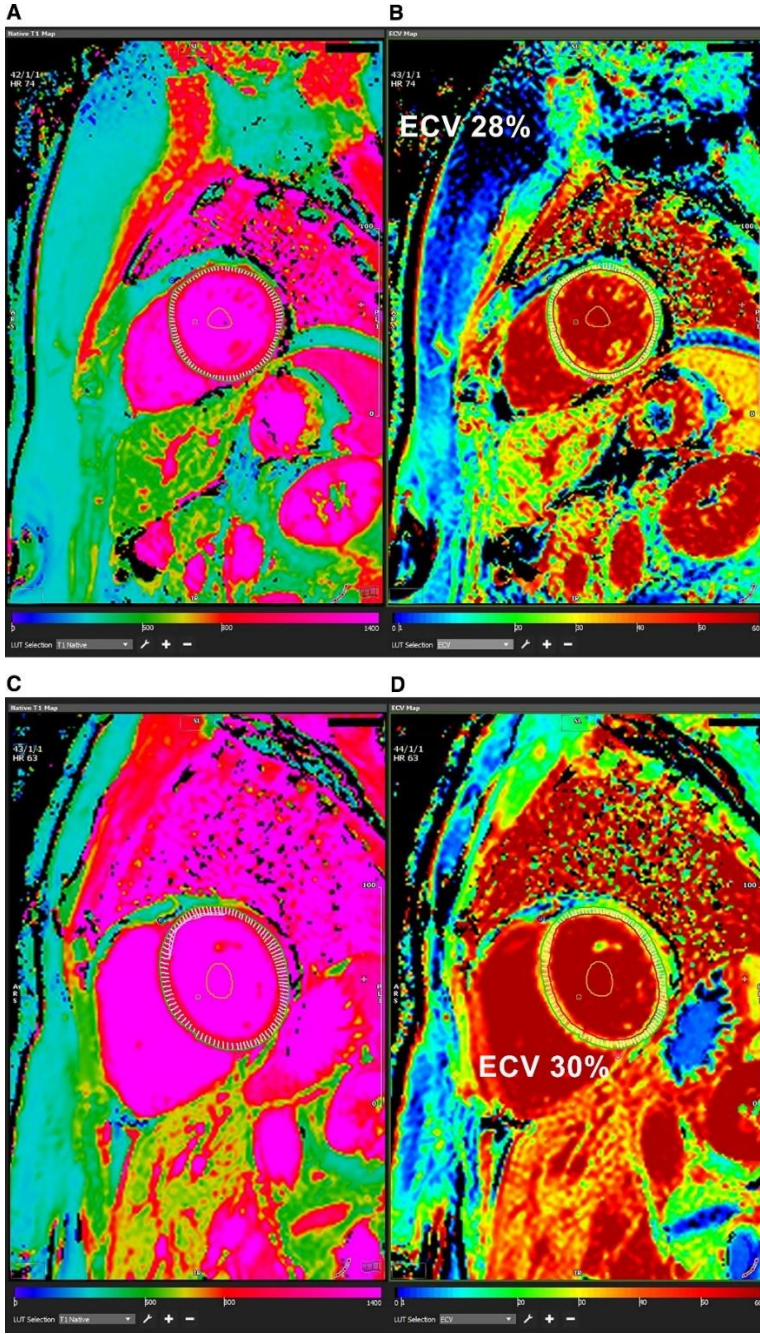
SVH'si olan hem de olmayan hipertansif hastalarda ekstrasellüler hacim (ESV)'de bir artış saptanmış, KB düzeyi, SV geometrisi ve GLS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (98–100). Yaygın fibrozis ortamında, gadolinyum artışı varlığı endomiyokardiyal biyopsilerden elde edilen kolajen hacmi ile zayıf korelasyon göstermiştir (101). ESV gadolinyum artışından önemli ölçüde daha hassas ve spesifik olsa da, sınırlı çözünürlükle ilgili bazı sınırlamaları vardır; komşu dokular (kan ve perikardiyal yağ) kolayca hataya neden olabilir. Bu nedenle ESV çoğunlukla orta miyokardiyuma odaklanır (102). ESV'nin histolojik olarak belirlenen yaygın interstisyel fibrozis ile korelasyonu T1 haritalama ve geç gadolinyum artışından daha iyi düzeydedir (103).

BT ile elde edilen ESV'de HKH'de yaygın miyokardiyal fibrozu belirleyebilir, KMR'de benzer sonuçlar verir (104). Pozitron emisyon tomografisi, fibrozisin spesifik göstergelerini (elastin veya kolajen) tanımlamak için çeşitli radyotraserler kullanır (58). Moleküler görüntüleme, yerleşik fibrotik dokuyu (kolajen veya elastin), aktif fibrozisi ve kronik reaktif inflamasyonu görüntüleyebilir (22).

#### **2.1.11. Sol Ventrikül Hipertrofisinin Ayırıcı Tanısı**

Sol ventrikül hipertrofisi HKH, atlet kalbi, aort stenozu, HKM veya infiltrasyonlar gibi çeşitli durumlarda meydana gelebilir ve nedenini ayırt etmek her zaman kolay değildir. İnvaziv olmayan görüntüleme yöntemleri değerlendirildiğinde, ayırım için en iyi teknikler 2D benek izleme (speckle-tracking) ekokardiyografinin parametrik (boğa gözü) görüntüleri ve KMR'den elde edilen geç gadolinyum artışı, T1 haritalama ve hesaplanan ESV'dir (Şekil 5) (105–108). Olası kardiyak amiloidozlu hastaların değerlendirilmesinde, <sup>99m</sup>Tc-pirofosfat kantitatif tek foton emisyon BT tanı için değerlidir (109).





**Şekil 5.** Normotansif bir olguda (üst sıra) ve hipertansif bir hastada (alt sıra) T1 haritalama analizi (A ve C) ve ekstrasellüler hacim (B ve D) (22).

### 2.1.12. Tedavi

Agresif KB kontrolü, hipertansif hastalarda tercih edilen genel strateji olarak kabul edilmektedir ve hastalarda hipertansiyon yönetimini yönlendirmek için görüntüleme kullanımının değeri kanıtlanmamıştır. Kalp yetmezliği semptomları olan

hastalarda kardiyak görüntüleme, kardiyak yapı, fonksiyon ve mekaniğin ayrıntılı olarak değerlendirilmesine ve benzer SV yeniden şekillenme görünümüne sahip farklı oluşumlar arasında ayırım yapılmasına olanak sağlar (22).

Hipertansif hastalarda antihipertansif tedavinin SV yeniden şekillenmesinin gerilemesi üzerindeki yararlı etkisi kardiyak görüntüleme ile gösterilmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokerleri ve KKB'ler SVH gerilemesi üzerinde beta blokerler ve tiyazid diüretiklere göre daha fazla etkilidir (30–33,110,111). Bununla birlikte, diüretikler de hipertansif hastalarda SVH gerilemesi ile ilişkilendirilmiştir (112). Antihipertansif tedavi arteriyel ve ventriküler sertliği azaltır, ventriküler-arteriyel bağlantıyı iyileştirir, kardiyak yükü azaltır ve SV verimliliğini, sistolik ve diyastolik fonksiyonu iyileştirir. Bu faydalar kadınlarda ve obez hipertansif hastalarda zayıflamaktadır. Bu olgu gruplarında yapısal ve işlevsel bozuklukların daha az geri döndürülebilir olabileceği düşünülmektedir (113).

Antihipertansif tedavinin SV mekaniği üzerindeki etkisi daha az incelenmiştir. Yayımlanan bir meta-analiz, tedavi edilen hipertansif hastalarda LVEF ve GLS'de anlamlı bir iyileşme olduğunu ortaya koymuştur (34). Khairat ve ark. (35) valsartanın GLS'de amlodipinden daha iyi iyileşme sağlayabileceğini öne sürmüştür.

Ancak antihipertansif tedavi ile GLS ve SVDD'de (e"de artış ve E/e"de azalma) iyileşme ve SVH'de gerileme bildirilmiş olsa da, bu bilgilerin klinik kullanımı belirsizliğini korumaktadır (31,32,34). Bununla birlikte, SV fonksiyonu, mekaniği ve yapısındaki iyileşme, antihipertansif tedavinin etkinliğinin izlenmesi, tedaviye uyumun iyileştirilmesi ve hastalığın ilerlemesinin (örn. KEFKY'ye) erken tespiti için kullanılabilir (22).

Sonuç olarak hipertansif kalp hastalığı, SV bozukluğunun ve bunu takiben KEFKY gelişiminin sık görülen bir nedenidir. Klinik pratikte, ekokardiyografi hipertansif hastaların büyük çoğunluğunda HKH'nin en önemli özelliklerinin tanınması için yeterlidir ve hedef organ hasarını tanımlamak ve dolayısıyla riski ölçmek için yararlı olabilir (22).

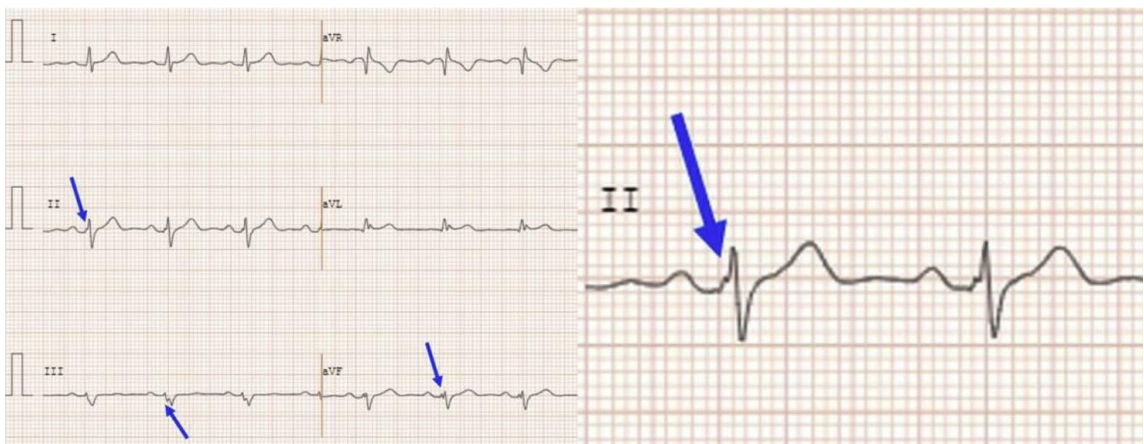
## 2.2. Fragmente QRS Kompleksi

QRS komplekslerinde ek dikenlerin ortaya çıkması son yıllarda ilgi çekmektedir. Bunlar sağ dal bloğunda görülen standart rSR' paterninden ve sol dal bloğunda görülen çentikli R dalgalarından farklıdır. Başlangıçta fQRS dal bloğu yokken QRS kompleksinde ek sivri uçlar olarak tanımlanmıştır (114). Ancak daha sonra tanım genişletilmiştir (7).

Son birkaç yılda, fQRS ile ilgili literatür, koroner arter hastalığı, kardiyomyopatiler, kalp kapak hastalığı, aort diseksiyonu, pulmoner emboli, konjenital kalp hastalığı ve kardiyak kanaloopatiler gibi çok çeşitli kardiyak durumlardaki çalışmalarla gelişmiştir. Obstrüktif uyku apnesi, böbrek hastalığı, karaciğer sirozu, meme kanserinde radyoterapi, otoimmün bozukluklar ve beta talasemi gibi kardiyak olmayan çeşitli durumlarda fQRS ile ilgili çalışmalar da yayınlanmıştır (115).

### 2.2.1. Tanım

fQRS, rutin bir 12 derivasyonlu Elektrokardiyografi (EKG)'de (0,5-150 Hz) bir koroner bölgeye karşılık gelen iki bitişik derivasyonda ilave R' dalgalarının veya R veya S dalgasının en ucunda bir çentiğin (fragmentasyon) varlığı olarak tanımlanabilir (116). Fragmente geniş QRS (f-wQRS), bir koroner bölgeye (anterior, lateral veya inferior) karşılık gelen iki bitişik derivasyonda R veya S dalgasında iki veya daha fazla çentik olarak tanımlanır (Şekil 6). Çentikler en az 40 m sn aralıklarla birbirinden ayrılmalıdır (115).



Şekil 6: İnförior derivasyonlarda fQRS (115).

fQRS'nin gözlemciler arası ve gözlemci içi değişkenliği Vandenberg ve ark. tarafından incelenmiştir. Yüz adet fQRS'li EKG iki deneyimli ve 3 yeni gözlemci tarafından değerlendirilmiştir. Deneyimli gözlemciler 0,823 Kappa ile daha iyi bir uyum göstermiştir. Gözlemciler arası tutarsızlık özellikle pace-ritimde (f-pQRS) daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak, görsel değerlendirme değişkenliği, altta yatan ritmin yanı sıra deneyim ile de ilişkilendirilmiştir (117).

## 2.2.2. fQRS ve Miyokardiyal Skar İlişkisi

İlk olarak nükleer stres testi uygulanan hastalarda fQRS'nin önemi incelenmiş ve Q dalgası ile karşılaştırılmıştır (114). Miyokard skarı için duyarlılık, özgüllük ve negatif prediktif değer tek başına Q dalgası için sırasıyla %36,3, %99,2 ve %70,8; fQRS için sırasıyla %85,6, %89 ve %92,7; Q dalgası ve/veya fQRS için sırasıyla %91,4, %89 ve %94,2 olarak bulunmuştur. Bu nedenle, 12 derivasyonlu EKG'deki fQRS, Q dalgasına kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir duyarlılık ve negatif prediktif değer ile önceki bir fibrozis belirteci olarak yorumlanmıştır (115).

ST yükselmeli ve ST yükselmez miyokard enfarktüsü, stabil anjina pektoris, perkütan koroner girişim ile ilişki, kardiyak rehabilitasyon, kollateral dolaşım, yavaş akım, koroner ektazi, sol ventrikül trombüsü ve anevrizma gibi durumlarda fQRS'nin önemi çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir (115).

Çeşitli çalışmalar, hipertirofik kardiyomiyopati (HKM) ortamında ventriküler aritmileri öngörmeye fQRS'nin rolünü göstermiştir. HKM'li 167 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm majör aritmik olaylar olarak değerlendirilmiştir. Çalışma, fQRS'nin ventriküler aritmiler ve majör aritmik olaylarla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. fQRS'nin HKM'de VA ve majör aritmik olayların bağımsız bir öngörücüsü olduğu da belirlenmiştir (118).

Belirtildiği gibi, fQRS miyokardiyal skarın bir belirtecidir. Ratheendran AC ve arkadaşları, HKM'li hastalarda miyokardiyal skarı öngörmek için EKG anormalliklerini kardiyak MRG'de (KMR) Gadolinyum artışı ile karşılaştırmıştır. 39 HKM hastasının 23'ünde EKG'de fQRS görülmüştür (%63,89). Tüm hastalar Gadolinyum ile güçlendirilmiş KMR'ye tabi tutulduğunda, fQRS grubunda, fQRS olmayan gruba kıyasla miyokardiyal skarın bir göstergesi olan geç Gadolinyum artışı insidansı daha yüksek

olmuştur (fQRS grubu %84,61, fQRS olmayan grup %10,  $p < 0,001$ ). Miyokardiyal skarı öngörmede fQRS'nin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırasıyla %84,6, 90,0, 95,6 ve 69,2 olarak rapor edilmiştir (119).

### **2.3. Fibroblast Büyüme Faktörü-23**

Fibroblast büyüme faktörleri (FGF), embriyonik gelişim, organogenez, metabolizma, anjiyogenez, mitogenez ve hücrel farklılaşmanın düzenlenmesi de dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik işlevlere sahip polipeptit büyüme faktörleridir (120,121). FGF ailesi 22 üyeden oluşur; FGF 23, FGF 19 alt ailesine aittir ve dolaşımdaki bir hormon olduğu için endokrin FGF olarak adlandırılır (13). FGF23 251 amino asitlik bir proteindir ve esas olarak osteoblastlar ve osteositler tarafından sentezlenir. FGF23'ün klasik hedef organları böbrek ve paratiroid bezleridir ve FGF23 fizyolojik etkilerini fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR) 1, 2 ve 4 aracılığıyla gösterir ve  $\alpha$ -klotho bir ko-faktör olarak görev yapar (122). FGF23'ün C-terminusu  $\alpha$ -klotho için bağlanma bölgesini ve N-terminusu FGFR'ler için bağlanma bölgesini içerir (123). FGF23, fosfat atılımını ve D vitamini metabolizmasını düzenlemek için FGFR1c/ $\alpha$ -klotho-aracılı sinyalizasyon yoluyla böbreğe etki eder. Diyetle fosfat alımı osteositler tarafından FGF23 üretimini ve salgılanmasını uyarır ve FGF23 böbreğin proksimal tübüllerinde sodyum/fosfat ko-transporterleri NaPi-2a ve NaPi-2c'nin ekspresyonunu azaltarak fosfat geri emilimini azaltır (124). Ayrıca FGF23,  $1\alpha$ -hidroksilazı (CYP27B1) aşağı ve  $24$ -hidroksilazı (CYP27B1) yukarı regüle ederek aktif D vitamini sentezini azaltır (125). FGF23 ayrıca paratiroid bezi tarafından parathormonun salgılanmasını da inhibe eder (126). Normalde osteositler tarafından salgılanır, ancak patolojik koşullar altında FGF23 kalp, karaciğer, böbrek, makrofajlar veya kemik iliği tarafından salgılanabilir (127).

#### **2.3.1. FGF23 ve Kardiyak Olaylar**

Kardiyovasküler hastalıklar Dünya çapında ölümlerin önde gelen nedenidir ve genel popülasyonda oldukça yaygındır (128). İlk kez 2008 yılında, hemodiyalize giren hastaların dolaşımdaki FGF23 konsantrasyonlarının mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (129). O zamandan bu yana, çok sayıda klinik çalışma, yüksek plazma

FGF23 konsantrasyonlarının genel popülasyonda ve özellikle kronik böbrek hastalığı olan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi (SVH), kalp yetmezliği ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (127).

### 2.3.2. FGF23 ve SVH

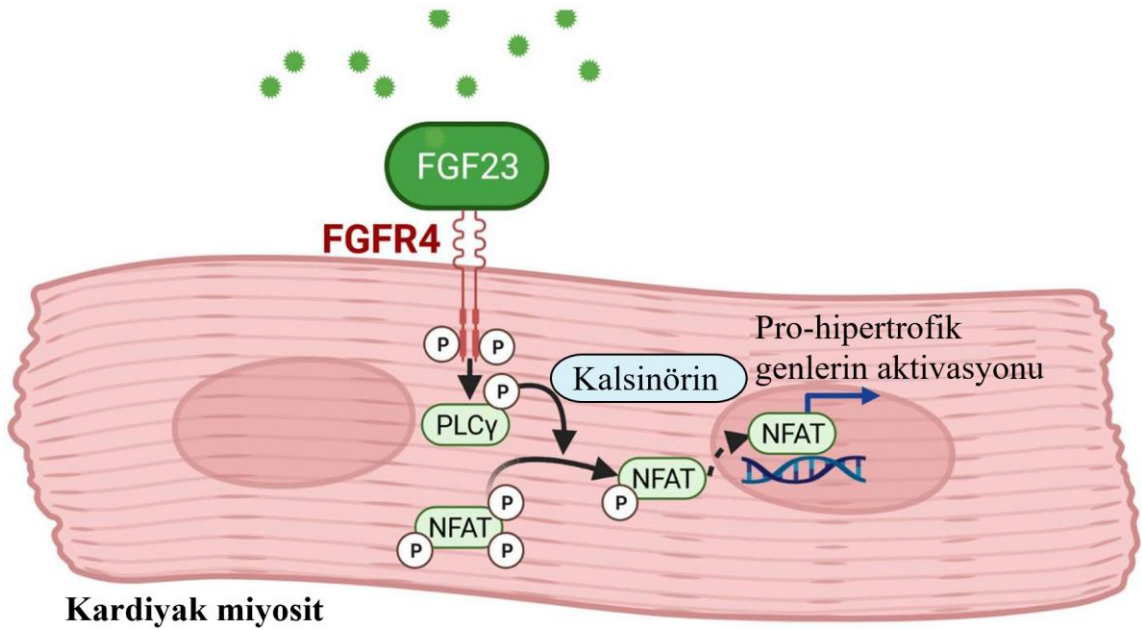
Daha önce yapılan birçok çalışma, genel popülasyonda (130,131) ve hastalarda (132,133) dolaşımdaki yüksek FGF23 konsantrasyonları ile artan SVH riski arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca, özellikle kronik böbrek hastalığı hastalarında güçlü bir ilişki bildirilmiştir (130–133). Dolaşımdaki yüksek FGF23 konsantrasyonları, eksantrik hipertrofiye ziyade konsantrik hipertrofi ile ilişkilidir (134,135). Bu bulgular FGF23'ün ventriküler duvar kalınlığını artırabileceğini düşündürmektedir. Son olarak, yakın zamanda yapılan bir klinik çalışmada etelkasetidin dolaşımdaki FGF23 konsantrasyonunu azalttığı ve SVH'nin ilerlemesini engellediği gösterilmiştir (136). Bu çalışmada, FGF23 konsantrasyonu, sadece renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ile ilişkili parametrelerin seviyeleri ile değil, sol ventrikül kitle indeksi ile açık bir ilişki göstermiştir (137).

Mekanistik olarak, FGF23'ün in vitro kardiyak miyositlerin hipertrofik büyümesini ve fosfolipaz C $\gamma$  (PLC $\gamma$ ) veya kalsinörin inhibisyonuyla ortadan kaldırılan, ancak MAP kinaz, PI3 kinaz veya Akt inhibitörlerinin kullanılmasıyla ortadan kaldırılmayan in vivo kardiyak hipertrofiyi doğrudan indüklediği gösterilmiştir (138). Ayrıca, tüm FGFR'leri bloke etmek için PD173074 kullanımı SV kütlesini ve SVH ile ilişkili genlerin kardiyak ekspresyonunu azaltmıştır (139). Bu çalışmalardan birkaç yıl sonra, FGFR4'ün kalpteki FGF23 sinyalinin ana efektörü olduğu tespit edilmiştir (140). Sonuçta, FGF23 tarafından indüklenen kardiyak hipertrofiye, aktive T-hücrelerinin nükleer faktörünü (NFAT) ve dolayısıyla pro-hipertrofik NFAT hedef genlerini aktive eden FGFR4/PLC $\gamma$ /kalsinörin yolunun aracılık ettiği sonucuna varılmıştır (Şekil 7). FGF23'ün pro-hipertrofik özellikleri için ikinci bir etki mekanizması, distal renal tübüllerdeki sodyum-klorür kanalı NCC'nin FGF23 tarafından doğrudan regüle edilerek sodyum koruyucu bir hormon haline getirilmesi olabilir (141). FGF23, kardiyak hipertrofi ve kalpteki lokal RAAS bağlantısı da tartışılmaktadır. Üreminin deneysel modeli oluşturulan sıçanlarda, kardiyak FGF23 ve RAAS ile ilişkili gen ekspresyonunun



indüksiyonu ile birlikte miyosit boyutunda bir artışın yanı sıra artmış kardiyak fibrozis de gözlenmiştir (142). RAAS ve NFAT'ın parikalsitol aracılı aşağı regülasyonu, azalan FGF23 seviyesi ile birlikte kardiyak hipertrofiyi hafifletebilir (143,144). Böbrek yetmezliği olan 24 pediatrik kronik böbrek hastalarında yapılan retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında, FGF23'ün kardiyak fibrozis ile ilişkisi değerlendirilmiştir (145). Artmış kolajen tip I ve III ile birlikte pro-fibrotik büyüme faktörlerinin ve RAAS bileşenlerinin artmış ekspresyonu gözlenmiş, bu da FGF23'ün aktive RAAS tarafından indüklendiği ve böylece kardiyak fibrozisi teşvik ettiği sonucuna yol açmıştır. İn vitro olarak, izole neonatal sıçan ventriküler miyositlerinin FGF23 ile indüklenen hipertrofisi siklosporin A, losartan ve spironolakton ile inkübasyonla tersine çevrilebilmiştir (146). Ayrıca, yenidoğan kardiyak fibroblastlarında TGF- $\beta$  ve CTGF'nin FGF23 aracılı indüksiyonu losartan ve spironolakton tarafından baskılanabilir. Böylece, FGFR4/PLC $\gamma$ /kalsinörin sinyal yolunun yanı sıra, FGF23'ün intrakardiyak RAAS aktivasyonu yoluyla kardiyak hipertrofi ve fibrozisi teşvik ettiği sonucuna varılmıştır (138).

### Dolaşımdaki FGF23 fazlalığı



**Şekil 7:** Kardiyak miyositlerde FGF23 sinyali (138).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) 23, kardiyak miyositlerde FGF reseptörü (FGFR) 4'e bağlanarak fosfolipaz C $\gamma$ 'nın (PLC $\gamma$ ) fosforilasyonuna neden olur. PLC $\gamma$  aracılı kalsinörin aktivasyonu, çekirdeğe translokasyon yapan ve kardiyak yeniden şekillenmede yer alan pro-

hipertrofik hedef genleri indükleyen aktive T-hücrelerinin nükleer faktörünü (NFAT) defosforile eder

Kardiyak hipertrofiye sıklıkla miyokardiyal fibrozis eşlik eder, fibroblastların aşırı çoğalması kardiyak dokunun sertleşmesine neden olur, böylece aşırı basınç yüküne karşı direnç sağlar, ancak aynı zamanda diyastolik disfonksiyonu da tetikler. FGF23'ün yakın zamanda kardiyak fibrozis gelişiminde rol oynadığı keşfedilmiştir. Pulmoner arter bantlaması ile kardiyak hipertrofi oluşturulan bir sıçan modelinde, kardiyak miyositlerde FGF23 ekspresyonu yüksek oranda artmıştır. Miyositler daha sonra TGF- $\beta$ 1 ile birlikte fibroblastların aktivasyonunu teşvik etmek ve fibroblastları FGFR1 aracılığıyla miyofibroblastlara dönüştürmek için FGF23 salgılamıştır (147). Son olarak, FGF23 düzeyleri, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (KEFKY) kalp yetmezliği hastalarında fibrozis ile korelasyon göstermiştir (148). Ancak, kardiyak FGF23 ekspresyonu böbrek yetmezliği olan pediatrik hastalarda kardiyak fibrozis miktarı ile korelasyon göstermemiştir (141). Sonuçta, FGF23'ün kardiyak fibrozis gelişimi üzerindeki etkisi gelecekteki çalışmalarda daha ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırma Tipi, Yeri, Zamanı ve Olgular

Bu vaka-kontrol çalışması Eylül 2023-Kasım 2023 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Eylül 2023-Kasım 2023 tarihleri arasında yapılan ekokardiyografisinde SVH saptanan 104 hipertansiyon tanısı olan hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgular elektrokardiyografisinde fQRS saptanan 55 vaka ve saptanmayan 49 vaka olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

#### Dahil Edilme Kriterleri:

1. Hipertansiyon tanısı olanlar
2. Elektrokardiyografide fQRS olan hastalar (vaka grubu için)
3. Ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar
4. 18-85 yaş aralığında olanlar

#### Dışlama Kriterleri:

1. 18 yaşından küçük 85 yaşından büyük hastalar
2. Diabetes mellitus tanısı alanlar
3. Koroner arter hastalığı olanlar
4. Paratiroid hastalığı olanlar
5. Malignite tanısı olanlar
6. Hipertrofik kardiyomiyopati olguları
7. Aort stenozu ve aort yetmezliği olanlar
8. Kronik böbrek hastalığı olanlar

Araştırmada birincil hipotez; elektrokardiyografide SVH ve fQRS olan (vaka grubu) ve fQRS olmayan (kontrol grubu) hipertansif hastalar arasında FGF23 hormonunun istatistiksel olarak anlamlı farklı olup olmadığının belirlenmesidir. Bu yüzden temel hipotez sınaması bağımsız gruplarda (student's) *t* testi kullanılarak yapılacağı için power analizi bağımsız gruplarda *t*-testi için gerçekleştirildi. Araştırma sonucunda %90 güce ulaşabilmek için (çift yönlü hipotez)  $\alpha=0,05$  hata ile (%95 güven) literatür bilgisi (149–151) ve uzman görüşünden yararlanılarak belirlenen Cohen's  $d=0.66$  etki büyüklüğü kullanılarak hesaplanan power analizi sonucunda iki gruptaki FGF23 ortalamaları arasında bulunabilecek istatistiksel anlamlı bir farklılığı ortaya çıkarmak için araştırmaya toplamda minimum 98 hasta (her iki grupta da minimum 49 hasta) dahil edilmesi gerektiği belirlenmiştir.

### **3.2. Verilerin Toplanması**

Etik kurul onayı alındıktan sonra elektrokardiyografide QRS fragmentasyonu saptanan izole hipertansiyon tanısı olan hastalar prospektif olarak kaydedilmiştir. Bu hasta grubunda kardiyoloji polikliniğinde ekokardiyografi ile sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon ile serumda FGF23 düzeyi değerlendirilmiştir. Her hasta için 12 derivasyonlu elektrokardiyografide filtre 100 Hz, alternative akım filtresi 60 Hz, kağıt akış hızı 25 mm/s ve genlik 10 mm/mV olarak belirlendi. fQRS major koroner arterlerin beslediği alanlara 30 karşılık gelen ve birbirini takip eden iki derivasyonda ilave R dalgası (R') veya R dalgasında çentiklenme veya S dalgasında çentiklenme veya  $>1$  R' (fragmentasyon) olarak tanımlanmıştır. Tansiyon ölçümü poliklinik şartlarında en az 5 dakikalık dinlenme sonrası uygun teknikle yapılmıştır. Antihipertansif tedavi altında tansiyon ölçümü yapılmıştır.

Kontrol grubu ise hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyette, hipertansiyon dışında kronik hastalığı olmayan, svh olan, elektrokardiyografide ise fQRS olmayan kişilerden seçilmiştir.

Çalışmaya katılan 18-85 yaş aralığındaki tüm hastaların sosyo-demografik özellikleri, antropometrik özellikleri, hastalık süreleri, laboratuvar verileri (FGF23 dahil), ekokardiyografi sonuçları veri toplama formuna kaydedilmiştir.

Çalışmaya katılmadan önce olguların tamamından yazılı ve sözlü onay alınmıştır. Bu araştırma kapsamında hasta ve kontrol grubuna tedavi amaçlı olarak herhangi bir girişim yapılmamıştır.

### **3.3. Etik Kurul ve Kurum İzinleri**

Elektrokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi ve QRS fragmantasyonu olan hipertansif hastalarda FGF-23 düzeylerinin araştırılması başlıklı tez çalışmasının yapılabilmesi için Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan yazılı izin alınmıştır (08/09/2023 tarihli Karar No: 2023-99).

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 paket programı kullanılmıştır. Sonuçlar sayı (%), ortalama  $\pm$  standart sapma, median (minimum – maksimum) değerleri ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler arasında yapılan karşılaştırmalarda Fisher'in kesin testi ve ki-kare testin kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak kontrol edilmiştir. İkili gruplar arasında sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımı sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney U testi, normal dağılım sağlandığı durumlarda bağımsız örneklem (student's) *t* testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal veriler arasında dağılım ilişkisi Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. FGF23 düzeyi ve E/A oranının fQRS varlığını belirlemede gücü receiver operating characteristic (ROC) analizi ile değerlendirilmiştir. İdeal kesim noktasının belirlenmesinde Youden indeksinden yararlanılmış, ilgili kesim noktasında sensitivite, spesifite ve eğri altında kalan alan (EAKA) değeri %95 güven aralığı (GA) ile sunulmuştur. Verilerin görselleştirilmesinde kutu-çizgi grafiği ve ROC eğrisi grafiği kullanılmıştır. Bütün analizler için  $p < 0.05$  anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 104 olgunun %66,3'ü kadın, %27,9'u sigara içiyordu, %49'unun ailesinde hipertansiyon öyküsü vardı. En sık kullanılan ilaçlar %57,7 ACEi / ARB + hidroklorotiazid, %30,8 kalsiyum kanal blokörü, %26,9 ACEi idi. Yapılan EKG incelemesinde olguların %52,9'unda fQRS saptandı. Olguların demografik özellikleri ve EKG'de fQRS varlığının dağılımı tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3:** Olguların cinsiyet, sigara kullanımı, ailesinde hipertansiyon, kullandığı ilaçlar ve EKG'de fQRS varlığının dağılımı

Değişkenler	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	35	33,7
Kadın	69	66,3
<b>Sigara</b>		
İçen	29	27,9
İçmeyen	75	72,1
<b>Ailede hipertansiyon</b>		
Var	51	49,0
Yok	53	51,0
<b>İlaçlar</b>		
ACEi/ARB+hidroklorotiazid	60	57,7
KKB	32	30,8
ACEi	28	26,9
Beta blokör	6	5,8
Alfa blokör	4	3,8
<b>EKG'de fQRS</b>		
Yok	49	47,1
Var	55	52,9

ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, EKG: Elektrokardiyografi, fQRS: Fragmente QRS, KKB: Kalsiyum kanal blokörü, ARB: Anjiyotensin 2 reseptör blokörü

Olguların yaş ortalaması  $58,39 \pm 11,73$  yıl, BKİ ortalaması  $27,36 \pm 4,28$  kg/m<sup>2</sup>, SKB ortalaması  $27,36 \pm 4,28$  mmHg, DKB ortalaması  $85,43 \pm 12,87$  mmHg idi (Tablo 4).

**Tablo 4:** Olguların yaş, antropometrik özellikler, hipertansiyon süresi ve kan basıncı değerlerinin dağılımı

<b>Değişkenler</b>	<b>Ort <math>\pm</math> SS</b>	<b>Median (min - max)</b>
Yaş (yıl)	$58,39 \pm 11,73$	60 (23 - 84)
Boy (cm)	$162,95 \pm 9,80$	160 (150 - 185)
Vücut ağırlığı (kg)	$72,33 \pm 12,86$	70 (52 - 120)
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$27,36 \pm 4,28$	26,8 (20,08 - 39,10)
Hipertansiyon süresi (yıl)	$7,74 \pm 6,48$	6 (0,08 - 25)
SKB (mmHg)	$142,76 \pm 18,27$	140 (100 - 200)
DKB (mmHg)	$85,43 \pm 12,87$	85 (50 - 120)

BKİ: Beden kitle indeksi, DKB: Diyastolik kan basıncı, Ort: Ortalama, SKB: Sistolik kan basıncı, SS: Standart sapma

Olguların laboratuvar değerlerinin dağılımı ve FGF23 ortalaması tablo 5'te gösterilmiştir. Olguların FGF23 ortalaması  $758,46 \pm 205,41$  pg/mL idi.

**Tablo 5:** Olguların laboratuvar değerlerinin dağılımı

<b>Değişkenler</b>	<b>Ort <math>\pm</math> SS</b>	<b>Median (min - max)</b>
Lökosit ( $\times 10^3$ /mcL)	7,31 $\pm$ 1,80	6,84 (3,44 - 12,32)
Hemoglobin (g/dL)	81,67 $\pm$ 689,94	14 (8,2 - 7050)
Nötrofil ( $\times 10^3$ /mcL)	4,38 $\pm$ 1,38	4,13 (1,5 - 8,58)
Platelet ( $\times 10^3$ /mL)	265,93 $\pm$ 68,53	264,5 (101 - 509)
Glukoz (mg/dL)	94,92 $\pm$ 10,29	95 (72 - 117)
Üre (mg/dL)	31,35 $\pm$ 8,59	30 (16 - 65)
Kreatinin (mg/dL)	0,76 $\pm$ 0,19	0,7 (0,4 - 1,3)
GFR (mL/dk)	91,93 $\pm$ 15,37	94 (61 - 124)
AST (U/L)	22,73 $\pm$ 8,65	21 (8 - 62)
ALT (U/L)	22,37 $\pm$ 13,64	19 (8 - 91)
Sodyum (mEq/L)	140,03 $\pm$ 2,66	140 (131 - 146)
Potasyum (mEq/L)	4,26 $\pm$ 0,36	4,3 (3,4 - 5,1)
Albumin (g/L)	43,67 $\pm$ 3,07	43 (38 - 55)
Kalsiyum (mg/dL)	9,76 $\pm$ 0,43	9,75 (8,8 - 10,8)
Klor (mEq/L)	103,01 $\pm$ 3,06	103 (88 - 110)
Parathormon (pg/mL)	43,85 $\pm$ 21,01	39 (15 - 130)
Fosfor (mg/dL)	3,72 $\pm$ 2,36	3,55 (2,5 - 27)
Kolesterol (mg/dL)	204,59 $\pm$ 47,56	203 (112 - 377)
LDL (mg/dL)	115,67 $\pm$ 39,39	115 (9 - 247)
HDL (mg/dL)	53,93 $\pm$ 11,06	52 (30 - 85)
Trigliserid (mg/dL)	181,87 $\pm$ 95,86	159 (44 - 622)
İdrarda albumin (mg/dL)	25,07 $\pm$ 45,03	10,6 (1,1 - 385,2)
C-reaktif protein (mg/L)	5,49 $\pm$ 4,55	4 (3 - 33)
ESR (mm/sa)	16,12 $\pm$ 12,95	11,5 (2 - 77)
25(OH) vitamin D (ng/mL)	31,74 $\pm$ 30,57	18,39 (3 - 123,66)
FGF23 (pg/mL)	758,46 $\pm$ 205,41	816,13 (100,31 - 1036,42)

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, FGF: Fibroblast büyüme faktörü, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Olguların LVEDB ortalaması  $44,61 \pm 4,27$  mm, SAB ortalaması  $34,4 \pm 3,3$  mm, PDK ortalaması  $11,58 \pm 0,82$  mm, IVS ortalaması  $11,8 \pm 0,95$  mm, E/A oranı ortalaması  $0,93 \pm 0,11$ , LVM ortalaması  $206,00 \pm 33,61$  gr, LVMI ortalaması  $115,23 \pm 21,38$  gr/m<sup>2.7</sup> idi. Olguların ekokardiyografi bulguları tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Olguların ekokardiyografi inceleme sonuçlarının dağılımı

Değişkenler	Ort $\pm$ SS	Median (min - max)
EF (%)	$60,00 \pm 1,09$	60 (55 - 65)
LVEDB (mm)	$44,61 \pm 4,27$	44,5 (35 - 55)
PDK (mm)	$12,37 \pm 0,69$	12 (10 - 14)
IVS (mm)	$12,39 \pm 0,74$	12 (10 - 14)
SAB (mm)	$34,40 \pm 3,30$	34 (28 - 46)
E/A oranı	$0,93 \pm 0,11$	1 (0,6 - 1)
LVM (gr)	$206,00 \pm 33,61$	203,05 (135,80 – 300,44)
LVMI (gr/m <sup>2.7</sup> )	$115,23 \pm 21,38$	114,17 (58,58 – 171,13)

A: Geç diyastolik pik hızı, E: Erken diyastolik doluş pik hızı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, SAB: Sol atriyum boyutu, LVEDB: Sol ventrikül diyastol sonu boyutu, LVM: Sol ventrikül kas kitlesi, LVMI: Sol ventrikül kas kitle indeksi, Ort: Ortalama, PDK: Posterior duvar kalınlığı, SS: Standart sapma

Olguların 55'inde (%52,9) EKG'de fQRS var iken 49'unda (%57,1) fQRS yoktu. EKG'de fQRS saptanan ve saptanmayan olgu grupları arasında cinsiyet, sigara kullanımı, ailede hipertansiyon öyküsü ve kullandığı ilaçların dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7:** EKG'de fQRS varlığına göre olguların cinsiyet, sigara kullanımı, ailede hipertansiyon öyküsü ve kullandığı ilaçların karşılaştırması

Değişkenler	EKG'de fQRS				p
	Yok (n = 49)		Var (n = 55)		
	n	%	n	%	
<b>Cinsiyet</b>					
Erkek	17	34,7	18	32,7	0,832
Kadın	32	65,3	37	67,3	
<b>Sigara</b>					
Var	13	26,5	16	29,1	0,771
Yok	36	73,5	39	70,9	
<b>Ailede hipertansiyon</b>					
Var	24	49,0	27	49,1	0,991
Yok	25	51,0	28	50,9	
<b>İlaçlar</b>					
ACEi/ARB + hidroklorotiazid	25	51,0	35	63,6	0,194
KKB	16	32,7	16	29,1	0,694
ACEi	14	28,6	14	25,5	0,721
Beta blokör	1	2,0	5	9,1	0,210*
Alfa blokör	2	4,1	2	3,6	1,0*

ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, EKG: Elektrokardiyografi, fQRS: Fragmente QRS, KKB: Kalsiyum kanal blokörü

\*Karşılaştırmalarda Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır.



EKG’de fQRS saptanan ve saptanmayan olgu grupları arasında yaş, antropometrik özellikler, hipertansiyon süresi ve kan basıncı değerlerinin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8:** EKG’de fQRS varlığına göre olguların yaş, antropometrik özellikler, hipertansiyon süresi ve kan basıncı değerlerinin karşılaştırması

Değişkenler	EKG’de fQRS		p
	Yok (n = 49)	Var (n = 55)	
	Ort ± SS (median)	Ort ± SS (median)	
Yaş (yıl)	59,24 ± 11,36 (61)	57,64 ± 12,11 (59)	0,368
Boy (cm)	162,94 ± 10,11 (161)	162,96 ± 9,60 (160)	0,799
Vücut ağırlığı (kg)	71,02 ± 12,41 (69)	73,49 ± 13,26 (72)	0,258
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,99 ± 3,87 (26,5)	27,69 ± 4,62 (27)	0,406*
Hipertansiyon süresi	8,23 ± 7,02 (6)	7,30 ± 6,00 (6)	0,586
SKB (mmHg)	142,29 ± 20,26 (140)	143,18 ± 16,49 (140)	0,814
DKB (mmHg)	86,31 ± 13,49 (85)	84,65 ± 12,37 (85)	0,516*

BKİ: Beden kitle indeksi, DKB: Diyastolik kan basıncı, EKG: Elektrokardiyografi, fQRS: Fragmente QRS Ort: Ortalama, SKB: Sistolik kan basıncı, SS: Standart sapma  
\*Karşılaştırmalarda bağımsız örneklem (student’s) t testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

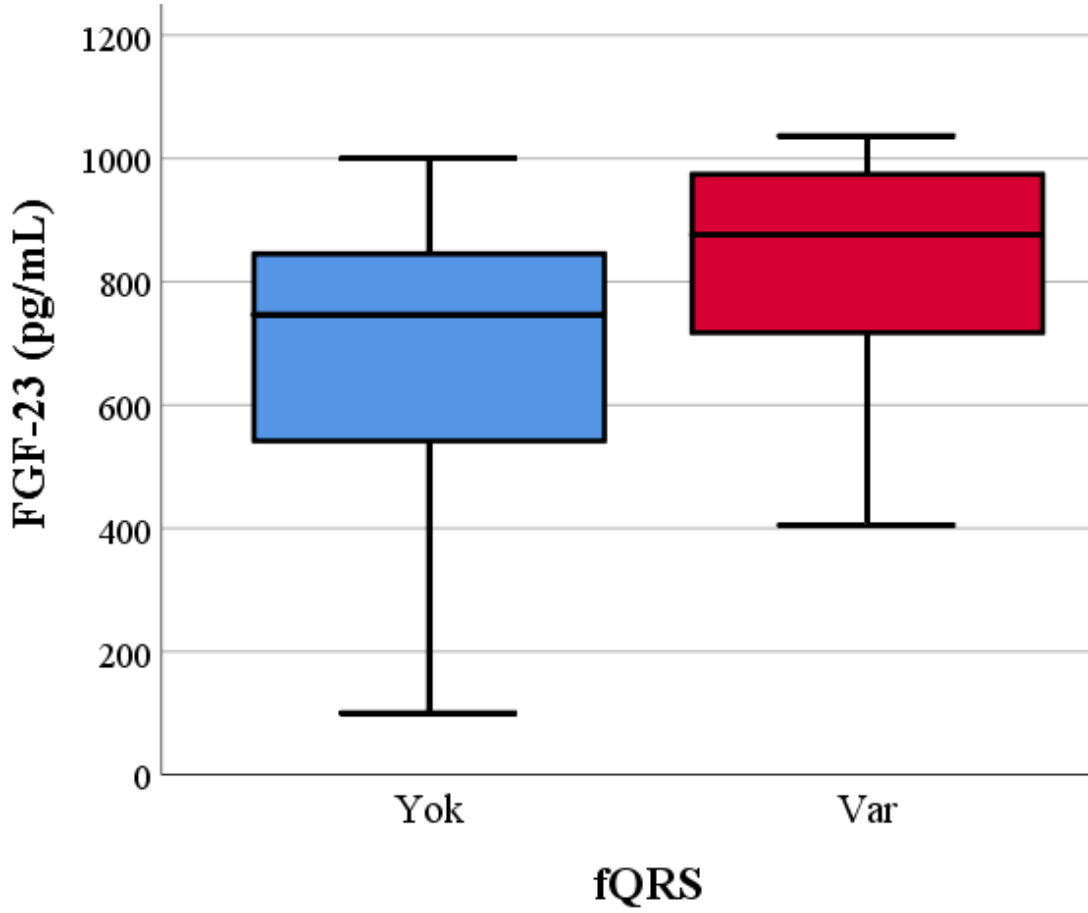
EKG’de fQRS saptanmayan olgular ile karşılaştırıldığında, EKG’de fQRS saptananlarda FGF23 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p<0,001, Şekil 8). EKG’de fQRS saptanan ve saptanmayan olgu grupları arasında diğer laboratuvar parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 9).

**Tablo 9:** EKG’de fQRS varlığına göre olguların laboratuvar değerlerinin karşılaştırması

Değişkenler	EKG’de fQRS		p
	Yok (n = 49)	Var (n = 55)	
	Ort ± SS (median)	Ort ± SS (median)	
Lökosit (x10 <sup>3</sup> /mcL)	7,15 ± 1,97 (6,67)	7,46 ± 1,64 (6,97)	0,252
Hemoglobin (g/dL)	13,93 ± 1,80 (13,8)	142,01 ± 948,72 (14)	0,740
Nötrofil (x10 <sup>3</sup> /mcL)	4,39 ± 1,48 (4,04)	4,36 ± 1,30 (4,28)	0,905*
Platelet (x10 <sup>3</sup> /mL)	266,10 ± 70,54 (264)	265,78 ± 67,35 (266)	0,981*
Glukoz (mg/dL)	95,84 ± 11,01 (98)	94,11 ± 9,64 (95)	0,396*
Üre (mg/dL)	32,31 ± 9,34 (32)	30,49 ± 7,85 (29)	0,328
Kreatinin (mg/dL)	0,76 ± 0,17 (0,7)	0,76 ± 0,21 (0,7)	0,974
GFR (mL/dk)	91,53 ± 15,08 (92)	92,29 ± 15,75 (95)	0,803*
AST (U/L)	21,98 ± 8,40 (21)	23,40 ± 8,89 (21)	0,337
ALT (U/L)	20,12 ± 9,50 (19)	24,36 ± 16,31 (19)	0,237
Sodyum (mEq/L)	140,10 ± 3,03 (140)	139,96 ± 2,31 (140)	0,394
Potasyum (mEq/L)	4,25 ± 0,40 (4,3)	4,27 ± 0,33 (4,3)	0,743*
Albumin (g/L)	43,33 ± 2,91 (43)	43,98 ± 3,20 (44)	0,279*
Kalsiyum (mg/dL)	9,76 ± 0,45 (9,7)	9,77 ± 0,41 (9,8)	0,906*
Klor (mEq/L)	102,63 ± 3,78 (103)	103,35 ± 2,22 (103)	0,787
Parathormon (pg/mL)	42,16 ± 19,71 (38)	45,35 ± 22,18 (39)	0,625
Fosfor (mg/dL)	3,50 ± 0,52 (3,6)	3,91 ± 3,21 (3,4)	0,809
Kolesterol (mg/dL)	209,96 ± 55,27 (203,5)	199,91 ± 39,58 (200)	0,287*
LDL (mg/dL)	120,75 ± 44,07 (119)	111,24 ± 34,60 (106)	0,223*
HDL (mg/dL)	54,98 ± 11,87 (55)	53,02 ± 10,32 (52)	0,372*
Trigliserid (mg/dL)	181,25 ± 111,57 (144,5)	182,42 ± 80,77 (165)	0,376
İdrarda albumin (mg/dL)	21,44 ± 30,57 (10,8)	28,30 ± 54,91 (10,3)	0,895
CRP (mg/L)	4,59 ± 2,27 (4)	6,29 ± 5,78 (4)	0,598
ESR (mm/sa)	13,82 ± 10,84 (9)	18,16 ± 14,36 (17)	0,098
25(OH) vitamin D (ng/mL)	31,30 ± 29,4 (18,78)	32,12 ± 31,84 (18)	0,582
FGF23 (pg/mL)	672,46 ± 223,1 (746,57)	835,07 ± 153,45 (876,44)	<b>&lt;0,001</b>

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, EKG: Elektrokardiyografi, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, FGF: Fibroblast büyüme faktörü, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

\*Karşılaştırmalarda bağımsız örneklem (student’s) t testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.



Şekil 8: Gruplar arası FGF23 düzeylerinin karşılaştırılması

EKG’de fQRS saptanmayan olgular ile karşılaştırıldığında, EKG’de fQRS saptananlarda E/A oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ( $p = 0,012$ ). EKG’de fQRS saptanan ve saptanmayan olgu grupları arasında diğer ekokardiyografi parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10:** EKG'de fQRS varlığına göre olguların ekokardiyografi inceleme sonuçlarının karşılaştırması

Değişkenler	EKG'de fQRS		p
	Yok (n = 49)	Var (n = 55)	
	Ort ± SS (median)	Ort ± SS (median)	
EF (%)	60,00 ± 0,00 (60)	60,00 ± 0,00 (60)	1,000
LVEDB (mm)	45,02 ± 3,72 (45)	44,24 ± 4,7 (44)	0,352*
PDK (mm)	12,43 ± 0,68 (12)	12,33 ± 0,70 (12)	0,564
IVS (mm)	12,39 ± 0,64 (12)	12,40 ± 0,83 (12)	0,888
SAB (mm)	34,04 ± 2,82 (34)	34,73 ± 3,68 (35)	0,478
E/A oranı	0,96 ± 0,08 (1)	0,91 ± 0,12 (1)	<b>0,012</b>
LVM (gr)	209,38 ± 32,08 (203)	202,99 ± 34,93 (203)	0,336
LVMI (gr/m <sup>2.7</sup> )	118,18 ± 21,21 (115)	112,60 ± 21,39 (114)	0,186

A: Geç diyastolik pik hızı, E: Erken diyastolik doluş pik hızı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, EKG: Elektrokardiyografi, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, SAB: Sol atriyum boyutu, LVEDB: Sol ventrikül diyastol sonu boyutu, LVM: Sol ventrikül kas kütlesi, LVMI: Sol ventrikül kas kitle indeksi, Ort: Ortalama, PDK: Posterior duvar kalınlığı, SS: Standart sapma  
\*Karşılaştırmalarda bağımsız örneklem (student's) t testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

FGF23 düzeyi ile diğer sayısal parametreler arasında anlamlı düzeyde korelasyon ilişkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11:** FGF23 düzeyi ile diğer parametreler arasında korelasyon ilişkisi

Değişkenler	FGF23 (pg/mL)	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Yaş (yıl)	-0,020	0,838
Boy (cm)	0,059	0,550
Vücut ağırlığı (kg)	-0,068	0,490
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0,184	0,062
Hipertansiyon süresi	-0,024	0,806
SKB (mmHg)	-0,010	0,922
DKB (mmHg)	-0,100	0,311
Lökosit (x10 <sup>3</sup> /mcL)	-0,057	0,568
Hemoglobin (g/dL)	-0,137	0,167
Nötrofil (x10 <sup>3</sup> /mcL)	-0,092	0,351
Platelet (x10 <sup>3</sup> /mL)	0,106	0,285
Glukoz (mg/dL)	-0,174	0,077
Üre (mg/dL)	-0,087	0,379
Kreatinin (mg/dL)	-0,045	0,649
GFR (mL/dk)	0,064	0,519
AST (U/L)	-0,010	0,916
ALT (U/L)	-0,025	0,799
Sodyum (mEq/L)	-0,018	0,855
Potasyum (mEq/L)	0,018	0,853
Albumin (g/L)	-0,125	0,207
Kalsiyum (mg/dL)	-0,003	0,976
Klor (mEq/L)	-0,112	0,258
Parathormon (pg/mL)	0,025	0,805
Fosfor (mg/dL)	-0,085	0,393
Kolesterol (mg/dL)	-0,138	0,163
LDL (mg/dL)	-0,073	0,463
HDL (mg/dL)	-0,111	0,265
Trigliserid (mg/dL)	-0,084	0,400
İdrarda albumin (mg/dL)	-0,030	0,766
C reaktif protein (mg/L)	0,062	0,535
ESR (mm/sa)	0,139	0,159
25(OH) vitamin D (ng/mL)	-0,029	0,772
LVEDB (mm)	-0,134	0,176
PDK (mm)	0,098	0,322

IVS (mm)	-0,012	0,903
SAB (mm)	0,042	0,671
E/A oranı	0,116	0,245
LVM (gr)	-0,084	0,397
LVMİ (gr/m <sup>2.7</sup> )	-0,056	0,571

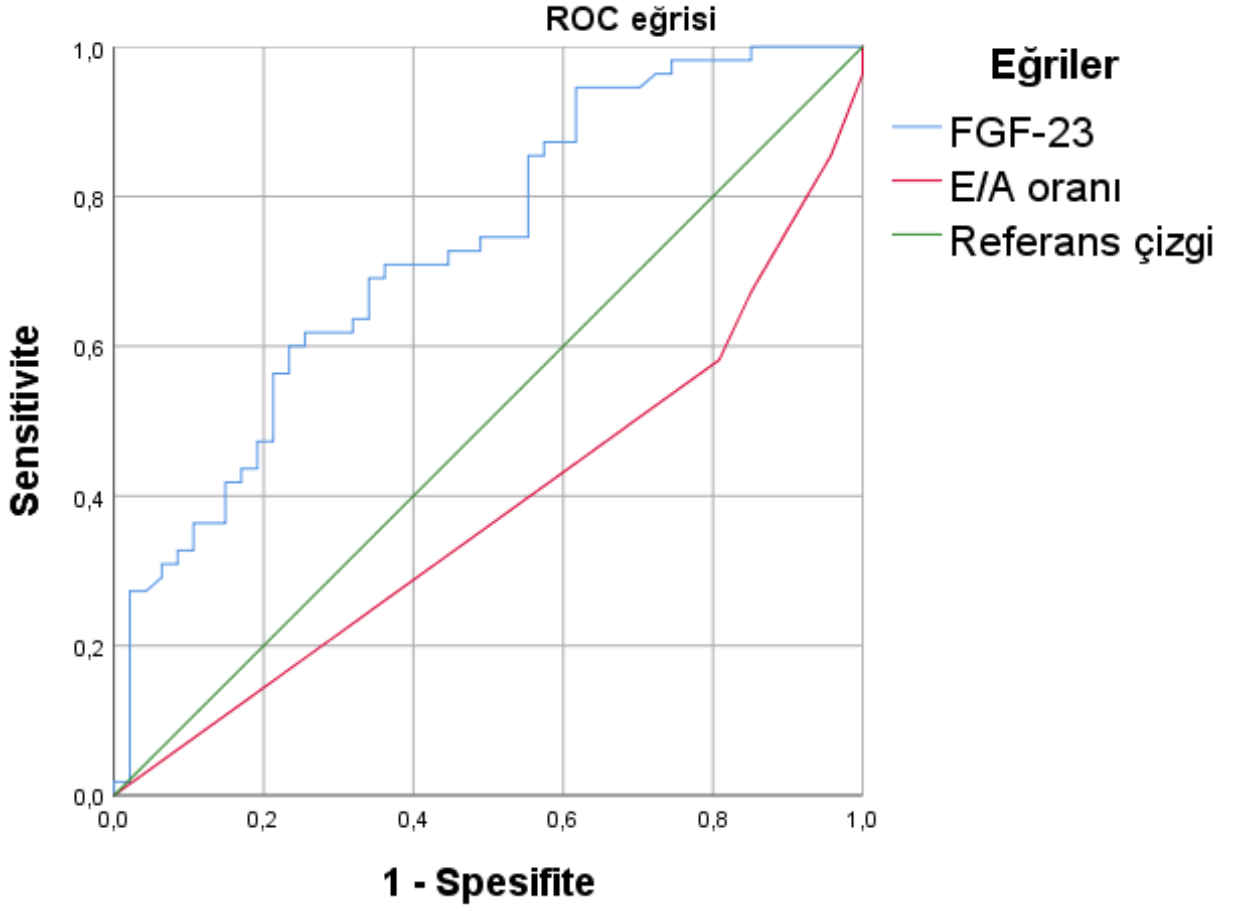
A: Geç diyastolik pik hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, DKB: Diyastolik kan basıncı, E: Erken diyastolik doluş pik hızı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, EKG: Elektrokardiyografi, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, FGF: Fibroblast büyüme faktörü, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, SAB: Sol atriyum boyutu, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, LVEDB: Sol ventrikül diyastol sonu boyutu, LVM: Sol ventrikül kas kitlesi, LVMİ: Sol ventrikül kas kitle indeksi, PDK: Posterior duvar kalınlığı, SKB: Sistolik kan basıncı

FGF23 düzeyi ideal olarak >855,83 pg/mL kesim noktasında %60,0 sensitivite ve %77,6 spesifite ile (EAKA: 0,731 [0,635 – 0,827], p<0,001), E/A oranı ise <0,95 kesim noktasında %41,8 sensitivite ve %80,9 spesifite ile (EAKA: 0,618 [%95GA: 0,510 – 0,727]) EKG’de fQRS varlığını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde öngörebiliyordu (Tablo 12, Şekil 9).

**Tablo 12:** FGF23 düzeyinin ve E/A oranının EKG’de fQRS varlığını öngörebilirliğini gösteren ROC analizi

Parametre	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	EAKA (%95GA)	<i>p</i>
FGF23 (pg/mL)	>855,83	60,0	77,6	0,731 (0,635 - 0,827)	<b>&lt;0,001</b>
E/A oranı	<0,95	41,8	80,9	0,618 (0,510 – 0,727)	<b>0,040</b>

A: Geç diyastolik pik hızı, EAKA: Eğri altında kalan alan, E: Erken diyastolik doluş pik hızı, FGF: Fibroblast büyüme faktörü, GA: Güven aralığı



**Şekil 9:** FGF23 düzeyinin ve E/A oranının EKG'de fQRS varlığını öngörebilirliğini gösteren ROC eğrisi grafiği

## 5. TARTIŞMA

Kronik ve sürekli basınç yükü, hipertansif hastaların miyokardında kolajen liflerin ve bağ dokusu matrisinin aşırı birikimini indükler ve hızlandırır, bu da patolojik fibrozise yol açar ve ardından hastanın kliniği SVH'ye ilerler (10). EKG anormallikleri hipertansif bireylerde oldukça yaygındır ve başlıca SVH ve sekonder ST/T değişikliklerinden kaynaklanır (152). Hipertansif olgularda SVH yaygın bir bulgu değildir ve hipertansif hastaların sadece küçük bir kısmında SVH tanısı vardır (153). Bu nedenle, fQRS gibi miyokardiyal fibrozisi gösteren yeni ve basit belirteçler, özellikle hastalığın erken evresinde ve SVH gelişmeden önce, hipertansif hastaların çoğunun risk sınıflandırması açısından yararlı olabilir (154). Buna ek olarak kardiyak fibrozis ile ilişkili olabilecek biyobelirteçlerin belirlenmesine yönelik çabalar oldukça sınırlıdır. Bu gerekçeyle, Türkiye'de üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde SVH saptanan hipertansif olgularda miyokardiyal fibrozis (EKG'de fQRS) varlığı ile ilişkili parametrelerin değerlendirildiği bu çalışmada fQRS saptanan olgularda FGF23 düzeyinin arttığı ve E/A oranının azaldığı saptandı. Ayrıca bu parametreler fQRS varlığını belirli kesim noktalarında anlamlı düzeyde öngörebiliyordu.

fQRS, klinisyenler tarafından kolayca tanımlanabilen basit, ucuz ve kolaylıkla bulunabilen noninvaziv bir EKG parametresidir. Dilate kardiyomiyopati, koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği olan hastalarda fQRS miyokardiyal skarlaşma ve fibrozisi gösterir (154). Çalışmamızda dahil edilen hipertansif ve SVH saptanan 104 olgunun yapılan EKG incelemesinde %52,9 sıklığında fQRS saptandı. Çalışmalar, fQRS'nin homojen olmayan ventriküler aktivasyonun bir işareti olduğunu ve miyokardiyal fibroz ve/veya skar dokusuna bağlı bir ventriküler iletim anormalliği olarak, başta KAH olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda MOKO ile ilişkili olduğunu göstermiştir (155,156). SVH en önemli prognostik son organ hasarlarından biri olmasına ve hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler risk değerlendirmesinin temel taşı olmasına rağmen, SVH gelişimi uzun bir süreçtir ve hipertansif hastaların büyük çoğunluğu klinik değerlendirmeleri sırasında SVH tanısı almamaktadır (153). Bu nedenle, hipertansif hastalar için daha fazla EKG yorumlanması ve yeni EKG bulgularının tanımlanması, hipertansif hastaların klinik değerlendirmesi için yararlı olabilir. Eyuboğlu ve ark. (12)



SVH olmayan hipertansif hastalarda fQRS'nin kullanılabilirliğini inceledikleri çalışmalarında, SVH olmasa bile hipertansif hastalarda fQRS sıklığının normotansiflere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, bu hastalarda artmış SKB'nin EKG'de fQRS varlığı ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda farklı olgu gruplarında EKG değerlendirmesinde fQRS saptanma sıklıkları rapor edilmiştir. Sağlıklı bireylerde fQRS prevalansı %7,2 iken genel yaşlı popülasyonda %19,7'dir (11). Ancak ST yükselmeli miyokard infarktüsü (%21,9-%50), kronik böbrek yetmezliği (%60), kardiyak sarkoidoz (%75) ve metabolik sendrom (%26,1) gibi hastalıklarda daha yüksek oranda fQRS saptandığı rapor edilmiştir (11,157–160). Miyokardiyal hasarı olanlarda fQRS bulgusu daha siktir (161). Buna ek olarak, fQRS sıklığı hipertansif hastalarda genel popülasyona kıyasla önemli ölçüde daha yüksek görünmektedir ve hipertansif hastaların yaklaşık üçte birinde EKG'de fQRS vardır (12). Çalışmamızda saptanan fQRS sıklığının literatürle uyumlu olduğu söylenebilir.

Kronik ve sürekli aşırı basınç yükü, miyokardiyal hasar ve sistolik ve diyastolik disfonksiyon için önemli bir risk faktörüdür (162). fQRS'li hipertansif hastalarda daha yüksek miyokardiyal fibrotik yük nedeniyle bu hastalarda kardiyak yapıda ciddi değişikliklerin görülmesi beklenebilir. Biz de çalışmamızda olguların ekokardiyografik özellikleri ile EKG'de fQRS varlığı ilişkisini değerlendirdik. fQRS varlığı ile E/A oranı dışında ekokardiyografik bulgularda anlamlı bir ilişkisi olmadığını tespit ettik. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda da fQRS ile ekokardiyografi sonuçlarının ilişkisi incelenmiş ve bazı anlamlı sonuçlar rapor edilmiştir. Kadı ve ark. (163) EKG'lerinde fQRS olan hipertansif hastaların LVM ve SVKİ değerlerinin, fQRS olmayanların LVM ve SVKİ değerinden anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise olgu sayısının az olmasına rağmen, çalışmamızın prospektif bir çalışma olması ve yalnızca koroner arterleri normal olan hipertansif hastaları içermesi önemlidir. Çalışmada fQRS SVH'li hipertansif hastalarda daha yüksek miyokardiyal fibrotik yükün bir yansıması olarak yorumlanmıştır (163). Zhang ve ark. (164) fQRS'i olan hipertansif hastaların fQRS'i olmayanlara kıyasla daha yüksek düzeyde interventriküler septal kalınlığa, sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu boyutlarına, sol atriyum çapına ve LVM'ye sahip olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, yazarlar fQRS'li hipertansif hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun fQRS'i olmayan hastalara kıyasla daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Zhang ve ark.'ın (164) çalışmasının bulguları, fQRS'li hipertansif

hastaların fQRS'i olmayan hastalara göre daha kötü sistolik ve diyastolik kardiyak fonksiyona sahip olduğunu göstermiştir. Kadı ve ark. (165) çalışmalarında hipertansif hastalarda EKG'deki fQRS'in sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ile ilişkisini incelemişlerdir. Yazarlar, fQRS varlığının, fQRS olmayanlara kıyasla iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi ile tespit edilen daha ciddi diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, Korkmaz ve ark. (166) asemptomatik hipertansif hastalarda fQRS'in arteriyel sertlik ile ilişkisini incelemişler, fQRS varlığının asemptomatik hipertansif hastalarda artmış arteriyel sertlik ile anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Dolayısıyla, mevcut veriler hipertansif hastalarda EKG'de fQRS varlığının bozulmuş kardiyak yapı, sol ventrikül geometrisinin bozulması ve daha kötü sistolik ve diyastolik fonksiyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda EKG'de fQRS saptanmayan olgular ile karşılaştırıldığında, fQRS saptananlarda E/A oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ( $0,96 \pm 0,08$ 'e karşı  $0,91 \pm 0,12$ ,  $p = 0,012$ ). Benzer olarak Yaman ve ark. (161) fQRS(+) ve fQRS(-) olan ve subklinik miyokardial disfonksiyonu olan olgularda ekokardiyografik sonuçları karşılaştırdıkları çalışmalarında, epikardiyal adipoz doku kalınlığının fQRS(+) bireylerde anlamlı olarak arttığını ( $0.59$  vs.  $0.44$  mm,  $p < 0.001$ ), sistolik fonksiyonu yansıtan GLS ( $19,62 \pm 3,05$  vs.  $20,95 \pm 2,36$ ,  $p < 0,001$ ) ve diyastolik fonksiyonu yansıtan E/A oranının ( $0,95 \pm 0,30$  vs.  $1,10 \pm 0,37$ ,  $p < 0,001$ ) ise fQRS(+) olgularda subklinik miyokardiyal disfonksiyonu ortaya koyacak şekilde azalmış olduğunu bulmuşlardır. Tip 2 DM olgularında fQRS pozitifliği ile ekokardiyografik sonuçların karşılaştırıldığı Çetin ve ark. (167) yaptığı diğer bir çalışmada olguların %33,1'inde fQRS saptadıklarını, yaptıkları tek değişkenli analizlerde fQRS(+) grupta E/A oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir ( $0,85$ 'e karşı  $0,91$ ,  $p = 0,013$ ). Ayrıca çalışmamızla benzer olarak PDK ve IVS değerlerinin fQRS(+) ve fQRS(-) olgu grupları arasında benzer olduğunu, çalışmamızdan farklı olarak ise SAB, LVEDB ve LVESD değerlerinin fQRS(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını saptamışlardır. Koroner arter hastalığı olan olguların dahil edildiği bir çalışmada ise Sezer ve ark. KAH olgularının %60'ında fQRS saptadıklarını ve fQRS(+) ve fQRS(-) olgu grupları arasında E/A değerinin anlamlı düzeyde değişmediğini rapor etmişlerdir ( $0,99 \pm 0,2$ 'ye karşı  $1,1 \pm 0,3$ ,  $p > 0,05$ ) (168). Bizim çalışmamız bu çalışmalardan farklı olarak sadece SVH gelişen hipertansif olguların sonuçlarını değerlendirmektedir. Saptadığımız fQRS ve E/A oranı

ilişkisinden yola çıkarak fQRS varlığının SVH'li hipertansif olgularda diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu ilişkinin gelecek çalışmalarda daha fazla olgu ile detaylı olarak değerlendirilmesini öneriyoruz.

Çalışmamızın temel amacı kardiyak fibrozis ile FGF23 düzeyi ilişkisinin incelenmesiydi. Bu doğrultuda yapılan analizlerde fQRS(-) olgular ile karşılaştırıldığında, fQRS(+) olgularda FGF23 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ( $672,46 \pm 223,1$ 'e karşı  $835,07 \pm 153,45$ ,  $p < 0,001$ ). Ayrıca FGF23 düzeyi ideal olarak  $>855,83$  pg/mL kesim noktasında %60,0 sensitivite ve %77,6 spesifite ile EKG'de fQRS varlığını anlamlı olarak öngörebiliyordu (EAKA:  $0,731 [0,635 - 0,827]$ ,  $p < 0,001$ ). Yaptığımız detaylı literatür incelemesinde direk olarak EKG'de fQRS varlığı ile FGF23 ilişkisinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte, fQRS haricinde kardiyak fibrozis belirteçleri ile FGF23 ilişkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Çok sayıda çalışma ise yüksek FGF23 konsantrasyonlarının insanlarda SVH ile ilişkili olduğunu vurgulamaktadır (130,131,134,135,169–174). Faul ve ark. (171) farelerde FGF23'ün intramiyokardiyal enjeksiyonunun SVH'yi indüklediğini deneysel olarak göstermiştir. Bazı çalışmalar FGF23'ün kardiyomiyositlerde pro-hipertrofik genlerin ekspresyonunu artırdığını (175,176), kardiyomiyositlerde kalsiyum homeostazını regüle ettiğini (177), hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırdığını ve kardiyomiyositlerin kontraktilesini desteklediğini göstermiştir (178).

Çalışmamızla uyumlu olarak, FGF23'ün miyokardiyal fibrozu indüklediği ve fibrotik kalpte artan FGF23 düzeyi çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Hao ve ark. (179) FGF23'ün kardiyak fibroblastlarda eksprese edildiğini ve kalpte aşırı ekspresyonunun farelerde  $\beta$ -katenin ve TGF- $\beta$  aktivasyonu yoluyla kardiyak fibrozisi indüklediğini göstermiştir. FGF23, kardiyak fibroblastlarda TGF $\beta$ /Smad komplekslerini içeren pro-fibrotik sinyali indükler (145,147). Ayrıca, FGFR1'in kardiyak fibroblastların FGF23 ile indüklenen proliferasyonuna ve migrasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (180). Güncel bir çalışmada Eitner ve ark. (181) transvers aortik konstriksiyon ile SVH oluşturulan farelerde FGF23'ün miyosit spesifik delesyonunun kardiyak fonksiyonu bozduğunu, fibroblastlarda ve endotel hücrelerinde daha yüksek FGF23 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, kardiyak miyosit kaynaklı FGF23'ün kardiyak fonksiyonu sürdürmek için gerekli olduğunu ve kardiyak fibroblastlar ile endotelial

hücrelerin patolojik koşullar altında SVH'nin ilerlemesi ve fibrozis için önemli FGF23 kaynaklarını temsil edebileceğini göstermektedir. Nakano ve ark.'ın çalışmasında (127) bu sonuçlar birlikte değerlendirilerek, yapılan çalışmaların FGF23/FGFR'nin kardiyak fibroblastlarda fibrotik sinyali indüklediği hipotezini desteklediği yorumu yapılmıştır. Ayrıca güncel bir çalışmada Tomohiro ve ark. (182) hipertansif farelerde FGF23'ün 25(OH) vitamin D metabolizmasını bozarak kardiyak fibrozisi şiddetlendirdiğini bildirmiştir. Bu bulguların tamamı çalışmamızda saptanan kardiyak fibrozis ve FGF23 ilişkisini destekler niteliktedir.

Önceki çalışmalar FGF23'ün sadece fibroblastlar üzerinde değil, diğer kardiyovasküler hücre türleri üzerinde de etkileri olduğunu göstermiştir. Yüksek serum FGF23 konsantrasyonları kronik böbrek yetmezliği hastalarında endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (183) ve FGF23'ün insan koroner arter endotel hücrelerinde nitrik oksit salınımına ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (184). Pro-inflamatuar M1 makrofajları FGF23 eksprese eder ve FGF23'ün M0 makrofajları tarafından pro-inflamatuar sitokin TNF- $\alpha$  üretimini artırdığı ve M2 makrofajlarında arginaz-1 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (185). Dolayısıyla, FGF23 patolojik koşullar altında miyositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve kardiyak makrofajlar dahil olmak üzere kalpte bulunan birçok hücre tipinde eksprese edilebilir ve dolaşımdaki FGF23'ün etkilerine ek olarak bu hücreler tarafından salgılanan FGF23'ün parakrin etkileri patolojik kardiyak yeniden şekillenmeyi tetikleyebilir (186).

Çalışmamızda dizayn ve toplanan veriler itibariyle fibrozis ve FGF23 yüksekliği arasında bir neden sonuç ilişkisi ya da patogenez incelemesi yapılamamıştır. Fakat daha önceki çalışmalarda, çalışmamızda saptanan FGF23, SVH ve kardiyak fibrozis ilişkisinin mekanizmasına yönelik bazı olası teoriler öne sürülmüştür. Slavic ve ark. (187) transvers aortik konstrüksiyonun farelerde dolaşımdaki FGF23 konsantrasyonunu ve FGF23'ün kardiyak ekspresyonunu artırdığını bildirmiştir. Okamoto ve ark. (188) da transvers aortik konstrüksiyon ile indüklenen SVH'nin yüksek kardiyak FGF23 ekspresyonu ve RAAS aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Leifheit-Nestler ve ark. (145) hem anjiyotensin II hem de aldosteronun kardiyomiyositlerde FGF23 ekspresyonunu indüklediğini; Mhatre ve ark. (176) hem FGF23 hem de anjiyotensin II'nin kardiyomiyositlerde sitoplazmik Ca<sup>2+</sup> artışını uyardığını, SVH'yi ve fibrozisi indüklediğini göstermiştir. Böckmann ve ark. (146) FGF23'ün kardiyomiyositlerde

anjyotensinojen geninin ve kardiyak fibroblastlarda anjyotensin dönüştürücü enzimin ekspresyonunu indüklediğini, kardiyak RAAS'ı aktive ettiğini ve SVH'yi tetiklediğini ortaya koymuştur. Dolayısıyla, RAAS SVH gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır ve FGF23 SVH'de kardiyak RAAS aktivasyonu ile ilişkilidir (146).

Bir diğer teori ise aktif D vitamini ile ilişkilidir. Aktif D vitamini RAAS ile ilişkili gen ekspresyonunu inhibe eder ve kardiyak fibrozisi azaltır (189–191). Ayrıca serum FGF23 konsantrasyonunu artırır; ancak kalpte FGF23-FGFR4 sinyalini inhibe eder ve SVH'yi azaltır (175). Aktif D vitamininin kalsinörin/NFAT aktivitesini inhibe ederek SVH'nin ilerlemesini ve fibrozisi geciktirdiği gösterilmiştir (192). Ayrıca, aktif D vitamini ve FGFR blokerlerinin SVH'yi daha da yavaşlatmak için ek etkileri vardır (143). Yakın zamanda, Saito ve ark. (193) aktif D vitamininin FGF23 ile indüklenen kardiyak fibrozu hafiflettiğini ve deoksikortikosteron asetat ve tuz uygulanan farelerde TGF- $\beta$  sinyalini inhibe ederek diyastolik fonksiyonu iyileştirdiğini göstermiştir. Bütün bu bulgulara ek olarak, FGF23'ün böbrekte aktif D vitamini sentezini azalttığı rapor edilmiştir (125). Dolayısıyla, yüksek serum FGF23 konsantrasyonuna bağlı olarak aktif D vitamininin aşağı doğru regülasyonu SVH'nin ilerlemesine ve fibrozise katkıda bulunabilir.

Ek olarak önceki bir çalışmada FGF23'ün sodyum klorür (Na-Cl) ko-transporter üzerinde bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Spesifik olarak, FGF23 farelerde distal renal tübüllerde Na-Cl ko-transporter ekspresyonunu ve sodyum geri emilimini doğrudan artırmıştır (141). Bu sonuç, FGF23'ün Na-Cl ko-transporterin yukarı regülasyonu yoluyla hacim genişlemesine ve yüksek kan basıncına neden olabileceğini ve böylece SVH'ye ve dolayısıyla fibrozise katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (141).

Sonuç olarak FGF23, doğrudan ve dolaylı mekanizmalar yoluyla SVH'nin ilerlemesine ve fibrozise katkıda bulunur. Bununla birlikte, SVH'nin ilerlemesi aktif D vitamini, RAAS, kan basıncı ve diğer faktörlerden de etkilenmektedir. Özellikle kronik böbrek hastalığı olgularında, osteositlerde ve kardiyomiyositlerde yüksek FGF23 ekspresyonu, FGFR4 ve anjyotensin II reseptör tip 1 sinyali yoluyla SVH ilerlemesine ve fibrozise katkıda bulunabilir (127).

FGF23 düzeyi ile ilişkili olabilecek önemli bir durum diyetle fosfat alımıdır. Farelerde yüksek serum FGF23 konsantrasyonları ile ilişkili olan yüksek fosfat diyetine

bağlı SVH'nin, serum FGF23 konsantrasyonunun normal düzeye çekilmesiyle düzeltilebildiği bulunmuştur (194). Ayrıca diyetle fosfor alımının kardiyovasküler olay riskinde artışa neden olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (197). Bu bağlamda diyetteki fosfor alımı yüksekliği, FGF-23 düzeyi ile kardiyak fibrozis arasındaki patofizyolojik ilişkiyi açıklayacak muhtemel bir mekanizma olabilir. FGF23, fosfat atılımını ve D vitamini metabolizmasını düzenlemek için FGFR1c/ $\alpha$ -klotho-aracılı sinyalizasyon yoluyla böbreğe etki eder. Diyetle fosfat alımı, osteositler tarafından FGF23 üretimini ve salgılanmasını uyarır ve FGF23, böbreğin proksimal tübüllerinde sodyum/fosfat ko-transporterleri NaPi-2a ve NaPi-2c'nin ekspresyonunu azaltarak fosfat geri emilimini azaltır (124). Bu nedenle, FGF23'ün kalp üzerindeki bu doğrudan etkisinin daha çok kronik böbrek yetmezliği olgularında ortaya çıktığı belirtilmiştir. Çalışmamızda da bu durumla uyumlu olarak diyetle fosfat alımının yüksek olduğu hastalarda yüksek FGF23 düzeylerinin kardiyak fibrozis ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Böbrek fonksiyon testleri normal popülasyonda yapılan bu çalışmada serum fosfor düzeylerinin FGF-23 ,parathormon ve D vitamini üzerinden normalize edildiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda incelenen lökosit, nötrofil, CRP, ESR gibi inflamasyon göstergeleri ile fQRS varlığı arasında bir ilişkisinin olmadığı görüldü. Bekar ve ark. (195) tarafından yapılan bir çalışma, hipertansif hastalarda fQRS'nin inflamasyon ile ilişkisini araştırmayı amaçlamıştır. Yazarlar 90 hipertansif hastada inflamatuvar bir belirteç olan hücreler arası adezyon molekülü-1'i (ICAM-1) incelemiş ve hipertansif hastalarda serum ICAM-1 düzeyleri ile fQRS varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Belirtilen bu çalışmada fQRS'li hastaların yarısından fazlasında SVH saptanmış ve bu da SVH ve hipertansif kalp hastalığının patogenezinde hem fibrozis hem de inflamasyonun nedensel rolü olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Gelecek çalışmalarda inflamasyon-fibrozis ve fQRS ilişkisinin daha detaylı olarak incelenmesini öneriyoruz.

Çalışmamızın sonuçları açısından önemli olabilecek bir diğer konu da EKG'de fQRS'nin lokalizasyonudur. Çalışmamızda saptanan fQRS'in derivasyonu kaydedilmemiş ve buna spesifik yorumlar getirilememiştir. Yapılan çalışmalarda inferior derivasyonlardaki fQRS'ye kıyasla anterior derivasyonlarda fQRS varlığı daha ciddi KAH ile ilişkili bulunmuştur (11,196). Tek derivasyonda saptanan fQRS KAH olgularında görece olarak daha küçük çalışmalarda incelenmiş olsa da, kardiyovasküler

hastalıklarda prognostik ve klinik önemi oldukça iyi tanımlanmamıştır [27]. EKG'de fQRS saptanan derivasyonun önemi hipertansiyonlu hastalarda henüz araştırılmamıştır.

Çalışmamızın verilerinin prospektif olarak toplanmış olması önemli bir güçlü yanıdır. Çalışmamızın spesifik hasta popülasyonuna yönelik olması çalışma verilerinin değerini arttırmaktadır. Bununla birlikte bu çalışmanın bazı kısıtlı yönleri bulunmaktadır. Çalışmamızda fQRS'in hangi derivasyonda olduğu değerlendirilmemiştir. Farklı derivasyonlarda saptanan fQRS'in diğer parametrelerle ilişkisi farklılık gösterebilir. Her ne kadar çalışmamızda diyetle fosfat alımının yüksek olduğu hastalarda yüksek FGF23 düzeylerinin fibrozis ile ilişkili olabileceği yorumu yapılsa da çalışma kapsamında idrarda fosfor atılımına bakılmamıştır. Son olarak, çalışma kapsamında kardiyak fibrozis dolaylı olarak EKG'de fQRS varlığı ile değerlendirilmiş olup, histopatolojik olarak veya diğer görüntüleme yöntemleriyle kardiyak fibrozis varlığı gösterilmemiştir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde SVH saptanan 104 hipertansif hastanın dahil edildiği bu çalışmanın sonuçları şu şekildedir:

- Olguların %66,3'ü kadındı ve yaş ortalaması  $58,39 \pm 11,73$  yılı.
- Olguların 55'inde (%52,9) EKG'de fQRS var iken 49'unda (%47,1) yoktu.
- EKG'de fQRS saptanmayan olgular ile karşılaştırıldığında, EKG'de fQRS saptananlarda FGF23 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek ( $672,46 \pm 223,1$ 'e karşı  $835,07 \pm 153,45$ ,  $p < 0,001$ ), E/A oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ( $0,96 \pm 0,08$ 'e karşı  $0,91 \pm 0,12$ ,  $p = 0,012$ ).
- FGF23 düzeyi EKG'de fQRS varlığını ideal olarak  $>855,83$  pg/mL kesim noktasında %60,0 sensitivite ve %77,6 spesifite ile (EAKA: 0,731 [%95 GA: 0,635 – 0,827],  $p < 0,001$ ), E/A oranı ise  $<0,95$  kesim noktasında %41,8 sensitivite ve %80,9 spesifite ile (EAKA: 0,618 [%95GA: 0,510 – 0,727]) öngörebiliyordu
- EKG'de fQRS saptanan ve saptanmayan olgu grupları arasında diğer parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Sonuç olarak bu çalışmada hipertansif SVH olgularında, miyokardiyal fibrozis için bir belirteç olduğu kabul edilen EKG'de fQRS varlığı ile olguların FGF23 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Dolaylı olarak saptanan bu sonuç doğrultusunda FGF23 artışının miyokardiyal fibrozisin potansiyel bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür. Gelecek çalışmalarda FGF23 düzeyinin direk olarak miyokardiyal fibrozis varlığı ile ilişkisi incelenerek, bu biyobelirtecin klinik pratikte kullanılabilirliği daha detaylı olarak ortaya konabilir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, Milani RV, Vantura H, Lavie CJ. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020;63(1):10-21.
2. Querejeta R, Varo N, Lopez B. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;101:1729–35.
3. Kahan T, Bergfeldt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. *Heart*. 2005;91:250–6.
4. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2003;16:895–9.
5. Bacharova L, Schocken D, Estes EH, Strauss D. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10:257–61.
6. Basaran Y, Tigen K, Karaahmet T. fQRS complexes are associated with cardiac fibrosis and significant intraventricular systolic dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval. *Echocardiography*. 2011;28: 62–8.
7. Das MK, Suradi H, Maskoun W. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:258–68.
8. Park SJ, On YK, Kim JS. Relation of fragmented QRS complex to right ventricular fibrosis detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot. *Am J Cardiol*. 2012;109:110–5.
9. Homsy M, Alsayed L, Safadi B. Fragmented QRS complexes on 12-lead ECG: a marker of cardiac sarcoidosis as detected by gadolinium cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2009;14:319–26.
10. Díez J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9:546–50.
11. Terho HK, Tikkanen JT, Junttila JM, Anttonen O, Kenttä TV, Aro AL, et al. Prevalence and prognostic significance of fQRS complex in middle-aged subjects with and without clinical or ECG evidence of cardiac disease. *Am J Cardiol*. 2014;114:141–7.
12. Eyuboglu M, Karabag Y, Karakoyun S, Senarslan O, Tanriverdi Z, Akdeniz B. Usefulness of fragmented QRS in hypertensive patients in the absence of left ventricular hypertrophy.

- J Clin Hypertens (Greenwich). 2017;19:861–5.
13. Hu M C, Shiizaki K, Kuroo M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu. Revi. Physiol.* 2013;75:503–533.
  14. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;82:737–47.
  15. MACE ML, Gravesen E, Hofman-Bang J, Olgaard K, Lewin E. Key role of the kidney in the regulation of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int.* 2015;88:1304–13.
  16. Lutsey P L, Alonso A, Selvin E. Fibroblast growth factor-23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000936.
  17. Díez J, González A, López B, Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodelling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2:209–216.
  18. Nwabuo CC, Vasani RS. Pathophysiology of hypertensive heart disease: beyond left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:11.
  19. Hassan S, Barrett CJ, Crossman DJ. Imaging tools for assessment of myocardial fibrosis in humans: the need for greater detail. *Biophys Rev.* 2020;12:969–987.
  20. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:507–515.
  21. Sanderson JE, Fang F, Lu M, Ma CY, Wei YX. Obstructive sleep apnoea, intermittent hypoxia and heart failure with a preserved ejection fraction. *Heart* 2021;107:190–194.
  22. Tadic M, Cuspidi C, Marwick TH. Phenotyping the hypertensive heart. *European Heart Journal.* 43(38):3794-810.
  23. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016;134:441–450.
  24. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A. Italian Society of Hypertension. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens* 2012;26:343–349.
  25. Rusconi C, Sabatini T, Faggiano P, Ghizzoni G, Oneglia C, Simoncelli U, et al. Prevalence

- of isolated left ventricular diastolic dysfunction in hypertension as assessed by combined transmitral and pulmonary vein flow Doppler study. *Am J Cardiol.* 2001;87:357–360.
26. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national DALYs for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (hale) f1. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. *Lancet.* 2018;392(10159):1859-22.
  27. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the EACVI and the ASE. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:577–605.
  28. Lønnebakken MT, Izzo R, Mancusi C, Gerdtz E, Loi MA, Canciello G, et al. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e004152.
  29. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension.* 2009;54:1084–1091.
  30. Schlaich MP, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and its regression: pathophysiology and therapeutic approach: focus on treatment by antihypertensive agents. *Am J Hypertens.* 1998;11:1394–1404.
  31. Solomon SD, Verma A, Desai A, Hassanein A, Izzo J, Oparil S, et al. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. *Hypertension.* 2010;55:241–248.
  32. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, Quattro VD, Bella JN, Simone GD, et al. Effects of once-daily ACE inhibition and CCB-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: PRESERVE Trial. *Circulation* 2001;104:1248–1254.
  33. Barron AJ, Hughes AD, Sharp A. Long-term antihypertensive treatment fails to improve E/e' despite regression of left ventricular mass: an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *Hypertension.* 2014;63:252–258.
  34. Tadic M, Gherbesi E, Sala C, Carugo S, Cuspidi C. Effect of long-term antihypertensive therapy on myocardial strain: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2022;40:641–647.
  35. Khairat I, Khedr L, Werida R. Valsartan versus amlodipine effect on left ventricular multidirectional deformation and adipocytokines levels in hypertensive patients: speckle tracking echocardiography. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27:379–388.

36. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1829–1835.
37. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35:580–586.
38. Lee HH, Lee H, Cho SMJ, Kim DW, Park S, Kim HC. On-treatment blood pressure and cardiovascular outcomes in adults with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1485–1495.
39. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Tadic M, Grassi G, et al. Prognostic value of left ventricular mass normalized to different body size indexes: findings from the PAMELA population. *J Hypertens*. 2015;33:1082–1089.
40. Costanzo P, Savarese G, Rosano G, Musella F, Casaretti L, Vassallo E, et al. Left ventricular hypertrophy reduction and clinical events. A meta-regression analysis of 14 studies in 12,809 hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2013;167:2757–2764.
41. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnet JC, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *The Journal of the American Medical Association* . 2011;306:856–639.
42. Tadic M, Cuspidi C, Frydas A, Grassi G. The role of arterial hypertension in development heart failure with preserved ejection fraction: just a risk factor or something more? *Heart Fail Rev*. 2018;23:631–639.
43. Kuznetsova T, Thijs L, Knez J, Herbots L, Zhang Z, Staessen JA. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000789.
44. Wachtell K, Palmieri V, Gerds E, Bella JN, Aurigemma GP, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in patients with left ventricular hypertrophy and systemic hypertension (the LIFE Study). *Am J Cardiol*. 2010;106:999–1005.
45. Aljaroudi W, Alraies MC, Halley C, Rodriguez L, Grimm RA, Thomas JD, et al. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction. *Circulation*. 2012;125:782–788.
46. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global

- longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;2:356–364.
47. Saito M, Khan F, Stoklosa T, Iannaccone A, Negishi K, Marwick TH. Prognostic implications of SV strain risk score in asymptomatic patients with hypertensive heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:911–921.
  48. Rhea IB, Rehman S, Jarori U, Choudhry MW, Feigenbaum H, Sawada SG. Prognostic utility of blood pressure-adjusted global and basal systolic longitudinal strain. *Echo Res Pract* 2016;3:17–24.
  49. SPRINT Research Group; Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, Cutler JA, et al. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2021;384:1921–1930.
  50. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. ; STEP Study Group. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385:1268–1279.
  51. Palmisano A, Vignale D, Tadic M, Moroni F, De Stefano D, Gatti M, et al. Myocardial late contrast enhancement CT in troponin-positive acute chest pain syndrome. *Radiology*. 2022;302:545–553.
  52. Zhou J, Du M, Chang S, Chen Z. Artificial intelligence in echocardiography: detection, functional evaluation, and disease diagnosis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2021;19:29.
  53. Pandey A, Kagiya N, Yanamala N, Segar MW, Cho JS, Tokodi M, et al. Deep-learning models for the echocardiographic assessment of diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:1887–1900.
  54. Nagata Y, Kado Y, Onoue T, Otani K, Nakazono A, Otsuji Y, et al. Impact of image quality on reliability of the measurements of left ventricular systolic function and global longitudinal strain in 2D echocardiography. *Echo Res Pract*. 2018;5:27–39.
  55. Tadic M, Cuspidi C, Plein S, Milivojevic IG, Wang DW, Grassi G, et al. Comprehensive assessment of hypertensive heart disease: cardiac magnetic resonance in focus. *Heart Fail Rev*. 2021;26:1383–1390.
  56. Lembo M, Manzi MV, Mancusi C, Morisco C, Rao MAE, Cuocolo A, et al. Advanced imaging tools for evaluating cardiac morphological and functional impairment in hypertensive disease. *J Hypertens*. 2022;40:4–14.
  57. Nacif MS, Kawel N, Lee JJ, Chen X, Yao J, Zavodni A, et al. Interstitial myocardial

- fibrosis assessed as extracellular volume fraction with low-radiation-dose cardiac CT. *Radiology*. 2012;264:876–883.
58. Balogh V, MacAskill MG, Hadoke PWF, Gray GA, Tavares AAS. Positron emission tomography techniques to measure active inflammation, fibrosis and angiogenesis: potential for non-invasive imaging of hypertensive heart failure. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:7190.
  59. Rojulpote C, Mehdizadeh Seraj S, Zirakchian Zadeh M, Yadav D, Raynor WY, Kothekar E, et al. Role of FDG-PET/CT in assessing the correlation between blood pressure and myocardial metabolic uptake. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2020;8:36–45.
  60. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC Heart Fail*. 2017;5:543–551.
  61. Iriarte M, Murga N, Sagastagoitia D, Morillas M, Boveda J, Molinero E, et al. Classification of hypertensive cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1993;14: 380–387.
  62. Takeuchi M, Nishikage T, Mor-Avi V, Sugeng L, Weinert L, Nakai H, et al. Measurement of left ventricular mass by real-time 3D echocardiography: validation against MR and comparison with two-dimensional and M-mode measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:1001–1005.
  63. Cuspidi C, Meani S, Negri F, Giudici V, Valerio C, Sala C, et al. Indexation of left ventricular mass to body surface area and height to allometric power of 2.7: is the difference limited to obese hypertensives? *J Hum Hypertens*. 2009;23:728–734.
  64. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. Recommendations for cardiac chamber quantification by ECO in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:412.
  65. Sheng Y, Li M, Xu M, Zhang Y, Xu J, Huang Y, et al. Left ventricular and atrial remodelling in hypertensive patients using thresholds from international guidelines and EMINCA data. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23:166–174.
  66. Li T, Li G, Guo X, Li Z, Sun Y. Echocardiographic left ventricular geometry profiles for prediction of stroke, coronary heart disease and all-cause mortality in the Chinese community: a rural cohort population study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21:238.
  67. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. Concentric SVH brings deterioration of systolic longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation in hypertensive patients with preserved left ventricular pump function. *J Cardiol*.

- 2010;55:23–33.
68. Garg S, de Lemos JA, Ayers C, Khouri MG, Pandey A, Berry JD, et al. Association of a 4-tiered classification of LV hypertrophy with adverse CV Outcomes in the general population. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1034–1041.
  69. Come PC, Bulkley BH, Goodman ZD, Hutchins GM, Pitt B, Fortuin NJ. Hypercontractile cardiac states simulating hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1977;55:901–908.
  70. de Simone G, Di Lorenzo L, Costantino G, Moccia D, Buonissimo S, de Divitiis O. Supernormal contractility in primary hypertension without left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 1988;11:457–463.
  71. Hinderliter AL, Light KC, Willis PW. Patients with borderline elevated blood pressure have enhanced left ventricular contractility. *Am J Hypertens*. 1995;8:1040–1045.
  72. Lembo M, Santoro C, Sorrentino R. Interrelation between midwall mechanics and longitudinal strain in newly diagnosed and never-treated hypertensive patients without clinically defined hypertrophy. *J Hypertens*. 2020;38:295–302.
  73. Wachtell K, Gerds E, Palmieri V. In-treatment midwall and endocardial fractional shortening predict cardiovascular outcome in hypertensive patients with preserved baseline systolic ventricular function. *J Hypertens*. 2010;28:1541–1546.
  74. Hu K, Liu D, Herrmann S, Niemann M, Gaudron PD, Voelker W, et al. Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:205–212.
  75. Wandt B, Bojö L, Tolagen K, Wranne B. Echocardiographic assessment of ejection fraction in left ventricular hypertrophy. *Heart*. 1999;82:192–198.
  76. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Heitner JF, Shan DJ, et al. Prognostic implications of mitral annular plane systolic excursion in patients with hypertension and a clinical indication for cardiac MR imaging: a multicenter study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:1769–1779.
  77. Nikitin NP, Loh PH, Silva R, Ghosh J, Khaleva OY, Goode K, et al. Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Heart*. 2006;92:775–779.
  78. Cardim N, Longo S, Ferreira T, Pereira A, Gouveia A, Reis RP, et al. Tissue Doppler imaging assessment of long axis left ventricular function in hypertensive patients with

- SVH: differential diagnosis with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol.* 2002;21:709–740.
79. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddei AC, Stephens MR, Fraser AG, et al. Differentiation between pathologic and physiologic SVH by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2001;88:53–58.
  80. Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Knez J, Yang WY, Herbots L, D'hooge J, et al. Additive prognostic value of left ventricular systolic dysfunction in a population-based cohort. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9:e004661.
  81. Papadopoulos K, Özden Tok Ö, Mitrousi K, Ikonomidis I. Myocardial work: methodology and clinical applications. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:573.
  82. Smiseth OA, Donal E, Penicka M, Sletten OJ. How to measure left ventricular myocardial work by pressure-strain loops. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22:259–261.
  83. Jaglan A, Roemer S, Perez Moreno AC, Khandheria BK. Myocardial work in Stage 1 and 2 hypertensive patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22:744–750.
  84. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:1321–1360.
  85. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, Abudiab MM, Schutt RC, Kumar A, et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1937–1948.
  86. Wang JN, Biering-Sørensen T, Jørgensen PG, Jensen JS, Mogelvang R. Left ventricular filling pressure by septal and lateral E/e' equally predict cardiovascular events in the general population. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33:653–661.
  87. Eshoo S, Ross DL, Thomas L. Impact of mild hypertension on left atrial size and function. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2:93–99.
  88. Andersen DM, Sengeløv M, Olsen FJ, Marott JL, Jensen GB, Schnohr P, et al. Measures of left atrial function predict incident heart failure in a low-risk general population: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:483–493.
  89. Patel DA, Lavie CJ, Gilliland YE, Shah SB, Dinshaw HK, Milani RV. Prediction of all-cause mortality by the left atrial volume index in patients with normal left ventricular filling pressure and preserved ejection fraction. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:1499–1505.



90. Gupta S, Matulevicius SA, Ayers CR, Berry JD, Patel PC, Markham DW, et al. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *Eur Heart J*. 2013;34:278–285.
91. Raisi-Estabragh Z, McCracken C, Condurache D. Left atrial structure and function are associated with cardiovascular outcomes independent of left ventricular measures: a UK Biobank KMR study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;jeab266.
92. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Takeya M, Takeshita A, Egashira K, et al. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? *Hypertension*. 2004;43:739–745.
93. Müller-Brunotte R, Kahan T, López B. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan SVH Investigation versus Atenolol (SISVHIA). *J Hypertens*. 2007;25:1958–1966.
94. Ishizu T, Seo Y, Kameda Y, Kawamura R, Kimura T, Shimojo N, et al. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodelling in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2014;63:500–506.
95. Fu L, Ruan Q, You Z, Huang H, Chen Y, Cheng S, et al. Investigation of left ventricular strain and its morphological basis during different stages of diastolic and systolic dysfunction in SHR. *Am J Hypertens*. 2022;35:423–432.
96. Wang J, Zhang Y, Zhang L, Tian F, Wang B, Xie Y, et al. Assessment of myocardial fibrosis using two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in dilated cardiomyopathy with advanced heart failure. *J Card Fail*. 2021;27:651–661.
97. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodelling. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:284–291.
98. Rodrigues JC, Amadu AM, Dastidar AG, Szantho GV, Lyen SM, Godsave C, et al. Comprehensive characterisation of hypertensive heart disease left ventricular phenotypes. *Heart*. 2016;102:1671–1679.
99. Pan JA, Michaëlsson E, Shaw PW, Kuruvilla S, Kramer CM, Gan LM, et al. Extracellular volume by cardiac magnetic resonance is associated with biomarkers of inflammation in hypertensive heart disease. *J Hypertens*. 2019;37:65–72.
100. Pichler G, Redon J, Martínez F, Solaz E, Calaforra O, Andres MS, et al. Cardiac magnetic resonance-derived fibrosis, strain and molecular biomarkers of fibrosis in hypertensive

- heart disease. *J Hypertens*. 2020;38:2036–2042.
101. Parsai C, O’Hanlon R, Prasad SK, Mohiaddin RH. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:54.
  102. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 mapping and extracellular volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:89.
  103. de Meester de Ravenstein C, Bouzin C, Lazam S, Boulif J, Amzulescu M, et al. Histological validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from MOLLI T1 mapping at 3 T. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:48.
  104. Takaoka H, Funabashi N, Uehara M, Iida Y, Kobayashi Y. Diagnostic accuracy of CT for the detection of left ventricular myocardial fibrosis in various myocardial diseases. *Int J Cardiol*. 2017;228:375–379.
  105. Liu D, Hu K, Nordbeck P, Ertl G, Störk S, Weidemann F. Longitudinal strain bull’s eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Med Res*. 2016;21:21.
  106. Tanaka H. Efficacy of echocardiography for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: special focus on speckle-tracking longitudinal strain. *J Echocardiogr*. 2021;19:71–79.
  107. Swoboda PP, McDiarmid AK, Page SP, Greenwood JP, Plein S. Role of T1 mapping in inherited cardiomyopathies. *Eur Cardiol*. 2016;11:96–101.
  108. Kubo T, Kitaoka H. Imaging of left ventricular hypertrophy: a practical utility for differential diagnosis and assessment of disease severity. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:65.
  109. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12:e006075.
  110. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP,. Long-term effects of losartan and enalapril, alone or with a diuretic, on ambulatory blood pressure and cardiac performance in hypertension: a case-control study. *Blood Press Monit*. 2000;5:187–193.
  111. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with

- atenolol: the LIFE trial. *Circulation*. 2004;110:1456–1462.
112. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. *Circulation*. 1997;95:2007–2014.
  113. Lam CS, Shah AM, Borlaug BA, Cheng S, Verma A, Izzo J, et al. Effect of antihypertensive therapy on ventricular-arterial mechanics, coupling, and efficiency. *Eur Heart J*. 2013;34:676–683.
  114. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113:2495e501.
  115. Supreeth RN, Francis J. Fragmented QRS – Its significance. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2020;20(1):27–32.
  116. Jain R, Singh R, Yamini S, Das MK. Fragmented ECG as a risk marker in cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(3):277e86.
  117. Vandenberg B, Robyns T, Goovaerts G. Inter- and intra-observer variability of visual fragmented QRS scoring in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *J Electrocardiol*. 2018;51(3):549e54.
  118. Kang KW, Janardhan AH, Jung KT, Lee HS, Lee MH, Hwang HJ. Fragmented QRS as a candidate marker for high-risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11(8):1433e40.
  119. Ratheendran AC, Subramanian M, Bhanu DK. Fragmented QRS on electrocardiography as a predictor of myocardial scar in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 2019;3:1e5.
  120. Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol*. 2001;2(3):3005.
  121. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev*. 2012;92(1):131–55.
  122. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006;444(7120):770–4.
  123. Tagliabracci VS, Engel JL, Wiley SE. Dynamic regulation of FGF23 by Fam20C phosphorylation, GalNAc-T3 glycosylation, and furin proteolysis. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2014;111(15):5520–5.

124. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin d metabolism. *J Clin Invest.* 2004;113(4):561–8.
125. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y. FGF23 is a potent regulator of vitamin d metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(3):429–35.
126. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* 2007;117(12):4003–8.
127. Nakano T, Kishimoto H, Tokumoto M. Direct and indirect effects of fibroblast growth factor 23 on the heart. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1059179.
128. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics– 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125(1):e2–220.
129. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Eng J Med.* 2008;359(6):584–92.
130. Patel RB, Ning H, de Boer IH. Fibroblast growth factor 23 and long-term cardiac function: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):e011925.
131. Masson S, Agabiti N, Vago T. The fibroblast growth factor-23 and vitamin d emerge as nontraditional risk factors and may affect cardiovascular risk. *J Intern Med.* 2015;277(3):318–30.
132. Akhabue E, Wong M, Mehta R. Fibroblast growth factor-23 and subclinical markers of cardiac dysfunction: The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Am Heart J.* 2022;245:10–8.
133. Halim A, Burney HN, Li X. FGF23 and cardiovascular structure and function in advanced chronic kidney disease. *Kidney.* 2022;3(9):1529–41.
134. Mirza MA, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson TE. Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):546–51.
135. Silva AP, Mendes F, Carias E. Plasmatic klotho and FGF23 levels as biomarkers of CKD-associated cardiac disease in type 2 diabetic patients. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1536.
136. Dorr K, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R. Randomized trial of etelcalcetide for cardiac hypertrophy in hemodialysis. *Circ Res.* 2021;128(11):1616–25.

137. Dorr K, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R. The effect of FGF23 on cardiac hypertrophy is not mediated by systemic renin-angiotensin- aldosterone system in hemodialysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:878730.
138. Grund A, Sinha MD, Haffner D, Nestler ML. Fibroblast Growth Factor 23 and Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease—A Pediatric Perspective. *Front Pediatr*. 2021;9:702719.
139. Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D. Treatment of established left ventricular hypertrophy with fibroblast growth factor receptor blockade in an animal model of CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:2028–35.
140. Grabner A, Amaral AP, Schramm K. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4 causes left ventricular hypertrophy. *Cell Metab*. 2015;22:1020–32.
141. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med*. 2014;6:744–59.
142. Dai B, David V, Martin A. A comparative transcriptome analysis identifying FGF23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model. *PLoS ONE*. 2012;7:e44161.
143. Czaya B, Seeherunvong W, Singh S. Cardioprotective effects of paricalcitol alone and in combination with FGF23 receptor inhibition in chronic renal failure: experimental and clinical studies. *Am J Hypertens*. 2019;32:34–44.
144. Freundlich M, Li YC, Quiroz Y. Paricalcitol downregulates myocardial renin-angiotensin and fibroblast growth factor expression and attenuates cardiac hypertrophy in uremic rats. *Am J Hypertens*. 2014;27:720–6.
145. Leifheit-Nestler M, Kirchhoff F, Nespor J. FGF23 is induced by an activated RAAS in cardiac myocytes and promotes the pro-fibrotic crosstalk between cardiac myocytes and fibroblasts. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1722–34.
146. Böckmann I, Lischka J, Richter B. FGF23-mediated activation of local RAAS promotes cardiac hypertrophy and fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20:4634.
147. Kuga K, Kusakari Y, Uesugi K. Fibrosis growth factor 23 is a promoting factor for cardiac fibrosis in the presence of transforming growth factor- $\beta$ 1. *PLoS ONE*. 2020;15:e0231905.
148. Roy C, Lejeune S, Slimani A. Fibroblast growth factor 23: a biomarker of fibrosis and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2020;7:2494–507.
149. Widmann L, Keranov S, Jafari L. Fibroblast growth factor 23 as a biomarker of right

- ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *Clin Res Cardiol.* 2023;112:1382-93.
150. Heijboer AC, Cavalier E. The Measurement and Interpretation of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) Concentrations. *Calcif Tissue Int.* 2023;112(2):258-270.
  151. Vázquez-Sánchez S, Poveda J. An Overview of FGF23 as a Novel Candidate Biomarker of Cardiovascular Risk. *Front Physiol.* 2021;12:632260.
  152. Lehtonen AO, Puukka P, Varis J, Porthan K, Tikkanen JT, Nieminen MS, et al. Prevalence and prognosis of ECG abnormalities in normotensive and hypertensive individuals. *J Hypertens.* 2016;34:959–66.
  153. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Negri F, Grassi G, Mancia G. Prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in human hypertension: an updated review. *J Hypertens.* 2012;30:2066–73.
  154. Eyuboglu M. Fragmented QRS as a Marker of Myocardial Fibrosis in Hypertension: a Systematic Review. *Current Hypertension Reports.* 2019;21:73.
  155. Pietrasik G, Zareba W. QRS fragmentation: diagnostic and prognostic significance. *Cardiol J.* 2012;19:114–21.
  156. Das MK, Saha C, El Masry H, Peng J, Dandamudi G, Mahenthiran J, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm.* 2007;4:1385–92.
  157. Sculler JL, Olson MD, Zipse MM. Electrocardiographic characteristics in patients with pulmonary sarcoidosis indicating cardiac involvement. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:1243-8.
  158. Adar A, Kiris A, Ulusoy S. Fragmented QRS in associated with subclinical left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Acta Cardiol.* 2014;69:385-90.
  159. Oner E, Erturk M, Birant A. Fragmented QRS complexes are associated with left ventricular systolic and diastolic dysfunctions in patients with metabolic syndrome. *Cardiol J.* 2015;22:691-8.
  160. Das MK, Michael MA, Suradi H. Usefulness of fragmented QRS on a 12-lead electrocardiogram in acute coronary syndrome for predicting mortality. *Am J Cardiol.* 2009;104:1631-37.
  161. Yaman M, Arslan U, Bayramoglu A. The presence of fragmented QRS is associated with increased epicardial adipose tissue and subclinical myocardial dysfunction in healthy individuals. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(6):469-75.

162. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:1953–2041.
163. Kadi H, Kevser A, Ozturk A, Koc F, Ceyhan K. Fragmented QRS complexes are associated with increased left ventricular mass in patients with essential hypertension. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013;18:547–54.
164. Zhang B, Zhen Y, Shen D, Zhang G. Significance of fragmented QRS complexes for identifying left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015;20:175–80.
165. Kadı H, Demir AK, Ceyhan K, Damar İH, Karaman K, Zorlu Ç. Association of fragmented QRS complexes on ECG with left ventricular diastolic function in hypertensive patients. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2015;43:149–56.
166. Korkmaz L, Hatem E, Erkan H, Ata Korkmaz A, Dursun I. Fragmented QRS may predict increased arterial stiffness in asymptomatic hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 2015;20:16–9.
167. Cetin S, Yıldız SS, Mazi EE. Relationship between a fragmented QRS and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* 2017;64:464:70.
168. Sezer F, Meric M, Yuksel S, Akcay M, Gulel O. The Relationship Between Fragmented QRS and Diastolic Parameters in Coronary Artery Disease Patients with Noncritical Lesions. *EJMI.* 2018;2(4):213–9.
169. Kestenbaum B, Sachs MC, Hoofnagle AN, Siscovick DS, Ix JH, Robinson-Cohen C, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular disease in the general population: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):409–17.
170. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation.* 2009;119(19):2545–52.
171. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4393–408.
172. Shibata K, Fujita S, Morita H, Okamoto Y, Sohmiya K, Hoshiga M, et al. Association between circulating fibroblast growth factor 23, alpha-klotho, and the left ventricular ejection fraction and left ventricular mass in cardiology inpatients. *PLoS One.* 2013.

173. Agarwal I, Ide N, Ix JH, Kestenbaum B, Lanske B, Schiller NB, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiac structure and function. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000584.
174. Cheng N, He Y, Dang A, SV N, Wang X, Li H. Association between plasma fibroblast growth factor 23 and left ventricular mass index in patients with takayasu arteritis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(5):1591–9.
175. Leifheit-Nestler M, Grabner A, Hermann L, Richter B, Schmitz K, Fischer DC, et al. Vitamin d treatment attenuates cardiac FGF23/FGFR4 signaling and hypertrophy in uremic rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(9):1493–503.
176. Mhatre KN, Wakula P, Klein O, Bisping E, Volkl J, Pieske B, et al. Crosstalk between FGF23- and angiotensin II-mediated Ca(2+) signaling in pathological cardiac hypertrophy. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(23):4403–16.
177. Huang SY, Chen YC, Kao YH, Hsieh MH, Lin YK, Chung CC, et al. FGF23 dysregulates late sodium current and calcium homeostasis with enhanced arrhythmogenesis in pulmonary vein cardiomyocytes. *Oncotarget.* 2016;7(43):69231–42.
178. Touchberry CD, Green TM, Tchikrizov V, Mannix JE, Mao TF, Carney BW, et al. FGF23 is a novel regulator of intracellular calcium and cardiac contractility in addition to cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304(8):863–73.
179. Hao H, Li X, Li Q, Lin H, Chen Z, Xie J, et al. FGF23 promotes myocardial fibrosis in mice through activation of beta-catenin. *Oncotarget.* 2016;7(40):64649–64.
180. Lee TW, Chung CC, Lee TI, Lin YK, Kao YH, Chen YJ. Fibroblast growth factor 23 stimulates cardiac fibroblast activity through phospholipase c-mediated calcium signaling. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):166.
181. Eitner F, Richter B, Schwanen S, Szaroszyk M, Vogt I, Grund A, et al. Comprehensive expression analysis of cardiac fibroblast growth factor 23 in health and pressure-induced cardiac hypertrophy. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:791479.
182. Tomohiro S, Masahide M, Tadashi K. FGF23 exacerbates cardiac fibrosis in doca-salt hypertensive mice through locally abnormal vitamin d metabolism. *Journal of Hypertension.* 2023;41:e175.
183. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, Demirkaya E, et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;78(7):679–85.
184. Richter B, Haller J, Haffner D, Leifheit-Nestler M. Klotho modulates FGF23-mediated



- NO synthesis and oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Pflugers Arch.* 2016;468(9):1621–35.
185. Han X, Li L, Yang J, King G, Xiao Z, Quarles LD. Counter-regulatory paracrine actions of FGF-23 and 1,25(OH)<sub>2</sub>D in macrophages. *FEBS Lett.* 2016;590(1):53–67.
186. Leifheit-Nestler M, Haffner D. Paracrine effects of FGF23 on the heart. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:278.
187. Slavic S, Ford K, Modert M, Becirovic A, Handschuh S, Baierl A, et al. Genetic ablation of Fgf23 or klotho does not modulate experimental heart hypertrophy induced by pressure overload. *Sci Rep.* 2017;7(1):11298.
188. Okamoto K, Fujii H, Watanabe K, Goto S, Kono K, Nishi S. Changes of FGF23 and the renin-Angiotensin-System in Male mouse models of chronic kidney disease and cardiac hypertrophy. *J Endocr Soc.* 2022;6(2):bvab187.
189. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110(2):229–38.
190. Mizobuchi M, Nakamura H, Tokumoto M, Finch J, Morrissey J, Liapis H, et al. Myocardial effects of VDR activators in renal failure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):188–92.
191. Schon A, Leifheit-Nestler M, Deppe J, Fischer DC, Bayazit AK, Obrycki L, et al. Active vitamin d is cardioprotective in experimental uraemia but not in children with CKD stages 3-5. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(3):442–51.
192. Inoue K, Matsui I, Hamano T, Okuda K, Tsukamoto Y, Matsumoto A, et al. Maxacalcitol retards progression of left ventricular hypertrophy with renal dysfunction through inhibition of calcineurin-NFAT activity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(2):381–97.
193. Saito T, Mizobuchi M, Kato T, Ogata H, Koiwa F, Honda H. Fibroblast growth factor 23 exacerbates cardiac fibrosis in deoxycorticosterone acetate-salt mice with hypertension. *Lab Invest.* 2023;103(1).
194. Grabner A, Schramm K, Silswal N, Hendrix M, Yanucil C, Czaya B, et al. FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible. *Sci Rep.* 2017;7(1):1993.
195. Bekar L, Kalçık M, Katar M, Yetim M, Çelik O, Doğan T, et al. Investigation of ICAM-1 levels in hypertensive patients with fragmented QRS complexes. *Acta Cardiol.* 2019:1–7.

196. Eyuboglu M, Kucuk U, Senarslan O, Akdeniz B. Comparison of the presence of fragmented QRS complexes in the inferior versus the anterior leads for predicting coronary artery disease severity. *Rev Port Cardiol.* 2017;36:89–93.
197. Alonso A, Nettleton JA, Ix JH, de Boer IH, Folsom AR, Bidulescu A, et al. Dietary phosphorus, blood pressure, and incidence of hypertension in the atherosclerosis risk in communities study and the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2010 Mar;55(3):776-84.



## 8. EKLER

### 8.1 Etik Kurul Onay Formu

