

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPERTANSİF HASTALARDA ANGIOTENSİN TİP 1
RESEPTÖR BLOKÖRLERİ İLE TEDAVİ ETKİSİNİN
EGZERSİZ DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFİK
PARAMETRELERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
CANER TOPALOĞLU

HATAY - 2009

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPERTANSİF HASTALARDA ANGIOTENSİN TİP 1
RESEPTÖR BLOKÖRLERİ İLE TEDAVİ ETKİSİNİN
EGZERSİZ DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFİK
PARAMETRELERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
CANER TOPALOĞLU

DANIŞMAN
PROF. DR. FATİH YALÇIN

HATAY - 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve destek olan, kendisiyle çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatih Yalçın başta olmak üzere bilgi ve tecrübelerini paylaşarak her zaman yanımızda olan Doç. Dr. Ergün Seyfeli, Doç. Dr. Ferit Akgül, Yrd. Doç. Dr. Tünzale Seydaliyeva'ya sonsuz şükran ve saygılarımı sunarım.

Sağladığı olanaklar ile uzmanlık eğitimimi başarıyla sürdürmemi sağlayan, bilgi ve deneyimlerini devamlı paylaşan hastane başhekimimiz Prof. Dr. Hasan Kaya'ya, Dahiliye AD, Göğüs Hastalıkları AD, Kalp Damar Cerrahisi AD, Acil Tıp AD, Nükleer Tıp AD'da görev yapan öğretim üyeleri ve asistan arkadaşlarıma,

Eğitim sürecinde beraber yol aldığımız Kardiyoloji AD'da görev yapan asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Kardiyoloji AD'da görev yapan teorik ve pratik anlamda tüm bilgi ve birikimlerini paylaşan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta Prof. Dr. Çetin Erol olmak üzere tüm öğretim üyeleri ve asistan arkadaşlarıma,

Birlikte büyük bir uyum ve zevkle çalıştığımız tüm asistan, hemşire arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,

Bana her zaman güvenen ve benim bu günlere gelebilmemdeki en büyük etken olan değerli babama, benden hiçbir zaman desteğini ve sevgisini esirgemeyen canım annem, sevgili kardeşlerim ve onların eşlerine sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Caner Topaloğlu

Hipertansif Hastalarda Angiotensin Tip 1 Resptör Blokörleri İle Tedavi Etkisinin Egzersiz Doku Doppler Ekokardiyografik Parametrelerle Değerlendirilmesi

Amaç: Hipertansiyon, dünyada ve ülkemizde sıklıkla giderek artan ve yarattığı komplikasyonlar nedeniyle toplum sağlığını tehdit eden oldukça önemli hastalıklardan biridir. Telmisartan etkin kan basıncı kontrolü sağlar ve hedef organ hasarı üzerine olumlu etkileri vardır. Çalışmamızın amacı hipertansif hastalarda dinlenim ve egzersiz esnasında ekokardiyografik konvansiyonel ve doku Doppler yöntemleri ile parametrelerin tespiti ve bu parametrelerin angiotensin reseptör blokör (ARB) tedavisi ile uzun dönem sonuçlarının tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırılmasını planladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya yaş ortalaması 51.9 ± 8.54 olan esansiyel hipertansiyonlu 26 hasta (16 kadın, 10 erkek) alındı. Dinlenim esnasında konvansiyonel, doku Doppler ve stres esnasında (bisiklet ergometrisi) konvansiyonel ve doku Doppler kayıtları alınarak HT tedavisi (telmisartan 80 mg/gün) verilmiş ve 6 ay takip sonunda kontrol ekokardiyografik ölçümleri alınmıştır.

Bulgular: Ortalama kan basıncı hastalarda $109,8 \pm 4,6$ mmHg'den $92,2 \pm 6,4$ mmHg'ye gerilemiştir ($p < 0.05$). Hastaların ortalama EF'leri $\%70,04 \pm 6,05$ idi. Telmisartan tedavisi sonrası hastaların sol ventrikül kitle indeksinde gerileme ve diyastolik fonksiyonlarda anlamlı düzelme saptadık ($p < 0.05$). Dinlenim ve stres esnasında da doku Dopplerle ölçülen diyastolik fonksiyon belirteçlerinde ve myokard performans indeks (MPI) değerlerinde telmisartan tedavisiyle anlamlı düzelme saptadık ($p < 0.05$).

Sonuç: Telmisartan sol ventrikül hipertrofisini, diyastolik fonksiyonları düzeltmektedir. Çalışmamız bunu hem dinlenim hem de stres esnasında göstermektedir. Hipertansiyon tedavisinde ARB'ler ile kan basıncının düşürülmesinin yansira kardiyovasküler morbidite ve mortalite de önemli iyileşmeler sağlanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, angiotensin reseptör blokleri, doku Doppler görüntüleme

The Evaluation Of The Treatment With The Exercise Tissue Doppler Echocardiographic Parameters With Receiver Angiotensine Type 1 Blockers In Hypertensive Patients

Background: Hypertension is one of the most health endangering diseases in our country due to its increasing frequency and complications it causes. Telmisartan has a highly influential blood pressure controller and creates positive results on the target organ. Our aim is to determine the parameters of hypertension patients during the resting and exercise period by using echocardiographic and tissue Doppler methods, and to compare the values before the treatment, and the results of long period treatment of patients with angiotensin receptor blocker (ARB).

Material / Methods: The study included 26 patients (16 female, 10 male) with essentially hypertension, whose age average was 51.9 ± 8.54 . Both in the resting the stress period (bicycle ergometry) the conventional and tissue Doppler of patients have been measured and hypertension medication has been administered (telmisartan 80 mg/day) and in the end of the six month following period their echocardiographic measurements has been made.

Results: Average blood level pressure has decreased in patients from 109.8 ± 4.6 mmHg to 92.2 ± 6.4 mmHg ($p < 0.05$). The average EF of patients was 70.04 ± 6.05 %. We found out of decrease in the left ventricle mass index and remarkable improvement in the diastolic function of the patients following telmisartan application. In addition, the diastolic function markers and myocardial performance index (MPI) values measured with tissue Doppler during resting and stress periods were found to have been improved remarkably after telmisartan application ($p < 0.05$).

Conclusion: Telmisartan improves the left ventricular hypertrophy and diastolic functions. Our study suggests that in both resting and stress period the same effect is observed. In hypertension treatment ARB can decrease blood pressure and improves cardiovascular morbidity and mortality to a remarkable extent.

Keywords: Hypertension, angiotensin receptor blocker, tissue Doppler imaging

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİL VE GRAFİKLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hipertansiyonun Tanımı	4
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etyopatogenez	5
2.4. Kan Basıncının Doğru Olarak Belirlenmesi ve Evrenmesi	9
2.5. Kardiyovasküler Riskin Değerlendirilmesi	12
2.6. Hipertansiyonda Etyolojik Tanı	13
2.7. Sekonder Hipertansiyon	14
2.8. Hipertansiyonda Klinik Belirti ve Bulgular	16
2.9. Hipertansiyonda Korunma ve Tedavi	19
2.10. Antihipertansif İlaçlar	30
2.11. Kan Basıncı Takibine Göre Yönlendirme	48
2.12. Kardiyovasküler Riske Göre Yönlendirme	50
2.13. Hipertansiyon Yönetiminde Özel Durumlar	53
2.14. Dirençli Hipertansiyon	58
2.15. Tedaviye Uyum ve Prognoz	59
2.16. Sol Ventrikül (SV) Diyastolik Fonksiyonları	60
2.17. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Pulsed Wave	

(PW) Doppler ile Değerlendirilmesi	61
2.18. Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI)	67
2.19. Doku Doppler Ekokardiyografi	68
2.20. Normal Pulsed Wave Doku Doppler Paterni	69
3. GEREÇ VE YÖNTEM	76
4. BULGULAR	79
4.1. Yaş, Cins ve Kan Basıncı Dağılımı	79
4.2. Ekokardiyografik Parametler	80
4.3. Doku Doppler Ekokardiyografik Parametreler	82
5. TARTIŞMA	86
6. SONUÇ	89
7. KAYNAKLAR	90

KISALTMALAR

- ACE** : Anjiyotensin donüştürücü enzim
AKS: Akut koroner sendrom
ARB: Anjiyotensin II reseptör blokeri
ASA: Asetilsalisilik asit
AT-I: Anjiotensin I
AT-II: Anjiyotensin II
BKİ: Beden kitle indeksi
DKMP: Dilate kardiyomyopati
DM: Diabetes Mellitus
DZ: Deselerasyon zamanı
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
HKMP: Hipertrofik kardiyomyopati
HT: Hipertansiyon
IVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı
IVKZ: İzovolümetrik kasılma zamanı
KAH: Koroner arter hastalığı
KB: Kan basıncı
KKB: Kalsiyum kanal blokeri
KZ: Kontraksiyon zamanı
MI: Myokard infarktüsü
NO: Nitrik oksit
NYHA: New York Kalp Birliği (New York Heart Association)
PAH: Periferik arter hastalığı
PRA: Plazma renin aktivitesi
Pvd: Pulmoner ven diyastolik dalgası
Pvs: Pulmoner ven sistolik dalgası
RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RKMP: Restriktif kardiyomyopati
SV: Sol ventrikül
SVH: Sol ventrikül hipertrofisi

ŞEKİL VE GRAFİKLER

Şekil	Sayfa
2.1. Hipertansiyonun Oksidatif Hasarı, ACE ve AT-II'nin Vasküler Patogenezdaki Rolü	8
2.2. Renin- Angiotensin Sistemi	37
2.3. Sol Ventrikül Doluş Örneği	62
2.4. Farklı Diyastolik Fonksiyon Derecelerinde Transmitral Akımlarının Karşılaştırılması	63
2.5. Grade 1 Diyastolik Disfonksiyon	65
2.6. MPI'nın Klasik Mitral İnflow, Aort Akım Doppler Parametreleri ve Doku Doppler Tekniğiyle Hesaplanması	68
2.7. Apikal 4 Boşluktan Kaydedilen, Posteriyor Septum, Bazal Segmentine Ait Normal PWDD Örneği	70
Grafik	
4.1. Sol Ventrikül Kitle İndeksi	80
4.2. Myokard Performans İndeksi (MPI)	81
4.3. Doku Doppler MPI	83
4.4. Stres EKO Doku Doppler MPI	85

TABLULAR

Tablo	Sayfa
2.1. JNC 7 Bildirisine Göre 18 ve Daha İleri Yaştaki Erişkinlerde Kan Basıncı'nın (KB) Sınıflandırılması ve HT'un Evrelemesi	10
2.2. ESH-ESC 2007 Hipertansiyon Kılavuzuna Göre KB Düzeylerinin (mmHg) Tanımlamaları ve Sınıflandırılması	11
2.3. Kardiyovasküler Risk Faktörleri	13
2.4. Sekonder Hipertansiyon Nedenleri	14
2.5. Yaygın Kullanılan Oral Antihipertansif İlaçlar	26
2.6. Zorunlu Endikasyonlar	29
2.7. Eşlik Eden Duruma Zararlı Olabilecek İlaç Grupları	29
2.8. Eşlik Eden Duruma Göre İlaç Seçimi	30
2.9. Diüretik Ajanların Sınıflandırılması	31
2.10. Beta Adrenerjik Reseptör Antagonistleri	35
2.11. Alfa ve Beta Adrenerjik Reseptör Antagonistleri	36
2.12. ACE İnhibitörleri	38
2.13. İlk Basamakta ACE İnhibitörleri	41
2.14. ACE İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları	43
2.15. Kardiyovasküler Riskin Sınıflaması	51
2.16. Antihipertansif Tedaviye Başlama	51
2.17. Hedef Organ Hasarı ve Klinik Kardiyovasküler Hastalıklar	52
2.18. Kardiyovasküler Risk ve Tedavinin Yararı	53
2.19. Dirençli Hipertansiyon Nedenleri	59
2.20. Değişik Diyastolik Fonksiyon Parametrelerinin Normalde ve Farklı Diyastolik Fonksiyon Bozukluğu Derecelerinde Aldığı Değerler	67
4.1. Sol Ventrikül Kitle, Sol Ventrikül Kitle İndeksi ve Relatif Duvar Kalınlığı	80
4.2. Mitral E, Mitral A, E Deselerasyon Zamanı ve Myokard Performans İndeksi	81
4.3. Doku Doppler Parametrelerinin Tedavi Sonrası Karşılaştırılması	83
4.4. Stres Esnasında Doku Doppler Parametrelerinin Tedavi Sonrası Karşılaştırılması	85

1. GİRİŞ

Hipertansiyon (HT), dünyada ve ülkemizde sıklıkla giderek artan ve yarattığı komplikasyonlar nedeniyle toplum sağlığını tehdit eden oldukça önemli hastalıklardan biridir. Hipertansiyon ülkelere, ırkla cinsiyete sosyoekonomik düzeye göre farklılıklar gösterse de görülme sıklığı kabaca yetişkin nüfusun %25'dir. Hem uzamış yaşam süresinin neden olduğu sistolik hipertansiyon hem de Diyabetes Mellitus (DM), metabolik sendrom ve obezitenin artışı nedeniyle gelişmiş ülkelerdeki hipertansiflerin sayısı artmaya devam etmekte ve bununla birlikte iyi kontrollü hastaların sayısı düşük kalmaktadır.

Tüm dünyada yaklaşık 1 milyar, ülkemizde ise yaklaşık 15 milyon insanda bulunmakta olduğu tahmin edilen hipertansiyonun bu denli yüksek prevalansının yanı sıra ülkemizde yapılan çalışmalarda oldukça düşük farkında olma (%40) ve antihipertansif tedavi alma (%31) oranları bulunmakta ve hatta tedavi alanlarda dahi kan basıncı kontrolü yetersiz oranlarda (%20) kalmaktadır (1).

HT, birincil (primer, idyopatik, esansiyel) ve ikincil (sekonder) olarak ikiye ayrılır. Birincil hipertansiyon, olguların yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır. Vakaların %5'lik bölümü ikincil hipertansiyondur ve bunun büyük çoğunluğu böbrek sebeplidir.

HT; beyin, kalp ve böbrekler gibi hedef organlar üzerindeki etkilerinden dolayı kalp ve damar rahatsızlıklarına bağlı mortalite ve morbidite için ciddi bir risk faktörüdür (2).

Kontrolsüz yüksek kan basıncı; etkilediği organlar ve bunlardan kaynaklanan yaşamı tehdit edebilen ciddi komplikasyonlar nedeniyle önemlidir. Genel popülasyon ve hipertansiflerdeki ölüm nedenlerine baktığımızda başlıca ölüm nedenlerinin genel popülasyonda koroner arter hastalığı (KAH) ve kanser, hipertansiflerde ise KAH'nın yanısıra serebrovasküler hastalıklar olduğu dikkat çekmektedir.

Kan basıncı ve kardiyovasküler hastalığa bağlı olaylar arasındaki ilişki sürekli, tutarlı ve diğer risk faktörlerinden bağımsızdır. Kardiyovasküler hastalıklar Avrupa topluluklarının çoğunda erken ölümlerin ana nedeni; önemli bir yeti yitimi nedeni ve artan sağlık harcamalarının büyük bir kısmından sorumludur.

Aterosklerozun gelişmesinde en başta gelen risk faktörlerinden olan hipertansiyon erişkinlerde koroner kökenli olay ve ölümleri belirleyici en önemli etkidir; Türk erişkinlerinde kardiyovasküler hastalık ve mortalitenin her iki cinstede en güçlü bağımsız öngördürücüsünün sistolik kan basıncı olduğu belirlenmiştir (3). Ve bu bulgu 50 yaşın üzerindeki kişilerde sistolik kan basıncının diyastolik kan basıncına kıyasla kardiyovasküler hastalığa ilişkin çok daha önemli bir risk etmeni olduğunun belirtildiği Birleşik Ulusal Komite (Joint National Committee: JNC) 7 bildirisine paraleldir (4).

Kan basıncı ne kadar yüksekse, myokard infarktüsü (MI), kalp yetersizliği, inme ya da böbrek hastalığının gelişme riski de o derecede artmaktadır (5). Hipertansif hastalarda DM ve metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız birer risk faktörüdür.

Etkilenen tüm hedef organlar içinde böbrek hasarı en erken ortaya çıkan organ olup mikroalbüminüri major bir risk unsurudur. Hipertansif bireylerin önemli bir kısmında renal fonksiyon kaybı ve mikroalbüminüri gösterilmiştir. Son dönem böbrek hastalığının en önemli ikinci sebebi hipertansiyona bağlı nefrosklerozdur. Hipertansif hastalarda kronik böbrek hastalığı gelişimi hakkında literatür bilgisi oldukça az olmakla birlikte renal yetmezlik geliştiğinde koroner ve serebrovasküler olay riskinin arttığı konusunda ciddi bir fikir birliği vardır (6). Tüm hipertansif hastalarda renal hasarın değerlendirilmesine ve önlenmesine daha fazla önem verilmesi gerekmektedir (7).

HT'nun tedavisinin toplum sağlığı açısından hedefi, kardiyovasküler ve renal nedenlere bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır ve antihipertansif tedavi ile kan basıncı düşürüldüğünde serebrovasküler ve kardiyovasküler olaylar önemli ölçüde engellenebilmektedir (5). Klinik denemelerde antihipertansif tedavi, inme, MI ve kalp yetersizliği insidansında sırasıyla %35-40, %20-25, %50'nin üzerinde azalmayla ilişkili bulunmuştur (8).

Günümüzde hipertansiyon kontrol oranları nispeten daha iyi olsa da çoğu merkezde hala hedeflerin çok altındadır. Ülkemizdeki erişkin bireylerde kan basıncı kontrolü tüm hipertansiflerde % 8, kan basıncı yüksekliğinin farkında olan ve tedavi alanlarda % 20 olarak bulunmuştur (1).

Etkili kan basıncı kontrolü sağlanabilen hipertansiyonlu hastaların çoğunda 2 ya da daha çok ilaca gereksinim olduğunu ortaya koyan klinik çalışmalar mevcuttur (9,10). Bununla birlikte yaşam tarzı değişikliklerinin önerilmediği veya gerçekleştirilemediği durumlarda uygun antihipertansif ilaçlar yada ilaç kombinasyonlarıyla bile yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamayabilir (5).

40 ila 70 yaş arasındaki kişilerde 115/5 mmHg'dan itibaren kan basıncındaki her 20/10 mmHg'lık yükselme ile kardiyovasküler hastalık riskinin 2 kat artması (11) ve 55 yaşında normotansif olan kişilerde hipertansiyon gelişmesine ilişkin yaşam boyu riskin %90 olması (12) da JNC bildirisindeki anahtar mesajlardandır (4). Ve bu bildirideki kan basıncı sınıflandırma sistemine eklenen yeni bir kategori olan 'prehipertansiyon'lu hastalarda hipertansiyon gelişme riski yaklaşık 2 kat daha fazladır (13).

Başlangıçta hipertansiyon patogenezindeki önemleri nedeniyle dikkatleri üzerine çeken renin anjiotensin sisteminin (RAS) böbrek-karaciğer, akciğerler ve beyin olmak üzere doku renin anjiotensin sisteminin doğrudan ve dolaylı etkileriyle major öneminin olduğu anlaşılmıştır (14,15). Bu sistemin 2 ana üyesi Angiotensin II (AT-II) ve Anjiotensin Converting Enzim (ACE) dir.

ACE inhibitörleri ve Angiotensin Reseptör Blokörleri (ARB) günümüzde etkili ve güvenilir bir antihipertansif ve vasküloprotektif olarak klinik kullanımda yerlerini almışlardır. Yapılan birçok kontrollü ve karşılaştırılmalı çalışmalarda ACE'nin bloke edilmesinin, kalp ve böbrek üzerinde koruyucu etkisi mevcuttur (2,16). Bu ajanlarını beta blokörler ve kalsiyum kanal blokörleri gibi diğer antihipertansif ilaçlardan daha üstün oldukları gösterilmiştir (16).

Biz bu çalışmamızda hipertansif hastalarda dinlenim ve egzersiz esnasında ekokardiyografik konvansiyonel ve doku Doppler yöntemleri kullanılarak miyokard doku hızı analizi ile miyokardiyal sirküler ve longitudinal fonksiyon tespiti, myokardiyal performans indeksi ve bu parametrelerin ARB tedavisi ile uzun dönem sonuçlarının tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırılmasını planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyonun Tanımı

Arteriyel kan basıncının normal sayılan sınırların üzerine çıkmasına hipertansiyon denir. Anormal sayılması gereken kan basıncı düzeyi konusundaki tartışmalar sürmektedir. Pickering 1972 yılında normal ve anormal kan basıncı arasında bir sınır olmadığını mortalite ve arteriyel basınç ilişkisinin nicel olduğunu ve kan basıncı arttıkça prognozun kötüleştiğini belirtmiştir (17).

HT'nun inme, KAH gibi majör komplikasyon risklerinde artışı beraberinde getiren kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanması da mümkündür. Bugün sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncında 90 mmHg veya üzerinde olması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanır (18,19). Sistolik kan basıncının 120-139 mmHg ve diyastolik kan basıncının 80-89 mmHg arasında olması prehipertansiyon olarak tanımlanır. Kan basıncı düzeyleri bu sınırlarda seyreden kişilerde zaman içinde hipertansiyon gelişme riski, daha düşük hipertansiyon değerlerine sahip kişilere göre iki kez daha fazladır (4,20).

2.2. Epidemiyoloji

Erişkin popülasyonunun yaklaşık dörtte birini etkileyen hipertansiyon (Türkiye'de 15 milyon, Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 milyon tüm dünyada 1 milyar) hekim başvuruları arasında en sık nedenlerden biri olmanın yanında, inme, MI, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonu ve kronik böbrek yetersizliği için bilinen en yaygın tedavi edilebilir risk faktörüdür. Hipertansif hastalar, tüm dünyada yetersiz tedavi edilmektedir (21).

Türkiye'de hipertansiflerin önemli bir kısmı (%53), ekonomik olarak üretken çağ kabul edilen orta yaş grubundadır. Ülkemizde nüfus yapısının daha çok genç olduğu dikkate alındığında 30 yaş altında görülen hipertansiyon sıklığı (%12) da ihmal edilmeyecek düzeydedir. 60 yaşından sonra hipertansiyon prevalansı %60-80'lere kadar yükselmektedir.

Endüstrileşmiş ülkelerde yaşla birlikte sistolik basınç progresif olarak artar; diyastolik kan basıncı ise 50 yaşına kadar yükselip bu yaştan sonra düşmeye başlar ve nabız basıncında belirgin bir yükselme ortaya çıkar (22).

HT'nun farkında olma (%40.7) ve tedavi alma (%31.1) oranları oldukça düşüktür. HT farkındalığının bu denli az olmasının önemli nedenlerinden birisi kan basıncının yeterince ölçülmemesidir.

HT'nun ortaya çıkmasında önemli belirleyicilerden birisi, kan basıncı normal kabul edilen kişilerin kan basıncı düzeyidir. Bu açıdan ülkemizde normotansif erişkinlerin yaklaşık %20'sinin kan basıncı yüksek-normal (SKB:130-139 mmHg, DKB:85-89 mmHg) sınırlardadır.

Genç ve yaşlı bireylerde hipertansiyonun ortaya çıkmasına neden olan değişik hemodinamik bozukluklar vardır. Elli yaş altındaki hipertansif insanlarda tipik olarak 'kombine sistolik ve diyastolik hipertansiyon' görülür. Buradaki temel hemodinamik bozukluk direnç arteriyelleri düzeyindeki vazokonstrüksiyondur. Aksine, 50 yaşın üzerinde hipertansiyon gelişen hastaların çoğunda 'izole sistolik hipertansiyon' bulunur. Bu hasta grubunda kardiyovasküler risk sistolik basınç artışıyla katlanarak artarken, diyastolik basınç ile ters orantılıdır. Yani kan basıncı 170/90 mmHg olan bir kişinin koroner arter hastalığı riski 170/110 olan birininkinden daha fazladır (23).

İzole sistolik hipertansiyonda ise temel hemodinamik bozukluk büyük taşıyıcı arterlerin esnekliğini kaybetmesidir. İzole sistolik hipertansiyondaki kardiyovasküler risk pulsatiliteden yani perifere iletilen nabız dalgalarının daha hızlı geri dönmesi ve arterlerin atımlarının hipertansiyona katkıda bulunmasından kaynaklanır (20).

2.3. Etyopatogenez

HT'nun patogenezi multifaktoriyeldir. Genetik faktörler hipertansiyon patogenezinde çok önemli rol oynamaktadır. Çevresel faktörler de önemli rol oynamakla birlikte tek başına kan basıncı yükselmesine neden olmamakta, fakat genetik faktörlerle birlikte sinerjistik olarak kan basıncını etkilemektedir (24,25).

1. Çevresel faktörler

Artmış tuz alımı, alkol kullanımı, obezite, meslek ve kalabalık yerlerde yaşam gibi çevresel faktörler hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir(24). Bu etkiler

özellikle hipertansiyona yatkın bireylerde kan basıncı yükselmesine neden olmaktadır. Aerobik egzersiz daha önceden sedanter yaşam süren hipertansiflerde kan basıncını düşürmektedir (25).

2. Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi

Özellikle taşikardik genç hipertansiflerde önemlidir (25). Sempatik sinir sisteminin uyarılması ile sürrenal bezlerden norepinefrin salgılanır. Sonucunda kalp hızında artış, periferik vazokonstriksiyon ve kan basıncında yükselme meydana gelir. Böbreklerde afferent arteriollerde vazokonstriksiyona neden olarak böbrek kan akımını azaltır. Ayrıca böbreklerde jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımını uyarılarak hem renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aracılığı ile hem de doğrudan böbrek tübüllerinden su ve sodyum tutulumuna neden olur (26,27).

3. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

Renin, böbreklerde afferent arteriollerdeki jukstaglomerüler hücrelerde sentezlenen proteolitik bir enzimdir. Azalmış perfüzyon basıncı, intravasküler volüm, artmış sempatik sistem aktivitesi, katekolamin düzeyleri, arteriolar gerilim ve hipokalemi gibi nedenlerle salınımı uyarılır. Renin, anjiyotensin dönüştürücü enzim ile AT-II'ye dönüşen AT-I'in salınımını uyarır (24-26). Potent bir vazokonstriktör ve aldosteron salınımının majör uyarıcısı olan AT-II, etkisini AT1 ve AT2 reseptörleri üzerinden gösterir. AT1 reseptörlerini uyararak vazokonstriksiyon ve vasküler düz kaslarda hipertrofiye neden olur. Böbreklerde afferent arteriollerde vazokonstriksiyon sonucu böbrek kan akımını azaltır. Böbrek tübüllerinden sodyum ve su geri emilimini doğrudan ve aldosteron aracılığı ile artırır. Hipertansif hastaların yaklaşık %10'unda plazma renin aktivitesi artmış iken %60'ında normal, %30'unda ise supresedir (25).

4. Sodyum atılım bozuklukları

Çoğu çalışmada hipertansiyon gelişiminde böbreklerden sodyum atılımında bozukluğun neden olduğu gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda artmış sodyumun atılımında bozukluk vardır. Yapılan çalışmalarda esansiyel hipertansiyonlu hastalara tuz yüklendiğinde total vücut sodyumunda artış olduğu gösterilmiştir. Bunun altında

yatan neden efferent artriollerde vazokonstrüksiyon, azalmış böbrek kan akımı ve artmış filtrasyon fraksiyonu olabilir. Peritübüler kapillerlerdeki azalmış sodyum ve su, artmış onkotik basınca ve sodyum reabsorbsiyonuna neden olarak daha fazla kan hacmi ve kan basıncına neden olabilir (25,28).

5. İntraselüler sodyum ve kalsiyum

Esansiyel hipertansiyonda hücre içi sodyum miktarı artmıştır. Bu, Na-K exchange ve diğer sodyum transport mekanizmalarındaki anormalliklerden kaynaklanıyor olabilir. İntraselüler sodyum artışı, intraselüler kalsiyum artışına neden olur. Böylece esansiyel hipertansiyon için karakteristik olan vasküler düz kas hücrelerinde tonus artışı meydana gelir. (25).

6. İnsülin direnci

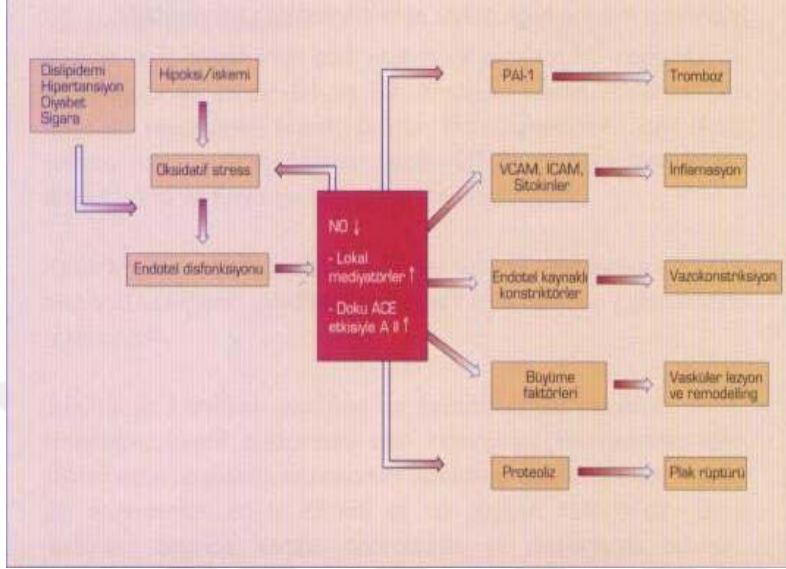
Hipertansiyon, obezlerde ve tip 2 DM'lu hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Her iki durumda da insülin direnci mevcuttur. Hiperinsülinemi, birkaç şekilde hipertansiyona neden olur. Hiperinsülinemi böbrek sodyum reabsorbsiyonunu ve sempatik aktiviteyi artırır. İnsülin mitojenik etkisi ile vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofiye neden olur. Bu etkiye anjiotensin II, endotelin ve vazopressin aracılık etmektedir. İnsülinin diğer bir etkisi ise intraselüler kalsiyum düzeyini artırarak vasküler tonusu arttırmasıdır (24).

7. Endotelial disfonksiyon

Kan basıncının lokal kontrolünde endotel ve endotelden kaynaklanan vazoaaktif maddeler önemli role sahiptir. Hipertansiyon geliştirme riski daha büyük olan siyah ırktaki insanlarda plazma endotelin düzeyleri beyaz ırktakine göre yüksek bulunmuştur. Bazı hipertansif hastalarda ise küçük direnç arterlerindeki endotel hücrelerinde endotelin geni ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir ve bu bulgular endotelinin hipertansiyon gelişimindeki muhtemel rolünü destekler (29-31).

Endotelden salınan ve damar tonusunun belirlenmesinde önemli katkısı olan başka bir ajan da NO'dur. Bazal şartlarda vücuttaki NO üretimi hipertansiyonlu hastalarda bozulmuştur. Hipertansif hastaların NO uyarıcılarına verdikleri vazodilatör yanıtları da genelde bozuk bulunmuştur. NO üretimi için prekürsör olan

L-arginin bol bulunan ve geri dönüşümlü bir substrattır ve hipertansiyonda azalan NO üretiminin substrat üretimine bağlı olmadığı savunulmaktadır. Bunun yanında hipertansiyonda NO yıkımı da artar ve etkinliği azalabilir (31,32).



Şekil 2.1.
Hipertansiyonun
Oksidatif Hasarı,
ACE ve AT-II'nin
Vasküler
Patogenezdeki Rolü
(33)

2.4. Kan Basıncının Doğru Olarak Belirlenmesi ve Evrenlenmesi

Gün içerisinde kan basıncında belirgin değişkenlik görüldüğünden, 24 saatlik süre içinde kişinin normal kan basıncını belirlemek için birden fazla ölçüm yapılması gerekmektedir. Hipertansiyon tanısı asla tek bir yüksek kan basıncı ölçümüne dayanarak konulmamalıdır. Kan basıncı ölçümü uygun şekilde ayarlanmış ve geçerliliği gösterilmiş bir aletle oskültuar yöntem kullanılarak (34), değişkenliği en aza indirebilmek için, hasta yaslanabileceği bir yere oturtularak, kol kalp hizasında duracak şekilde, 5 dakika konuşmadan dinlendikten sonra, en az 2 kez ve her iki koldan yapılmalıdır. Manşon kola göre küçük olmamalı (manşonun şişirilen kısmı kolun %80'ini çevrelemeli) ve son 40-45 dakika içinde sigara içilmemiş ya da kafein alınmamış olmalıdır. Yaşlılarda oskültasyonda bir boşluk (auscultatory gap) olabileceğinden radial nabza bakılarak kan basıncı ölçülmeli; manşon radial nabzı tıkayan kan basıncı değerinin 20 mmHg üzerine çıkarıldıktan sonra saniyede 3-5 mmHg hızla gevşetilmelidir. Ayrıca otonom yetersizliğe sebep olan DM veya diğer hastalıklardaki postürel kan basıncı düşüşünü saptamak için hasta ayağa kaldırılıp 3-5 dakika (dk) bekletildikten sonra da ölçüm yapılmalıdır.

Tablo 2.1’de JNC 7 bildirisine göre 18 ve daha ileri yaştaki erişkinler için, 2 ya da daha çok sayıdaki ofis viziti sırasında, uygun şekilde ve oturarak ölçülmüş, 2 ya da daha çok sayıdaki kan basıncı değerinin ortalamasına dayanılarak yapılan kan basıncı sınıflandırması yer almaktadır (3). Kişinin sistolik ve diyastolik kan basıncının değerlerinin farklı evrelere uyması halinde yüksek olan evre kabul edilir. JNC VI bildirisinden (18) farklı olarak bu sınıflandırma sistemine prehipertansiyon olarak tanımlanan yeni bir kategori eklenmiş ve sınıf 2 ve 3 hipertansiyon birleştirilmiştir. Prehipertansiyonlu hastalarda hipertansiyon gelişme riski artmıştır; kan basıncı 130/80 ile 139/89 mmHg arasında olan kişilerde hipertansiyon riski, daha düşük kan basıncı değerleri olanlara göre 2 kat yüksektir (13). Takip sıklığı ilk muayenede ölçülen kan basıncına göre belirlenir. Prehipertansiyonu olan hastalar en az yılda bir, evre 1 hipertansiyonu olanlar 2 ay sonra, evre 2 hipertansiyonu olanlarsa klinik duruma göre 1 ay içinde yeniden görülmelidir (20).

Tablo 2.1. JNC 7 Bildirisine Göre 18 ve Daha İleri Yaştaki Erişkinlerde Kan Basıncı’nın (KB) Sınıflandırılması ve HT’un Evrelemesi

KB Sınıflandırması	Sistolik KB (mmHg)		Diyastolik KB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Prehipertansiyon	120-139	veya	80-89
Evre 1 HT	140-159	veya	90-99
Evre 2 HT	≥160	veya	≥100

Tablo 2.2’de Avrupa Hipertansiyon Topluluğu - Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (European Society of Hypertension – European Society of Cardiology: ESH-ESC) 2007 arteriyel hipertansiyonun yönetimi kılavuzuna göre kan basıncı düzeylerinin tanımlamaları ve sınıflandırılması verilmiştir (35). Bu sınıflandırmada, 1999 Dünya Sağlık Örgütü / Uluslararası Hipertansiyon Topluluğu (World Health Organization / International Society of Hypertension: WHO/ISH) sınıflandırmasında (36) belirtilen, hipertansiyon için gerçek eşiğin, her bir bireyin toplam kardiyovasküler risk profili temelinde daha yüksek veya düşük şekilde esnek olarak hesaba katılması gerektiği korunmuştur. Hastanın sistolik ve diyastolik kan basınçlarının farklı kategorilere uyması halinde yüksek olan kategori uygulanmalıdır.

Ayrıca izole sistolik hipertansiyon da, diyastolik kan basıncı değerlerinin 90 mmHg'nın altında olması koşuluyla tabloda belirtilen aralıklardaki sistolik değerlere göre evrelenebilir (evre 1,2,3).

Tablo 2.2. ESH-ESC 2007 Hipertansiyon Kılavuzuna Göre KB Düzeylerinin (mmHg) Tanımlamaları ve Sınıflandırılması

Kategori	Sistolik KB		Diyastolik KB
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	veya	80-84
Yüksek normal	130-139	veya	85-89
Evre 1 HT (hafif)	140-159	veya	90-99
Evre 2 HT (orta)	160-179	veya	100-109
Evre 3 HT (şiddetli)	≥180	veya	≥110
İzole sistolik HT	≥140	ve	<90

Doktora gitmekten kaynaklanan anksiyete nedeniyle, muayenede ölçülen kan basınçları genellikle evde yapılan ölçümlerden daha yüksek bulunur ve hatta muayenede kan basıncı yüksek ölçülen hastaların yaklaşık dörtte birinde evdeki kan basınçları normal bulunur. Kan basıncının evde takip edilmesinin, hastanın kendi sağlığıyla ilgili aktif rol alarak tedaviye uyumunu artırmak (37), antihipertansif ilaçlara verilen yanıtla ilgili bilgi sağlamak ve beyaz önlük hipertansiyonu yönünden değerlendirme yapmak gibi yararları vardır. Evde ölçülen kan basıncı düzeylerinin ortalaması 135/85 mmHg'dan yüksek olan kişiler genellikle hipertansif kabul edilir.

Kan basıncını zamanla birleşik şekilde görmenin ve getireceği kardiyovasküler yükü belirlemenin en iyi yolu günlük aktiviteler ve uyku sırasında bilgi edinilmesini sağlayan ambulatuar kan basıncı takibidir (38). Ambulatuar kan basıncı izlemesi, sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gibi hedef organ hasarı gösteren parametrelerle muayenedeki ölçümlerden daha güçlü bir bağıntı göstermektedir (39). Ambulatuar kan basıncı ölçümleri genellikle klinikte elde edilen değerlerden düşüktür; önerilen standartlar gündüz 135/85 mmHg'nın, gece 120/70 mmHg'nın ve 24 saatlik ortalamasının 130/80 mmHg'nın altında olmasıdır(20). Muayene ölçümleri hep yüksek olurken ambulatuar kan basıncı takibinde değerlerin normal bulunmasına

beyaz önlük hipertansiyonu adı verilir ve şu an için bu hastaların persistan hipertansiyona ilerleme açısından 6 ayda bir takip edilmeleri önerilmektedir. Ambulatuvar kan basıncı izlemesi aynı zamanda görünürde tedaviye dirençli olan, antihipertansif ilaçlarla hipotansif semptomların geliştiği, epizodik hipertansiyonu ve otonom sistem disfonksiyonu bulunan hastaların değerlendirilmesinde yararlıdır. Bu yöntem ayrıca, yüksek olan kan basıncı ölçümlerinin yüzdesi, toplam kan basıncı yükü ve uyku sırasında kan basıncında kaydedilen azalma derecesinin ölçülmesine olanak sağlar.

Geceleri kan basıncında düşüş görülmeyen (nondipper) kişilerde hedef organ hasarı olasılığı ve kardiyovasküler olaylara ilişkin risk daha fazladır. Sabahları kan basıncında görülen artış, inme, MI ve ani kardiyak ölümlerin sabah erken saatlerde olmasıyla yakından ilişkili olup, hipertansiyon tedavisi 24 saat kan basıncı kontrolü sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır.

2.5. Kardiyovasküler Riskin Değerlendirilmesi

HT toplam kardiyovasküler riskin sadece bir bileşenidir ve hastalara uygulanacak tedavi toplam kardiyovasküler risk göz önüne alınarak kişiye özel olarak düzenlenmelidir. Çalışmalar, aterosklerozda çok sayıda risk faktörünün üst üste eklendiğine işaret etmektedir. Kardiyovasküler risk; kan basıncı, komorbidite ve hedef organ hasarı olmak üzere başlıca 3 bileşenden oluşur. Hipertansif hastalarda, yaşam tarzının değerlendirilmesi ve diğer kardiyovasküler risk etmenlerinin ya da prognozu etkileyebilecek ve tedaviyi yönlendirebilecek eşzamanlı bozuklukların tanımlanması ana amaçlardan biridir. (Tablo 2.3)

Kardiyovasküler hastalığı, hedef organ hasarı ya da ek risk faktörü olmayan kişiler düşük risk grubu olarak ifade edilir ve hipertansif hastaların sadece %2'si bu kategoriye uyar. Prehipertansiyonu veya evre 1 hipertansiyonu olan düşük riskli hastalar sadece yaşam tarzı değişiklikleriyle 12 aya kadar izlenebilir. Kan basıncı hedef değerlere düşmezse ilaçlarla desteklenmelidir. Evre 2 hipertansiyonu olan hastalara beklemeden ilaç tedavisi başlanmalıdır.

Tablo 2.3. Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Başlıca Risk Faktörleri
HT
Yaş (Erkek>55, Kadın>65)
DM
Dislipidemi
GFR<60 ml/dk
Ailede erken KAH öyküsü
Mikroalbuminüri
Obezite (BKİ≥30 kg/m ²)
Fiziksel hareketsizlik
Tütün kullanımı (özellikle sigara)

Henüz klinik kardiyovasküler hastalığı ve hedef organ hasarı olmayan ancak DM dışında bir kardiyovasküler risk etmeni taşıyan hastalar orta riskli olup, hipertansifler içinde en büyük grubu (%60) oluşturur ve yaşam tarzı değişiklikleriyle ilaç tedavisine beraber başlanmasını gerektirir.

Klinik olarak aşikar kardiyovasküler hastalığı veya hedef organ hasarı olan ve bunun yanında kan basıncı yüksek olan (hipertansif ya da prehipertansif) hastalar yüksek risklidir. DM veya kronik böbrek yetmezliği olan tüm hastalar kan basıncına bakılmaksızın yüksek riskli kabul edilir. Kan basınçları yüksek normal düzeyde bile olsa bu hastalarda hemen yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisine başlanmalıdır. Antihipertansif tedavi ve yaşam tarzı değişikliklerinin yanısıra yüksek riskli hastalara düşük doz (80-100mg) asetilsalisilik asit (ASA) ve gerekli hallerde lipid düşürücü tedavi uygulanmalıdır. Hipertansiyon tedavisi alan hastalarda düşük doz ASA kullanımı inme riskini artırmadan myokard infarktüsü riskini %36 oranında azaltır (20).

2.6. Hipertansiyonda Etyolojik Tanı

Yapılmış olan çalışmalar, hipertansiyonlu hastaların %92-95' inin esansiyel hipertansiyonlu olduğunu, %5-6 kadar hastada da hipertansiyonun kronik böbrek parankim hastalığına bağlı olduğunu göstermektedir. Diğer tüm nedenler hipertansiyon etyolojisinde ancak %1-3 oranında rol oynamaktadır. Bu nedenle, her hastada sekonder nedenlere bağlı hipertansiyonların araştırılmasına gerek yoktur (40).

Hipertansiyon nedenleri araştırılması gereken hastaların özellikleri şu şekilde sayılabilir:

1. Yaş, anamnez, fizik muayene, hipertansiyon şiddeti veya temel laboratuvar incelemelerinin sekonder hipertansiyonu akla getirdiği kişiler
2. İlaç tedavisine yanıtı zayıf olan hastalar
3. Hipertansiyonu kontrol altında iken yükselmeye başlayan hastalar
4. Evre III hipertansiyonu olanlar
5. Ani başlayan hipertansiyonu olanlar

2.7. Sekonder Hipertansiyon

Hipertansif hastaların genelinde sekonder bir neden aranması, ilk değerlendirmede sekonder hipertansiyon düşündürülen bulgular olması veya hipertansiyonun çoklu yoğun ilaç tedavisi ya da hastaneye yatış gerektirecek kadar ciddi olması durumlarında önem kazanır. İyi bir tıbbi öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkiklerinden sonra düşünülebilecek başlıca sekonder hipertansiyon sebepleri tablo 2.4 de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Sekonder Hipertansiyon Nedenleri

Düşünülen Tanı	Klinik Özellikler	Tanı Testleri
Renal parankimal HT	Kreatinin yüksekliği, idrar tahlilinde bozukluk	Üriner sistem USG, 24 saatlik idrarda kreatinin ve protein
Renovasküler HT	Kreatininde yeni yükselme, ACE-I veya ARB tedavisiyle kreatininde belirgin yükselme, refrakter HT, flaş akciğer ödemi, batında üfürüm	Kaptopril renogram, Doppler USG, BT ya da MR anjiyografi, konvansiyonel anjiyografi
Aort koarktasyonu	Kol nabızları & KB > bacak nabızları & KB, üfürüm	MR, aortografi
Primer aldosteronizm	Hipokalemi, refrakter HT	Plazma renin, aldosteron, 24 saatlik idrar K, tuz yüklemesi sonrası 24 saatlik idrarda K ve aldosteron, adrenal BT
Cushing sendromu	Santral obezite, mor strialar, kaslarda güçsüzlük	Plazma kortizolü, deksametazon sonrası idrar kortizolü, adrenal BT
Feokromasitoma	Taşikardi, baş ağrısı, terleme, solukluk ve anksiyete atakları	Plazma metanefrin, normetanefrin, 24 saat idrar katekolamin, adrenal BT
Obstrüktif uyku apnesi	Gürültülü horlama, gündüzleri uyuklama, obezite	Polisomnografi

Sekonder hipertansiyonun en sık nedeni kronik böbrek yetersizliğidir. Kronik böbrek yetersizliği olan hastaların %80'inden fazlasında görülen hipertansiyon, bu hastalarda kardiyovasküler risk artışına yol açan temel etkidir. Kreatinin düzeyinin hipertansif kadınlarda 1.2mg/dl'nin, erkeklerde 1.4mg/dl'nin üzerinde olması ya da proteinüri bulunması halinde böbrek yetersizliği düşünülmelidir. Kreatinin klirensinin 60ml/dk'nın altında bulunması ya da protein atılımının 150mg/gün'den fazla olması veya mikroalbüminüri olması tanıyı doğrular. Hafif-orta şiddette böbrek yetersizliği olan hastalarda son dönem böbrek yetersizliğine gidişi yavaşlatmak ve kardiyovasküler riski azaltmak için sıkı kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır.

Hipertansif hastalar arasında unilateral veya bilateral renal arter stenozu sıklığı %2 civarında iken dirençli hipertansiyon için sevk edilen hastalar arasında bu oran %30'lara çıkmaktadır. Renal arter stenozunun başlıca sebepleri arasında bulunan ateroskleroz (%90) özellikle yaşlı hastalarda, fibromusküler displazi (%10) ise özellikle 15-50 yaş arası kadınlarda görülür. ACE inhibitörü veya ARB kullanımıyla ani ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı durumunda hipertansiyonun renovasküler olma olasılığı daha fazladır. Doppler ultrasonografi (USG), kaptopril renografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans (MR) anjiyografi tanıda kullanılacak invazif olmayan incelemelerdir. Temel tedavi yaklaşımı, yoğun antihipertansif tedavinin yanında lipid düşürücü ilaçlar, aspirin ve sigaranın bırakılması gibi ek kardiyovasküler riskleri azaltan yöntemler olmalıdır. Diğer yandan, ilaca refrakter veya akselere hipertansiyon, tedaviye rağmen ilerleyen böbrek yetersizliği, bilateral renal arter stenozu durumlarında ise cerrahi ya da girişimsel revaskülarizasyon uygulanmalıdır.

Primer aldosteronizmin en sık nedenleri, hastaların 2/3'ünde tek taraflı aldosteron üreten adenom, 1/3'ünde bilateral adrenal hiperplazi olarak sıralanır. Aldosteronun aşırı üretimine bağlı fazla miktarda sodyum - potasyum değişimi olması sonucu hipokalemi ortaya çıkar. Hipertansiflerde herhangi bir sebebe bağlanamayan hipokalemi olması, diüretik tedaviyle kısa sürede belirgin hipokalemi gelişmesi ya da ağırı refrakter hipertansiyon olması bu tanıyı düşündürmelidir.

Adrenal bezden, bazen de adrenal dışı kromafin hücrelerden kaynaklanan katekolamin üreten tümörler olan feokromasitomalar, hipertansiyonun yanında sık veya refrakter baş ağrısı, çarpıntı, solukluk, terleme atakları olması halinde

düşünülmelidir. Ailede erken yaşta hipertansiyon öyküsü olması da Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) sendromu üzerinden feokromasitoma düşündürülebilir.

Ayrıca obstrüktif uyku apnesi, kortizole bağlı hipertansiyon (Cushing sendromu), aort koarktasyonu, deoksikortikosterona bağlı hipertansiyon, progesterona bağlı hipertansiyon, Liddle sendromu, ailevi brakidaktili ve hipertansiyon, semptomimetik (kokain, amfetaminler) kullanımı, baroreflaks yetersizliği, tiroid ya da paratiroid hastalıkları ve bazı immünosupresif ilaçlar (siklosporin) sekonder hipertansiyonun tanımlanabilen diğer nedenleri arasında sayılabilir.

2.8. Hipertansiyonda Klinik Belirti ve Bulgular

Esansiyel hipertansiyon başlangıç yıllarında genellikle herhangi bir şikayete yol açmadığı gibi kan basıncındaki yükselme dışında patolojik fizik bulgu da mevcut değildir. Ancak zamanla hedef organlarda (kalp, arter ve venler, retina, böbrek, beyin) oluşturduğu değişiklikler ve komplikasyonlar çeşitli semptomların ve bulguların ortaya çıkmasına yol açar. Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik hissi ve halsizlik gibi nonspesifik şikayetler de genellikle hafif hipertansiyonlu hastalarda görülmez. Hipertansiyon şiddeti artınca enseden başlayan, sabahları daha belirgin olan ve gün boyunca şiddeti azalan baş ağrıları başlar. Hipertansiyonda değişmez fizik bulgu, kan basıncının yüksek bulunmasıdır. Ancak bu kararı vermek için kan basıncının uygun şekilde ölçüldüğünden emin olunmalıdır. Hasta yatar pozisyonundan oturur pozisyona getirildiğinde, sistolik ve diyastolik kan basıncı hafifce artabilir. Ayakta ise sistolik kan basıncı ya aynı düzeyde kalır ya da hafifce düşer.

1.Klinik Değerlendirme

Hipertansiyonlu bir kişide yapılacak klinik değerlendirme ve araştırmaların dört ana amacı vardır (36). Bunlar:

- a) Kan basıncının kronik olarak yüksek olduğunu doğrulamak ve düzeyini saptamak
- b) Sekonder hipertansiyonun var olup olmadığını, varsa nedenini saptamak
- c) Hedef organ hasarının varlığı ve yaygınlığını değerlendirmek
- d) Prognozu ve tedaviyi etkileyebilecek diğer kardiyovasküler risk faktörlerini ve klinik özellikleri araştırmak

2. Anamnez ve Fizik Muayene

Anamnez

HT'lu bir hastanın klinik değerlendirilmesi anamnezle başlar. Anamnezde özellikle göz önüne alınması gereken noktalar aşağıda sıralanmıştır:

- a) HT, DM, dislipidemi, kalp yetersizliği, serebrovasküler olay veya böbrek hastalığı ile ilgili aile anamnezi
- b) Kan basıncı yüksekliğinin süresi ve daha önceki düzeyleri ile daha önce uygulanan antihipertansif tedavinin sonuçları ve yan etkileri
- c) Hastanın KAH, kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalık periferik damar hastalığı, DM, gut, dislipidemi, bronkospazm, seksüel disfonksiyon, böbrek hastalıkları ve diğer önemli hastalıkları ile ilgili geçmişi, bu klinik tablolarla ilgili şimdiki semptomları ve bu tabloların tedavisi için kullanılan ilaçlar ve sonuçları ile ilgili bilgiler
- d) Sekonder hipertansiyon nedenleri ile ilgili olması olası semptomlar
- e) Hastanın diyetteki yağ, tuz ve alkol alışkanlıkları, sigara içip içmediği ve içiyorsa süresi ve miktarı, fizik aktivite alışkanlıkları ve vücudundaki yağ fazlasını ortaya koymak açısından gençliğindeki ve şimdiki ağırlığı arasındaki farkı
- f) Kan basıncını arttırması olası ilaçlar ve maddelerin kullanımı ile ilgili anamnez (örneğin oral kontraseptifler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, meyan kökü, kokain, amfetamin türevleri, eritropoetin, siklosporinler, steroid hormonlar)
- g) Hipertansiyonun seyri ve sonuçlarına etki edebilecek kişisel psikososyal ve çevresel faktörler (örneğin aile yapısı, çalışma ortamı, eğitim düzeyi, sosyokültürel ve sosyoekonomik yapısı) (18)

Fizik Muayene

Hipertansiyonlu bir kişide, kan basıncının ölçümü dışında tam bir fizik muayene yapılmalı ve muayene sırasında özellikle aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir (18,36).

- a) Kan basıncının her iki koldan ve en az iki kere ve ilgili bölümdeki kurallara uygun bir şekilde ölçülerek kaydedilmesi
- b) Hastanın boy ve kilosunun ölçümü ve vücut kitle indeksinin hesaplanması (kilogram olarak ağırlığın metre olarak boy'un karesine bölünmesi)

- c) Kardiyovasküler sistemin ayrıntılı muayenesi, bu arada kalp boyutları, ritm bozuklukları, 3. ve/veya 4. ses duyulup duyulmadığı ve kalp yetersizliği bulunup bulunmadığının saptanması
- d) Boyun muayenesinde karotis üfürümlerinin, venöz dolgunluğun ve tiroid büyümesinin olup olmadığının tesbiti
- e) Ekstremitelerde periferik arter nabızlarında zayıflama veya kaybolma, arteryel üfürüm ve ödem aranması
- f) Akciğerlerde rallerin ve bronkospazmın araştırılması
- g) Batın muayenesinde üfürüm, anormal pulsasyon, böbreklerde büyüme veya başka kitle olup olmadığının incelenmesi
- h) Göz dibinin ve serebrovasküler hasar açısından sinir sisteminin incelenmesi.

3.Laboratuvar İncelemeleri

Hipertansiyonlu hastalarda yapılacak laboratuvar incelemeleri, gerçekçi bir risk belirlemesi yapılması, hedef organ hasarının ve diğer klinik tabloların ortaya çıkartılması ve sekonder hipertansiyonun ekarte edilmesi amaçlarına yöneliktir. Bu amaçla yapılacak olan incelemeler birinci basamak temel laboratuvar incelemeleri, ikinci basamak laboratuvar incelemeleri ve gereğinde yapılacak diğer laboratuvar incelemeleri olmak üzere üçe ayrılabilir.

Gereğinde yapılacak incelemeler sekonder hipertansiyonun nedenlerini veya hedef organ hasarı/ klinik kardiyovasküler hastalık varlığını ve şiddetini ortaya çıkarmak amacıyla yöneliktir. EKG’de SVH’ın saptanması durumunda bunun ekokardiyografi ile kanıtlanması gereklidir. Kraniyal, renal veya periferik arter darlıklarından ya da aort anevrizmasından şüphelenilmesi durumunda bu damarlar ultrasonografi ile ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir (18,36).

2.9. Hipertansiyonda Korunma ve Tedavi

Hipertansiyonda Tedavinin Amaç ve Hedefleri

HT tedavisindeki amaç, morbidite ve mortalitenin mümkün olan en basit şekilde azaltılmasıdır. Buna göre tolere edilebilmesi halinde sistolik kan basıncının 140 mmHg’nın, diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg’nın altında tutulması hedeflenmelidir (18,36). Kan basıncının azaltılmasına paralel olarak varsa diğer kardiyovasküler risk faktörleri de kontrol altına alınmalıdır. Kan basıncının daha da

azaltılması özellikle inme oranının azaltılması, böbrek fonksiyonlarının korunması ve kalb yetersizliğinin ilerlemesinin önlenmesinde de yararlı olabilir (41). Bu araştırmacılara göre kan basıncı azaltılınca yüksek kan basıncına bağlı yan etkiler, mortalite azalır fakat kan basıncı belirli bir rakamın altına (diyastolik kan basıncı < 80-85 mmHg) düştüğünde gerek yan etkiler gerekse mortalite de artış görülebilir. Bu olay J eğrisi fenomeni olarak adlandırılır. Kan basıncındaki istenilen seviyelere ulaşmak için tek başına ilaç tedavisi yeterli olmayacaktır, yaşam biçiminde yapılacak değişikliklerin de bu konuda kesin yararı vardır (42).

Hipertansiyonda Primer Korunma Potansiyeli

Çalışmalar göstermektedir ki; kan basıncı toplumun yaşam biçimine, özellikle beslenme özelliklerine sıkıca bağlıdır. Bunlar arasında fazla kalori alınması, tuzlu yeme alışkanlığı, yetersiz potasyum alımı, aşırı alkol tüketimi ve sedanter hayat sayılabilir. MRFIT çalışmasında 11.342 orta yaşlı erkekte 6 yılda toplanan veriler çok sayıda besinsel faktörlerin kan basıncını etkilediğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada kan basıncı ile şişmanlık, doymuş yağ, günlük tuz ve içilen alkol miktarı arasında doğrusal, potasyum alımı arasında ters ilişki bulunduğu gösterilmiştir (43).

Dört geniş randomize klinik çalışmada yüksek-normal kan basıncına sahip erişkinlerde besinsel veya diğer yaşam şekli değişikliklerinin etkileri incelenmiştir. Bunlardan Hipertansiyonun Primer Önlenmesi (PPH) adlı 5 yıllık çalışmada zayıflama, tuz ve alkol alımını azaltma, beden hareketlerini artırma gibi çok etkenli bir girişimin, izleme döneminde kontrol grubuna oranla ortalama kan basıncını 1-2 mmHg ve hipertansiyon prevalansını %19.2'den %8.8'e düşürdüğü görülmüştür. Hipertansiyon Prevantion çalışmasında diğer faktörlere ek olarak potasyum alımı fazlalığının etkisi incelenmiştir. Fazla potasyum alımının kan basıncı üzerine az da olsa olumlu etkisi görülmüştür (44).

Hipertansiyon Prevantion çalışmalarının (TOHP) birinci fazında stresi azaltma ve ek besin elamanları dahil olmak üzere bir çok girişimin kan basıncı üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu araştırmanın ilk altı ayında zayıflama ve tuz kısıtlamasının sistolik kan basıncında 2-4 mmHg'lık ve diyastolik kan basıncında 1-3 mmHg'lık anlamlı bir düşüşe yol açtığı görülmüştür (45). Aynı çalışmada 18 aylık izlem sonunda zayıflamanın ve sodyum kısıtlamasının olumlu etkisinin devam ettiği, fakat stresi azaltmanın anlamlı bir etkisi bulunmadığı saptanmıştır.

Çalışmanın ikinci fazında (46) 3-4 yıllık takipte zayıflama ve tuz kısıtlamasının hipertansiyon sıklığını anlamlı biçimde ve yaklaşık %20 oranında azalttığı gözlenmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Hipertansiyon Derneği Kılavuz Kurulu'nun ve Hipertansiyon Primer Prevanction için ABD Çalışma Grubu'nun raporlarında, koruyucu tıp ve halk sağlığı için aşağıdaki öneriler belirlenmiştir:

Vücut ağırlığının kontrol altında tutulması ve fiziksel aktiviteyi artırma,

İlımlı miktardan (günde 26 g etanol) fazla alkol içilmemesi,

Günlük sodyum miktarı günde < 6 g tuz (< 2.4 g Na) sınırlanması,

Potasyum alımının artırılması,

Aynı raporda kalsiyum ve magnezyum alımının spesifik bir rolünün olmadığı kaydedilmiştir.

Yaşam Tarzı Değişikliği ve Non-Farmakolojik Tedavi

Non-farmakolojik tedaviyle kan basıncında sağlanan düşmenin kardiovasküler komplikasyonları ve inmeyi azalttığını/ önlediğini gösteren direkt, randomize klinik çalışmalar yoktur (47).

Yaşam tarzı değişikliği ve non-farmakolojik tedaviyle sağlanan olumlu sonuçlar şunlardır; hastalarda sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncında düşme olur, hipertansiyonla birlikte sık görülen dislipidemi ve glukoz intoleransında düzelmeye yardımcı olur, hipertansiyon tedavisi için kullanılan ilaç sayısı ve dozunu azaltabilir, ilaçların etkisini artırır.

1. Sigara içiminin bırakılması

Her sigara içiminden sonra 15-30 dk süren akut kan basıncı yükselmesi olur. Klinik uygulamada saptanamasa bile 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde yükselmeler gösterilmiştir. Sigara içimi kardiovasküler riski 2-3 kat artıran bir faktördür. Sigara; lipid profilini bozar, insülin direncini ve sol ventrikül kütleini artırır ve endotele bağımlı arteriyel vasodilatasyonda azalmaya yol açar. Sigarayı bırakmak hipertansiyonda ilaç tedavisine karşı direncin önlenmesi ve kardiovasküler riskin azaltılması için gereklidir. Nikotin bandları kan basıncını yükseltmemektedir ve sigarayı bırakmak için kullanılabilirler.

2. Şişmanlık-zayıflama

Vücut kütle indeksinin (BMI) 27 veya daha fazla olması ile kan basıncı yüksekliği arasında ilişki vardır. Obez hipertansiflerde dislipidemi, insülin direnci, kardiovasküler olay, diabetes mellitus sıklığı fazladır. Başlangıçta 5 kg zayıflama, hipertansif hastaların çoğunda anlamlı kan basıncı düşmesine yol açar. Kontrollü klinik çalışmalarda 1 kg zayıflamanın sistolik ve diyastolik kan basınçlarında 1.6 mmHg ve 1.3 mmHg düşme sağladığı gösterilmiştir. Birlikte fiziki egzersiz uygulanırsa kan basıncında düşme artmaktadır. Meyve, sebze, balık yağı, lifli gıdalardan zengin diyet ile sistolik kan basıncında 4.5 mmHg, diyastolik kan basıncında 2.7 mmHg düşme sağlanabileceği ambulator kan basıncı kontrolüyle gösterilmiştir.

3. Tuz kısıtlaması

Tuz ve sodyum kavramları karıştırılmamalıdır. Klorür sodyumun etkisini arttırmaktadır. Sodyum, çoğunlukla sofraya tuz/ NaCl şeklinde gıdayla alınmaktadır. Sodyum diğer şekillerde alındığında (Na bicarbonat gibi) kan basıncı artırıcı etkisi fazla değildir. Klinik, randomize çalışmalarda hipertansif hastalarda sodyum alımı günde 80-100 mmol (4.7- 5.8 g) ile kısıtlandığında sistolik kan basıncında 4.8 ± 1 mmHg, diyastolik kan basıncında 2.5 ± 0.7 mmHg düşme görülmüştür (48). Kan basıncı düşüklüğünün sağlanması için ortalama 5 haftalık tuz kısıtlaması yapılmalıdır. Yaşlı hipertansiflerde bu etki daha fazladır. Hastalara günde 100 mmol (5.8 g) den az sodyum ya da günde 6g'dan az NaCl (tuz) almaları önerilmelidir. Sodyum kısıtlaması diüretiklere bağlı potasyum kaybını azaltır, SVH'ni geriletebilir, osteoporozu karşı koruma sağlar, vasküler ve bronşial düz kaslarda gevşeme yapar.

4. Potasyum alımı

Diyetle taze meyve ve sebzelerden sağlanan yaklaşık günde 90 mmol potasyum hipertansiflerde kan basıncını düşürür. Randomize kontrollü klinik çalışmalarda bu düşme sistolik kan basıncında 4.4 mmHg, diyastolik kan basıncında 2.4 mmHg'dır. Potasyum sitrat veya potasyum bikarbonat kullanılması potasyum klorür'e göre daha fazla kan basıncı azalmasını sağlar. Potasyum; vasküler Na/K-ATPase aktivitesinde artış ve buna bağlı vasküler gevşeme yapmakta, renal vasküler

dirençte azalma ve glomerüler filtrasyon hızında artış oluşturmakta ve bu mekanizmalarla kan basıncı düşürücü etkisini göstermektedir.

5. Kalsiyum alımı

Epidemiyolojik çalışmalarda kan basıncı düzeyi ile diyetle alınan kalsiyum arasındaki ilişki çelişkili sonuçlar göstermiştir. Kalsiyum günde 1g verildiğinde sistolik kan basıncında çok minimal düşme yapar ve diyastolik kan basıncı da değişmez, ancak bu etki hipertansiyondan korunma veya tedavi amacıyla kalsiyum alımının artırılmasını gerektirecek özellikte değildir. Kalsiyum alımının artması hipertansiyonda zaten mevcut olan hiperkalsiüriyi daha da artırır, böbrek taşlarına ve üriner sistemde enfeksiyona yol açabilir.

6. Magnezyum alımı

Çalışmalar, düşük magnezyumlu diyet alanlarda hipertansiyon prevalansının fazla olduğunu göstermektedir. Ancak bu ilişki, kan basıncı düşürülmesi için magnezyum alımını gerektirecek düzeyde değildir. Kronik diüretik tedavisi alan hipertansiflerin %50'sinin kaslarda magnezyum düzeyi düşüktür. Potasyum verilmesiyle düzelmeyen hipokalemiden de magnezyum eksikliği sorumludur. Bu hastalarda günde 15 mmol Mg verilmesi kan basıncını düşürebilir, hipokaleminin düzelmesine yardımcı olur.

7. Makrobesinler (43)

Vejetaryen diyet: Vejetaryenlerde daha düşük kan basıncı eğilimi vardır. Vejetaryen diyeti uygulayan hipertansif hastalarda, 6 hafta içinde sistolik kan basıncında ortalama 5 mmHg'lık bir düşme saptanmıştır.

Lifli gıda alımı: 4 yıllık izlemi olan bir çalışmada günde 12 g dan daha az lifle beslenenlerde, hipertansiyon gelişmesinde relatif riski günde 24 g lifle beslenenlere göre 1.6 defa daha fazla bulunmuştur.

Diyetteki yağ: Klinik, kontrollü çalışmalar diyetteki çoklu ve tekli doymamış ya da doymuş yağ asitlerinin kan basıncı üzerinde anlamlı etkisi olmadığını göstermiştir.

Balık yağı: Omega-3 çoklu doymamış yağ asidi (n-3-PUFA) günde 3-6 g alınırsa hipertansiflerde sistolik kan basıncında 4 mmHg, diyastolik kan basıncında 3 mmHg düşme sağlanmaktadır.

Protein: Diyetle alınan protein miktarı normalden %30 daha fazla olan kişilerdeki kan basıncının, diyetlerindeki protein miktarı normalden %30 daha az olanlara göre 3/ 1.5 mmHg daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır.

Karbonhidrat: Rafine edilmiş şekerlerin kan basıncını artırma, kompleks şekerlerin kan basıncını düşürme eğiliminde olduğunu ileri süren çalışmalar vardır.

Kafein: Kafein sistolik ve diyastolik kan basıncını, bir kaç saat süreyle 5-15 mmHg yükseltir. Ancak ardından, alınan kafein ile bu akut kan basıncı yükseltici etkiye karşı hemen tolerans gelişir. 12 saatlik bir sürede tolerans büyük ölçüde kaybolur. Kafeinin kan basıncı yükseltici etkisi büyük olasılıkla endojen adenezinin antagonize edilmesiyle oluşmaktadır.

Diğer faktörler: C vitaminin kan basıncını düşürebileceğini ileri süren çalışmalar olmakla birlikte kesin kanıtlar yoktur. Kontrollü klinik çalışmalarda akupunkturun kan basıncını düşürücü etkisi gösterilememiştir. Yine kontrollü çalışmalarda sarımsak ve soğanın kan basıncını sürekli düşürücü etkisi saptanamamıştır.

8. Alkol kullanımı

Etil alkol miktarı günlük 28-55 g'ı geçenlerde hipertansiyon prevalansı fazladır. Bunlarda akut kan basıncı yükselmesi görülür. Bu kişilerde alkol antihipertansif ilaçların etkisini azaltır ve inme riskini artırır. Az miktarda günlük alkol kullanımı hiç içmemeye veya daha fazla alkol kullanmaya oranla daha düşük koroner arter hastalığı mortalitesi ve morbiditesi ile birliktedir. Alkol tüketimi günlük 60 ml viski, 300 ml şarap veya 720 ml birayla sınırlandırılmalıdır. Zayıf insanlarda alkolün etkisi daha fazla olabileceğinden kadınlarda ise etil alkolün emilimi erkeklere göre daha fazla olduğundan bu kişiler belirtilen değerlerden daha az alkol kullanmalıdırlar.

9. Fizik aktivite

Sedanter yaşam süren kişilerde hipertansiyon gelişme riski, düzenli fiziki aktivitesi olanlara göre %20-50 daha fazladır. Düzenli aerobik (izotonik) egzersiz yapan hipertansiflerde sistolik kan basıncında 4-8 mmHg düşme olmaktadır. Hipertansif hastalar haftada en az 3-4 kez hedef kalp hızının %60-70'ine ulaşacak şekilde 30-45 dk'lık hızlı yürüyüşler yapmalıdırlar. İzometrik egzersizler hipertansifler için uygun değildir. Antihipertansif ilaç kullanımı izotonik egzersizler için kontrendike değildir. Beta bloker kullananlar için hedef kalp hızının %50'sine ulaşmak yeterli olabilir. Düzenli aerobik egzersiz yapanlarda arter sertliği azalmakta, total sistemik arteriel komplians, EDRF salgısı ve insülin sensitivitesi ise artmaktadır.

10. Psikolojik stres ve gevşeme teknikleri

Emosyonel stres kan basıncında akut yükselme yapabilir. Biyolojik-geri besleme (biological feed-back), yoga, transandantal meditasyon, psikoterapi gibi kognitif davranışsal yaklaşımlar kan basıncında kısa süreli düşme sağlayabilirler. Sedatif ve trankilizanların kan basıncını azalttığını gösteren kanıtlar yoktur.

Farmakolojik Tedavi

Randomize kontrollü çalışmalar sonucunda elde edilen mükemmel sonuçları verileri, ACE inhibitörleri, ARB, kalsiyum kanal blokeri (KKB) ve tiazid diüretikleri dahil olmak üzere birkaç antihipertansif ilaç sınıfı kullanılarak kan basıncı düşürüldüğünde, hedef organ hasarı ve buna bağlı morbidite ve mortalitenin de azaldığını kanıtlamaktadır (49-55). Tablo 2.5'de yaygın olarak kullanılan oral antihipertansif ajanların listesi sunulmaktadır.

Tablo 2.5. Yaygın Kullanılan Oral Antihipertansif İlaçlar

SINIF	İLAÇ	MUTAD DOZ ARALIĞI(mg/gün) / GÜNLÜK DOZ SAYISI	İLAÇ	MUTAD DOZ ARALIĞI(mg/gün) / GÜNLÜK DOZ SAYISI	
Tiyazid grubu diüretikler	Klorotiyazid	125-500 / 1-2	Politiyazid	2-4 / 1	
	Klortalidon	12,5-25 / 1	İndapamid	1,25-2,5 / 1	
	Hidroklorotiyazid	12,5-50 / 1	Metolazon	0,5-1 / 1 2,5-5 / 1	
Loop diüretikler	Bumetanid	0,5-2 / 2	Torsemid	2,5-20 / 1-2	
	Furosemid	20-80 / 2	Etakrinik a.	25-100 / 2	
K-tutucular	Amilorid	5-10 / 1-2	Triamteren	50-100 / 1-2	
Aldosteron antagonistleri	Eplerenon	50-100 / 1	Spiro-lakton	25-50 / 1	
β-blokerler	Atenolol	25-100 / 1	Nadolol	40-120 / 1	
	Betaksolol	5-20 / 1	Timolol	20-40 / 2	
	Metoprolol -uzun salımlı	25-200 / 1-2 50-100 / 1	Propranolol -uzun etkili	40-160 / 2 60-180 / 1	
	Bisoprolol	2,5-10 / 1	Penbutolol	10-40 / 1	
	Asebutolol	200-800 / 2	Pindolol	10-40 / 2	
α- ve β-blokerler	Karvedilol	12,5-50 / 2	Labetalol	200-800 / 2	
ACE İnhibitörleri	Benazepril	10-40 / 1-2	Perindopril	2-8 / 1	
	Kaptopril	25-100 / 2	Kinapril	10-40 / 1	
	Enalapril	5-40 / 1-2	Ramipril	2,5-10 / 1	
	Fosinopril	10-40 / 1	Moeksipril	7,5-30 / 1	
	Lisinopril	10-40 / 1	Silazapril	1-5 / 1	
	Trandolapril	1-4 / 1	Zofenopril	15-30 / 1	
Anjiotensin II Antagonistleri	Kandesartan	8-32 / 1	Olmesartan	20-40 / 1	
	Eprosartan	400-800 / 1-2	Telmisartan	20-80 / 1	
	İrbesartan	15-300 / 1	Valsartan	80-320 / 1	
	Losartan	25-100 / 1-2			
KKB'ler-Nondihidropindinler	Verapamil-anında salımlı-uzun etkili	120-360 / 1 80-320 / 2 120-480 / 1-2	Diltiazem, uzun salım	180-420 / 1 120-540 / 1	
	KKB'ler-Dihidropindinler	Amlodipin	2,5-10 / 1	Nikardipin	60-120 / 2
		Felodipin	2,5-20 / 1	Nifedipin	30-60 / 1
Isradipin		2,5-10 / 2	Nisoldipin	10-40 / 1	
α1-blokerler	Doksazosin	1-16 / 1-2	Terazosin	1-20 / 1-2	
	Prazosin	2-20 / 2-3			
Santral α2-agonistleri ve diğer santral etkili ilaçlar	Klonidin-flaster	0,1-0,8 / 2 0,1-0,3 / haftada 1	Metildopa	250-1000 / 2	
	Rilmenidin	1-2 / 1	Rezerpin	0,05-0,25 / 1	
	Moksonidin	0,2-0,4 / 1	Guanfasin	0,5-2 / 1	
Direkt vazodilatörler	Hidralazin	25-100 / 2	Minoksidil	2,5-80 / 1-2	

Hastaların çoğu için uygulanabilecek genel yaklaşım, komorbiditelere bakılarak kardiyovasküler sistemi ve böbrekleri en iyi şekilde koruyacak tedavi rejiminin seçilmesidir. Diğer yandan, daha araştırılması gereken bir konuda renin profili yaparak primer hipertansiyonu olan hastaların ayrıldığı 2 büyük patofizyolojik

alt gruba göre tedavinin yönlendirilmesi yaklaşımıdır. Plazma renin aktivitesi (PRA) <0.65 olanlar hastalarda volüme bağlı hipertansiyon düşünülerek ilk tedavide bir diüretik, PRA >0.65 olanlarda ise renine bağlı hipertansiyon açısından renin anjiotensin sistemini bloke eden β -bloker, ACE inhibitörü veya ARB grubu ilaçlardan biri ile başlanmasına karar verilebilir. Hipertansiyonlu hastaların çoğunda kan basıncı hedefine ulaşmak için farklı gruplardan 2 ya da daha çok sayıda ilaç, diyabet veya kronik böbrek yetersizliği gibi sıkı kontrol gerektiren hastalarda 3-4 ilaç kullanılması gerekmektedir (56,57). JNC 7 kılavuzu, kan basıncı değeri hedefin 20/10 mmHg üzerinde (örn. evre 2 hipertansiyon) olduğunda tedaviye ayrı preparatlar ya da sabit dozda kombinasyon şeklinde uygulanan 2 ilaçla başlanmasını önermektedir. Tedavi, 2 ilaçla başlatılırken, özellikle diyabetikler, otonom sistem disfonksiyonu olanlar ve yaşlılar gibi ortostatik hipotansiyon riski taşıyan kişilerde dikkatli olunmalıdır. Çoklu ilaç tedavilerinin çoğunda da düşük doz diüretik bulunmalıdır.

Antihipertansif tedaviye başlandıktan sonra, kan basıncı hedefine ulaşılan kadar hastalar izlem ve ilaçların uyarlanması için aylık olarak kontrole gelmelidirler. Evre 2 hipertansiyon ya da eşzamanlı hastalık bulunan vakalarda daha sık takipler gerekecektir. Serum kreatinin ve potasyum düzeyleri yılda en az birkaç kez ölçülmelidir (58). Hedef kan basıncı değeri ulaşıldığı ve stabil korunduğu zaman, izleme kontrolleri 3-6 ayda bir yapılabilir. Kalp yetersizliği, diyabet gibi eşzamanlı veya ilişkili hastalıkların varlığı ve laboratuvar testlerine olan gereksinim de vizitlerin sıklığını belirler. Diğer kardiyovasküler risk faktörleri de hedef değerlere ulaşılan dek tedavi edilmeli, sigara içilmemesi kuvvetle tavsiye edilmelidir. Düşük dozda ASA tedavisi, kontrol edilmemiş hipertansiyonu olan hastalarda hemorajik inme riskini arttırdığından, sadece kan basıncı kontrol altına alındığında düşünülmelidir (59).

Sonlanım denemelerinin çoğunda antihipertansif tedavinin temelini tiazid tipi diüretikler oluşturmaktadır. Kalp Krizinin Önlenmesinde Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Denemesi (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack: ALLHAT) de dahil olmak üzere yeni çalışmalarda diüretiklerin kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesindeki üstünlüğünü koruduğu görülmektedir. Diüretikler, genelde iyi tolere edilmesine, kan basıncı

kontrolü sağlanmasında yardımcı olmasına, birden çok sayıda ilacın kullanıldığı tedavi düzenlemelerinde antihipertansif etkinliği artırmasına ve diğer antihipertansif ilaçlara göre daha ucuz olmasına karşın günümüzde yeterince kullanılmamaktadır (60).

Tedaviye düşük doz kombinasyonla başlama şeklindeki eğilim giderek artmaktadır. JNC 7 kılavuzu (4), HT tedavisinin bireyselleştirilmesi gerektiğini, hipertansif hastaların çoğunda başlangıç tedavisi olarak, tek başına ya da randomize kontrollü sonlanım denemelerinde yararlı olduğu gösterilmiş diğer sınıflardan (ACE inhibitörü, ARB, KKB, β -bloker) bir ilaçla kombinasyon şeklinde bir tiyazid diüretigi kullanılmasını önermektedir. İlaç seçiminde birlikte bulunan çeşitli durumlar dikkate alınmalıdır. Öte yandan eşlik eden hastalığa zararlı olabilecek ilaçların seçilmemesine özen göstermek gerekir. İlk tedavide seçim olarak bir antihipertansif sınıfın tercih edilmesini zorunlu kılan endikasyonların listesi tablo 2.6'da yer almaktadır. İlaç tolere edilemez veya kontrendikasyon mevcut ise onun yerine kardiyovasküler olayları azalttığı kanıtlanmış başka bir sınıftan ilaç kullanılmalıdır.

Tablo 2.6. Zorunlu Endikasyonlar

Zorunlu Endikasyonlar	ÖNERİLEN İLAÇLAR					
	Diüretik	β -bloker	ACE -I	ARB	KKB	Aldosteron Antagonistleri
Kalp yetersizliği	•	•	•	•		•
Mİ sonrası		•	•			•
Yüksek koroner hastalık riski	•	•	•		•	
Diyabet	•	•	•	•	•	
Kronik böbrek hastalığı			•	•		
Yineleyen inme önlenmesi	•		•			

Hipertansiyon tedavisinde eşlik eden duruma zararlı olabileceği düşünülen ilaç grupları tablo 2.7'de, eşlik eden duruma da yararlı olabileceği düşünülen ilaç grupları tablo 2.8'de özetlenmektedir (18,19)

Tablo 2.7. Eşlik Eden Duruma Zararlı Olabilecek İlaç Grupları

Durum	İlaç grubu
Depresyon	Beta blokerler, santral alfa agonistler
DM (Tip 1 ve 2)	Beta blokerler, yüksek doz diüretikler
Dislipidemi	Beta blokerler (İSA -), yüksek doz diüretikler
Gut	Diüretikler
Kalp yetersizliği	Beta blokerler (karvedilol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol dışında), kalsiyum antagonistleri (amlodipin, felodipin dışında)
Karaciğer hastalığı	Labetolol
Periferik damar hastalığı	Beta blokerler
Böbrek yetersizliği	K ⁺ tutucu diüretikler
Renovasküler hastalık	ACE inhibitörleri, angiotensin II reseptör antagonistleri
Dislipidemi	Diüretikler, beta blokerler
Ortostatik hipotansiyon	Alfa blokerler
Atletler ve fiziksel olarak aktif hastalar	Beta blokerler

Tablo 2.8. Eşlik Eden Duruma Göre İlaç Seçimi

Durum	İlaç grubu
Diyabetik nefropati	ACE inhibitörleri
Sol ventrikül disfonksiyon	ACE inhibitörleri
Yaşlı hastalar	Diüretikler, kalsiyum antagonistleri
Taşiaritmiler	Beta blokerler, kalsiyum antagonistleri (nondihidropiridin)
Angina	Beta blokerler, kalsiyum antagonistleri
Prostat hipertrofisi	Alfa blokerler
Proteinürlü DM (Tip1 ve 2)	ACE inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri
Tip 2 DM	ACE inhibitörleri, düşük doz diüretikler, beta blokerler
Glukoz intoleransı	Alfa blokerler
Dislipidemi	Alfa blokerler
Esansiyel tremor	Beta blokerler (kardiyoselektif olmayan)
Kalp yetmezliği	ACE inhibitörleri, diüretikler, angiotensin II antagonistleri, beta blokerler
Hipertiroidi	Beta blokerler
Migren	Beta blokerler (kardiyoselektif olmayan), kalsiyum antagonistleri (nondihidropiridin)
Myokard infarktüsü	Beta blokerler, verapamil, diltiazem
Osteoporoz	Tiyazid grubu diüretikler
Preoperatif HT	Beta blokerler
Böbrek yetersizliği	ACE inhibitörleri
Gebelik	Alfa metil dopa, beta blokerler, kalsiyum antagonistleri
Periferik damar hastalığı	Kalsiyum antagonistleri
ACE inhibitörlerine bağlı öksürük	Angiotensin II antagonistleri
Siklosporine bağlı HT	Kalsiyum antagonistleri

2.10. Antihipertansif İlaçlar

Diüretikler

Antihipertansif etki mekanizmaları hala tam olarak bilinmeyen bu ilaçların (61) uzun sürede vazodilatörler gibi davrandığı ya da sempatikolitik etki gösterdiği sanılmaktadır (62). Farmakolojik özelliklerine göre diüretikler günümüzde 4 grupta toplanmaktadır. (Tablo 2.9)

Tablo 2.9. Diüretik Ajanların Sınıflandırılması

Diüretiklerin Sınıflandırılması				
	Tiyazid ailesi	Loop diüretikleri	K ⁺ tutucu diüretikler	Aldosteron reseptör antagonistleri
İlaçlar	Bendroflumethiazide Benzthiazide Clopamide Chlorthalidone Chlorothiazide Cyclothiazide Hydrochlorothiazide Indapamide Mefruside Metolazone Xipamide	Frusomide Bumetanide Ethacrynic acid Torsemide Azosemide Muzolimine Piretanide Tripamide	Amiloride Triamterene	Spironolactone Eplerenone Canrenone Atecanrenone
Etki hızı	Orta	Hızlı	Yavaş	
Etki gücü	Orta	Güçlü	Zayıf	
Etki süresi	Uzun (ort 24 h)	Kısa (ort 6 h)	Orta (ort 12 h)	
Antihipertansif etki gücü	Güçlü	Zayıf	Zayıf	
Klinik özellikler	Oral uygulamada iyi tolere edilirler. Başlangıç antihipertansif tedavide kullanılırlar.	GFR çok düşük bile olsa etkisi iyidir, başlangıç antihipertansif tedavide kullanılmazlar.		
Yan etki riski	Yüksek (düşük dozlarda risk azalır)	Orta	Düşük	

1. Tiyazid grubu: Distal tubulus kıvrımlarının başlangıç bölgesinde “Na⁺, Cl transport” unu inhibe ederek Na⁺ geri emilimini bozarlar. Tiyazid ailesi yan etki profili en yüksek diüretiklerdir. Tiyazidler ile tedaviye küçük dozlarda başlanılmalıdır (örneğin, 12.5 mg/gün hidroklorotiyazid gibi).

2. Loop diüretikleri: Henle kulpunun kalın çıkan kolunda etkilidirler. Bu ilaçların artan dozları ilave bir diürez sağlar.

3. Potasyum tutucu diüretikler: Distal tubulusların son bölümü ve toplayıcı kanallarda doğrudan etki ile Na^+ ile K^+ alışverişini duraklatırlar. Na^+ atılımını artırır, K^+ reabsorpsiyonunu çoğaltırlar.

4. Aldosteron reseptör antagonistleri: Primer etki yerleri distal tubulusların son bölümü ve toplayıcı kanallar olup Na^+ atılımında artma, K^+ reabsorpsiyonunda fazlalaşma meydana getirirler.

Diüretik tedavisindeki en önemli konu, tedavi sırasında oluşabilecek sıvı elektrolit denge bozuklukları ve metabolik değişikliklerdir. Ekstrasellüler sıvı hacmindeki değişiklikler, iyon denge bozuklukları (hipopotasemi, hiperpotasemi, hiponatremi, hiperkalsemi, hipomagnezemi, hiperürisemi), metabolik alkalozis, lipid profiline olumsuz etki, glukoz intoleransı, impotans diüretik tedavisi sırasında ortaya çıkabilir. Ayrıca, kolesistit, pankreatit, kanda diskrazi, nekrotizan vaskülit, akut interstisyel nefrit, non kardiyojenik pulmoner ödem, allerjik cilt reaksiyonlar da diüretiklerin yan etkileri olarak sayılabilir.

Adrenerjik Sistem Antagonistleri

Bu grup ilaçlar, sempatik sinir sistemini etkileyerek, sempatikolitik etki yaratan ilaçlardır. Merkezi ve periferik etkililer olmak üzere 2 ana grupta toplanırlar.

1. Merkezi etkili sempatikolitikler:

Santral alfa 2 adrenerjik ya da imidazolin (I2) reseptör agonistleridir. Clonidine, guanfacine, guanabenz ve alfa-methyldopa santral alfa 2 adrenerjik agonist, rilmenidine ve moxonidine I2 reseptör agonistleridir. Bu ilaçları beyin sapında postsinaptik alfa 2 adreno reseptörleri ve I2 reseptörleri uyararak vazomotor merkezi deprese ederler. Ayrıca, periferik presinaptik alfa 2 adreno reseptörleri selektif olarak uyararak norepinefrin salınımını inhibe ederler. Sonuçta, sempatik tonusun ve buna paralel olarak periferik damar direncinin düşmesini sağlarlar. Bu grup ilaçların

en önemli özelliklerinden biri de, renal kan akımını bozmamasıdır. Diüretikler dışında diğer antihipertansif ilaçlarla etkileşebildiğinden ve yan etkilerinin fazlalığına bağlı (%30) olarak ilacı kullanamama nedeni ile klinik kullanımları oldukça kısıtlı kalmıştır. İmidazolin-2 (I2) agonistleri hariç, bu gruptaki ajanların belirgin sedatif etkileri ve rebound hipertansiyona neden olmaları bu kısıtlamada en önemli faktörler olmuştur.

2. Periferik etkili sempatikolitikler

I- Adrenerjik nöron blokerleri (postganglioner nöron inhibitörleri):

Guanedrel, guanethidin, rauwolfia alkaloidleri (rauwolfia serpentina, reserpina), debrisoquine ve betanidine gibi ilaçlar periferik sinir uçlarında katekolamin depolarını boşaltarak ya da katekolaminlerin buralardan salınmasını inhibe ederek etki gösterirler. Yarılanma zamanları 2-3 günden 1-2 haftaya kadar değişen sürelerde uzun olan bu ilaçlarını guanedrel dışında etkileri geç ve yavaş başlar. Bu sınıf antihipertansifler tüm diğer antihipertansiflere yanıt alınamayan şiddetli refrakter hipertansiyon dışında verilmemelidir. Sık olarak gelişen, ciddi ortostatik hipotansiyon nedeni ile hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilmezler. İlaç etkileşimleri çoktur. Periferik damar direncini düşürürken kalp atım sayısını ve debisini azaltırlar. Bunun yanı sıra plazma volümü ve plazma renin aktivitesini arttırlar. Böbrek kan akımı düşer. Tuz ve su retansiyonuna neden oldukları gibi aritmi ve konvülsiyon eşiğinde düşme, depresyon ve parkinson tablosunda ağırlaşmaya neden olurlar. Burun tıkanıklığı ve dolgunluk, sedasyon, depresyon, libido kaybı, peptik ülser, intestinal motiliteyi ve bilier koliği artırma ve su tutulması en önemli yan etkileridir.

II- Ganglion bloke ediciler: Hexamethonium, mecamylamine, pentolinium ve trimethaphan'dan oluşan bu ilaçlar sempatik ve parasempatik ganglionlarda nikotinik reseptörleri kompetitif bir mekanizma ile bloke ederek ganglioplejik etki meydana getirirler. Sempatik ve parasempatik sistem inhibe olur. Arteryel ve venöz dilatasyon, hipotansiyon, kalp dakika atım hacminde azalma, taşikardi, idrar retansiyonu, konstipasyon, sıvı retansiyonu, diyare, ejakülasyon ve görme bozuklukları oluşur. Şiddetli ortostatik hipotansiyon, AMİ, ileus gibi önemli yan

etkilerin görülmesi nedeni ile pratik hekimlikte kullanılmayan bu ilaçlar arasında günümüzde trimethaphan (arfonad, iv) acil hipertansiyon tedavisinde yer alır.

III- Adrenerjik reseptör antagonistleri: Adrenerjik sinir uçlarında reseptör düzeyinde blokaj etki gösterirler ve üç grupta toplanırlar.

a) Alfa adrenerjik reseptör antagonistleri: Damar düz kas hücre membranında yer alan post sinaptik alfa adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Selektivitelere göre iki grupta toplanırlar.

ı) Selektif alfa 1 adreseptör blokerler (prazosin, terazosin, doxazosin, urapidil); Bu ilaçlarla ilk doz hipotansiyonu ve ortostatik hipotansiyon görülebilir, bu özellikle ilaç alınımından 30-90 dakika sonra görülür. Teorik olarak, aşırı hipotansiyon yapabileceğinden, angiotensin II antagonistleri ile beraber kullanmamak uygun olur. Halsizlik, yorgunluk ve baş ağrısı sıkça görülür, stres ve üriner inkontinans olan bayan olgularda sorun çıkarabilir ve koroner kalp hastalığı olanlarda anginanın ortaya çıkışını tetikleyebilir. Plazma lipidleri üzerine olumlu etkileri vardır ve prostat hipertrofinde kullanılırlar.

u) Nonselektif adreseptör blokerler (fentolamin, fenoksibenzamin, tolazolin, dibenamin, ergot alkaloidleri); Hem alfa 1 hem alfa 2 adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Sonuçta damar düz kaslarında gevşeme, vasodilatasyon ve periferik dirençte düşme sağlarlar. Bu esnada, kalp hızını ve debisini arttırırlar. Plazma volümünde düşme meydana gelir, plazma renin aktivitesi ve böbrek kan akımı değişmez. Nonselektif alfa adreseptör blokerler alfa 2 reseptörünü de bloke ederler, taşikardi, hipertansif atak gibi sempatik aktiviteye ait semptomlara yol açabilirler. Bu grupta bulunan fentolamin, fenoksibenzamin ve tolazalin feokromasitoma tedavisinde kullanılırlar. Somnolans ve ağız kuruması (%40), tükürük ifrazının azalması, diş çürüklerine ve periodontal hastalıklara yol açar. Methyldopa, hepatit, coombs-pozitif hemolitik anemi, impotans yapar. Levodopa, bromocriptine, monoamino oxidase inhibitörleri ve merkezi etkili adele gevşeticilerle etkileşirler.

b) Alfa adrenerjik reseptör antagonistleri (beta blokerler): Periferik alfa adrenerjik reseptörleri, katekolaminler ile yarışmaya dayanan bir mekanizma ile kapatarak bloke ederler. Böylece arteriyel damar direncini düşürmek suretiyle antihipertansif etkilerini meydana getirirler. Ayrıca, miyokard üzerinde yaptıkları (-)

inotrop etki sonucu kalp kontraktilitesini azaltarak kalp hızını ve debisini azaltırlar. Sistol esnasında ventrikül içinde basınç gelişmesinin hızını (dP/dT) azaltır; mekanik sistolü uzatır. Renal renin salınımını inhibe ederler. Merkezi sinir sisteminden sempatik akışı azaltırlar. Bunların yanısıra vasküler dokuda prostaglandin düzeylerini yükseltirler. Barorefleks duyarlılığını arttıırırlar. Böbrek kan akımını ve prejunctional sempatik inhibisyon yaparak noradrenalin salınımını azaltırlar. İntrensek simpatomimetik aktivitesi pozitif (ISA +) β -blokerler, kalp hızını ve debisini değiştirmezler. Yaşlılarda, siyah ırkta, düşük reninli hipertansiyonlular ve düşük kalp atım hacimli yüksek periferik dirençli hipodinamik hastalarda etkileri oldukça zayıftır. Buna karşılık gençlerde, beyaz ırkta, yüksek ve normal reninli kişilerde, kalp atım hacmi yüksek, periferik direnci hiperdinamik hastalarda çok etkilidirler. Bronş ve bronşioollerin beta-2 reseptörleri bloke edilmek suretiyle, hava yollarında direnç artışı yapar. Zorlu ekspirasyon hacmi düşer, akut astım krizlerini tetiklerler. Uyku bozuklukları/ uykusuzluk, kabus görmeler, kişilik değişiklikleri/ depresyon, kendini iyi hissetmeme, oryantasyon bozukluğu, yağda eriyen β -blokerlerde daha sık rastlanılır. Yağ dokusunda lipolizi inhibe ederler. ISA (-) olanlar plazma trigliserid düzeylerini arttıırırlar. Pankreasta sempatik sinirlerin uyarılmasına bağlı olarak gelişen insülin salgılanmasını inhibe eder. Hipoglisemi ataklarını maskelerler.

Bu ajanlar, yalnız alfa 1 reseptörleri bloke edenler (kardiyoselektif beta blokerler) hem β 1 hem de alfa 2 reseptörleri bloke edenler (nonselektif beta blokerler) olarak 2 gruba ayrılır. (Tablo 2.10)

Tablo 2.10. Beta Adrenerjik Reseptör Antagonistleri

Beta adrenerjik reseptör antagonistleri		
	Kardiyoselektif β-blokerler	Nonselektif β-blokerler
İSA (-)	Atenolol Betaxolol Bisoprolol Esmalol Metoprolol	Nadolol Propranolol Sotalol Tertalolol Timolol
İSA (+)	Acebutolol Celiprolol	Alprenolol Oxprenolol Pindolol

c) **Alfa ve beta adrenerjik reseptör antagonistleri (mikst reseptör blokerleri):** Bu ajanlar kompetitif olarak hem selektif α_1 hem de nonselektif $\beta_1+\beta_2$ adrenoseptör blokajı yaparak vasodilatör etki gösteren bir β -bloker grubudur. (Tablo 2.11) β -blokerlere benzer yan etkileri vardır. Bronkospazm, atrioventriküler blok, bradikardi, halsizlik, baş ağrısı, yorgunluk, gastrointestinal semptomları özellikle ilk doz hipotansiyonu, postural hipotansiyon, ejakülasyon bozuklukları ve hepatotoksisite en önemli yan etkileridir.

Tablo 2.11. Alfa ve Beta Adrenerjik Reseptör Antagonistleri

$\alpha+\beta$ adrenerjik reseptör antagonistleri	
İSA (+)	Labetolol
İSA (-)	Bucindolol Carvedilol

Renin Angiotensin Aldosteron Sistemini (RAAS) Etkileyen İlaçlar

1. ACE İnhibitörleri

ACE inhibitörleri, kullanıma girdiği 1980'den beri hipertansiyon tedavisinde ana bir rol üstlenmişlerdir. Bu grup ajanlar, bir dekaeptid olan AT-I'in bir oktapeptid olan AT-II'ye dönüşünü katalize eden ACE'i inhibe ederek güçlü bir vazokonstriktör olan AT-II'nin oluşumunu engellemek suretiyle etki ederler. Böylece, vazokonstriksiyon önlenir ve vazodilatasyon sonucu periferik damar direnci düşer. AT-II'nin aldosteron salınımını uyarıcı etkisi önlenir, natriüretik etki meydana gelir, su ve tuz tutulması azalır. Etkinliklerinin yüksekliği, yan etki insidansının düşüklüğü ile kardiyoproteksiyon, vazoproteksiyon ve renoproteksiyon sağlamaları nedeniyle klinik kullanımda avantajlı bir konuma geçmişlerdir (14,63,64).

Renin-Anjiotensin Sistemi

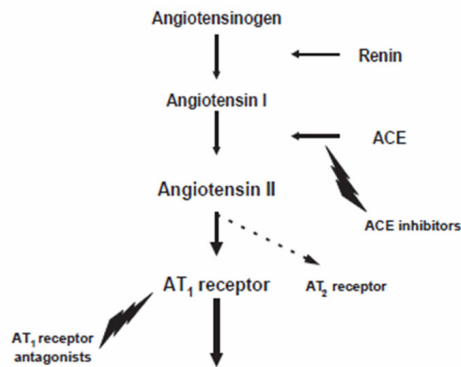
Renin-anjiotensin sistemi kan basıncı ve elektrolit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. Renin salgılanmasının iki önemli düzenleyicisi böbreğin kan basıncında ve kan hacminde azalmadır. Böbrek kan basıncında azalma jukstaglomerüler aparatta bulunan baroreseptörlerle hissedilir ve hemen renin salgılanır. Kanama veya kan hacminde azalma kalbe gelen venöz basınçta azalmaya bu da kalbin atrial duvarındaki reseptörlerin uyarılmasına yol açar. Bu uyarı kraniyal

sinirler ile medulla oblongatadaki vazomotor merkeze, adrenerjik sinirlerle jukstaglomerüler hücrelere ulaşarak renin salgılanır (14,65,66).

Renin, böbreğin afferent arteriollerinin özel bir bölgesi olan jukstaglomerüler hücrelerinden, azalan infüzyon basıncına cevap olarak salgılanan bir aspartil proteazdır. Renin, 386 amino asitten oluşmuş inaktif öncül bir protein olan proreninden, prorenin processing enziminin etkisiyle molekül ağırlığı 42000 olan 343 amino asitlik proteinden oluşur (67).

Kan basıncında azalma, tuz kaybı, yatar pozisyondan ayağa kalkma, β adrenerjik ajanlar, prostoglandinler renin salgısını uyarırken; kan basıncında artma, tuz artışı, postür değişiklikleri, β adrenerjik antagonistler, potasyum, AT-II, vasopressin renin salgısını inhibe eder.

Renin, majör kaynağı karaciğer olan anjiyotensinojeni, 10 numaralı aminoasit olan lösin ile 11 numaralı aminoasit olan valin arasındaki bağı ayırarak decapeptit C formu olan AT-I'i oluşturur. İnaktif AT-I, endotel hücrelerinde mevcut olan ACE tarafından, karboksil ucundan histidin-lösin dipeptidinin ayrılmasıyla aktif bir yapı olan AT-II'ye dönüştürür. AT-II, norepinefrinden 40 kat daha fazla vazokonstriksiyon meydana getirir. Vazokonstriksiyonu daha belirgin olarak arteriyollerde ve daha az derecede venlerde yapar. AT-II, sürranellerden aldosteron salınımına yol açarak renal proksimal tubulustan belirgin sodyum ve su reabsorbsiyonu yapar, potasyum atılımı artırır. Ayrıca, sempatik aktiviteyi artırır, sempatik sistemde gangliyonik stimülasyonu kolaylaştırır. Ve son olarak da antidiüretik hormon sekresyonunu ve dolayısıyla da vücuttaki serbest su miktarını artırır. AT-II bu etkilerini hücre membran reseptörü yoluyla fosfalipaz C aktivasyonu yaparak sağlar. İnsanlarda AT-II, AT-III'e çevrilir. AT-III, aldosteron oluşumunun güçlü bir uyarıcısıdır. AT-II düzeyi AT-III'den 4 kat fazladır. AT-II ve AT-III hızlı bir şekilde anjiyotensinaz ile inaktive edilir (67,68). (Şekil 2.2)



Şekil 2.2. Renin-Angiotensin Sistemi(68)

ACE aynı zamanda bradikinin yıkımında da etkili olan ana enzimdir. Bir çinko metalopeptidaz olan ACE'nin iki formu vardır: Endotel, epitelyum ve nöronal hücrelerde bulunan yüksek molekül ağırlıklı formu (170kDA), germinal hücrelerde bulunan düşük molekül ağırlıklı formu (90kDA). ACE; plazmada ve kan damarlarında, kalp, böbrek, beyin ve sürrenal bezler gibi dokularda bulunmaktadır. ACE'nin ancak %10'luk kısmı plazmada bulunurken %90'nı dokulardadır. ACE'nin akut etkilerinden plazma ACE aktivitesi, kronik etkilerinden ise doku ACE aktivitesi sorumludur. Doku ACE'i damarda; vazodilatasyon ve vazokontstrüksiyon, büyümenin uyarılması ve önlenmesi, pro ve antiinflamatuvar faktörler, trombotik ve fibrinolitik dengede ekilidir. ACE aktivitesinin en fazla bulunduğu doku akciğer olmakla birlikte diğer dokularda da önemli miktarda ACE aktivitesi mevcuttur. Kalpde en fazla sağ atriumda bulunmaktadır. Beyinde ise bazal ganglionlar, periventriküler alanlar, hipokampus, hipotalamik nörosekretuar çekirdekler ve serebellumda (özellikle de dentat gyrusda) daha fazla bulunmaktadır (67,69).

Kimyasal olarak farklı üç tane ACE inhibitörü sınıfı geliştirilmiştir. Bunlar ACE çinko iyonunun ligandı olan sülfidril, karboksil ya da fosforile göre sınıflandırılmaktadır. (Tablo 2.12) Değişik yapıda olmaları, dokulardaki dağılımlarını ve atılım yollarını etkiler. Bu değişiklikler, ortak özellikleri olan dolaşımdaki renin-anjiotensin mekanizmasını bloke ederek kan basıncını düşürme yeteneklerinin ötesinde, çeşitli organ işlevleri üzerindeki etkilerini değiştirebilmektedir. ACE inhibitörleri grup olarak enzime bağlanmaları, etki güçleri, etki süreleri, eliminasyon ve atılım yolları açısından farklılık göstermektedirler (70).

İlaç	Çinko Ligandı	Ön İlaç	Atılım yolu	Etki süresi (saat)	Doz aralığı (mg)
Benazapril	Karboksil	Evet	Böbrek	24	10-40
Kaptopril	Sülfidril	Hayır	Böbrek	6-12	25-150
Silazapril	Karboksil	Evet	Böbrek	24+	2,5-5,0
Enalapril	Karboksil	Hayır	Böbrek	18-24	5-40
Fosinopril	Fosforil	Evet	Böbrek-Kc	24	10-40
Lisinopril	Karboksil	Hayır	Böbrek	24	5-40
Perindopril	Karboksil	Evet	Böbrek	24	1-16
Kinapril	Karboksil	Evet	Böbrek	24	5-80
Ramipril	Karboksil	Evet	Böbrek	24	1,25-20
Spirapril	Karboksil	Evet	Böbrek	24	12,5-50
Trandolapril	Karboksil	Evet	Böbrek	24+	1-4
Zofenopril	Sülfidril	Evet	Böbrek	24	15-60

Tablo 2.12. ACE İnhibitörleri

Tedaviye ilk giren ACE inhibitörü kaptopril'dir. Bu ilacın sulfidril grubu içermesine bağlı özel yan tesirleri bulunduğundan ondan kısa bir süre sonra sulfidril grubu içermeyen enalapril uygulamaya girmiştir. Bu grup ilaçlar başlangıçta sadece renovasküler hipertansiyonun tedavisinde ve esansiyel hipertansiyonun üçüncü basamak tedavisinde kullanılmışlardır. Sonra güvenliliklerinin ve geleneksel antihipertansif ilaçlara göre üstünlüklerinin belirlenmesi sonucu esansiyel hipertansiyonun birinci basamak tedavisinde monoterapi şeklinde kullanılmalarına başlanılmıştır. Enalapril ve lisinopril hariç diğerleri ön ilaçlardır, ağız yolundan verilip barsaktan absorbe edildikten sonra karaciğerden geçerken aktif şekillerine (örneğin enalaprilat, silazaprilat gibi) dönüşürler. Lipidde daha iyi çözünebilen ön ilaçlar daha hızlı ve tam emilirler. Aktif ilaç olan kaptopril, 30-60 dk da kanda pik düzeyine ulaşırken enalaprilin aktif metaboliti olan enalaprilat yaklaşık 4 saatte pik düzeyine ulaşır. Biyoyararlanımları farklı da olsa genel etkinin kaynağı olan ACE'ye bağlanma benzer olduğundan klinik etkilerde pek fazla değişiklik görülmez. ACE inhibitörleri, değişik derecelerde metabolize olduktan sonra esas olarak böbrekten atılırlar. Bu yüzden yaşlılarda, böbrek fonksiyonun bozulduğu durumlarda ve serum kreatinin düzeylerinin yükseldiği durumlarda dozlarının azaltılması gerekir. Fosinoprilin ise dengeli bir atılma yolu vardır, böbrek işlevleri azaldıkça daha fazla karaciğerden atılmaya başlar. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz değişikliğine gerek yoktur (14,70).

Etki Mekanizmaları

Kronik hipotansif etkisinin sadece plazma ACE'nin değil aynı zamanda doku ACE'sinin de inhibisyonu sorumlu olması olasıdır. Ancak doku renin-anjiyotensin sisteminin fizyopatolojik rolü ve ACE inhibitörlerinin buna etkisi kesin olarak henüz bilinmemektedir. Ayrıca AT-II'nin oluşumunda renin anjiyotensin dışı etkiler veya AT-I üzerinden ACE dışı enzimlerle oluşan klasik olmayan rol oynayabilir.

ACE, güçlü bir vazodilatatör olan bradikininin yıkımından da sorumludur. Bradikinin, direkt vazodilatatör etkisi yanında endotel hücrelerinden iki güçlü vazodilatatör olan EDRF ve prostaglandinlerin salınımına da neden olur. ACE

inhibitörlerinin antihipertansif etkisinden bradikinin yıkımının inhibe olmasının ne kadar sorumlu olduğu bilinmemektedir (14,67,70).

Ayrıca ACE sempatik aktiviteyi azaltır, endojen endotelin salgısını baskılar, endotel fonksiyonlarında düzelmeye yol açar ve aldosteron düzeylerini azaltarak su ve tuz retansiyonuna engel olurlar. Bütün bu farklı etkilerin sonucunda kan basıncı düşer ve aynı zamanda reaktif sodyum retansiyonu da önlenmiş olur. Antihipertansif etkinin özellikleri, hastada kan basıncının sürdürülmesi, RAS'a ne kadar büyük ölçüde bağımlı ise, ACE inhibitörü ilaçların tedavinin başlangıcında yaptığı basınç düşmesi o kadar belirgin olur. Bu nedenle hastanın başlangıçtaki plazma renin değeri ile ACE inhibitörlerinin akut verilişlerinde oluşan hipotansif etkileri doğru orantılıdır fakat bu ilişki uzun süre verildiklerinde geçerli değildir. Gerçekte bütün hipertansiyon şekillerinde kan basıncını düşürürler, yüksek reninli esansiyel hipertansiyonda ve renovasküler hipertansiyonda düşme daha fazla belirgin olur. Hastanın sodyum dengesi ve dolaşan kan hacminin durumu da yanıtın büyüklüğünde rol oynar. ACE inhibitörlerine başlangıçta yeterli yanıt vermeyen hastalarda düşük sodyum diyeti uygulanırsa veya tedaviye diüretik ilaç eklenirse, kan basıncını düşürücü etkinlik artar. ACE kan basıncını düşürürken yaşamsal organlar kalp, beyin ve böbrekleri koruma eğilimindedirler. Örneğin serebral kan akımının otoregülasyonunun alt sınırını daha düşük kan basıncı düzeyine kaydırarak koruyucu rol oynarlar (14,64,67,70).

ACE İnhibitörlerinin Antihipertansif, Kardiyoprotektif ve Vasküloprotektif Etki Mekanizmaları

Antihipertansif etkileri; AT-II sentezi azaltırlar, bradikinin, prostasiklin, NO üretimi artırır, endotelin sentezi azaltırlar, parasempatik tonusu yükseltirler, santral ve periferik sempatik tonus azaltırlar, natriurezi/ diürezi artırır.

Kardiyoprotektif etkiler; Preload ve afterloadu azaltırlar, sol ventrikül kütlelerini azaltırlar, sempatik stimülasyonu azaltırlar, reperfüzyon hasarı düşürürler, miyokardiyal oksijen sunumu/ gereksinimi arasındaki dengeyi düzenlerler.

Metabolik etkiler; Lipid nötraldırlar, glukoz metabolizmasına olumlu etkilidir.

Vasküloprotektif etkiler; Direkt antiaterojeniktirler, endojen fibrinolizi artırır, antitrombosit, antioksidan, antiinflamatuvar etkileri vardır, damar düz kas hücresi

proliferasyonu ve migrasyonu azaltırlar, mononükleer hücreler için antimigratuar etkilidirler, matriks oluşumu artırırklar, endotel fonksiyonunu düzeltirler, plak rüptürünü engeller, arteriyel kompliyans ve tonusu düzenlerler (71).

Klinik Kullanımları

İlk kez piyasaya çıktığında kaptoprilin tek endikasyonu diğer ilaçlara yanıt olmayan ağır hipertansif hastalardı. Ancak günümüzde ACE inhibitörleri hipertansiyonda ilk basamak ajanlar arasına girmişler, hatta en sık kullanılan ilaç grubu haline gelmişlerdir. Bu sık kullanımın nedeni diğer antihipertansiflerle eşit etkinliğe sahip olup ve birçok antihipertansif gruba göre daha az yan etki görülmesidir (18,70). İlk basamak antihipertansif ilaç olarak ACE inhibitörleri kullanımını destekleyen durumlar tablo 2.13’de gösterilmiştir.

Tablo 2.13. İlk Basamakda ACE İnhibitörleri

1- Düşük tuz diyeti ile yüksek reninli veya düşük reninli hipertansiyon
2- Optimal hayat kalitesi devamı gerek olduğu zaman; egzersiz kapasitesi, entelektüel aktivite, seksüel fonksiyon
3- Normal metabolik durum devamı için ; insülin direncinden kaçınmak, düzgün diyabetik kontrol, lipid nötralitesi
4- Büyük damar hastalığının varlığı; aort kompliyansının kaybı, periferik damar hastalığı
5- Sol ventrikül hipertrofinin (SVH) varlığı
6- Diyabetik nefropati (hipertansiyonla birlikte veya değil), mikroalbuminüri, proteinüri, insülin gerektiren diyabet
7- Konjestif kalp yetmezliğinin varlığı
8- Post infarktüs sol ventriküler disfonksiyon

Hipertansiyonla beraber SVH, sol ventrikül disfonksiyonu, mikroalbuminüri ile giden DM, periferik vasküler hastalık veya reynaud fenomeni, KOAH, depresyon veya diyalize rezistan renal hipertansiyon olması antihipertansif ilaçlar içinde ACE inhibitörleri kullanımı ilk sırayı almaktadır. ACE inhibitörlerinin sistolik disfonksiyonlu kalp yetmezlikli hastalarda yararlı etkiler sağladığı gösterilmiştir. MI

sonrasında, özellikle sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda, kalp yetmezliği ve mortaliteyi önlemek için de yararlı olabilirler, Diabette Uygun Kan Basıncı Kontrolü çalışması, tip II DM komplikasyonlarının önlenmesi ve ilerlemelerinin yavaşlatılması hususunda ilk basamak antihipertansif ilaç olarak uzun etkili bir kalsiyum kanal blokeri (nisoldipin) ile bir ACE inhibitörünü (enalapril) karşılaştırmıştır. 470 hipertansif hasta arasında fatal ve nonfatal myokard infarktüsü insidansı nisoldipin ile tedavi edilen grupta (n=25) enalapril ile tedavi edilenlerdekinden (n=5) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Daha önceki çalışmalardan sağlanan verilerin karşılaştırılması, gözlenen farklılığın kalsiyum kanal blokerlerinin zararlı bir etkisinden çok, ACE inhibitörünün yararlı bir etkisinin sonucu olabileceğini düşündürmektedir. SVH hipertansiyonun iyi bilinen bir komplikasyonudur ve kardiyovasküler hastalık için güçlü bir bağımsız risk faktörüdür. Meta analizler ACE inhibitörlerinin sol ventrikül kitlesini azaltmada diğer ilk basamak antihipertansiflerden daha etkili olabileceğini telkin etmektedirler (64,70).

ACE inhibitörlerinin, non-diyabetik böbrek hastalığı kadar diyabetik nefropatinin ilerlemesini yavaşlatmada da yararlı bir etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. ACE inhibitörleri, diyabetik nefropati ve ona bağlı proteinürinin tedavisinde hasta ister normotansif ister hipertansif olsun yararlıdır. ACE inhibitörleri, antihipertansif etkilerinden bağımsız olarak böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmada yararlı bir etkiye sahip gözükümler. Bu etki efferent arterioller tonusta azalma yoluyla glomerüler kapiller hipertansiyondaki düşmeye veya angiotensin II'nin mezangial hipertrofi ve glomerüloskleroz üzerindeki zararlı etkilerinin hafifletilmesine bağlı olabilir. Bu yüzden, böbrek yetmezlikli hipertansif hastalar, kontrendike olmadıkça bir ACE inhibitörü almalıdırlar (64,72,73).

HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) çalışmasında koroner arter hastalığı inme ve periferik arter öyküsü bulunan 55 yaş üstündeki 3500'den fazla diyabetli hastada 4.5 yıl uygulanan ramiprilin myokard infarktüsü riskini ortalama %22, inme riskini %33, kardiyovasküler hastalıktan ölümü %37 ve belirgin nefropati riskini %24 oranında azalttığı bulunmuştur. Bu olayları önleme bakımından yararı kan basıncını düşürmesinden beklenene göre daha fazla olmuştur. Benzeri çalışmalar incelenen ACE inhibitörlerinin, özellikle diyabetli hastalarda, damar-koruyucu ve böbrek koruyucu etkinliği olduğunu kanıtlamıştır (72-75).

Deney hayvanlarında ACE inhibitörleri ile yapılan deneyler hiperkolesterolemiye bağlı endotel disfonksiyonunu ve damar çeperinde aterosklerotik değişmelere yol açan hiperplastik reaksiyonu yavaşlattıklarını göstermiştir (76).

ACE inhibitörleri kan basıncını kontrol etmede tek başına yeterli olamayabilir ve çoğu olguda, ideal kan basıncı kontrolünü sağlamak ve böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için, diüretik gibi başka ajanlar eklenmelidir. Belirgin böbrek yetmezlikli (kreatinin 3 mg/dL'den yüksek) veya hiporeninemik hipoaldosteronizmin altta yattığı diabetli hastalarda, aldosteron yapımının inhibisyonuna bağlı yaşamı tehdit edici hiperkalemi riskinden dolayı ACE inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır. ACE inhibitörleri ile tedavi edilen övolemik hastalarda kreatininde bazal düzeye göre 1 mg/dL'den daha fazla bir yükselme, bilateral renal arter stenozu ile iskemik nefropati varlığından kuşku uyandırmalıdır. Bu durumda, ACE inhibitörleri veya ARB'ler kesilmelidir, çünkü renal perfüzyonu belirgin olarak azaltabilirler ve bilateral renal arter stenozlu veya soliter böbreği tutan renal arter stenozlu hastalarda renal hasarı artırabilirler (14,55,64,72,73,77).

Tablo 2.14. ACE İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları

ACE İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları	
Kesin	Rölatif
Bilateral renal arter darlığı	Kronik öksürük
Soliter böbrekte renal arter darlığı	Hiperpotasemi
Gebelik	Hipotansiyon
Aort darlığı veya ciddi obstrüktif kardiyomiyopati	

Yan Etkileri

ACE inhibitörlerinin sınıf olarak yan etkileri azdır. Kontrollü klinik çalışmaların çoğunda yan etki insidansı %10'un altındadır ve bildirilen tüm antihipertansif ajanlardan daha düşük oranda yan etkiye sahiptirler (14,78).

Öksürük; ACE inhibitörü tedavisinin en önemli yan etkisidir. Özellikle kadınlarda ve yaşlı hastalarda daha çok görülen, aşırı rahatsız edici kuru ve non-

produktif öksürüktür. Çeşitli çalışmalarda %1 ila %14 arasında değişen öksürük insidansı bildirilmektedir. Genellikle tedavinin erken dönemlerinde (günler veya en sık birkaç hafta içinde) ortaya çıkmakta ve kümülatif olabilmektedir. İlacın kesilmesi ile en geç birkaç haftada kaybolur. Bu yan etkinin ACE inhibitörlerinin bradikinin metabolizması üzerine olan etkilerinden kaynaklanması olasıdır (78).

Anjiyoödem; bradikinin metabolizmasına bağlı gelişen bir diğer sınıf yan etkisidir. Çok nadir görülür, ancak hayatı tehdit edici olabilir. Anjiyoödem genellikle ilk birkaç dozda veya birkaç ay içerisinde ortaya çıkar. Uzun etkili ACE inhibitörleri ile daha sık bildirilmiştir. Lokalize fasiyal şişlikler, unilateral fasiyal ödem veya hafif bir periorbital ödemle başlayabilir ve kord vokal ödemine kadar ilerleyebilir. Hasta mutlaka hospitalize edilmeli ve tedavi başlanmalıdır.

İlk doz hipotansiyonu; ciddi volüm veya tuz kaybı olan hastalarda ve yüksek plazma renin düzeyi (genellikle aşırı diüretik tedaviye bağlı) varlığında ACE inhibitörünün ilk dozu ile ciddi ve derin bir hipotansiyon ortaya çıkmaktadır. Özellikle ciddi renal arter darlığı olan veya ciddi kalp yetmezliği nedeniyle yüksek doz diüretik kullanan hastalarda hipotansiyon riski fazladır. Test dozu ile ilaca başlanması bu yan etkiyi azaltacaktır. Benzer olarak sabit kardiyak debisi olan olgularda (ciddi aort darlığı veya mitral darlık) ACE inhibitörlerinin oluşturduğu periferik rezistanstaki düşüş kompanze edilemeyecek, kan basıncında derin bir düşme görülecektir. Bu hastalarda ACE inhibitörü kullanımı önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliğinin geçici kötüleşmesi; ACE tedavisi sırasında görülebilen bir diğer yan etki de böbrek fonksiyonlarındaki geçici bozulmadır. Bilateral renal arter darlığı ve ciddi kalp yetmezliği olan olgularda en sık olarak görülmektedir. Özellikle renal fonksiyonlarında hafif bozukluk olan, non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanan yaşlı hastalara ACE inhibitörü başlandığında sıklıkla hiperkalemi daha nadiren de böbrek yetmezliğinin belirginleştiği görülmektedir. Bu hastalarda ilaç dozu düşük tutulmalıdır. Böbrek yetmezliği, ACE inhibitörlerinin kullanımı için kontrendikasyon değildir; JNC VII (4) raporunda böbrek yetmezliği olan hipertansif hastalarda başka bir kontrendikasyon yoksa hipertansiyonu kontrol altına almak ve böbrek yetmezliğinin progresyonunu yavaşlatmak için mutlaka ACE inhibitörü başlanması önerilmekte ve serum kreatinin 3mg/dL olursa veya daha yükselirse ilacın dozu azaltılıp veya kesilmesinin gündeme geleceği belirtilmektedir.

Hiperkalemi; ACE inhibitörleri, aldosteron açığa çıkışını inhibe ederek plazma potasyumunu artırırlar. Bu yüzden potasyum tutucu diüretiklerle kombinasyonları sakıncalıdır.

ACE'lerin yüksek doz yan etkileri; tat duyusu kaybı, makülopapüler döküntü, anaflaktoid reaksiyon, nötropeni-agranülositoz, halsizlik, baş dönmesi, bulantı, diyare, impotans, libido kaybı, miyalji, kas krampları, saç dökülmesi, sarılık, akut pankreatit, antinükleer antikor gelişimi ve plazma lityum düzeyini arttırmasıdır. ACE inhibitörlerinin gebelikte kullanımı ile abortus ve malformasyonlarla karşılaşmıştır. Bu yüzden gebelerde, kontrasepsiyon uygulamayan doğurgan çağ kadınlarda kullanımı kontrendikedir (79).

2. Angiotensin II (AT-II) Reseptör Antagonistleri (ARB/ Sartanlar)

AT-II, hipertansif ve diğer olumsuz etkilerinin çoğunu AT1 reseptörleri aracılığıyla gösterirler. ARB'ler, AT1 reseptörlerini selektif olarak bloke eden güçlü ve uzun etkili nonpeptid ajanlardır. Losartan, valsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan'dan oluşan bu ilaçlar etkilerini, ekstremsel AT-II dışında, intrinsik AT-II'nin de etkilerini bloke ederek gösterirler. Sempatikolitik ve antiproliferatif etkileri de vardır. Aldosteron üzerine dolaylı etkileri nedeni natriüresis sağlarlar. Bu ajanlardan losartan'ın ürikozürik etkisi de vardır.

ARB'ler ile yapılmış klinik denemeler halen, ACE'lerle yapılmış olanlar kadar fazla ve çeşitli değilse de gerek ACE'ler ve gerekse ARB'ler, renin-angiotensin etkinliğini inhibe ederek glukoz toleransı ve dokuların insüline duyarlılığını artırırlar. Bu ilaçlarını 3-6 yıl kullanan hastalarda tip 2 DM gelişmesini, tiyazid diüretiklere, β -blokörlere ve KKB'ne kıyasla %14 ile 34 arasında değişen oranlarda azalttıkları, kaptopril, ramipril, lisinopril, kandesartan, losartan ve valsartan kullanılarak yapılan büyük boyutlu 6 denemede (sırasıyla CAPP, HOPE, ALLHAT, SCOPE, LIFE ve VALUE denemeleri) tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (51,52,54,72-74,77). Sonuçları 2005'de yayımlanan ASCOT-BPLA çalışmasında da benzer sonuçlar alınmıştır (80).

Tansiyonun tüm olumsuz etkilerine başlıca AT-II aracılık eder. AT-II dolaşımında endotel ACE aracılığı ile sentezlenir. Oluşan AT-II endotel üzerinde bulunan AT1 ve AT2 adlı verilen reseptörlerine bağlanarak etki eder. AT1 reseptörü

AT-II'nin olumsuz etkilerine (proliferasyon, vazokonstriksiyon, inflamasyon) aracılık ederken AT2 reseptörü potansiyel olarak protektiftir (proliferasyonun inhibisyonu, vasodilatasyon, apoptoz). Primer hipertansiyonlu 9193 hastada gerçekleşen ortalama 4.8 yıl izlem yapılan LIFE çalışmasının sonuçlarında kan basıncını eşit oranda düşüren AT1 reseptör blokeri losartan'ın, atenolola kıyasla inme riskini daha fazla oranda (%25 ve %13) azalttığı saptanmıştır (51).

Semptomatik ve metabolik yan etkileri (öksürük dışında) ACE inhibitörlerine benzer. Aldosteron metabolizmasını etkilediklerinden, hiperpotasemi yapabilirler. Tek taraflı renal arter stenozunda ve gebelerde kullanılmamalıdır. Öksürük yok denecek kadar azdır, bazı olgu sunumlarında, angionörotik ödem bildirilmiştir. Alfa blokerlerle beraber kullanımlarında dikkat edilmelidirler.

Damar Düz Kasına Etkili İlaçlar

1. Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB)

Bu ilaçlar, damar düz kası ve miyokard hücre membranında adrenerjik (α_1 , β_1) ve AT-II tip 1 reseptörlerin uyarılması ile çalışan, voltaja bağımlı L-tipi yavaş kalsiyum kanallarını inhibe ederler. Damar düz kası ve miyokard hücresine Ca^{2+} girişini azaltır ve böylece sitosolik Ca^{2+} düzeyini düşürerek eksitasyon kontraksiyon ikili ilişkisini bozarlar, sonuçta vasodilatasyon meydana gelir. KKB'nin düz kas hücresindeki etkisi, venöz yatağa göre arteriyel duvarda çok daha fazladır. Meydana gelen arteriyel dilatasyon sonucu periferik direncin azalması, KKB'nin başlıca antihipertansif etki mekanizmalarıdır. Bu ilaçlardan fenilalkilamin ve benzodiyazepin grubunda olanlar kalp hızını ve ritmini etkileyebilirler. Dihidropiridin grubunda olanlar ise kalp debisini arttırabilirler (81).

İlaçların kısa veya uzun etkili, dihidropiridin veya non-dihidropiridin oluşundan kaynaklanan farklı yan etkileri vardır. Vazodilatasyon, negatif inotropik etki, ileti bozuklukları, gastrointestinal etkiler, metabolik etkiler ve ilaçlarla olan etkileşimleri global yan etki profilini meydana getirir. Vazodilatasyon ve onun sonucuna bağlı klinik bulguları olguların yaklaşık %10-20'sinde hakimdir. Baş ağrısı, yüzde kızarıklık, baş dönmesi, sıcaklık basması, göz ağrısı, kulak çınlaması, bazen bulantı kusma, özellikle verapamil kullananlarda konstipasyon, ileti bozuklukları, bradikardi, ayak bileği ödemi, hipotansiyon, sedasyon, diş eti

hipertrofisi, bazı cilt döküntüleri ve özellikle antihistaminikler ve adele gevşeticilerle olan ilaç etkileşimleri bu grup ilaçların yan etkilerinin genel klinik bulgularıdır. Kısa etkili kalsiyum antagonistlerine bağlı yan etki profili sakıncaları göz önünde bulundurularak uzun etkililer tercih edilmelidir.

2. Potasyum Kanal Açıcılar

Damar düz kas hücre membranında K^+ kanallarını açarak hücre içine K^+ girişini arttıran, sonuçta hiperpolarizasyon yapan ajanlardır. Aynı zamanda hücreden Ca^{+2} çıkışı da arttırırlar. Meydana gelen vazodilatasyon periferik direncin düşmesine neden olur. Bu ilaçlar arasında pinacidil, nicorandil, diazoxide, minoxidil sülfat ve cromakalin bulunur. Bu grup ajanlar daha çok diğer ilaçlar ile yanıt alınmayan refrakter ya da habis hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Diazoxid'in acil hipertansiyon tedavisinde yeri vardır. Refleks taşikardi, su ve tuz tutucu etkileri tedavide sorunlar yaratabilmektedir.

3. Doğrudan Damar Düz Kas Gevşeticileri

Sodyum nitroprussid, hidralazine ve dihidralazine'den oluşan bu grup ilaçlar, antihipertansif etkilerini doğrudan arteriyoler düz kas gevşemesi yaparak periferik damar direncini düşürmek suretiyle gösterirler. Arteriyoler düz kasları gevşetme mekanizması kesin olarak bilinmeyen bu ajanların endotelden nitrik oksit salgılanmasını arttırarak ya da K^+ kanallarını açarak hiperpolarizasyon meydana getirmek suretiyle etki gösterdiği sanılmaktadır. Bu ilaçlar aynı zamanda baroreseptörleri uyararak kalp hızını ve debisini arttırırlar, katekolamin salınımına yol açarlar. Plazma volümü, plazma renin aktivitesi ve böbrek kan akımını arttırırlar. Su ve tuz retansiyonuna neden olurlar. Bu nedenle β -blokerler ya da santral α -agonistler ve diüretikler ile kombinasyon tedavisi biçiminde kullanılabilirler. Diğer antihipertansiflere dirençli (refrakter) hipertansiyonda, habis ve acil hipertansiyonda intravenöz olarak kullanılmaktadır.

Minoxidil, ST segmenti değişiklikleri, hipertrikozis, pulmoner basınçta artma yapar. Hidralazin, prekapiller damarlarda dilatasyon yapar, β -blokerlerle olan kombinasyonları KAH'ları için tehlikeli olabilir. Lupus benzeri tablo, ilaç ateşi, cilt

döküntüleri, gastrointestinal irritasyon ve pridoksin eksikliğine bağlı nöropati en önemli yan etkileridir.

Yeni Geliştirilen ve Geliştirilmekte Olan İlaçlar

Neutral endopeptidase (NEP) inhibitörleri (sinorphan, thiorphan, omapatrilat), endotelin I reseptör antagonistleri (bosentan, phosphoramidon), renin inhibitörleri (pepstatin, norstatin, difluorostatin, cylostatin), serotonin antagonistleri, vasopressin antagonistleri, adrenomedullin ve adenosin henüz klinik tedaviye yeni girmiş/ geliştirilmekte olan antihipertansif ajanlar olarak sayılabilir.

2.11. Kan Basıncı Takibine Göre Yönlendirme

Hipertansiyon tedavisinde kan basıncının takibi bir çok bakımdan önem taşır. Tedavinin temel amacı olan morbiditenin ve mortalitenin azaltılması için kan basıncının kontrol altına alınıp alınmadığının yakından izlenmesi gerekir.

Yüksek normal kan basıncı olan ya da hafif (evre 1) hipertansiyon grubunda yer alan hastalarda (hedef organ hasarı, kalp-damar hastalığı ya da DM söz konusu değilse) yaşam tarzı düzenlemesinin ardından ilaç tedavisine başlayıp başlamama kararı kan basıncı değerlerine göre verilmektedir (82). Tedaviye alınan yanıtın değerlendirilmesinde de kan basıncının takibi önem taşımaktadır. İlaç tedavisi sırasında şu olasılıklarla karşılaşılabilir:

1. Hedeflenen kan basıncına ulaşma

Antihipertansif tedaviyle hedeflenen kan basıncına ulaşıldıysa risk belirlemesine göre yüksek ya da çok yüksek riskli hastaların 3 ayda bir, orta ya da düşük riskli hastaların 6 ayda bir kontrolü planlanır. Kontroller sırasında kan basıncı ölçümlerinin yanısıra risk faktörlerinin yeniden gözden geçirilmesi ve yaşam tarzı düzenlemesinin zorlanması gerekir. Hedeflenen kan basıncına ulaşan hastalara, ilaçlarına doz azaltmadan ve kesintisiz devam etmeleri söylenmelidir. Ancak bir yıl süreyle en az dört kontrolde etkin kan basıncı düşüşü sağlanan hastalarda ilaç dozu aşamalı olarak (yavaş ve küçük dozlarda) azaltılabilir. İlaç dozu azaltılırken hastalar sıkça izlenmelidir.

2. Hedeflenen kan basıncına ulaşamama

Hedeflenen kan basıncına ulaşıp ulaşılamadığı konusundaki kararı genellikle üçüncü ayda vermek gerekir (yüksek ya da çok yüksek riskli hastalarda bu süre daha kısa tutulmalıdır). Kan basıncında etkin düşüşün sağlanamama nedenini kullanılan ilaca bağlamadan önce hastanın antihipertansif tedaviye uyumunu değerlendirmek gerekir. Hasta uyumuyla ilgili bir sorun varsa önce bunun düzeltilmesi yoluna gidilmelidir. Hedeflenen kan basıncına ulaşamamanın nedeni hasta uyumsuzluğundan kaynaklanmıyorsa ilaç tedavisinin yetersiz olduğu düşünülür. Bu durumda tedaviye kısmi yanıt alınıyorsa ve seçilen ilaç iyi tolere ediliyorsa doz arttırımı ya da farklı sınıftan bir ilacın eklenmesi, tedaviye yanıt alınamıyorsa kullanılan ilacın farklı sınıftan bir ilaçla değiştirilmesi uygun olur. Bu arada yaşam tarzı düzenlemesini de zorlamak gerekir (18,19,20).

Tedaviye dirençli hipertansiyon, diüretik içeren üçlü antihipertansif tedaviye karşın kan basıncının 140 / 90 mmHg'nın altına inmemesi (yaşlı hastalar için sistolik kan basıncının 160 mmHg'nın altına inmemesi) durumudur.

3. Kan basıncının hedeflenen düzeyin altına düşmesi

Hipertansiyon tedavisi sırasında diyastolik kan basıncının çok fazla düşürülmesinin koroner perfüzyonu bozacağı görüşüne dayanan J-eğrisi hipotezi özellikle hipertansiyona eşlik eden KAH'nın varlığında ve nabız basıncının 60 mmHg'nın üstünde olduğu durumlarda önem taşır. Öte yandan çalışma verileri daha fazla kan basıncı düşüşüyle serebrovasküler ve renal komplikasyonlara rastlanma olasılığının da düşeceğine işaret etmektedir. Klinik çalışmaların hemen hepsinde tüm yaş gruplarında sistolik kan basıncının 140 mmHg'nın, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşürülmesi öngörülmektedir. Diyastolik kan basıncının hangi düzeye düşürülmesinin (<80 mmHg, <85 mmHg ya da <90 mmHg) hedeflenmesi gerektiğini araştıran Hypertension Optimal Treatment (HOT) çalışmasının sonuçları daha düşük kan basıncı hedeflendiğinde kardiyovasküler olayların görülme sıklığında belirgin bir azalmanın olmadığına ancak koroner kalp hastalığı görülme sıklığının azaldığına işaret etmektedir.

2.12. Kardiyovasküler Riske Göre Yönlendirme

Hipertansiyon tedavisinin temel amacı morbiditeyi ve mortaliteyi azaltmaktır. Tablo 2.15 ve 2.16'da 2007 ESH-ESC (European Society of Hypertension-European Society of Cardiology) tedavi klavuzuna göre kardiyovasküler risk sınıflaması ve kardiyovasküler risk sınıflamasına göre antihipertansif tedaviye başlama yöntemleri görülmektedir (35). Hipertansiyonda kardiyovasküler risk belirlemede, kan basıncı değerleriyle birlikte diğer risk faktörlerinin ve hedef organ hasarının/ klinik kardiyovasküler hastalığın ele alınması prognoz tahmini yönünden önem taşır (19).

Tablo 2.15. Kardiyovasküler Riskin Sınıflaması

Dijer risk faktörleri, organ hasarı veya hastalık	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	Evre 1 HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	Evre 2 HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	Evre 3 HT SKB >180 veya DKB >110
Başka risk faktörü yok	Ortalama risk	Ortalama risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk
1-2 risk faktörü	Düşük ek risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Orta derecede ek risk	Çok yüksek ek risk
>3 risk faktörü, MS, organ hasarı veya diyabet	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk
Kardiyovasküler veya renal hastalık	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk

Tablo 2.16. Antihipertansif Tedaviye Başlama

Dijer risk faktörleri, organ hasarı veya hastalık	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	Evre 1 HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	Evre 2 HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	Evre 3 HT SKB >180 veya DKB >110
Başka risk faktörü yok	KB'ye yönelik girişime gerek yok	KB'ye yönelik girişime gerek yok	Birkaç ay süreyle yaşam tarzı değişiklikleri, KB kontrol edilemezse ilaç tedavisi	Birkaç hafta süreyle yaşam tarzı değişiklikleri, KB kontrol edilemezse ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi
1-2 risk faktörü	Yaşam tarzı değişiklikleri	Yaşam tarzı değişiklikleri	Birkaç hafta süreyle yaşam tarzı değişiklikleri, KB kontrol edilemezse ilaç tedavisi	Birkaç hafta süreyle yaşam tarzı değişiklikleri, KB kontrol edilemezse ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi
≥ 3 risk faktörü, MS, organ hasarı	Yaşam tarzı değişiklikleri	Yaşam tarzı değişiklikleri + ilaç tedavisi düşünülebilir	Yaşam tarzı değişiklikleri + ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi
Diyabet	Yaşam tarzı değişiklikleri	Yaşam tarzı değişiklikleri + ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi
Saptanmış KV hastalık veya böbrek hastalığı	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi

Tablo 2.17. Hedef Organ Hasarı ve Klinik Kardiyovasküler Hastalıklar

Hedef organ hasarı/ klinik kardiyovasküler hastalık
<p>Kalp hastalığı: Angina, geçirilmiş myokard infarktüsü, koroner revaskülarizasyon öyküsü yada kalp yetersizliğinin varlığı kalp hastalığını düşündürür.</p>
<p>Sol ventrikül hipertrofisi: EKG, ekokardiyografi ve teleradyografi ile belirlenir.</p> <p>Serebral komplikasyonlar: İskemik inme, serebral hemoraji yada geçici iskemik atak saptanabilir.</p>
<p>Böbrek hastalığı: Diyabetik nefropatinin veya böbrek yetersizliğinin varlığı, proteinürinin ve/veya plazma kreatinin konsantrasyonunda hafif artışın (1.2-2 mg/dl) saptanması başlıca bulgulardır.</p>
<p>Damar hastalığı: Dissekan anevrizma ve semptomlu arter hastalığı başlıca klinik bulgulardır. USG veya radyoloji bulguları ile doğrulanır.</p>
<p>Retinopati: Retinal arterlerde yaygın yada fokal daralma saptanabilir. Hemoraji yada eksudalar ve papilla ödemi ilerlemiş hipertansif retinopatiye işaret eder.</p>

Tedaviden sağlanacak yarar yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda düşük kardiyovasküler risk taşıyanlara oranla çok daha fazladır. Düşük riskli hastalarda kan basıncının 20/10 mmHg düşürülmesiyle önlenen kardiyovasküler olay (fatal ve fatal olmayan inme ve miyokard infarktüsü) sayısı 1000 hasta/yıl için 9'dan daha az iken aynı kan basıncı düşüşüyle yüksek riskli hastalarda 17'den daha fazla olay önlenebilmektedir (19) (Tablo 2.18)

Tablo 2.18. Kardiyovasküler Risk ve Tedavinin Yararı

Hipertansiyonda kardiyovasküler risk ve tedavinin yararı			
Hasta grubu	Gerçek risk	Tedavinin yararı	
	(10 yıl içinde kardiyovasküler olay sayısı)	(1000 hasta/ yıl önlenen kardiyovasküler olay sayısı)	
		10/5 mmHg düşüş	20/10 mmHg düşüş
Düşük riskli hastalar	<15%	<5	<9
Orta riskli hastalar	15-20%	5-7	8-11
Yüksek riskli hastalar	20-30%	7-10	11-17
Çok yüksek riskli hastalar	>30%	>10	>17

2.13. Hipertansiyon Yönetiminde Özel Durumlar

HT'un sıklığı, etkisi ve kontrolü, ırklar ve etnik alt gruplar arasında değişkenlik gösterebilir. Hipertansiyonun prevalansı, şiddeti ve etkisi siyah ırktan kişilerde daha fazladır; ve bu grupta β -blokerler, ACE inhibitörleri ya da ARB'lere kıyasla diüretikler veya KKB'lerle uygulanan monoterapiye alınan kan basıncı yanıtları daha iyidir. Yanıtlardaki bu farklılıklar, uygun dozlarda diüretik içeren ilaç kombinasyonlarıyla büyük ölçüde ortadan kaldırılabilmektedir (4).

Hipertansiyonun neden olduğu organ hasarı uzun bir sürede gelişir. Aşamalı kan basıncı artışları tolere edilebildiğinden bu süreç gizli olarak başlar. Bu yüzden hipertansiyonun erken dönemde tesbit edilip tedaviye başlanması büyük önem taşır.

Artan kan basıncıyla arterlerde hasar oluşabilir ve bundan sorumlu olaylar endotel hücre değişiklikleri, düz kas hücrelerinin büyümesi ve yeniden yapılanmasıdır. Endotel hücrelerindeki değişikliklerin hipertansiyonda meydana gelen intimal kalınlaşmaya ve ateroskleroz gelişimine katkısı olabilir. Hipertansiyonda rastlanan damar lezyonları farklılık gösterebilir. Genel olarak, büyük damarlarda intimada düz kas hücrelerinin birikimiyle aterosklerotik plak oluşur, küçük damarlarda ise mediada hipertrofi, hiperplazi ve fibroz doku artışı gözlenir. Hipertansiyonla uyarılan bu olumsuz süreçler sonuçta damar iç çapında daralmaya ve iskemi, damarda yırtılma, anevrizmal genişleme gibi olaylara neden

olur. Dolaşım sisteminin çeşitli yerlerindeki damarsal hipertrofi ve koroner hastalık, hipertansif kişilerde daha fazla görülür. Bunun yanında aort anevrizması ve aortik diseksiyon gibi tehlikeli büyük damar anomalilerine neden olabilir (64,83).

İskemik kalp hastalığı, hipertansiyonla ilişkili olarak en sık görülen hedef organ hasarıdır. KAH olanlarda myokard oksijen tüketimini azaltmak için, antihipertansif rejimin refleks taşıkardi yapmadan kan basıncını düşürmesine dikkat edilmelidir. Hipertansiyonu ve kararlı angina pektoris olan hastalarda ilk seçenek tedavi, kontrendikasyon yoksa genellikle bir β -bloker olup, alternatif olarak uzun etkili bir KKB de verilebilir (18). Ancak dihidropiridin grubu KKB'ler bir β -bloker ile birlikte kullanılmalıdır. AKS (kararsız angina veya MI) geçiren hastalarda hipertansiyon başlangıçta β -blokerler ve ACE inhibitörleriyle tedavi edilmelidir (84). Daha sonra kan basıncı kontrolü için gerektiği şekilde başka ilaçlar eklenmelidir. MI dönemdeki hastalara en çok β -blokerler, ACE inhibitörleri ve aldosteron antagonistlerinin yarar sağladığı kanıtlanmıştır (85-88).

Kalp yetersizliğine esas olarak iskemik kalp hastalığı ve sistolik hipertansiyon yol açmaktadır. Sıkı bir kan basıncı, dislipidemi ve hiperglisemi kontrolü, kalp yetersizliği açısından yüksek risk taşıyan hastalarda birincil önleyici tedavidir (89). ALLHAT alışması, tiyazid tipi diüretik tedavisinin, hastalık ilerlemesini önlemede faydalı olduğunu öne sürmektedir (52). Kalp yetersizliği ACE inhibitörü kullanımı için bir zorunlu endikasyon olup, ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda ARB'ler kullanılabilir. Sol ventrikül disfonksiyonu olan semptomsuz hastalarda (NewYork Heart Association-NYHA- kalp yetmezliği sınıflandırması sınıf 1), ACE inhibitörleri ve β -blokerler önerilmektedir (86,88). Belirgin sol ventrikül disfonksiyonu (NYHA sınıf 2-3) veya son dönem kalp hastalığı (NYHA sınıf 4) olan semptomatik kişilerde, ACE inhibitörleri ve β -blokerlerin yanısıra loop diüretikleri, aldosteron antagonistleri ve ARB'ler önerilir (89-97).

HT'a bağlı SVH genellikle konsantrik karaktere sahiptir. SVH'ın tespitinde ekokardiyografi, elektrokardiyografiden çok daha hassastır. Tedavi edilmeyen yada yetersiz tedavi edilen kişilerde SVH, dilate kardiyomyopati ve kalp yetersizliği için başlıca bir risk etmeni olur (98). SVH, kardiyovasküler hastalık gelişmesiyle ilgili bağımsız bir risk faktörüdür. Kilo kaybı, tuz kısıtlaması ve direkt vazodilatör ajanlar (hidralazin, minoksidil) dışında diğer sınıflardan antihipertansif ilaçların

uygulanmasını içeren agresif bir kan basıncı tedavisi, SVH'ın gerilemesini sağlar (18,99).

Hipertansiyon, DM ve sigaranın başlıca risk unsurları olduğu semptomatik periferik arter hastalığı (PAH) olan hastalarda sıklıkla yaygın ateroskleroz, KAH ve renovasküler hastalık da eşzamanlı bulunduğundan, ciddi şekilde artmış bir kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski söz konusudur. Antihipertansif ilaç tedavisi, PAH semptomlarını rahatlatmakta etkisiz olmakla birlikte, PAH'nda herhangi bir sınıf antihipertansif tedavinin seçici sonlanım yararı gösterilmediğinden (52), bu vakaların çoğunda herhangi bir antihipertansif ilaç kullanılabilir ve bu yüzden ilaç seçimleri zorunlu endikasyonların bulunup bulunmaması temelinde yapılmalıdır (100). Diğer risk etmenlerine karşı agresif girişimler uygulanmalı ve hastaya ASA verilmelidir.

Diyabetik hipertansif hastalarda kan basıncı 130/80 mmHg'nın altına düşürülmelidir (101). Yoğun antihipertansif tedavinin diyabetiklerde kardiyovasküler olayları ve mikrovasküler komplikasyonları daha az yoğun tedaviden daha iyi azalttığı defalarca kanıtlanmıştır. Sıkı kan basıncı kontrolü ayrıca, diyabetik nefropati ilerlemesini de olumlu yönde etkiler; ağır proteinürisi (>1gr/gün) olanlarda kan basıncının 125/75 mmHg'nın altına düşürülmesiyle ek fayda sağlanır. Böyle sıkı kan basıncı hedeflerine ulaşmak için genellikle 2 ya da daha çok sayıda ilaçla kombinasyon tedavisi uygulanması gerekir (102,103). Özel kardiyovasküler ve böbrek koruyucu etkileri hakkındaki veriler nedeniyle diyabetik hipertansiflerde ilk kullanılması gereken ilaçlar ACE inhibitörleridir (104,105). ACE inhibitörü ya da ARB'ye dayanan tedavilerin diyabetik nefropatinin ilerlemesini yavaşlattığı ve albüminüriyi azalttığı (105,106), ARB'lerin makroalbuminürinin ilerlemesini yavaşlattığı (104,105) gösterilmiştir. Diğer yandan tiazid diüretikleri, β -blokerler, ACE inhibitörleri, ARB'ler ve KKB'leri DM'li hastalarda kardiyovasküler hastalık ve inme insidansının azaltılmasına yardımcı olur (52,107,108).

Hipertansiyondan olumsuz etkilenen diğer bir organ da böbrektir. Orta dereceli hipertansiyonda hipertansif nefroskleroz olarak tanımlanan patoloji afferent arteriollerin duvarındaki hiyalinizasyon ve skleroz şeklinde ortaya çıkar. Yine hipertansiyonda gözlenen mikroalbuminüri progresif böbrek hasarının bir göstergesi olabilir (64,83). Kronik böbrek hastalığı vakalarında tedavi amaçları, böbrek

işlevinin bozulma sürecinin yavaşlatılması ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesidir. Kronik böbrek hastalığı olanların çoğunda hipertansiyon gelişir ve genellikle 130/80 mmHg'nın altındaki hedef değerlere ulaşmak ve kan basıncı kontrolünü sağlamak için 3 ya da daha çok sayıda ilaç kullanılması gerekir (109). Hafif-orta böbrek yetersizliği olması, ACE inhibitörleri için zorunlu endikasyon olarak belirtilmektedir (110). ACE inhibitörü veya ARB içeren antihipertansif tedavilerin kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmada diğer antihipertansif rejimlerden daha etkili olduğu gösterilmiştir (104-106,109-111). Serum kreatinin düzeyinde başlangıç değerinin %35'ine kadar olan yükselmeler, ACE inhibitörleri ya da ARB'lerle yapılan tedavilerde kabul edilebilir ve hiperpotasemi gelişmemesi şartıyla tedavinin kesilmesini gerektirmez (112).

65 ve daha ileri yaştaki hasta grubunda kan basıncı kontrolü de daha düşük oranlarda sağlanabilmektedir. İzole sistolik hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda 160 mmHg'nın üstündeki kan basıncının 150 mmHg'nın altına düşürülmesiyle inme riskinde, MI'da ve toplam kardiyovasküler mortalitede azalma gözlenmiş ve demans ilerlemesinin de yavaşladığı görülmüştür (52). Yaşlılarda ilaç metabolizması ve postürel otonom refleksler daha yavaş ve koroner arter hastalığı daha yaygın olduğundan tedaviye daha düşük dozlarda başlanması endikedir.

Akut ve kronik hipertansiyonda intrakranial damarlarda aterosklerozun hızlanmasına ek olarak küçük intrakraniyal arterlerde dejenerasyonlar ortaya çıkmaktadır. Küçük arteriollerde ortaya çıkan dejenerasyon sonucu laküner infarktlar, büyük arterlerde ortaya çıkan aterosklerotik ve trombotik tıkanmalar sonucunda geniş serebral infarktlar ortaya çıkmaktadır (83,113,114). İskemik inme, hemorajik inme ve demans gibi serebrovasküler hastalığın klinik komplikasyonlarının riski, kan basıncı düzeyleriyle birlikte artar. Çoğu iskemik inme prehipertansiyonlu ya da evre 1 hipertansiyonlu kişilerde olur, iskemik veya hemorajik inme insidansı antihipertansif tedaviyle tedricen azalır. ACE inhibitörleri ve tiazid tipi bir diüretik verilmesiyle yineleyici inme sıklığında azalma sağlanmaktadır (55).

Antihipertansif ilaçların eşzamanlı başka hastalıklar üzerinde olumlu ya da olumsuz etkileri olabilmektedir. Tiazid tipi diüretikler osteoporozda demineralizasyonun yavaşlatılmasına yardımcı olur, β -blokerler atrial taşiaritmiler ve fibrilasyon, migren, tirotoksikoz, esansiyel tremor ve perioperatif hipertansiyonda

yarar sağlar. KKB'leri Reynaud sendromu ve belirli aritmelerde, α -blokerler ise prostatizmde faydalı olabilir.

Diğer yandan, tiazid tipi diüretikler gut ya da önemli derecede hiponatremi öyküsü olan hastalarda temkinli kullanılmalıdır. Astım, reaktif hava yolu hastalığı ve 2. veya 3. derece kalp bloğu olan kişilerde genellikle β -bloker kullanımından kaçınılmalıdır. ACE inhibitörleri ve ARB'ler gebe kalma olasılığı bulunan kadınlara verilmemelidir, gebe olanlarda ise kontrendikedir. ACE inhibitörleri anjiyoödem öyküsü olan kişilerde kullanılmamalıdır. Aldosteron antagonistleri ve potasyum koruyucu diüretikler hiperkalemiye neden olabildiklerinden serum potasyum düzeyi 5mEq/L'den yüksek olan ve ilaç kullanmayan kişilere genellikle verilmez.

2.14. Dirençli Hipertansiyon

Dirençli HT, biri diüretik olmak üzere en az 3 ilaçla uygun bir tedavi rejiminin tam dozlarına uyan hastalarda hedef kan basıncına ulaşılamaması olarak tanımlanır. Tedaviye dirençli hipertansiyonun özgül sebepleri tabloda listelenmiştir ve bunlar uygun değerlendirmeyle saptanabilir ve hemen daima tedavi edilebilirler.

Tablo 2.19. Dirençli Hipertansiyon Nedenleri

Ölçüm	Kan basıncının uygun şekilde ölçülmemesi
Sıvı yüklenmesi ve psödolerans	Aşırı Na alımı
	Böbrek hastalığı nedeniyle sıvı tutulması
	Yetersiz diüretik tedavisi
İlaç kaynaklı ve diğer sebepler	Tedaviye uyumsuzluk
	Yetersiz dozlar
	Uygun olmayan ilaç kombinasyonları
	NSAİİ
	Kokain, amfetamin
	Sempatomimetikler (dekonjestanlar, anorektikler)
	OKS
	Adrenal steroid hormonlar
	Siklosporin ve takrolimus
	EPO
	Meyan kökü
	Reçetesiz satılan bazı diyet ekleri ve ilaçlar (efedra, acı portakal)
	İlişkili durumlar
Aşırı alkol alımı	
Sekonder	HT nun tanımlanabilir sebepleri

2.15. Tedaviye Uyum ve Prognoz

Hipertansiyon tedavisi için yaşam boyu ilaç kullanımı gerektiğinden ve ilaçlar yan etkilere yol açabildiğinden, yaşam kalitesi hastanın tedaviye uyumunu belirleyen temel etkenlerden biri haline gelir. Sıkı kan basıncı kontrolünün, ölümcül olan ve olmayan kardiyovasküler olaylarda, tedavi edilmeyen ya da yetersiz tedavi edilen hastalara kıyasla belirgin azalma sağladığı randomize kontrollü çalışmalarda açıkça gösterilmiştir.

SVH, HT'daki en önemli prognostik faktörlerden biridir ve ekokardiyografi ile yeni tanıli hipertansiyon hastalarında %25'e varan oranda bulunur. SVH'ın gerilemesiyle ilgili 50 çalışmanın meta-analizinde, SVH'ın en çok ACE inhibitörleri, en az β -blokerler ve orta düzeyde de KKB'ler ve diüretikler ile gerilediği gösterilmiştir (115).

2.16. Sol Ventrikül (SV) Diyastolik Fonksiyonları

SV diyastolik fazlarını izovolümetrik gevşeme fazı, hızlı doluş fazı, diyastazis ve geç dolum fazı olarak dört grupta toplayabiliriz.

1. İzovolümetrik Gevşeme Fazı

Sistolün geç ejeksiyon fazında, ventrikül içinde hızla basınç düşmesi olur. Ventrikül içi basınç aort sistolik basıncının altına indiğinde aortik kapak kapanır. Ancak bu esnada ventrikül içi basınç hala sol atriyum basıncından yüksek olduğu için mitral kapak kapalıdır. Ventrikül içi hacim sabit kalırken miyokardın relaksasyonu ile basınç azalması devam eder ve bir süre sonra ventrikül içi basınç sol atriyum basıncının altına düşüp mitral kapağın açılmasına neden olur. Aort kapağının kapalı olduğu ve mitral kapağın açılmasına kadar devam eden bu döneme izovolümetrik gevşeme fazı denir. Bu dönem normal insanlarda 90-110 msn arasındadır.

2. Hızlı Doluş Fazı

Erken diyastolik hızlı doluş fazı mitral kapak açılması ile başlar ve ventrikül içi basınç sol atriyum basıncına eşitlendiğinde veya bunu geçtiğinde sona erer. Mitral kapağın açılması ile birlikte sol ventriküle hızla kan doluşu olur. Bu dolum birkaç

mmHg atriyoventriküler basınç farkı ile pasif olarak gerçekleşir. Ancak atriyoventriküler kan akımının hızı; atriyoventriküler basınç farkı yanında, her iki boşluğun kompliyanslarına/ esneyebilirliğine ve ventrikül gevşemesine bağlıdır ve bu faktörler sol ventrikül erken diyastolik doluşunda sol atriyum basıncından çok daha önemli yere sahiptir. Her ne kadar pasif doluş fazı olarak adlandırılrsa da ventrikül gevşemesi enerji gerektiren bir süreçtir ve bu fazda ATP harcanır.

Sol atriyum basıncı kanın sol ventriküle geçmesi ile azalır ancak ventrikül gevşemesi sayesinde, ventrikül basıncıda kan doluşunun başlamasının hemen sonrasında birkaç mmHg düşer, en düşük değerlerine ulaşır ve hızlı doluş devam ettirilir. Kan sol ventriküle geçtikçe ventrikül içi basınç artmaya başlar. Başlangıçta dengelenebilen basınç değeri miyokard gevşemesinin de azalması ile hızla yükselmeye başlar. Sol atriyum basıncındaki düşüş, sol ventrikül basıncındaki artış sonucunda atriyoventriküler basınç farkı ve dolayısıyla kanın sol ventriküle doluşu giderek azalır. Normalde sol ventrikül diyastolik doluşunun yaklaşık %80'i bu safhada olmaktadır.

3. Diyastazis

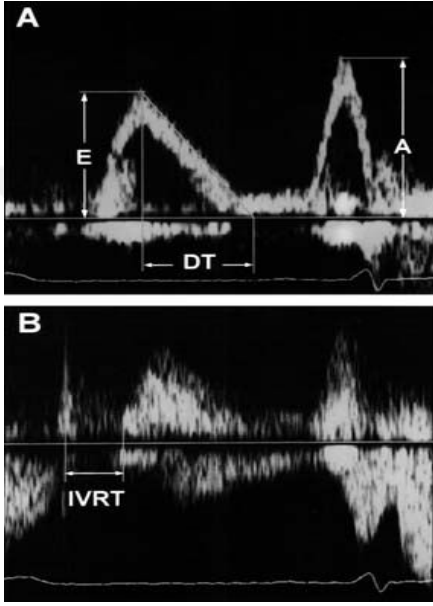
Bu fazda sol atriyum ve sol ventrikül basınçları hemen hemen eşittir, atriyoventriküler basınç farkı ortadan kalkmıştır ve pulmoner venlerden sol atriya gelen kanın sol ventriküle akması ile ilave sol ventrikül doluşu gözlenir. Bu faz, diyastolik doluş periyodu nisbi olarak uzun ise görülür.

4. Geç Doluş Fazı

Sinüs ritminde sol atriyal elektriksel uyarısı sonrası sol atriyal kasılma oluşur. Atriyal kasılma yeni bir transmitral basınç farkı oluşturup, diyastazis fazında yarı açık konuma gelen mitral yaprakçıkları tekrar açarak, geç diyastolde kanın atriya dan ventriküle geçişini sağlar. Normal kalplerde tüm sol ventrikül doluşunun %15-20'si bu dönemde gerçekleşir. Atriyum kasılmasının olmadığı atriyal fibrilasyon varlığında bu katkı ortadan kalkar.

2.17. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Pulsed Wave (PW) Doppler ile Değerlendirilmesi

Pulsed wave Doppler kullanılarak transmitral akım hızlarının kaydı ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi ilk kez 1982'de Kitabake ve ark. tarafından uygulanmıştır (116). Şekil 2.3'de erken diyastol esnasında sol ventrikül basınç değişikliklerini, PW doppler mitral inflowu ve miyokardiyal doku Doppler paternini göstermektedir.

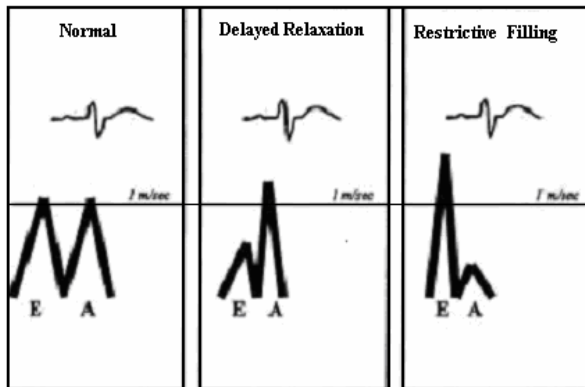


Şekil 2.3. Sol Ventrikül Doluş Örneği

İzovolumetrik gevşeme zamanı (IVGZ) esnasında, miyokardiyumun depolarizasyonundan önce dış miyokard duvarının aktif relaksasyonuna ve hızlı sol ventrikül basınç değişiminin başlamasına yol açar. IVGZ ölçümü sample volümü mitral yaprakçıkların uçlarına yerleştirip sol ventrikül çıkış yoluna doğru, aort kapağın kapanması tespit edilene kadar kaydırmakla yapılabilir. Ayrıca continuous wave (CW) Doppler ile eş zamanlı aort ve mitral akım kayıtları alınarak hesaplanabilir. Aort ileri akımının bittiği nokta ile mitral diyastolik akımının (E) başladığı nokta arasındadır. IVGZ genellikle deselerasyon zamanıyla (DZ) paralellik gösterir. Aort kapağın kapanması ile mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir. Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek sol atriyum basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi etkileyerek kısaltır. Sol atriyal doluş basıncı artmadan 65-90 ms, 50 yaş üstünde 70-110 ms gibi değerler normal kabul edilir (117).

Ventriküler kan kütlesi sabit olurken sol ventrikül diyastolik volümünde artma kavite basıncında ani ve mutlak bir azalmaya neden olur. Miyokardiyal duvar relaksasyonu ve intraventriküler basınç düşmesi devamlılık gösterdiğinden sol ventrikül basıncının sol atriyal basınçtan daha düşük hale gelmesini sağlar ve böylece IVGZ biterek mitral kapak açılır. Sol atriyum- sol ventrikül basınç gradiyenti ve IVGZ'yi takiben emme etkisi erken sol ventrikül doluşuna (E dalgası) olanak sağlar. Erken diyastolde E velositesinin azalma hızı (DZ) ventrikül basıncındaki artma hızına bağlıdır. Bu süre E dalgasının tepesi ile bitimine kadar olan süredir. DZ mitral kapak açıldığında sol atriyum- sol ventrikül basınç gradienti, sol atriyum kompliyansı, sol ventriküler kompliyansı, gevşeme hızı, miyokard vizkoelastik güçleri, perikardial sınırlama- gerilme ve sol- sağ ventrikül etkileşimi gibi birçok kuvvetin kombinasyonu ile belirlenir. Basınçlar middiyastolde eşitlendiği anda inersiyel güçler nedeni ile içeri doğru akım devam eder. Sonrasında sol atriyal kontraksiyon tekrar sol atriyal- sol ventrikül gradyentine yol açarak geç sol ventrikül doluşuna neden olur (A dalgası). Sol atriyum kasılması genellikle sol ventrikül gevşemesini tamamladıktan sonra oluşması nedeniyle peak velosite ve süre sol ventriküler boşluk kompliyansı, atriyal volüm ve atriyal kontraktiliteye bağlıdır (117,118).

Mitral inflow, PW doppler örnek volümünün mitral yaprakçıklarının uçları arasına yerleştirilerek kayıt edilir. Mitral inflow E/A oranı yaşa bağlıdır ve dört majör paterni mevcuttur. (Şekil 2.4)



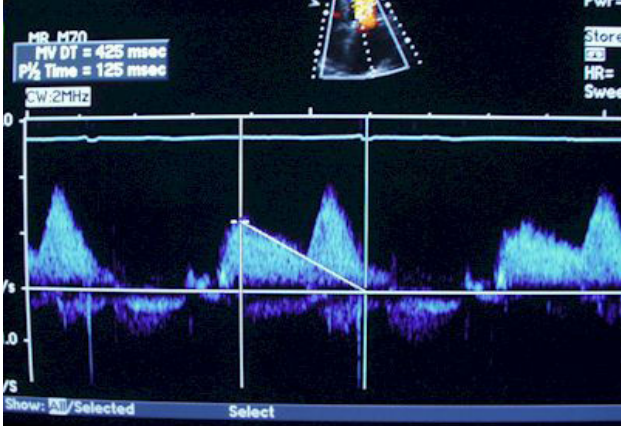
Şekil 2.4. Farklı Diyastolik Fonksiyon Derecelerinde Transmitral Akımlarının Karşılaştırılması

Normal mitral inflow 60 yaşa kadar sağlıklı insanlarda E/A oranı >1.0 (119). Diyastolik disfonksiyonun erken evrelerinde relaksasyon süresi mid yada geç

diyastolde uzamıştır ve böylece sol ventrikül basıncında daha yavaş bir azalmaya neden olur. Bununla beraber normal sol ventrikül ve sol atriyum kompliansı ile atriyal ve ventriküler basınçları normal seviyede kalır. Küçük E dalgası, uzamış İVRZ ve DZ ve E/A oranının ters dönmesi yüksek rezidüel atriyal preload ve normal atriyal kontraktiliteden kaynaklanır. SVH'nin derecesi ile mitral inflow A dalgası (120) arasında yakın bir ilişkinin olması atriyal katkının sol ventrikül hipertrofisinin artışıyla daha önemli hale geldiğini göstermektedir. Bu kişilerde atriyal kontraksiyon kardiyak outputa 20% oranında katkıda bulunur, anormal relaksasyonlu hastalarda kardiyak outputa 35% katkı yapacak şekilde sol atriyal kontraksiyona sahip olabilirler (121). İleri evrelerdeki hastalarda ise artmış miyokardial stiffness diyastolik doluş esnasında boşluk kompliyansında azalma ile sonuçlanır. Sonuç olarak sol atriyum basıncının artışı bozulmuş sol ventrikül relaksasyonunu aşar ve altta yatan sol ventrikül relaksasyon anormalliğini gizleyerek psödonormal mitral inflowa neden olur (122). Transmitral akım velositesinin önyüke ve sol ventrikül relaksasyonuna bağımlılığı mitral inflow akımı ile invazif olarak sol ventrikül diyastolik özellikleri arasındaki kötü korelasyona neden olur (123). Valsalva manevrası nitrogliserin veya diüretik uygulaması gibi önyük azaltan girişimler E/A oranında azalmaya, DZ uzamasına neden olan psödonormal mitral inflow akımı anormal relaksasyon veya hatta normal inflow paternine dönüşebilir (grade 2 diyastolik disfonksiyon) (124). Ventrikül kompliyansındaki ciddi anormalliklerde belirgin E dalga velositesindeki artış ile karakterize ileri diyastolik disfonksiyon gelişir. Nonkompliyant ventrikülde sol ventrikül ve sol atriyum basınçlarının erken diyastolik doluşu takiben hızla eşitlenmesi nedeni ile DZ oldukça kısalır. Kötü sol atriyal fonksiyon ve sol ventrikül diyastolik basınç yükselmesi sonucunda sınırlı geç diyastolik sol atriyum–sol ventrikül basınç gradyenti olması nedeni ile A dalga amplitüdü küçülür. Başlangıçta restriktif mitral akım paterni valsalva manevrası, nitrogliserin veya diüretik uygulaması ile önyük azalmasına cevap olarak düzelebilir. Ancak sonuç olarak önyük azaltılması ile düzelmeyen geri dönüşümsüz, restriktif patern oluşur.

1. Uzamış Relaksasyon (grade 1)

Uzamış gevşemeye neden olan tipik örnekler; SVH ve miyokard iskemisi. Uzamış gevşeme örneğinde İVGZ ve DZ uzar, E hızında azalma, A hızında artma olur ve E/A oranı 1 den küçük olur. (Şekil 2.5) A hızındaki artma atriyum katkısının arttığının göstergesidir. E/A oranı 1 den küçük olduğunda daima bozulmuş ve uzamış gevşeme vardır. Ancak ileri yaş için fizyolojiktir. Uzamış gevşeme örneğinde pvd (pulmoner ven diyastolik dalgası), E hızı ile benzerdir ve azalır, pvs (pulmoner ven sistolik dalgası) artar pvs/pvd oranı artar. Pva dalga hızı ve süresi genellikle normaldir, ancak sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükseldiğinde artmaya başlar. Kalp kateterizasyonu ile yapılan çalışmalarda, sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal değerlerde bulunmuştur.



Şekil 2.5. Grade 1 Diyastolik Disfonksiyon

2. Psödonormal Patern (grade 2)

Grade 1 diyastolik fonksiyon bozukluğundan daha ileri diyastolik fonksiyon bozukluklarına geçişte normal diyastolik doluş örneğine benzeyen kayıtların alındığı bir dönemle karşılaşılır. E/A oranı 1 ile 1,5 arasındadır ve DZ (deselerasyon zamanı) normaldir (160-200). Bu durum sol atriyum basıncındaki orta düzeyde olan artışın, gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur. Burada yalancı normal örnekte SV doluş basıncı normalin üst sınırlarını aşmış olup genelde bu değer 15 mmHg'nın üstü olarak belirlenmiştir (125).

Yalancı normal örneğin gerçek normal örnekten ayrılması oldukça önemlidir. Bu noktada en önemli yardımcılarından biri pulmoner ven akımı PW doppler eğrisidir. Sol atriyum doluş basıncındaki artma durumunda pvs dalga hızı azalır, pvd dalga hızı artar ve pvs/pvd oranı tersine döner. Pva dalga hızında artma ve süresinde uzama

olur. Hastalarda SV anormal boyutları, sistolik fonksiyon bozukluğu veya artmış duvar kalınlığı ile birlikte tespit edilen normal E/A oranı sol atriyum basıncı ile maskelenen bozulmuş gevşemeden şüphelenmemizi sağlayabilir.

Valsalva manevrası ve nitroglicerinin, yalancı normal örnekte altta yatan sol ventrikül gevşeme bozukluğunu ortaya çıkarabilir. E hızında anlamlı derecede düşme olur. A hızında düşme olmaz veya artma vardır ve sonuçta E/A oranı < 1.0 olur. Böylece yalancı normal örnek uzamış gevşeme örneğine döner. Oysa ki gerçek normal örnekte E ve A hızlarında birlikte, orantılı bir düşüş meydana gelir. E/A oranı 1-2 arasında seyrederek.

3. Geri dönüşümlü restriktif patern (grade 3)

Restriktif fizyoloji sol ventrikül kompliyansında azalma ve sol atriyum basıncında belirgin artış yapan herhangi bir kalp hastalığı sonucu görülebilir. Dekompanse konjestif kalp yetersizliğine ilerlemiş restriktif kardiyomiyopati, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetersizliği örnek sayılabilir. Sol atriyum basıncında meydana gelen artış sonucunda mitral kapak daha erken açılır. İVGZ kısalır ve büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek E hızı gelişir. Erken diyastolik doluş, esneyemeyen sol ventriküle olduğundan erken diyastolik basınç hızlı bir artış gösterir, sol atriyum ve sol ventrikül basınçları çabuk eşitlenir ve bu da kısa bir DZ'ye neden olur. Atriyal kasılma sol atriyum basıncını artırır, ancak A hızı ve süresi kısadır, çünkü sol ventrikül basıncı önceden hızlı bir şekilde yükselmiştir. Sol ventrikül diyastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diyastol ortasında veya atriyal gevşeme anında diyastolik mitral kaçak görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji; artmış E hızı (> 1 m/sn), azalmış A hızı (A<E), kısalmış DZ (< 160) ve İVGZ (< 70 msn) ile karakterizedir. (Tablo 20) Tipik olarak E/A oranı >2'dir, bu dönemdeki bulgular testlerle geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif örnek olarak adlandırılır.

4. Geri Dönüşümsüz Restriktif Patern (grade 4)

Mevcut kalp hastalığının ilerlemesi, sol ventrikül kompliyansının daha da azalması ve sol atriyum basıncındaki artış sonucu saptanan bulgular testlere cevap vermez hale gelir. Bu bulgu sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı

olmaksızın kötü prognozun işaretidir. Fonksiyonel kapasite NYHA sınıf 4 ile uyumludur. Restriktif örnekte doluş basıncı çeşitli çalışmalarda 25 mmHg'nın üzerinde tespit edilmiştir (126). Geri dönüşümsüz restriktif örnekte, yüksek sol atriyum basıncı belirgin olarak azalmış sol ventrikül kompliyansında hızlı ve kısa süreli doluşa neden olur ve yükselen sol ventrikül basıncı A hızının ileri derecede azalmasına neden olur. Aynı zamanda artmış art yük nedeniyle pva ters akım kaybolmasında izlenir. Bu dönemde atriyum fibrozuna bağlı atriyum fonksiyon bozukluğu ve atriyal sistolik yetersizlik tespit edilmiştir.

Tablo 2.20. Değişik Diyastolik Fonksiyon Parametrelerinin Normalde ve Farklı Diyastolik Fonksiyon Bozukluğu Derecelerinde Aldığı Değerler (*önyük düşürücü uygulamalarla E/A oranı <1 olur **SV diyastol sonu basıncına göre değişir)

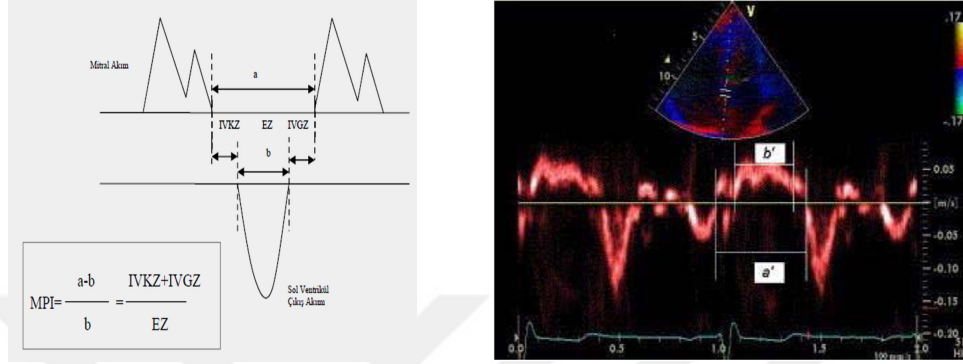
	Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3-4
DZ (msn)	160-240	>240	160-200	<160
İVGZ (msn)	70-90	>90	<90	<70
E/A	1-2	<1.0	1-1.5*	>1.5
A süresi- PVa süresi ilişkisi	A>PVa	A>PVa veya A<PVa**	A<PVa	A<PVa
PVs2- PVd ilişkisi	PVs2>PVd	PVs2>>PVd	PVs2<PVd	PVs2<<PVd
Ortalama sol atrium basıncı	N	N- +	++	+++

2.18. Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI)

MPI sistolik ve diastolik zaman aralıklarını içeren, ventrikül performansını tümüyle ifade etmek amacıyla tasarlanmış bir parametredir (127). Sistolik fonksiyon bozukluğu ejeksiyon öncesi dönemin uzaması (izovolümetrik kasılma zamanı, İVKZ) ve ejeksiyon süresinin (ES) kısalması ile sonuçlanır. Hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon bozukluğunda miyokard gevşeme bozulması ile gevşeme periyodu uzar. MPI, $(IVKZ + IVGZ) / (ES)$ şeklinde tanımlanan formül aracılığıyla hesaplanabilir. Burada hesaplanması gereken zaman aralıkları Doppler ekokardiyografi ile kolaylıkla elde edilebilir. (Şekil 2.6) Mitral kapağın kapanmasından açılmasına kadar olan süre (a), iki ardışık transmitral akım dalgasının bitişi ile başlangıcı belirlenerek ölçülür. Sol ventrikül ES, sol ventrikülden atılan

ejeksiyon dalgasının süresi (b) olarak ölçülür. Bu değerler kullanılarak MPI, (a-b) / (b) kısa formülüyle hesaplanabilir.

Şekil 2.6. MPI'nın Klasik Mitral İnflow, Aort Akım Doppler Parametreleri ve Doku Doppler Tekniğiyle Hesaplanması (Normal değer: 0,39±0,05)



2.19. Doku Doppler Ekokardiyografi

Doku Doppler ekokardiyografi son zamanlarda kullanıma giren, oldukça yeni ve popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir. Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulsed Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir:

1. Renkli Doku Doppler (RDD)

İki boyutlu RDD ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusera doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanır. Elde edilen

görüntünün kaydı yapılarak daha sonra post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir. Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur (128).

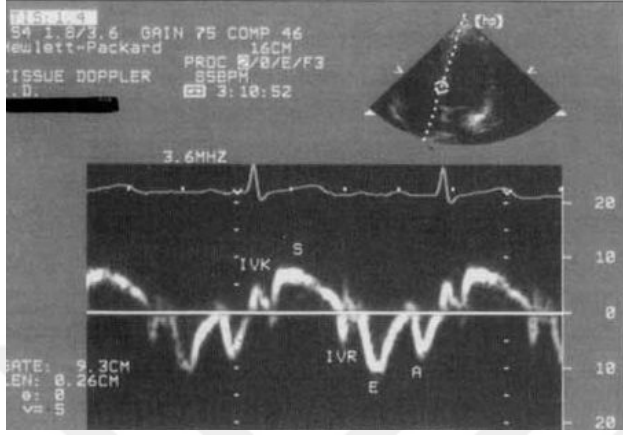
2. Pulsed Wave Doku Doppler (PWDD)

Sample volüm miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Yüksek temporal rezolüsyon elde etmek için sample volüm genişliği 2 ile 5 mm aralığına ayarlanmalıdır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı Nyquist limitleri -20 cm/sn ile $+20$ cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Monitör hızının 50-100 mm/sn olması, hızların spektral ayrışımının optimal olmasını sağlayacaktır. Elde edilen veriler sadece sample volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir (128).

2.20. Normal Pulsed Wave Doku Doppler Paterni

Pulsed wave doku Doppler (PWDD) tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. PWDD tekniği açı bağımlıdır. Bu sebeple kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. İncelemenin yapıldığı pencereye göre PWDD ile kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece anteriyor septum ve posteriyor duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. O sebeple parasternal pencereden PWDD ile sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan ise apikal penceredir. Çünkü apikal incelemede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde, tüm sol ventrikül duvarlarının ve mitral annulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve mid segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca SV apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için, apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır (129).

Şekil 2.7’de apikal pencereden elde edilen, posteriyor septum bazal segmentine ait olan normal bir PWDD kaydı görülmektedir. PWDD ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolümik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır.



Şekil 2.7. Apikal 4 Boşluktan Kaydedilen, Posteriyor Septum, Bazal Segmentine Ait Normal PWDD Örneği

1. Sistolde PWDD İle Elde Edilen Dalgalar

A- İzovolümik kontraksiyon (İVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolümik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder (130).

B- Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (Sm) semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.

2. Diyastolde PWDD İle Elde Edilen Dalgalar

A- İzovolümik relaksasyon (İVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır. Bölgesel İVR zamanı (İVRZ), mitral akımdan ölçülen global İVRZ’den daha kısadır. Çünkü erken diyastolde SV doluşu pasif olmayıp aktif miyokardiyal relaksasyon sayesinde başlatılır. İzovolümik relaksasyonu takiben, SV doluşunu başlatan erken diyastolik miyokardiyal relaksasyon hareketi, transmitral erken akımdan daha önce başladığından dolayı bölgesel İVRZ global İVRZ’den daha kısadır. Sağlıklı kişilerde

bölgesel İVRZ farklı miyokard segmentlerinde farklı bulunmuştur. Bu da SV'de erken diyastolik asenkroni varlığını göstermektedir (131).

B- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (Em) apikal incelemede negatiftir. İzovolümik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonraya uyar. Em dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan Em dalgası direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağlı olup önyükten kısmen bağımsızdır (132). Sağlıklı kalpte, erken diyastolde aktif SV miyokardiyal relaksasyonundan dolayı sol ventrikül basıncı, sol atriyum basıncının altına iner. Bunun sonucu olarak mitral kapağın açılması ile transmitral erken akım oluşur. Yani miyokardiyal relaksasyon ile oluşan hareket, transmitral akımdan daha önce başlar. Bu sebeple sağlıklı kalplerde PWDD ile kaydedilen Em dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar.

C- Geç diyastolde, EKG'deki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (Am) oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır (129). Am dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir. Çünkü atriyal sistolde ventrikül genişlemesi pasiftir. Bu sebeple PWDD ile elde edilen Am dalgası, transmitral akımdan kaydedilen A dalgasından daha sonra başlar.

Miyokardiyal hızlar sağlıklı insanlarda segmentler arası farklılık gösterirler. Birçok çalışmanın verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen Sm hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda 10.6 ± 2.3 cm/sn ile en yüksek, anteriyor duvarda 9.2 ± 1.8 cm/sn ile en düşük bulunmuştur. Genel olarak Sm değerlerinin 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir. Em hızı ise bazal segmentlerde 14.3 ± 3.6 cm/sn ile posteriyorda en yüksek ve 11.5 ± 2.6 cm/sn ile septumda en düşük bulunmuştur. Am hızı bazal segmentlerde 11.6 ± 2.6 cm/sn ile yine posteriyorda en yüksek ve 9.5 ± 2.4 cm/sn ile septumda en düşüktür. Mid seviyeden elde edilen değerler bazal seviyeye göre daha düşük, apeksden elde edilenler ise en düşüktür (128).

3. Klinik Kullanım Alanları

Yaşlanmayla birlikte diyastolik fonksiyon bozukluğu geliştiği bilinmektedir. PWDD ile elde edilen SV miyokardiyal hareket hızları da transmitral akım hızları gibi artan yaşla birlikte değişir. Yaşlanmaya bağlı SV diyastolik fonksiyon azalması, aktif miyokardiyal relaksasyon bozukluğuna bağlı olduğu gibi, SV miyokardiyal katılığındaki artışa da bağlıdır. Yaşlanmayla birlikte PWDD ile elde edilen Em ve Em/Am'nın küçüldüğü, bölgesel İVRZ'nin uzadığı gösterilmiştir (133).

Diyastolik fonksiyonların incelenmesi, SV relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Bu parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkilerini değerlendirmek için de kullanılır. Ancak transmitral akımla yapılan diyastolik fonksiyon değerlendirmelerinde kullanılan E hızının ve E/A oranının belirleyicileri, sadece SV relaksasyonunun hızı değil, aynı zamanda önyük, sistol sonu volüm ve SV diyastol sonu minimal basıncıdır. Bu sebeple E ve E/A değerlerindeki değişiklikler sadece SV diyastolik fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı değildir. Relaksasyon bozukluğu bulunan ventriküllerde E ve E/A değerleri relaksasyon bozukluğunun artan şiddeti ile birlikte giderek küçülmesi gerekirken, relaksasyon bozukluğunun ileri aşamalarında sol atriyum basıncının yükselmesi, doluş paterninin yalancı normalizasyonu ile sonuçlanır. E hızı ve E/A oranı, sol atriyum basıncının artmış olduğu yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinde tekrar yükselir. Bu da teşhis, tedavi ve prognostik tahminde kıymetli rolü olan diyastolik fonksiyonların, transmitral akım incelemesi ile belirlenmesinde önemli kısıtlamalar getirir (134). PWDD ekokardiyografinin bu kısıtlamaları yoktur ve başlıca kullanım alanlarından biri yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinin, normal doluş paterninden ayrılmasıdır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Em normalden önemli ölçüde daha düşüktür. Em hızı, transmitral akımdan farklı olarak, yalancı normal ve restriktif paternlerde tekrar yükselmeyip, diyastolik disfonksiyonun artan derecesi ile giderek daha da küçülür (135). Em/Am oranı da SV diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte progressif olarak küçülür. PWDD yöntemi ile hipertansiyon, KAH, aort darlığı, HKMP ve miyokardiyal tutulum gösteren çeşitli hastalıklarda meydana gelen diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilebilir.

KAH'nda SV diyastolik fonksiyonları sistolik fonksiyonlardan önce bozulur ve bu fonksiyon bozukluğu globalden ziyade bölgeseldir. Garcia ve ark. (136) yaptıkları çalışmada, KAH'larında sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım paterni bozulmadan önce PWDD ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir. İskemik segmentlerde Em hızı ve Em/Am oranı küçülmüş, bölgesel İVRZ uzamış olarak bulunmuştur.

Miyokardiyal iskemi veya canlılığın belirlenmesi amacı ile yapılan stres ekokardiyografinin değerlendirilmesinde de PWDD tekniğinden yararlanılmıştır. Dobutamin infüzyonu ile Sm, Em ve Am hızlarında elde edilen artışın, iskemik segmentlerde iskemisi olmayan segmentlere göre daha az olduğu görülmüştür. Canlılığını kaybetmiş segmentlerde ise miyokardiyal hızlardaki artış çok daha düşük olmuştur (137). DKMP ve HKMP bulunan hastalarda da Sm değerleri düşük bulunmuştur.

KAH'ında balon anjiyoplasti öncesi ve sonrasında PWDD ile miyokardiyal hızlar değerlendirilmiştir. Balonun şişirilmesi sırasında önemli ölçüde azalan sistolik ve diyastolik miyokardiyal hızlar ve ters dönen Em/Am oranı, revaskülarizasyon sonrası tekrar normal değerlere dönmüştür (138).

SVH'de diyastolik disfonksiyon geliştiği, klasik yöntemlerle daha önceden yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, PWDD ile elde edilen diyastolik fonksiyon parametreleri, sol ventrikül kütle indeksi ile daha kuvvetli korelasyon göstermiştir. Bu sonuç, SVH bağlı diyastolik fonksiyon bozukluğunun tespitinde PWDD'nin klasik yöntemlere karşı daha üstün olduğunu ortaya koymuştur (139).

PWDD'nin klinik kullanım alanlarından birini de valvüler kalp hastalıkları oluşturmaktadır. Mitral kapak prolapsusu olan hastaların çoğunda, posteriyor ve lateral duvarlardan PWDD ile elde edilen sistolik dalga üzerinde spike varlığı tespit edilmiş, bunun da hastalığın teşhisine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Aort yetersizliğinde, kalbin uzun eksen boyunca olan diyastolik hareketinde bir azalma gösterilmiş ve diyastolik fonksiyonun esas olarak kısa eksen boyunca olan genişleme ile yerine getirildiği tespit edilmiştir. Aort darlığında da diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğu ve SV'ün global sistolik fonksiyonları normal olmasına rağmen mitral annulusun sistolik hızında bir azalma olduğu PWDD ile gösterilmiştir. Sistolik

hızdaki bu azalma, miyokardiyal kısalmada SVH'a bağılı olarak meydana gelen azalmaya bağlanmıştır (140,141).

Lateral mitral annulusun longitudinal hareketinin PWDD ile değerlendirilmesi, sol ventrikül global sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi verir. Sistolik mitral annuler hız, SV global sistolik fonksiyonu ile iyi korelasyon gösteren bir parametredir. Ejeksiyon fraksiyonu normal olsa dahi SV sistolik fonksiyonundaki çok erken anormallikler, SV longitudinal kısalmasının değerlendirilmesi ile tespit edilebilir (142,143).

RKMP ile restriktif perikarditin ayırıcı tanısında PWDD oldukça faydalı bulunmuştur. Transmitral akım örneği, her iki hastalıkta da var olan diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağılı olarak benzer değişiklikler gösterir. Ancak restriktif kardiyomiyopatide diyastolik fonksiyon bozukluğu miyokardiyal relaksasyon bozukluğuna bağılı olduğu için PWDD ile elde edilen miyokardiyal Em hızı küçülmüş ve Em/Am oranı 1'in altına inmiştir. Restriktif perikarditte ise diyastolik fonksiyon bozukluğu, sıkı perikarda bağılı olup miyokardiyal relaksasyon bozulmamıştır. Bu nedenle miyokardiyal Em hızı restriktif perikarditte normal, hatta artmış olarak bulunur (144).

PWDD tekniği, transmitral akım incelemesi ile birlikte değerlendirilerek SV diyastol sonu basıncı hesaplanabilmektedir. Mitral akım erken diyastolik hızının, mitral annulustan PWDD ile elde edilen erken diyastolik hıza oranı (E/Em), invazif olarak ölçülen SV diyastol sonu basıncı ile korele bulunmuştur. E/Em oranı 10'dan fazla ise sol ventrikül diyastol sonu basıncı %85 duyarlılık ve %77 özgüllükle 15 mmHg'dan büyük bulunmuştur (145).

PWDD ekokardiyografi, sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de oldukça popüler bir yöntem olarak yerini almıştır. PWDD ile triküspit annulusundan elde edilen sistolik ve diyastolik hızlar, sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan yeni parametrelerdir (146). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki azalma, bu yöntemle tespit edilmiştir (147). Sağ ventrikül infarktüsüne bağılı olarak gelişen sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde de PWDD kullanılabilir bir yöntemdir (148).

PWDD'nin bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlaması, hedef miyokardiyal segmentin hızının, komşu miyokardiyal segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden de etkilenmesidir. Bir diğer kısıtlaması, kalbin apeksinin kısmen sabit olmasından dolayı PWDD ile yeterli kalitede incelenememesidir. Ayrıca, tüm Doppler yöntemlerinde olduğu gibi PWDD yöntemi de açı bağımlıdır. Ultrason dalgalarının miyokardiyal harekete paralel ayarlanması gereği, bazen yöntemi zorlaştırmaktadır. Yine yöntemin açı bağımlı olması nedeni ile, kalbin uzun eksen ve kısa eksen boyunca olan hareketlerinin birlikte değerlendirilmesi de mümkün olmamaktadır.

Sonuç olarak; PWDD tekniği, bazı kısıtlamaları olmasına rağmen geniş kullanım alanları olan yeni bir ekokardiyografik tekniktir. Özellikle miyokardın bölgesel olarak kantitatif incelenebilmesi bu tekniğin en önemli üstünlüğü olmuştur. Bu özelliği, başta HT ve KAH olmak üzere, birçok hastalık grubunda PWDD tekniğini oldukça popüler kılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

1. Gereç

Çalışmaya 30.03.2008/ 24.05.2008 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran ve HT tanısı konan (JNC-7 kriterlerine göre) 26 hasta grubu alınmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve tedaviden altı ay sonraki ekokardiyografi parametreleri karşılaştırıldı.

2. Yöntem

Hastaların anamnez ve fizik muayeneleri yapılarak laboratuvar değerlerinin incelenmesi yapılmıştır. EKG ve Efor testinde dışlama kriterlerini karşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilerek dinlenme esnasında konvansiyonel, doku Doppler ve stres esnasında (bisiklet ergometrisi) konvansiyonel ve doku Doppler kayıtları alınmıştır. Hastalara HT tedavisi (telmisartan 80 mg/gün) verilerek tansiyon takibine alınmış ve aylık takip edilerek ilaç yan etkisi, tansiyon takibi ve ilaç kullanımı açısından değerlendirilmiştir. Hastaların dinlenme ve stres esnasında ekokardiyografik parametreleri altıncı ay sonunda tekrardan değerlendirilerek kayıt edilmiştir. HKMP, duvar hareket bozukluğu, (+) efor testi, geçirilmiş MI hikayesi, atrial fibrilasyonu, herhangi bir derecede mitral ve aort darlığı, ikinci dereceden daha fazla mitral ve aort yetersizliği, organik kapak hastalığı, liflet hareketlerini kısıtlayan kalsifikasyon varlığı, aort darlığına bağlı SVH, baskılanmış SV sistolik fonksiyonu, tiroid fonksiyon bozukluğu, geçirilmiş kalp cerrahisi, kollajen doku hastalığı, depo hastalıkları ya da kas distrofisi olan, ekokardiyografik görüntüleri engelleyen ortopedik problemlili hastalar değerlendirmeye alınmamıştır. Hastalara antihipertansif ilaç tedavisi olarak angiotensin tip 1 reseptör blokleri kan basıncında yeterli kontrol sağlanacak dozda verilmiştir. Her bir deneğin, hastanemizin etik komitesi tarafından onaylı yazılı izinleri alınıp çalışma hakkında bilgilendirilmeleri sağlanmıştır.

Ekokardiyografik Metodlar

Ekokardiyografik incelemeler 2.5 MHz, Vivid 7 Dijital ultrason cihazı (Horten, Norway, GE) kullanılarak 2 boyutlu, M-mod, doku Doppler ekokardiyografik parametreler elde edilmiştir. Ekokardiyografik değerlendirme,

hastalar sol lateral pozisyonda yatırılarak, parasternal ve apikal görüntülerden gerçekleştirilmiş, teknik yetersizliğe sahip hastalar araştırmaya dahil edilmemiş ve ölçüm ve kayıtlar normal inspiyum ve ekspiyum sonu yapılmıştır. SV volümleri Teichholz's formülü kullanılarak hesaplanmıştır (149). EKG kayıtları ile birlikte SV boyutları, interventriküler septum ve SV arka duvar ölçümleri mitral yaprak uçlarından uzun eksenin M-mod ile dik kesilmesiyle elde edilmiş, SV miyokard kitlesi Devereux ve ark'nın (150) tanımlandığı şekilde hesaplanmış, SV myokard kitlesinin vücut yüzey alanına bölünmesiyle SV kitle indeksi hesaplanmış ve Amerikan Ekokardiyografi Derneği ölçümleri kullanılarak tahmin edilmiştir.

$$\text{Sol ventrikül kütlesi} = (1,04 \times [(PW + IVS + LVDSC)^3 - (LVDSC)^3] - 13,6)$$

(Normal değerleri kadınlarda $76 \pm 18 \text{ g/m}^2$, erkeklerde $93 \pm 22 \text{ g/m}^2$)

Sol ventrikül kitlesi kadınlarda $>110 \text{ g/m}^2$, erkeklerde $>134 \text{ g/m}^2$ olması halinde sol ventrikül hipertrofisi olarak tanımlanmıştır. Relative duvar kalınlığı $2XPWT/LVID$ formülüyle hesaplanmıştır (151).

Stres esnasında (bisiklet ergometrisi) SV ve kapak fonksiyonları değerlendirilirken parasternal uzun ve kısa eksen, apikal dört boşluk, apikal beş boşluk ve apikal iki boşluk görüntüleri kullanılmıştır. Hastalara dinlenim halinde ve bisiklet egzersizi esnasında ekokardiyografik parametrelerin ölçümü kayıt edilmiş egzersiz testi ikişer dakikalık intervallere bölünmüştür. EKG ve tansiyon monitorizasyonu yapılarak kan basıncı, dinlenim ve testin her dakikasında ölçülmüş, submaksimal egzersizde olgular kalp hızı 100/dk ulaşınca kadar ekokardiyografik veriler korele edilmiştir (152).

SV doluş parametreleri apikal dört boşluk görüntüden, sample volüm mitral leafletlerin uçlarındayken 1 ila 3 mm örneklem hacmi kullanılarak PWDD ekokardiyografi ile E ve A dalgaların peak velositeleri, E dalgasının yavaşlama zamanı alınmıştır. IVGZ, aortik ve mitral akımların eş zamanlı kayıtları ile apikal 4-boşluk pencere kullanılarak kayıt edilmiştir. Tüm parametreler için ardışık üç sinüs vurusu esnasında ölçülen değerler kayda alınmış ve bunların ortalamaları istatistiki hesaplamada kullanılmıştır. Myokard duvarının sistolik ve diyastolik hareket hızının kantitatif tespitine imkan veren 5 mm örneklem hacimli PWDD tekniği kullanılmıştır. Septal ve lateral myokardiyumdan longitudinal doku Doppler kullanılarak sistolik (Sm) ve diyastolik fonksiyon (Em ve Am) parametreleri, IVKZ,

KZ, IVGZ tespit edilmiştir. MPI, Dopplerden elde edilecek parametreler kullanılarak global ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi için hesaplanmıştır.

Araştırmamız sonucu AT1 reseptör blokörlerinin hipertansif hastalarda daha önce rapor edildiği şekilde (152) supin bisiklet egzersizi esnasında kan basıncı ile birlikte ekokardiyografik ve doku Doppler longitudinal sistolik ve diyastolik fonksiyon ve MPI parametrelerine etkisini değerlendiren çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle çalışmamızda 6 aylık ARB (telmisartan) tedavisi verilerek bu parametrelerde 6 ay sonraki değerlerin tespiti ve bunların tedavi öncesi değerler ile karşılaştırılmasını planladık.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 11.0 programıyla yapıldı. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçlar, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel testlerden elde edilen sonuçlarda, %95 güvenlik aralığı ile p değerinin 0,05 (%5)'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Yaş, Cins ve Kan Basıncı Dağılımı

Çalışmamıza yaş ortalaması 51.9 ± 8.54 olan 26 hasta (16 kadın, 10 erkek) dahil ettik. Hastaların ortalama boy ve kiloları sırasıyla $1,62 \pm 0,09$ metre, $81,81 \pm 11,22$ kg idi.

Tedavi öncesi ortalama sistolik kan basıncı $147,88 \pm 8,38$ mmHg, ortalama diyastolik kan basıncı $90,77 \pm 3,92$ mmHg ve ortalama kalp hızı $75,81 \pm 9,34$ /dk olan hastaların telmisartan tedavisi sonrası ölçümleri sırasıyla $123,27 \pm 9,26$ mmHg, $76,73 \pm 5,82$ mmHg, $80,85 \pm 11,20$ /dk idi ve bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Hastaların ortalama kan basınçları ise $109,8 \pm 4,6$ mmHg'dan $92,2 \pm 6,4$ mmHg'a gerilemiştir ($p < 0.05$).

Tedavi öncesi egzersize başlamadan önce hastaların ortalama sistolik kan basıncı $143,08 \pm 8,61$ mmHg, diyastolik kan basıncı $90,15 \pm 5,53$ mmHg ve dakikadaki kalp hızı $73,96 \pm 9,77$ /dk idi. Telmisartan tedavisi sonrası egzersize başlamadan önceki sistolik kan basıncı $124,81 \pm 6,99$ mmHg, diyastolik kan basıncı $78,85 \pm 4,31$ mmHg ve dakikadaki kalp hızı $80,69 \pm 10,64$ /dk olarak ölçüldü. Hastalara uygulanan 6 aylık telmisartan tedavisi sonrası egzersize başlamadan hemen önce alınan sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hastaların ortalama kan basınçları ise $106,9 \pm 6,1$ mmHg'den $94,1 \pm 4,2$ mmHg'ye gerilemiştir ($p < 0.05$).

Tedavi öncesi hastalardan egzersiz sonu ölçülen ortalama sistolik kan basıncı $166,54 \pm 10,84$ mmHg, diyastolik kan basıncı $96,73 \pm 6,77$ mmHg ve dakikadaki kalp hızı $108,58 \pm 5,96$ /dk idi. Telmisartan tedavisi sonrası egzersiz sonu sistolik kan basıncı $138,58 \pm 27,69$ mmHg, diyastolik kan basıncı $90,0 \pm 6,92$ mmHg ve dakikadaki kalp hızı $108,23 \pm 3,81$ /dk olarak ölçüldü. Hastalara uygulanan 6 aylık telmisartan tedavisi sonrası egzersiz sonu alınan sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hastaların ortalama kan basınçları ise $120,0 \pm 7,2$ mmHg'den $106,1 \pm 11,4$ mmHg'e gerilemiştir ($p < 0.05$).

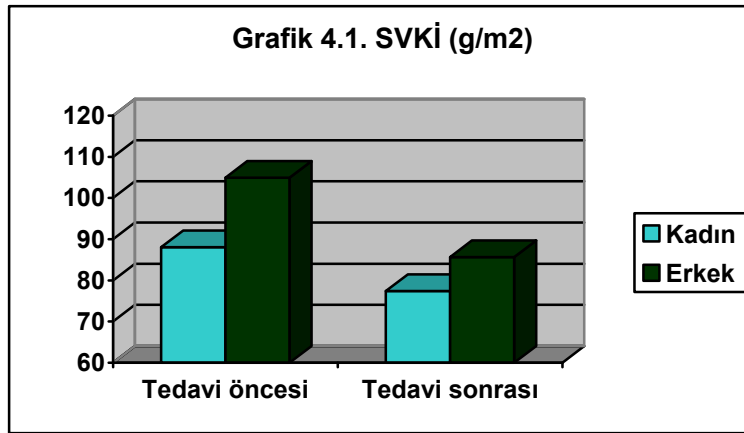
4.2. Ekokardiyografik Parametler

Hastaların ortalama EF ve FS sırasıyla %70,04±6,05, %39,81±4,83 olarak bulundu. Septum ve posterior duvar ölçümleri telmisartan tedavisi öncesi sırasıyla 1,10±0,16 cm, 1,01±0,13 cm idi ve telmisartan tedavisi sonrası sırasıyla 0,95±0,11 cm, 0,92±0,10 cm olarak bulundu (p<0.05). Hesaplanan sol ventrikül kitle, sol ventrikül kitle indeksi (Grafik 4.1) ve relatif duvar kalınlıklarındaki tedaviyle olan değişim tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Sol Ventrikül Kitle, Sol Ventrikül Kitle İndeksi ve Relatif Duvar Kalınlığı

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
SVK (g)	212,51±27,62*	164,52±25,18*	174,10±29,94*	145,48±21,10*
SVKİ(g/m²)	104,89±12,10*	88,09±16,61*	85,66±11,85*	77,41±11,02*
RDK	0,42±0,07*		0,39±0,06*	

(p<0.05)



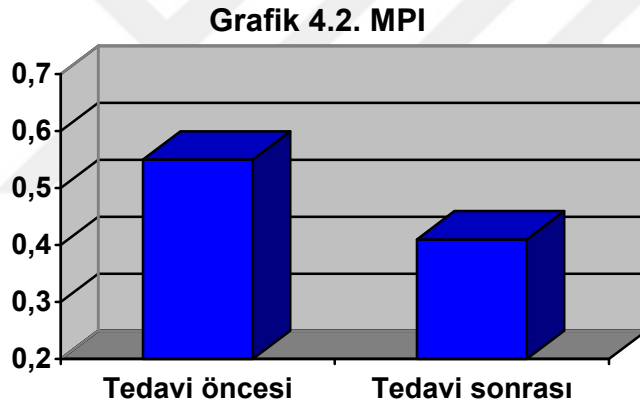
Tedavisi öncesi mitral E dalgası 0,61±0,13 cm/s, mitral A dalgası 0,76±0,13 cm/s ve EDEC değeri 260,31±50,72 olan hastaların telmisartan tedavisi sonrası ölçümler sırasıyla 0,62±0,08 cm/s, 0,69±0,11 cm/s, 206,58±35,15 olarak bulundu. Mitral kapak üzerinden ölçülen A dalgası velositesi ve E deselerasyon zamanındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Mitral E dalgası velositesindeki artma

ise istatiksels olarak anlamsız bulundu. Hesaplanan MPI değerleri tedavi öncesi $0,55\pm0,14$ ve telmisartan tedavisi sonrası $0,41\pm0,08$ (%25,4) idi ve MPI değerindeki bu değişim (Grafik 4.2) istatiksels olarak anlamlıydı ($p<0.05$). (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Mitral E, Mitral A, E Decelerasyon Zamanı ve Myokard Performans İndeksi

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Mitral E (cm/s)	$0,61\pm0,13$	$0,62\pm0,08$
Mitral A (cm/s)	$0,76\pm0,13^*$	$0,69\pm0,11^*$
EDEC	$260,31\pm50,72^*$	$206,58\pm35,15^*$
MPI	$0,55\pm0,14^*$	$0,41\pm0,08^*$

(* $p<0.05$)



4.3. Doku Doppler Ekokardiyografik Parametreler

Tedavi öncesi septal bölgeden alınan S dalga velositesi $0,07\pm 0,008$ cm/s, E dalga velositesi $0,07\pm 0,016$ cm/s, A dalga velositesi $0,10\pm 0,014$ cm/s, izovolümetrik kontraksiyon zamanı $62,69\pm 15,76$ ms, kontraksiyon zamanı $282,62\pm 24,31$ ms, izovolümetrik relaksasyon zamanı $100,46\pm 16,43$ ms olarak ölçüldü. Hastalara verilen 6 aylık telmisartan tedavisi sonrası septal bölgeden alınan S dalga velositesi $0,08\pm 0,010$ cm/s, E dalga velositesi $0,07\pm 0,018$ cm/s, A dalga velositesi $0,09\pm 0,014$ cm/s, izovolümetrik kontraksiyon zamanı $50,54\pm 11,20$ ms, kontraksiyon zamanı $283,88\pm 31,31$ ms, izovolümetrik relaksasyon zamanı $78,81\pm 16,78$ ms olarak ölçüldü. Telmisartan tedavisi sonrası S dalga velositesindeki artış, A dalga velositesindeki azalma, izovolümetrik kontraksiyon zamanı ve izovolümetrik relaksasyon zamanındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). E dalga velositesindeki ve kontraksiyon zamanındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tedavi öncesi lateral bölgeden alınan S dalga velositesi $0,08\pm 0,015$ cm/s, E dalga velositesi $0,09\pm 0,028$ cm/s, A dalga velositesi $0,11\pm 0,026$ cm/s, izovolümetrik kontraksiyon zamanı $67,58\pm 17,93$ ms, kontraksiyon zamanı $284,62\pm 28,02$ ms, izovolümetrik relaksasyon zamanı $78,69\pm 15,48$ ms olarak ölçüldü. Hastalara verilen 6 aylık telmisartan tedavisi sonrası lateral bölgeden alınan S dalga velositesi $0,09\pm 0,020$ cm/s, E dalga velositesi $0,11\pm 0,029$ cm/s, A dalga velositesi $0,11\pm 0,029$ cm/s, izovolümetrik kontraksiyon zamanı $50,62\pm 10,73$ ms, kontraksiyon zamanı $286,88\pm 35,40$ ms, izovolümetrik relaksasyon zamanı $59,38\pm 16,99$ ms olarak ölçüldü. Telmisartan tedavisi sonrası S ve E dalgaları velositesindeki artış, izovolümetrik kontraksiyon zamanı ve izovolümetrik relaksasyon zamanındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). A dalga velositesindeki ve kontraksiyon zamanındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

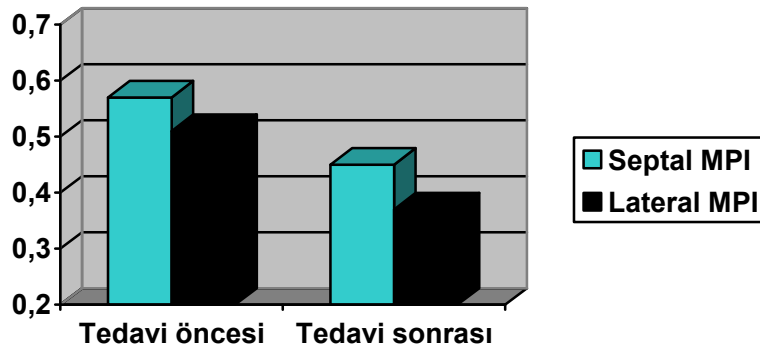
Tedavi öncesi septal bölgeden alınan MPI değeri $0,57\pm 0,11$, lateral bölgeden alınan MPI değeri ise $0,51\pm 0,09$ idi. 6 aylık telmisartan tedavisi sonrası ise değerler sırasıyla $0,45\pm 0,09$ (%21,05), $0,37\pm 0,06$ (%27,45) idi. Telmisartan tedavisi sonrası MPI değerlerindeki bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). (Tablo 4.3, Grafik 4.3)

Tablo 4.3. Doku Doppler Parametrelerinin Tedavi Sonrası Karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Septal Sm (cm/s)	0,07±0,008*	0,08±0,010*	Lateral Sm (cm/s)	0,08±0,015*	0,09±0,020*
Septal Em (cm/s)	0,07±0,016	0,07±0,018	Lateral Em (cm/s)	0,09±0,028*	0,11±0,029*
Septal Am(cm/s)	0,10±0,014*	0,09±0,014*	Lateral Am (cm/s)	0,11±0,026	0,11±0,029
Septal IVKZ (ms)	62,69±15,76*	50,54±11,20*	Lateral IVKZ (ms)	67,58±17,93*	50,62±10,73*
Septal KZ (ms)	282,62±24,31	283,88±31,31	Lateral KZ (ms)	284,62±28,02	286,88±35,40
Septal IVGZ (ms)	100,46±16,43*	78,81±16,78*	Lateral IVGZ (ms)	78,69±15,48*	59,38±16,99*
Septal MPI	0,57±0,11*	0,45±0,09*	Lateral MPI	0,51±0,09*	0,37±0,06*

(*p<0.05)

Grafik 4.3. Doku Doppler MPI



Tedavi öncesi egzersiz esnasında septal bölgeden alınan S dalga velositesi 0,09±0,013 cm/s, E dalga velositesi 0,11±0,026 cm/s, A dalga velositesi 0,09±0,025

cm/s, izovolümetrik kontraksiyon zamanı $43,62 \pm 12,32$ ms, kontraksiyon zamanı $264,19 \pm 21,56$ ms, izovolümetrik relaksasyon zamanı $61,73 \pm 14,55$ ms olarak ölçüldü. Hastalara verilen 6 aylık telmisartan tedavisi sonrası egzersiz esnasında septal bölgeden alınan S dalga velositesi $0,09 \pm 0,012$ cm/s, E dalga velositesi $0,12 \pm 0,025$ cm/s, A dalga velositesi $0,08 \pm 0,023$ cm/s, izovolümetrik kontraksiyon zamanı $39,04 \pm 9,16$ ms, kontraksiyon zamanı $264,58 \pm 20,79$ ms, izovolümetrik relaksasyon zamanı $47,50 \pm 10,14$ ms olarak ölçüldü. Telmisartan tedavisi sonrası egzersiz esnasında ölçülen izovolümetrik kontraksiyon zamanı ve izovolümetrik relaksasyon zamanındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Egzersiz esnasında ölçülen S, E ve A dalga velositesindeki ve kontraksiyon zamanındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tedavi öncesi egzersiz esnasında lateral bölgeden alınan S dalga velositesi $0,10 \pm 0,017$ cm/s, E dalga velositesi $0,14 \pm 0,028$ cm/s, A dalga velositesi $0,10 \pm 0,020$ cm/s, izovolümetrik kontraksiyon zamanı $49,88 \pm 13,36$ ms, kontraksiyon zamanı $268,92 \pm 28,15$ ms, izovolümetrik relaksasyon zamanı $54,62 \pm 13,57$ ms olarak ölçüldü. Hastalara verilen 6 aylık telmisartan tedavisi sonrası egzersiz esnasında lateral bölgeden alınan S dalga velositesi $0,12 \pm 0,016$ cm/s, E dalga velositesi $0,16 \pm 0,031$ cm/s, A dalga velositesi $0,11 \pm 0,026$ cm/s, izovolümetrik kontraksiyon zamanı $38,77 \pm 8,0$ ms, kontraksiyon zamanı $255,77 \pm 23,41$ ms, izovolümetrik relaksasyon zamanı $40,77 \pm 9,74$ ms olarak ölçüldü. Telmisartan tedavisi sonrası egzersiz esnasında ölçülen S ve E dalga velositesindeki artışlar ile izovolümetrik kontraksiyon zamanı, kontraksiyon zamanı ve izovolümetrik relaksasyon zamanındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Egzersiz esnasında ölçülen A dalga velositesindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

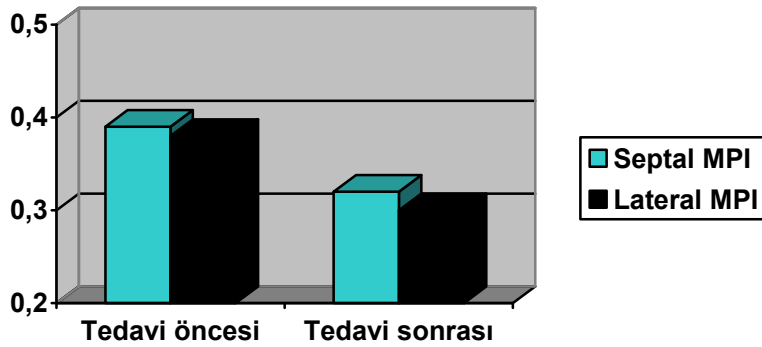
Tedavi öncesi egzersiz esnasında septal bölgeden alınan MPI değeri $0,39 \pm 0,07$, lateral bölgeden alınan MPI değeri ise $0,38 \pm 0,08$ idi. 6 aylık telmisartan tedavisi sonrası ise egzersiz esnasında alınan değerler sırasıyla $0,32 \pm 0,05$ (%17,94), $0,30 \pm 0,04$ (%21,05) idi. Telmisartan tedavisi sonrası egzersiz esnasında alınan MPI değerlerindeki bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). (Tablo 4.4, Grafik 4.4)

Tablo 4.4. Stres Esnasında Doku Doppler Parametrelerinin Tedavi Sonrası Karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Septal Sm (cm/s)	0,09±0,013	0,09±0,012	Lateral Sm (cm/s)	0,10±0,017*	0,12±0,016*
Septal Em (cm/s)	0,11±0,026	0,12±0,025	Lateral Em (cm/s)	0,14±0,028*	0,16±0,031*
Septal Am(cm/s)	0,09±0,025	0,08±0,023	Lateral Am (cm/s)	0,10±0,020	0,11±0,026
Septal IVKZ (ms)	43,62±12,32*	39,04±9,16*	Lateral IVKZ (ms)	49,88±13,36*	38,77±8,0*
Septal KZ (ms)	264,19±21,56	264,58±20,79	Lateral KZ (ms)	268,92±28,15*	255,77±23,4*
Septal IVGZ (ms)	61,73±14,55*	47,50±10,14*	Lateral IVGZ (ms)	54,62±13,57*	40,77±9,74*
Septal MPI	0,39±0,07*	0,32±0,05*	Lateral MPI	0,38±0,08*	0,30±0,04*

(*p<0.05)

Grafik 4.4. Stres EKO Doku Doppler MPI



5. TARTIŞMA

HT'nun neden olduğu hedef organ hasarı toplumda önemli sağlık problemidir. Hipertansiyon seyrinde, %50 kardiyak, %30 serebrovasküler, %5-10'u ise böbrek hastalıkları ile ilişkili hedef organ hasarı gelişebilir (153). AT-II reseptörleri kardiyomiyositler, kardiyak fibroblastlar ve koroner arterler içinde karakterizedir. AT-II'nin vasküler düz kas hücrelerini ve miyosit hücrelerini büyüttüğü, aldosteronun ise kollagen içeriğinde artışa ve miyokart fibrozisi gelişimini artırdığı, sonuçta sol ventrikül disfonksiyonu gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu etkilerini AT1 reseptörleri ile meydana getirmektedir (154,155). HT, artmış AT-II düzeyi ile ilişkili olup afterloada artışa ek olarak SVH'da progresyona neden olmaktadır (51,156). KAH ve SVH'inde egzersiz esnasında SV dolum basıncının arttığı gösterilmiştir ve her iki durum şiddetli sol ventrikül disfonksiyonla ilişkilidir (157).

Hipertansif hastalarla ACE inhibitörleri ile tedavinin SVH, plazma ANP seviyelerini, sol atrial volümünde anlamlı azalma sağladığı ve sol ventrikül doluş Doppler parametrelerini düzelttiği bilinmektedir (158). 109 tedavi çalışmanın meta analizinde hipertansif hastalarda sol ventrikül kitlesinin gerilemesinde ACE inhibitörlerinin β -blokerler, kalsiyum antagonistleri ve diüretikleren daha etkili olduğu gösterilmiştir (169). Gottdiener ve ark (160) raporlarına göre kaptopril, hidroklorotiazid ve atenololle sağlanan yeterli kan basıncı kontrolünde 1 yıllık tedavi sonrası sol ventrikül kitlesinin gerilediği görülmüştür. Oysa diltiazem, prazosin veya klonidin ile bu etki görülmemiştir.

SVH, HT'lu hastalarda önemli bir durumdur. KAH'nıda içeren nonfatal kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde anlamlı mortalite artışı ile ilişkilidir. ARB'lerin SVH'ni geriletmediği, kan basıncı düşürücü etkisinden bağımsız olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir (161). Esansiyel HT'lu hastalarda kandesartan ile yapılan kısa süreli tedavi ile sol ventrikül kitlesinde gerileme olduğu gözlenmiştir (162). Hipertansif hastalarda ARB'lerin kullanımı ile AT-II reseptörlerin blokajı sağlanarak miyokardiyal doku üzerindeki yararlı etkileri ekokardiyografide doku Doppleri ile objektif şekilde gösterilmektedir (163). AT1 reseptör antagonistleri ayrıca anksiyete ve stresle ilişkili

bozukluklar, inflamasyon ve iskemi tedavisi ve önlenmesinde avantajlı ajanlardır (68).

AT-II reseptör antagonistlerinin relatif antihipertansif etkinliği 43 randomize, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Sekiz prospektif çalışmanın değerlendirmesinde losartanın antihipertansif etkinliği diğer AT-II antagonistlerine göre daha düşük bulunmuştur (164,165). Diğer bir çalışmada ise mutad kullanım dozlarında ARB'lerin antihipertansif etkinliğinde fark bulunmamıştır (166).

AT-II'nin sempatik sinir sistemini aktive ederek katekolamin salınımını arttırdığı bilinmektedir (167). HT hastalarında vücut ve renal norepinefrin seviyelerinde artış olduğu, kardiyak norepinefrin seviyesinin sol ventrikül kitle indeksi ile pozitif korele olduğu görülmüştür (168). ARB'ler ile AT-II AT1 reseptörleri bloke edildiğinde norepinefrin ve epinefrin salınımında azalma olmaktadır. Nitekim bu telmisartan 80 mg/ HCTZ 12.5 mg kombinasyon tedavisinin nifedipin GITS 60 mg tedavisine göre sempatik aktivasyon olmaksızın kan basıncı kontrolü sağladığı gösterilmiştir (167). β -blokör olan metoprolol ile antihipertansif tedavide sol ventrikül kitlesini ACE inhibitörü olan kaptopril alan hipertansif hasta grubuna göre daha az geriletmediği görülmüştür. Egzersizin indüklediği plazma norepinefrin seviyesindeki azalmanın kaptopril tedavisindeki hasta grubuna göre daha az anlamlı olarak düşürdüğü saptanmıştır. Nifedipinin egzersiz esnasında kalp hızını anlamlı olarak azalttığı fakat kardiyak outputta hem dinlenim hem de egzersiz esnasında hafif artış yaptığı gözlenmiştir. Nifedipin tedavisi ile egzersizin indüklediği plazma norepinefrin seviyesindeki azalma kaptopril tedavisi alan hasta grubuyla karşılaştırıldığında, kaptopril tedavisi alan hipertansif hastalarda plazma norepinefrin seviyesindeki azalmanın daha belirgin olduğu izlenmiştir. ACE inhibitörlerinin anlamlı olarak sol ventrikülün kitlesini geriletmediği, dinlenim ve egzersiz esnasında sistolik kan basıncındaki düşüşün daha anlamlı olduğu görülmüştür. Egzersiz esnasında kalp hızı ve kardiyak outputta değişiklik yapmadığı ve egzersiz esnasında plazma norepinefrin salgısını anlamlı olarak baskıladığı bilinmektedir (169).

Çalışmamızda hipertansif hastalara antihipertansif olarak bir angiotensin reseptör blokörü olan telmisartan 80 mg/gün dozunda oral yolla verilmiştir. Telmisartan yağda çözünen (en yüksek lipofilik özelliğe sahip olan ARB), tetrazol

olmayan, AT-II AT1 reseptörlerini bloke ederek AT2 reseptörlerinin aktive olmasını sağlayan, etkin ve güvenilir bir antihipertansif ilaçtır (170). Wienen ve ark'ları (171) telmisartanın; sistolik kan basıncında 13.3 mmHg, diyastolik kan basıncında 9.8 mmHg'lık azalma sağladığını bildirmişlerdir. Neutel ve arkadaşları ise sistolik kan basıncında 11.9 mmHg ve diyastolik kan basıncında 9.7 mmHg azalma saptamışlardır (172). Çalışmamızda telmisartan alan hastalarımızda, sistolik kan basıncında 24,61 mmHg (%16,6), diyastolik kan basıncında 14,03 mmHg (%15,4), ortalama kan basıncında ise, 17,56 mmHg (%15,9)'lık bir azalma izledik.

Telmisartanın ayrıca faydalı metabolik etkileri olduğuna dair klinik bilgiler vardır. İnsülin duyarlılığını artırarak [PPAR- γ 'yı aktive ederek] HT oluşum mekanizması, hedef organ hasarı, lipid ve glükoz metabolizması üzerine olumlu etki eder (173,174). Telmisartan böbrekte AT-II reseptörlerini bloke ederek PPAR- γ aktivitesine bağlı oluşabilecek sıvı retansiyonu ve periferik ödemi önlemiştir. Sonuçta insülin rezistansı olan hipertansif hastalarda telmisartan kullanımının daha faydalı olabileceği bildirilmiştir (175).

Öksürük, anjiyoödem, ortostatik hipotansiyon, diyare, uykusuzluk, kramp, döküntü, anksiyete, üre ve kreatinin yükselmesi gibi yan etkileri telmisartanın temel güçsüzlüğüdür. Biz çalışmamızda telmisartan kullanan hastalarımızda yan etki izlemedik.

Telmisartanın, SVH'ı geriletmediği bilinmektedir (164-166,173,176). Galzerano ve arkadaşları telmisartan ve karvedilolü benzer oranda kan basıncı düşmesi sağlamasına rağmen telmisartan, karvedilolden daha etkin SVH'ı geriletmediğini, sol ventrikül kitle indeksinde daha fazla gerileme sağladığını bildirmişlerdir (176). Çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak telmisartanla tedavi edilen hastalarımızda SVH ve diyastolik fonksiyonlarında düzelme sadece istirahatte değil stres sonrası myokardiyal fonksiyonlar üzerine de gösterilmiştir.

6. SONUÇ

Hipertansiyonda SVH'a baėlı diyastolik disfonksiyon geliřtiėi ve Sm deėerlerinde dūřuklūk tespit edildiėi bilinmektedir (137,139). Çalıřmamızda telmisartan tedavisi ile hipertansif hastalarda gōzlenen azalmıř Sm deėerlerinde ve diyastolik fonksiyonlarında dūzelme tespit ettik. Hipertansif hastalarda prognoz ūzerine baėımsız bir parametre olduėu bilinen SVH'ın gerilemesine ek olarak, ilk kez telmisartanın myokardiyal fonksiyonlar ūzerine olan yararlı etkileri istirahate ilaveten stres sonrası da gōsterilmiřtir.



7. KAYNAKLAR

1. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği, 2003
2. Cohuet G, Struijker-Bouder H. Mechanism of target organ damage caused by hypertension: Therapeutic Potential. *Pharmacology&Therapeutics*, 2006;111:81-98
3. Onat A (editör): Onat A, Sansoy V, Hergenç G, Soydan V, Adalet K: Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Halkımıza İlişkin Temel Veri Üretiminden Evrensel Tıbbı Katkıya. İstanbul, Argos İletişim, 2005:60-71
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA*, 2003;289(19):2560-2572
5. Izzo JL Jr, Levy D, Black HR. Clinical Advisory Statement: importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension*, 2000;35:1021-1024
6. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al: Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: A pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*, 2004;15:1307-1315
7. Kaplan NM: Year Book of Cardiology, 2005:15
8. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. *Lancet*, 2000;356:1955-1964
9. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al: Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2002;4:393-404
10. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, et al: Baseline characteristics and elderly blood pressure control in the CONVINCE trial. *Hypertension*, 2001;37:12-18
11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet*, 2002;360:1903-1913

12. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al: Residual life-time risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*, 2002;287:1003-1010
13. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al: Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in The Framingham Heart Study. *Lancet*, 2001;358:1682-1686
14. Kayaalp SO. Tıbbi farmakoloji, Hacettepe taş kitabevi. 38.Bölüm, 2000;372-377
15. Magy L, Vincent F, Faure S, Messerli FH, Wang JG, Achard JM, Fournier A. The renin angiotensin systems: evolving pharmacological perspectives for cerebroprotection. *Curr Pharm Des*, 2005;11(25):3275-3291
16. Wright JR, Bakris G, Grene T, Agodoa LY, Apel LJ, Charleston J. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*, 2002;288:2421-2431
17. Pickering G: Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med*, 1972;52:570-583
18. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC VI report. *Arch Intern Med*, 1997;157:2413-2446
19. Guidelines Subcommittee of the WHO- International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*, 1999;17:151-183
20. Cecil Textbook of Medicine, 22nd edition, Ch. 63. Arterial Hypertension, pp:346-363
21. Laragh J: Laragh's lesson in pathophysiology and clinical pearls for treating Hypertension. *Am J Hypertens*, 2001;14:84-86
22. Burt V, Whelton P, Rocella EJ et al: Prevalence of Hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988- 1991. *Hypertension*, 1995;25:305-313

23. Franklin S, Khan SA, Wong DH, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? *Circulation*, 1999;100:354-360
24. Williams GH. Hypertensive vascular disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL ed). 15th edition. McGraw Hill, 2001;Vol 2:1414-1430
25. Massie BM, McPhee SJ. Systemic Hypertension. In: *Current Medical Diagnosis and Treatment* (Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA ed) 44th edition. McGraw Hill. 2005;404-429
26. Kayaalp SO. Antihipertansif ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji*. 9.baskı. Hacettepe-TAŞ. 2000;421-459
27. Adamopoulos S, Rosano GM, Ponikowski P, Cerquetani E, Piepoli M, Panagiota F, Collins P, Poole-Wilson P, Kremastinos D, Coats AJ. Impaired baroreflex sensitivity and sympathovagal balance in syndrome X. *Am J Cardiol*, 1998;82(7):862-868
28. Rudd P, Osterberg LG. Hypertension: Context, Pathophysiology, and Management. *Textbook of Cardiovascular Medicine* (Topol EJ ed) 2nd edition. Lippincott Williams Wilkins, 2002;91-122
29. Kaplan NM. Systemic hypertension, Mechanisms and diagnosis. Braunwald E. *Heart disease*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997;811-816
30. Kaplan NM. Primer hypertension: Pathogenesis in *Clinical Hypertension*. Williams & Wilkins, 1998;7th,41-99
31. DeArtinano AA, Gonzalez LM: Endothelial dysfunction and hypertensive vasoconstriction; *Pharmacological Research*. 1999;2:113-124
32. Ross J Jr: Cardiovascular System: Heart failure, hypertrophy, and other abnormal cardiovascular states, in *best and taylor's physiological basis of medical practice*, Williams & Wilkins, 1990;315-318
33. Yusuf S, Lonn E. Antiischemic effects of ACE inhibitors: a review of current clinical evidence and on going clinical trials. *Eur Heart J*, 1998;19:36-44
34. World Hypertension League. Measuring your blood pressure.
<http://www.mco.edu/org/whl/bloodpre.html>

35. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007;25(6):1105-1187
36. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*, 1999;17:151-183
37. American Heart Association. Home monitoring of high blood pressure. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=576>
38. Pickering T. Recommendations for the use of home(self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*, 1996;9:1-11
39. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. *Hypertension*, 2000;35:844-851
40. Sinclair AM, Isles CG, Brown I et al: Secondary hypertension in blood pressure clinic. *Arch Intern Med*, 1987;147:1289
41. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group: Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure: the trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med*, 1997;157:657-667
42. Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke*, 1993;24:1844-1849
43. Stamler J, Caggiula A, Grandits GA, Kjelsberg M: Cutler JA for the MRFIT research group: Relationship to blood pressure of combinations of dietary macronutrients: findings of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *Circulation*, 1996;94:2417-2423
44. Stamler R, Stamler J, Gorch FC et al: Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means: final report of a randomized, controlled trial. *JAMA*, 1989;262:1801-1807

45. Hypertension Prevention Trial Research Group: The Hypertension Prevention Trial: three-year effects of dietary changes on blood pressure. *Arch Intern Med*, 1990;150:153-162
46. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group: The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase I. *JAMA*, 1992;1213-1220
47. National Institutes of Health: Working Group report on primary prevention of hypertension. NIH Pub. 1993;no:93-2669
48. Loggie JMH: Evaluation and management of childhood hypertension. *Surg Clin North Am Pediatr Surg*, 1985;2:1623-1649
49. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. *Lancet*, 2000;356:1955-1964
50. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*, 2003;289:2073-2082
51. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet*, 2002;359:995-1003
52. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002;288:2981-2997
53. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE) Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000;342:145-153
54. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001;358:1033-1041

55. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al, for Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*, 2003;348:583-592
56. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al: Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2002;4:393-404
57. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, et al: Baseline characteristics and elderly blood pressure control in the CONVINCE trial. *Hypertension*, 2001;37:12-18
58. Bakris GL, Weir MR, for the Study of Hypertension and Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2003;5:201-210
59. Antithrombotic Trialist Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002;324:71-86
60. Psaty BM, Manolio TA, Smith NL, et al. Time trends in high blood pressure control and the use of antihypertensive medications in older adults. *Arch Intern Med*, 2002;162:2325-2332
61. Oates JP: Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension In: Goodman Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. (eds.) Ninth Ed. Mc Graw Hill Comp, New York, 1996; p.780-808
62. Laurence DR, Bennett PN: Kidney and urinary tract. Diuretics in Clinical Pharmacology. Laurence DR, Bennett PN. (eds.) Seventh Ed. ELBS with Churchill Livingstone Edinburgh, 1992;p.459-47
63. Cohuet G, Struijker-Boudier H. Mechanism of target organ damage caused by hypertension: Therapeutic potential. *Pharmacology&Therapeutics*, 2006;111:81-98
64. Robert W. Shrier. Nefroloji El Kitabı (Çeviri Editörü Gültekin Süleymanlar). Güneş kitapevi, 2000;231-264

65. Dielis AW, Smid M, Spronk HM, Hamulyak K, Kroon AA, ten Cate H, de Leeuw PW. The prothrombotic paradox of hypertension: role of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems. *Hypertension*, 2005;46(6):1236-1242
66. Magy L, Vincent F, Faure S, Messerli FH, Wang JG, Achard JM, Fournier A. The renin angiotensin systems: evolving pharmacological perspectives for cerebroprotection. *Curr Pharm Des*, 2005;11(25):3275-3291
67. Gürdal F, Ademoğlu E. *Biyokimya. Nobel Kitap Evi*, 2005;746-747
68. Saavedra JM, Ando H, Armando I, Baiardi G, et al. Anti-stress and anti-anxiety effects of centrally acting angiotensin II AT1 receptor antagonists. *Regulatory Peptides*, 2005;128:227–238
69. Kurusaki R, Muramatsu Y, Kato H, Watanabe Y, Imai Y, Itoyama Y, Araki T. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on interneurons in MPTP-treated mice. *European Neuropsychopharmacology*, 2005;15:57-67
70. Leonetti G, Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor. A guide to selection. *Drugs*, 1995;49:516-530
71. Yusuf S, Lonn E. Antiischemic effects of ACE inhibitors: a review of current clinical evidence and ongoing clinical trials. *Eur Heart J*, 1998;19:36-44
72. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms. (Review) *Diabetes Metab*, 2004;30(6):498-505
73. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. (Review) *Diabetes Metab*, 2004;30(6):487-496
74. Gorelick PB. New horizons for stroke prevention. PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurol*, 2002;1:149-156
75. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais O: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000;342:145-153

76. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, Drago R. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension*, 1990;15(3):327-331
77. Scheen AJ. VALUE: analysis of results. *Lancet*, 2004;364(9438):932-933
78. Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol*, 1995;39:264-270
79. Feldkamp M, Jones KL, Omoy A et al. Post-marketing surveillance for angiotensin converting enzyme inhibitor use during the first trimester of pregnancy. *MMWR*, 1997;46:240-242
80. Kjeldsen SE, Lyle PA, Tereshakovec AM, Devereux RB, Oparil S, Dahlof B, Targeting the renin-angiotensin system for the reduction of cardiovascular outcomes in hypertension: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2005;10(4):729-745
81. Oates JP: Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension In: Goodman Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. (eds.) Ninth Ed. Mc Graw Hill Comp. New York, 1996;p. 780-808
82. Massie BM, McPhee SJ. Systemic Hypertension. In: Current Medical Diagnosis and Treatment (Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA ed). 44th edition. McGraw Hill, 2005;404-429
83. Kaplan NM. Primer hypertension: Pathogenesis, in *Clinical Hypertension*; Williams & Wilkins, 7 th, 1998;41-99
84. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2002;40:1366-1374
85. β -Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction, I: mortality results. *JAMA*, 1982;247:1707-1714

86. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*, 2001;357:1385-1390
87. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003;348:1309-1321
88. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al, for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1992;327:669-677
89. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol*, 2001;38:2101-2113
90. Tepper D. Frontiers in congestive heart failure: effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Congest Heart Fail*, 1999;5:184-185
91. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001;344:1651-1658
92. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*, 1994;90:1765-1773
93. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991;325:293-302
94. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, 1993;342:821-828
95. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al, for Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1995;333:1670-1676
96. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001;345:1667-1675

97. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al, for Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, 1999;341:709-717
98. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 1990;322:1561-1566
99. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA*, 2002;288:1491-1498
100. Olin JW. Treatment of hypertensive patients with peripheral arterial disease. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003;pp.467-469
101. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective observational study. *BMJ*, 2000;321:409-412
102. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2003;26(suppl 1):S80-S82
103. National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*, 2002;39 (suppl2):S1-S246
104. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001;345:851-860
105. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001;345:861-869
106. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy: The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, 1993;329:1456-1462

- 107.**UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*, 1998;317:713-720
- 108.**Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet*, 2002;359:1004-1010
- 109.**Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G, et al. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med*, 2002;162:1636-1643
- 110.**Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al: Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. Results from the AASK trial. *JAMA*, 2002;288:2421-2431
- 111.**The GISEN (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*, 1997;349:1857-1863
- 112.**Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine. *Arch Intern Med*, 2000;160:685-693
- 113.**Cohuet G, Struijker-Boudier H. Mechanism of target organ damage caused by hypertension: Therapeutic potential. *Pharmacology&Therapeutics*, 2006;111:81-98
- 114.**Benatru I, Cantegal F, Rouaud O, Caillier M, Menasso M, Osseby GU, Vernet B, Durier J, Fromant A, Moreau T, Giraud M. Consultation after cerebral infarction or intracerebral hematoma. *Presse Med*, 2006;35:97-104
- 115.**Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized doubleblind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant*, 1998;13:564-569
- 116.**Kitabake A; Inoue M, Asao M, Tanouchi J, Masuyanma T, Abe H, Morita H, Seanda S. Transmitral blood flow reflecting diastolic behaviour of the left ventricle in the health and disease study by pulsed doppler technique. *Jpn Circ*, 1982;46:92

117. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, et al. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circ*, 1995;92:1933-1939
118. Courtois M, Kovasc SJ, Ludbrook PA. Transmitral pressure flow velocity relation; importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circ*, 1988;78:661-667
119. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic dysfunction; physics and physiology. *Circ*, 1991;84:997-990
120. Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N et al. Augmentation of left atrial contribution of left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry. *Am Coll Card*, 1984;53:586-589
121. Naqvi TZ, Neyman G, Broyde A, et al. Comparison of myocardial tissue Doppler with conventional transmitral Doppler in left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echo*, 2001;14:1153-1160
122. Matsuda Y, Tomöa Y, Moritani K, et al. Assessment of left atrial function in patients with hypertensive heart disease. *Hypertension*, 1986;779-789
123. Courtois M, Verrd Z, Barzilai B et al. The transmitral pressure –flow velocity relation; effect of abrupt preload reduction. *Circ*, 1988;78:1459-1468
124. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annular velocity by Doppler tissue imaging in evaluation of left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Coll Card*, 1997;30:760-768
125. Brunnazzi MC, Chirillo F, Pasquillani M, et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed wave Doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am Heart Jour*, 1994;128:293
126. Nishimura RA, Abel MD, Hatle HK, Tajik J. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal doppler echocardiography; Effect of different loading condition. *Circ*, 1990;81:1488
127. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of

cardiac function –a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*, 1995;26:357

128. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001;14:1143-1152
129. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*, 1998;81:609-614
130. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001;14:85-96
131. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular functional analysis: state of the art. *Am J Cardiol*, 1998;81(Suppl):49G-57G
132. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart*, 2002;87:336-339
133. Palka P, Lange A, Fleming AD, et al. Age-related transmural peak mean velocities and peak velocity gradients by Doppler myocardial imaging in normal subjects. *Eur Heart J*, 1996;17:940-950
134. Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, Guerrero JL, McGlew S, Weyman AE. Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation*, 1998;78:672-683
135. Farias C, Rodriguez L, Garcia M, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: Comparison with Standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr*, 1999;12:609-617
136. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J*, 1999;20:496-505

137. Yamada E, Garcia M, Thomas JD, Marwick TH. Myocardial Doppler velocity imaging: a quantitative technique for interpretation of Dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol*, 1998;82:806-809
138. Bach DS, Armstrong WF, Donovan CL, Muller DW. Quantitative Doppler tissue imaging for assessment of regional myocardial velocities during transient ischemia and reperfusion. *Am Heart J*, 1996;132:721-725
139. Dağdelen S, Eren N, Karabulut H, ve ark. Sol ventrikül hipertrofisi ile diyastolik fonksiyonları arasındaki ilişkinin yeni ekokardiyografik yaklaşımlarla değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2001;29:173-180
140. Dagdeviren B, Bolca O, Eren M, et al. An unusual pulsed-wave tissue Doppler pattern in mitral valve prolapse: spikes on systolic velocities. *Echocardiography*, 2002;19:367-372
141. Abe M, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Difference in the diastolic left ventricular wall motion velocities between aortic and mitral regurgitation by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 1999;12:15-21
142. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr*, 1999;12:618-628
143. Bolognesi R, Tsialtas D, Barilli AL, et al. Detection of early abnormalities of left ventricular function by hemodynamic, echo-tissue Doppler imaging, and mitral Doppler flow techniques in patients with coronary artery disease and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001;14:764-772
144. Rajagopalan N, Garcia MJ, Rodriguez L, et al. Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2001;87:86-94
145. Oğuzhan A, Abacı A, Eryol NK, ve ark. Doku Doppler görüntülemesi: Sol ventrikül diyastol sonu basıncının tahmininde noninvazif bir teknik. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2000;28:82-87
146. Moustapha A, Lim M, Saikia S, Kaushik V, Kang SH, Barasch E. Interrogation of the tricuspid annulus by Doppler tissue imaging in patients with chronic pulmonary hypertension: implications for the assessment of

- right-ventricular systolic and diastolic function. *Cardiology*, 2001;95:101-104
- 147.**Caso P, Galderisi M, Cicala S, et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: Analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001;14:970-977
- 148.**Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Right ventricular function in patients with first inferior myocardial infarction: assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. *Am Heart J*, 2000;139:710-715
- 149.**Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol*, 1976;37:7-11
- 150.**Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 1986;57:450-458
- 151.**Huwez FU, Pringle SD, Macfarlane WM. A new classification of left ventricular geometry in patients with cardiac disease based on M-mode echocardiography. *Am J Cardiol*, 1992;70:681-688
- 152.**Yuichi N, Maureen GM, Stephanie JO, Takahiro S. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation*, 2006;113:2524-2533
- 153.**Andrew MD, Lip GYH, Blann D. Relation Endothelium, thrombogenesis, and haemorrhology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cordiol*, 1997;80:1566-1571
- 154.**Whaley-Connell A, Govindarajan G, Habibi J, Hayden MR, et al. Angiotensin II-mediated oxidative stress promotes myocardial tissue remodeling in the transgenic (mRen2) 27 Ren2 rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007;293:355-363
- 155.**Burlew BS, Weber KT: Connective tissue and the heart. Functional significance and regulatory mechanisms. *Cardiol Clin*, 2000;18:435-442

156. Kintscher U, Unger T. Angiotensin II receptor expression: from maturation to pathogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003;285:26-27
157. Sobue T, Yokota M, et al. Influence of left ventricular hypertrophy on left ventricular function during dynamic exercise in the presence or absence of coronary artery disease. *JACC*, 1995;vol.25:91-98
158. Yalçın F, Aksoy FG, Muderrisoglu H, Sabah I, Garcia MJ, et al. Treatment of hypertension with perindopril reduces plasma atrial natriuretic peptide levels, left ventricular mass, and improves echocardiographic parameters of diastolic function. *Clin Cardiol*, 2000;23:437-441
159. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*, 1992;5:95-110
160. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. Comparison of six antihypertensive agents. *Circulation*, 1997;95:2007-2014
161. Dahlöf B. Left ventricular hypertrophy and angiotensin II antagonists. *Am J Hypertens*, 2001;14:174-182
162. Mitsunami K, Inoue S, Maeda K, Endoh S, et al. Three-month effects of candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist, on left ventricular mass and hemodynamics in patients with essential hypertension. *Cardiovascular drugs and therapy*, 1998;12:469-474
163. Govind SC, Brodin LA, Nowak J, Ramesh SS, Saha SK. Acute administration of a single dose of valsartan improves left ventricular functions: a pilot study to assess the role of tissue velocity echocardiography in patients with systemic arterial hypertension in the TVE valsartan study I. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2006;26:351-356
164. Martina B, Dieterle T, Weinbacher M, Battegay E. Effects of losartan titrated to losartan/ hydrochlorothiazide and amlodipine on left ventricular mass in patients with mild to moderate hypertension. A double-blind randomized controlled study. *Cardiology*, 1999;92:110-114

165. Mattioli AV, Fontanesi L, Bonatti S. Effects of regression of left ventricular hypertrophy on diastolic function in hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 2002;15:44-49
166. Ivanova OV, Sergakova LM, Chernova NA, Rogoza AN, Korpov YA. Telmisartan monotherapy in patients with mild-to-moderate essential hypertension: ambulatory blood pressure monitoring and echocardiographic evaluation. 11 th Eur Mtg on Hypertension, Milan, 15-19 Jun 2001 *J Hypertens*; 19(Suppl2) pp.270.
167. Fogari R, Preti P, Zoppi A, Corradi L, et al. Effect of Telmisartan/Hydrochlorothiazide Combination Versus Nifedipine GITS on Ambulatory Blood Pressure and Sympathetic Activation. *Am J Hypertens*, 2005;18:577-583
168. Schlaic MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 2003;108:560-565
169. Arita M, Fujiwara S, Ueno Y, Shiotani M, Nakamura Y, Nakatsu C, Nishio I, Masuyama Y. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: responses to exercise by antihypertensive treatment. *Japanese Circulation Journal*, Vol.54, May 1990
170. Neutel J, Smith DH: Evaluation of angiotensin II receptor blockers for 24-hour blood pressure control: meta-analysis of a clinical database. *J Clin Hypertens*, 2003;5:58-63
171. Wienen W, Entzeroth M, Jakobus CA. *Neva Pres. Cardiovascular Drug*, 2000;18:127-154
172. Neutel JM, Smith DHG. Dose response and antihypertensive efficacy of the AT1 receptor antagonist Telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv Ther*, 1998;15:206-217
173. Mattioli AV, Zennaro M, Bonatti S, Bonetti L, Mattioli G. Regression of left ventricular hypertrophy and improvement of diastolic function in hypertensive patients treated with telmisartan. *Int J Cardiol*, 2004;97:383-388

- 174.**Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens*, 2004;22:2253-2261
- 175.**Pershad Singh HA, Kurtz TW: Insulin-sensitizing effects of telmisartan: implications for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 2004;27:1015
- 176.**Galzerano D, Tammaro P, del Visco L, Lama D, Galzerano A, Breglio R, Tuccillo B, Paolisso G, Capogrosso P Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass: a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens*, 2005;18:1563-1569