

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPERTANSİYON HASTALARINDA ANTİHİPERTANSİF TEDAVİ ZAMANININ
AMBULATUVAR KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİSİ

DR. RAMAZAN COŞKUN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPERTANSİYON HASTALARINDA ANTİHİPERTANSİF TEDAVİ ZAMANININ
AMBULATUVAR KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİSİ

DR. RAMAZAN COŞKUN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. HASAN GÖK

KONYA, 2016

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde önemli katkıda bulunan ve beni tez çalıőmamın devamı konusunda motive eden saygıdeğer hocam Prof. Dr. Kurtuluő Özdemir' e teşekkür ederim

Hasta verilerinin yüklenmesi ve tez metninin hazırlanmasındaki çeşitli sorularıma vaktini ayırarak cevap veren sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Kürőat Akbuęa' ya desteklerinden dolayı teşekkür ederim

Hasta verilerinin toplanmasında vakitlerini ayırarak sürekli yardım eden Kardiyoloji Anabilim Dalı Efor Ünitesi hemőirelerine desteklerinden dolayı teőekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim

MAYIS, 2016

DR. RAMAZAN COŞKUN

ÖZET

HİPERTANSİYON HASTALARINDA ANTİHİPERTANSİF TEDAVİ ZAMANININ AMBULATUVAR KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİSİ

RAMAZAN COŞKUN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

Amaç: Çalışmamızda antihipertansif ilaçların hem genel bütün olarak bakıldığında hem de çeşitli ilaç grupları özelinde farklı kullanım zamanlarının kan basıncı değerlerine olan etkisi araştırılarak antihipertansif reçete eden hekimlere hastalara antihipertansif ilaçları günün hangi saatinde kullanmalarını önermeleri açısından yol göstermek amaçlanmıştır.

Yöntem: Meram Tıp Fakültesi kardiyoloji polikliniklerine başvuran ve ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastalara Ekim 2015-Mart 2016 tarihleri arasında telefonla ulaşılmıştır. Bu hastalardan tek gruptan antihipertansif ilaç kullanan, çeşitli endikasyonlar ile ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmış ve sonrasında takip eden hekim tarafından aynı dozda ilacın kullanım zamanı değiştirildikten 1 ay sonra tekrar ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmış 100 hasta tespit edilmiş ve bu hastaların ambulatuvar kan basıncı değerleri incelenerek ilacın kullanım zamanı değiştiğinde oluşan kan basıncı parametrelerindeki farklılıklar karşılaştırılmıştır. Ambulatuvar kan basıncı ölçümünde karşılaştırılan parametreler yirmidört saat/gündüz/gece ortalama sistolik/diastolik ve ortalama arteryel kan basınç değerleri; gece/gündüz minimum/maximum sistolik/diastolik kan basınç değerleri; gece/gündüz sistolik/diastolik hedef değer üzerindeki kan basıncı değerleri ile dipper hipertansiyon durumudur.

Bulgular: İlaçların sabah kullanımı sırasındaki ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile ilaçların akşam kullanımı sırasındaki ölçüm karşılaştırıldığında genel toplam olarak bakıldığında antihipertansif ilaçların akşam saatlerinde alınmasının sabah saatlerinde alınmasına göre yirmidört saatlik sistolik/diastolik ve MABP değerlerini daha iyi düşürdüğü tespit edilmiştir (sırasıyla p:0.08, p:0.021 ve p:0.011). Gece ortalama sistolik/diastolik ve MABP değerleri de ilacın akşam alımında sabah alımına göre daha düşüktür (3 parametre için de p<0.001). Gece maximum/minimum sistolik/diastolik kan basıncı değerleri antihipertansif ilaçların genel bütün etkisine bakıldığında akşam kullanımında sabah kullanıma göre daha düşük izlenmiştir (p<0.001). Genel bütün olarak bakıldığında ilaçların sabah alımında dipper hipertansiyon varlığı %25 oranında görülmekte iken ilaçların akşam alımında bu oran %47' dir (p<0.001). İlaç grupları özelinde incelendiğinde beta-bloker ve nondihidropridin kalsiyum antagonisti grubu ilaçlarda bu sonuçlardan farklı sonuçlar elde edilmiş olup bu grup ilaçların sabah kullanımı sırasında daha düşük kan basıncı değerleri elde edilmiştir. Ancak diğer gruplar açısından bakıldığında ilacın kullanım zamanı ile ambulatuvar kan basıncı değerlerindeki değişim ilaçların toplam etkisinin karşılaştırıldığı veriler ile benzerdir.

Sonuç: Beta-blokerler ve nondihidropridin grubu kalsiyum antagonistlerinin sabah saatlerinde kullanımının diğer grup ilaçların ise akşam saatlerinde kullanımının daha iyi kan basıncı değerlerine ulaşılmasını sağladığı tespit edilmiş olup hekimler tarafından hastalara antihipertansif ilaçların kullanım zamanı önerilirken bu duruma dikkat edilmesi hipertansiyona bağlı olumsuz olayların oluşma sıklığını azaltacaktır

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, ilaç kullanım zamanı, ambulatuvar kan basıncı

ABSTRACT

THE EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY TIMING AT PATIENTS WITH HYPERTENSION ON AMBULATORY BLOOD PRESSURE

RAMAZAN COŞKUN

DISSERTATION

KONYA, 2016

Aim: As a target of offering the patients to use antihypertensive medicine at what hour of the day; Guiding to doctors who prescribe antihypertensive has been aimed not only by approaching completely as general but also by searching the effects of different dosage timing that is specific to medicine groups on the values of blood pressure in our study.

Method: The patients who consulted to Meram Medical Faculty and whose ambulatory blood pressure were measured were reached by telephone between October,2015 and March,2016. Between these patients, the measurement of ambulatory blood pressure was made with the ones who take antihypertensive medicine and then the measurement of ambulatory blood pressure was made after one month when the utilization time of the medicine was changed but the dosage was not changed and one hundred patients were chosen and the differences that occurred when the utilization time of medicine was changed between the blood pressure parameters were compared by examining the values of ambulatory blood pressure of these patients. The parameters that were compared in measurement of ambulatory blood pressure are 24 hours/day/night average systolic/diastolic and average values of arterial blood pressure; night/day min/max systolic/diastolic values of blood pressure; the values of blood pressure that are over the target value of night/day systolic/diastolic and dipper hypertension

Results: When the measurement of ambulatory blood pressure in meanwhile morning utilization time of medicine and the measurement of medicine utilization time at night were compared, as looked generally; It has been found that the night time utilization of antihypertensive medicine decreases the values of 24 hours systolic/diastolic and MABP better than the day time utilization of them. (respectively $p:0.08$, $p:0.021$ and $p:0.011$) The values of night average systolic/diastolic and MABP are lower according to night utilization instead of day, too. (for each 3 parameters $p<0.001$) When looked at the general complete effect of antihypertensive, the values of night max/min systolic/diastolic blood pressure are seen low at night instead of day ($p<0.001$). When looked at general complete, while the dipper hypertension occurs at the level of %25 at daytime utilization, this level at night time utilization is %47 ($p<0.001$). When looked detailed in specific to medicine groups, the results that are different from those were gained at medicines that are the group of beta-blocker and nondihidropiridin calcium antagonist and during the day utilization of this group of medicine, the lower value of blood pressure was gained. However; when looked at the vintage point of the other groups, the alternation between the utilization time of medicine and the values of ambulatory blood pressure are similar to the data at which the total effects of medicine were compared

Conclusion: It has been understood that the daytime utilization of beta-blockers and nondihidropiridin calcium antagonists give ways to reach better values of blood pressure instead of night time utilization of the other medicine group. Besides the utilization time of antihypertensive medicine is being offered by doctors, the close attention to this situation is going to be get the number of negative events related to hypertension decrease

Key Words: Hypertension, drug administration schedule, ambulatory blood pressure

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMA VE SİMGELER.....	X
EKLER DİZİNİ.....	Xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hipertansiyonun Prevelansı ve Klinik Önemi.....	3
2.2. Kan Basıncı Ölçüm Yöntemleri.....	3
2.2.1 Ofis Kan Basıncı Ölçümü.....	3
2.2.2 Ofis Dışı Kan Basıncı Ölçümü.....	4
2.3. Klavuzlara Göre Hipertansiyon Tanısında Kabul Edilen Sınır Değerler.....	7
2.3.1. Hipertansiyon Evrelemesi.....	8
2.4. Hipertansiyon Tedavisi.....	8
2.4.1. Hipertansiyon Tedavisinde Kullanılan İlaç Grupları.....	11
2.4.2 Hipertansiyon İlaçlarının Kullanım Zamanları.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Katılımcı Seçimi.....	23
3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri.....	23
3.1.2. Dışlama Kriterleri.....	23
3.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü.....	24
3.3. Kullanılan Yöntem ve Verilerin Toplanma Biçimi.....	25
3.4. Etik Kurul Onayı.....	26
3.5. İstatiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	29
4.1. Genel Bakış.....	29
4.2. Katılımcıların İlaç Kullanım Durumları.....	29
4.3. Tüm Antihipertansif İlaçlar Genelinde Değerlendirme.....	30

4.3.1. Tüm Antihipertansif İlaçlar Genelinde İlaçların Sabah veya Akşam Alımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi	30
4.3.2. Tüm Antihipertansif İlaçlar Genelinde İlaçların Sabah veya Akşam Alımının Dipping Durumuna Etkisi.....	32
4.4. Farklı İlaç Grupları Özelinde Değerlendirme.....	32
4.4.1. ACE inh. Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi.....	32
4.4.2. ARB+ Tiazid Diüretigi Kombine İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi.....	35
4.4.3. ACE inhibitörü+ dihidropridin Kalsiyum Antagonisti Kombine İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi.....	37
4.4.4. Dihidropridin Kalsiyum Antagonisti İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi.....	39
4.4.5. β -bloker İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi.....	40
4.4.6. ARB Grubu İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi.....	40
4.4.7. ACE inh+ Nondihidropridin Kalsiyum Antagonisti Kombine Etken Maddeli İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi.....	40
4.4.8. ACE inh+ Tiazid Diüretigi Kombine Etken Maddeli İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi.....	41
4.4.9. Nondihidropridin Kalsiyum Kanal Blokeri İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi.....	41
4.4.10. Tiazid Diüretigi Grubu İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi.....	42
4.4.11. α -bloker Grubu İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi.....	
4.4.12. ARB+ dihidropridin Grubu Kalsiyum Kanal Blokeri Kombine Etken Maddeli İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi.....	42
4.4.13. Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi.....	43
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55
8. EKLER	

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: AKBÖ cihazının aktardığı bazı örnek kan basıncı ölçüm parametreleri

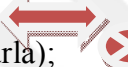


Tablo 2a: Diastolik tansiyon açısından tüm gruplarda ve 3 klavuzda (Mancia 2013, James 2014, Weber 2014) 90 mmhg değerinin sınır değer olduğu ancak sadece diabet varlığında ESC klavuzunun diastolik tansiyon için 85 mmhg yı sınır değer aldığına dikkat edilmelidir. 60-80 yaş aralığı için ESC klavuzunda net bilgi mevcut değildir

Tablo 2b:ESC Klavuzuna göre tansiyon tanısı sınır değerleri

Tablo 3a: JNC8 ve Amerika Hipertansiyon Topluluğu Klavuzunda Tansiyon değerlerine göre Evreleme (James 2014, Weber 2014)

Tablo 3b: Avrupa Kardiyoloji Birliği Hipertansiyon Klavuzuna göre hipertansiyon evrelemesi (Mancia 2013)

Tablo 4: OH:organ hasarı; KBH:kronik böbrek hastalığı; DM:diabet; YTD: yaşam tarzı değişikliği. (A):birkaç ay süreyle; (B):birkaç hafta süreyle; *;organ hasarı ile birlikte

Tablo 5: Mancia (2013)' e göre kombine edilebilecek ve edilemeyecek tansiyon ilacı grupları.  :kombine edilebilecek gruplar;  : yararlı kombinasyon (bazı sınırlılıklarla);  : kombinasyonu önerilmeyen gruplar; ARB: anjiyotensin reseptör blokleri; ACE: anjiyotensin konverting enzim

Tablo 6: Çalışmada kullanılan cihazlar tarafından yapılan ölçüm parametreleri

Tablo 7: Hastaların ilaç kullanım durumları sayı ve oranları

Tablo 8: Tüm antihipertansif ilaçlar genelinde ilaçların sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırması

Tablo 9: ACE inhibitörü kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

Tablo 10: ARB+ tiazid diüretik kombine ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

Tablo 11: ACE inh+ dihidropridin kalsiyum antagonisti kombine ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Gün içindeki ölçümleri gösteren görsel grafik

Şekil 2: Niiranen (2014)' e göre 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik, gündüz ortalama sistolik/diastolik, gece ortalama sistolik/diastolik, ofis ölçümü sistolik/diastolik ve evde kan basıncı ölçümü sistolik/diastolik tansiyon değerlerinin kardiyovasküler olay gelişimini öngördürmede etkinlikleri

Şekil 3: Tofe Povedano (2009) tarafından yapılan çalışmanın dizaynı

Şekil 4: Tez çalışmamızın dizaynı

Şekil 5: Tüm antihipertansif ilaçlar genelinde ilaçların sabah alımında dipper hipertansiyon varlığı

Şekil 6: Tüm antihipertansif ilaçlar genelinde ilaçların akşam alımında dipper hipertansiyon varlığı

Şekil 7: ACE inhibitörü kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımı durumunda yirmidört saatlik ortalama sistolik/diastolik kan basıncı değişimi

Şekil 8: ARB+ tiazid diüretik kombine etken madde içeren ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımı durumunda yirmidört saatlik ortalama sistolik/diastolik kan basıncı değişimi

KISALTMA VE SİMGELER

ABKÖ: Ambulatuvar kan basıncı ölçümü

ACE: Anjiyotensin konverting enzim

ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri

ASH: Amerika Hipertansiyon Topluluğu

DM: Diabet

EKBÖ: Evde kan basıncı ölçümü

ESC: Avrupa Kardiyoloji Topluluğu

HT: Hipertansiyon

JNC: Ulusal Müşterek Hipertansiyon Topluluğu

KB: Kan basıncı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

MABP: Ortalama arteryel basınç

YTD: Yaşam tarzı değişikliği

EKLER DİZİNİ

Ek 1: Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü için Kabul Görmüş Endikasyonlar (Mancia 2013)

Ek 2: Dihidropridin grubu kalsiyum antagonisti ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

Ek 3: β -bloker ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

Ek 4: ARB grubu ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

Ek 5: ACE inh+ Nondihidropridin kalsiyum antagonisti kombine etken maddeli ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

Ek 6: ACE inh+ Tiazid diüretiği kombine etken maddeli ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

Ek 7: Nondihidropridin kalsiyum kanal blokeri grubu ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

Ek 8: Tiazid diüretiği grubu ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

Ek 9: α -bloker grubu ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

Ek 10: ARB+ dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokeri kombine etken maddeli ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

Ek 11: Mineralokortikoid reseptör antagonisti ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Arteriyel hipertansiyon (HT) büyük arterlerde ölçülen kan basıncı değerinin normal kabul edilen değerlerin üstünde olmasıdır. Hipertansiyonun olumsuz kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara, renal hasara yol açarak morbidite ve mortalitede artışa yol açtığı bilinmektedir (Mancia 2013).

Hipertansiyon tanısı konulurken ve hipertansiyon tanısı konulan hastalarda takip aşamasında iki ana arteriyel kan basıncı ölçüm yöntemi mevcuttur. Bunlar muayene sırasında yapılan arteriyel kan basıncı ölçümü ve ofis dışında yapılan arteriyel kan basıncı ölçümüdür. Ofis dışı arteriyel kan basıncı ölçümü ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBÖ) ve evde kan basıncı ölçümü olarak ikiye ayrılır. ABKÖ gece ve gündüz düzenli aralıklarla kan basıncı ölçümü yapılabilmesini sağlamaktadır. AKBÖ' nün kardiyovasküler ve serebrovasküler olumsuz olayları öngörmeye ofiste kan basıncı ölçümüne göre daha duyarlı olduğu pekçok çalışmada saptanmıştır (Staessen 1999, Sega 2005, Conen 2008, Fagard 2008). HT hastalarında ABKÖ yöntemi ile hangi parametrelerin kardiyovasküler olayları öngörmeye daha duyarlı olduğuna yönelik çalışmalar (Fagard 2008, Eguchi 2009, Fagard 2009, Hermida 2011, Yokota 2013, Palatini 2014) yapılmış ve sonuçta gece kan basıncı değerlerinin hipertansiyona bağlı olumsuz olayları öngörmeye daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir.

HT hastalarında tanı konulduktan sonra genellikle birlikte uygulanan yaşam tarzı değişikliği ve ilaç tedavisi olmak üzere iki ana tedavi yöntemi benimsenmektedir. HT hastalarında pekçok gruptan tekli ya da kombine ilaçlar kullanılmaktadır. Genel olarak bakıldığında HT hastalarında kullanılan ilaçların prospektüsünde ilaçların sabah alınması yönünde önerilerin olduğu ve ayrıca hekimlerin daha çok ilaçların sabah alınması yönünde önerilerde bulunduğu görülmektedir. Pekçok ilaç 24 saat etki göstermekle beraber esas etkin kan basıncı düşüşü ilaç verildikten kısa süre sonra olmaktadır. Bu durum araştırmacıların HT ilaçlarını akşam saatlerinde vermenin gece kan basıncı değerleri üzerine daha olumlu etki göstereceğine ve bu şekilde HT' a bağlı olumsuz olaylarda azalma olacağına yönelik hipotezler kurmasına sebep olmuştur. Bu hipotez çerçevesinde HT ilaçlarının sabah veya akşam verildiğinde genel/ gündüz/ gece kan basıncı değerleri üzerine olan etkilerinin ve HT' a bağlı olumsuz olayların araştırıldığı çalışmalar (Hermida 2003, Kuroda 2004, Chu 2005, Hermida 2005, Hermida 2007, Hermida 2011, Hermida 2013, Moya 2013, Crippa 2016) yapılmıştır. Ancak genel olarak bu çalışmalarda ilacın

akşam verildiği grup ve sabah verildiği diğer grup olmak üzere iki farklı hasta grubu üzerinden kan basıncı değerleri karşılaştırılmıştır. Hasta gruplarının demografik özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da iki farklı grup olması çalışmaların duyarlılığını düşürmektedir. Tofe Povedano (2009) aynı hasta grubu üzerinde olmesartan etken maddeli ilacı sabah ve ardından akşam kullanarak (çapraz tasarım) kan basıncı değerlerini karşılaştırmış ve daha duyarlı veriler elde etmiştir. Ancak bu çalışmada da sadece olmesartan etken maddeli ilaca yönelik veriler elde edilebilmiş diğer HT ilaçları ile ilgili verilere ulaşamamıştır.

Yukarda belirtilen durumlar ışığında antihipertansif ilaçların kullanım zamanındaki değişikliğin aynı hastanın verileri incelenerek kan basıncı değerlerine olan etkisi merak konusudur. Ayrıca merak edilen bir diğer konu da daha önce belirtilen çalışmalarda bazı özel ilaç gruplarının kan basıncı verilerine olan etkilerinin diğer ilaç gruplarına da genellenip genellenmeyeceğidir. Bizim çalışmamızda aynı hasta tarafından kullanılan aynı hipertansiyon ilacının kullanım zamanı değiştiğinde oluşan kan basıncı verileri değerlendirilerek hipertansiyon ilaçlarının hem genel bütün olarak sabah ve akşam kullanımının tansiyon parametreleri üzerine etkisi hem de tek tek ilaç grubu özelinde sabah ve akşam kullanımının tansiyon parametrelerine olan etkisi retrospektif olarak birden fazla ilaç grubu açısından incelenecektir. Sonuç olarak çalışmamızda daha duyarlı bir yöntem olan çapraz tasarım kullanılarak antihipertansif ilaçların kullanım zamanının kan basıncı değerlerine olan etkisinin ve bu etkinin tüm antihipertansif ilaçlara genellenip genellenemeyeceğinin tespit edilmesi sağlanarak antihipertansif reçete eden hekimlere hastalarına antihipertansif ilaçları ne zaman kullanmalarını önermeleri açısından yol göstermek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyonun Prevelansı ve Klinik Önemi

“Genel toplumda HT prevelansı %30-45 arasında değişmekte ancak yaşlanmayla birlikte keskin bir artış göstermektedir” (Mancia 2013).

Hipertansiyon kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal sistem üzerinde önemli hedef organ hasarına yolaçan kronik bir hastalıktır. Kardiyovasküler sistem açısından ateroskleroz, serebrovasküler sistem açısından inme ve renal sistem açısından kronik böbrek yetmezliği hipertansiyonun yolaçtığı en önemli problemlerdir. HT oluşturduğu bu komplikasyonlar nedeniyle dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmakta ve dünya genelindeki insan toplumunun yaşam tarzı nedeniyle prevelansı gün geçtikçe artmaktadır. HT oluşturduğu morbidite ve mortalite nedeniyle her yıl önemli bir maddi kaynağın bu hastalara aktarılmasına sebep olmaktadır. HT’ un tanı konma ve tedavi sürecine bakıldığında aslında oldukça kolay tanı konulabilen ve doğru tedavi önerileri ve takip ile yüzgüldürücü sonuçların alınabildiği bir hastalık olduğu görülmektedir. Ancak Türkiye özelinde değerlendirildiğinde çeşitli sebepler ile çoğu zaman hipertansiyon tanısının konulmasının geciktiği ve tanı konulan hastalarda uygun takibin yapılmadığı görülmektedir. Bu durum ise yukarıda belirtilen komplikasyonların görülme sıklığının artmasına neden olmaktadır.

2.2. Kan Basıncı Ölçüm Yöntemleri

Hipertansiyondan şüphelenilen kişilerde kan basıncı değerlendirmesi için çeşitli yöntemler kullanılmaya başlanmış olup hepsinin birbirine karşı avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Ancak sonuç odaklı bakıldığında tüm yöntemler hedefe ulaşmayı yani HT tanısının konulmasını sağlamaktadır. Kan basıncı ölçümü 2 ana yöntemle yapılmaktadır. Birincisi ofiste kan basıncı ölçümü ve ikincisi ofis dışında kan basıncı ölçümüdür. Ofis dışı kan basıncı ölçümü ise ambulatuvar kan basıncı ölçümü ve evde kan basıncı ölçümü olarak iki gruba ayrılmaktadır.

2.2.1. Ofis Kan Basıncı Ölçümü

Hipertansiyon tanı konulma ve takip sürecinde en fazla kullanılan yöntem olan ofiste kan basıncı ölçümü hastaların ilk muayene ve takip muayenelerinde uygun yöntem ve araç ile genellikle brakial arterden kan basınçlarının ölçümünü tanımlar. Çeşitli klavuzlar ve

çalışmalarda tanımlanmış değerler gözönüne alınarak ofiste kan basıncı ölçümü ile HT tanısı konulabilmekte ve HT hastalarında takip yapılabilmektedir.

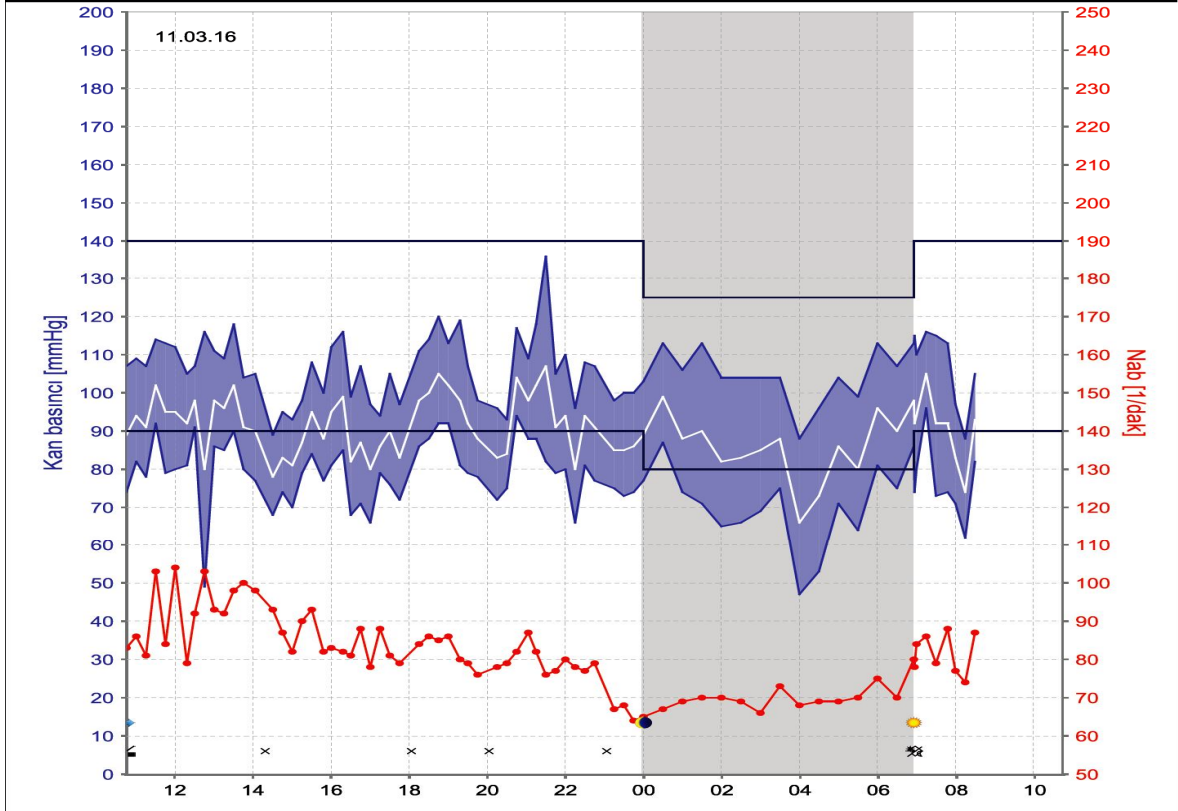
2.2.2. Ofis Dışı Kan Basıncı Ölçümü

Ofis dışı kan basıncı ölçümü ambulatuvar kan basıncı ölçümü ve evde kan basıncı ölçümü (EKBÖ) olmak üzere iki yöntemi içermektedir. AKBÖ ve EKBÖ yöntemleri ile hastaların kan basıncı muayene stresi, bekleme vb. stres kaynaklarından uzakta daha optimal şartlarda ve daha fazla sayıda olmak üzere ölçülebilmektedir.

AKBÖ genel olarak kola takılan ve hastanın yanında taşıdığı, gün içinde belli aralıklarla ölçüm yapan kan basıncı ölçme aletleri ile yapılmaktadır. AKBÖ genel olarak 24 saatlik ölçümü içerir. Doğru ölçüm için cihazın manşonunun uygun bir şekilde takılması ve ayrıca cihaz takılması sırasında eşzamanlı kan basıncı ölçümü ile cihazın doğru ölçüm yaptığının belirlenmesi gerekir. Hastaların antihipertansif ilaçlarını alışı saatleri, uyku ve uyanma saatleri vb. noktalar kayıt altına alınmalıdır. “Gündüz ve gece yapılan kan basıncı ölçümlerinin en az %70’ inin yeterli olması gerekir aksi takdirde kan basıncı ölçümü yenilenmelidir”(Mancia 2013). AKBÖ cihazları genel olarak yaptığı tansiyon ölçümünü görsel grafikler (Şekil 1), tüm ölçümleri içeren bilgi sayfası ve çeşitli parametreleri (tablo1) içeren bölümler olarak aktarır.

		Toplam		Gün		Gece	
		Değer	Hedef	Değer	Hedef	Değer	Hedef
Saat							
Başlat		28.03.2016 10:21	08:00			00:00	
Bitiş		29.03.2016 09:30	23:59			07:59	
Süre		23:09		15:09		08:00	
Ölçümler							
Toplam		80		63		17	
Geçerli		77		61		16	
Geçerli %		96	>70	97		94	
Ortalama: Tüm münferit değerlerin üzerinden							
Sistol	mmHg	113	<130	114	<135	109	<120
Diyastol	mmHg	65	<80	66	<85	62	<75
OAB	mmHg	87		88		83	

Tablo 1: AKBÖ cihazının aktardığı bazı örnek kan basıncı ölçüm parametreleri



Şekil 1: Gün içindeki ölçümleri gösteren görsel grafik

2.2.2.1. ABKÖ ile Değerlendirilebilen Tansiyon Parametreleri ve Prognostik Önemi

ABKÖ ile pekçok kan basıncı parametresi değerlendirilebilmektedir.”Görsel grafiğe ek olarak ortalama gündüz, ortalama gece ve 24 saatlik ortalama kan basıncı ölçümü klinik uygulamada en yaygın kullanılan değişkenlerdir” (Mancia 2013). Dikkat edilen ve prognostik önemi bilinen bir diğer parametre ise gece ortalama sistolik kan basıncı değerlerin gündüz ortalama sistolik kan basıncı değerine göre %10’ dan fazla düşüşü gösteren dipping durumudur. ABKÖ ile dipping ve non-dipping durumu saptanabilmektedir.

Eguchi (2008) hipertansiyon hastalarını gündüz ortalama sistolik,gece ortalama sistolik ve dipping durumuna göre sınıflayarak kardiyovasküler olay gelişimi açısından takip etmiş sonuçta hem gündüz sistolik ortalama hem de gece sistolik ortalama kan basıncı değerlerinin belli değerler üzerine çıktığında istatikselsel olarak anlamlı şekilde kardiyovasküler olay sıklığını artırdığını ancak dipping varlığı ya da yokluğunun kardiyovasküler olay sıklığı üzerine istatikselsel anlamlı bir etki etmediğini saptamıştır. Dolan (2005) ise 5292 hipertansif hastayı ABKÖ ile uzun süreli takibini yaparak hastaları kardiyovasküler-serebrovasküler olumsuz olaylar ve ölüm açısından değerlendirmiş,

gündüz ve gece ortalama sistolik ile gündüz ve gece ortalama diastolik kan basıncı yüksekliğinin olumsuz olayları öngördürmede anlamlı olduğunu ve hatta gece kan basıncı değerlerinin gündüz kan basıncı değerlerine göre daha öngördürücü olduğunu saptamıştır. 24 saatlik ortalama sistolik ve diastolik; gündüz ortalama sistolik ve diastolik; gece ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin yüksek olmasının çeşitli hasta gruplarında (diabet, kronik böbrek yetmezliği, dirençli hipertansiyon vb.) olumsuz kardiyovasküler olaylar açısından öngördürücü olduğu başka çalışmalarda da (Sega 2005, Magnanini 2009, Niiranen 2014) gösterilmiştir.

ABKÖ ile değerlendirilebilen bir diğer parametre olan dipping varlığı/yokluğu durumu da bazı çalışmalara konu olmuş ve çalışmalarda genel olarak non-dipper durumunun hipertansiyonun komplikasyonlarını artırdığı görüşü kabul görmüştür. Verdecchia (2012) 3012 hastayı ABKÖ ile olumsuz kardiyovasküler,serebrovasküler olaylar ve ölüm açısından takip etmiş ve non-dipper hipertansiyonu olan kişilerde olumsuz sonuçların dipper hipertansiyonu olan hastalara göre daha fazla olduğunu saptamıştır. Non-dipper hipertansiyon varlığının hipertansiyona bağlı yapısal kardiyovasküler bozuklukların ortaya çıkma sıklığını artırdığı başka çalışmalarda (Coleman 2011, Yokota 2013) gösterilmiştir.

Hipertansiyon hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda saptanan bir diğer durum ise gece kan basıncı değerlerindeki düşüşün hipertansiyona bağlı komplikasyonların azaltılmasında gündüz kan basıncı değerlerindeki düşüşe göre daha etkin olabileceğidir. "Yaşlı hipertansiyonu olan hastalarda yetersiz gece kan basıncı kontrolünün kardiyovasküler olay gelişimi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir"(Suzuki 2000). Gece ortalama sistolik kan basıncı değerlerinde hafif bir düşüşün bile kardiyovasküler riski önemli bir şekilde azalttığı ve bu nedenle gece kan basıncı değerlerinin ABKÖ ile değerlendirilen kan basıncı parametreleri içinde en önemli parametreler olabileceği düşünülmektedir (Hermida 2011). Fagard (2008) da hem gündüz hem de gece kan basıncı değerlerinin olumsuz kardiyovasküler olaylar açısından öngördürücü olduğunu ifade etmekle birlikte gece kan basıncı değerlerinin daha duyarlı bir öngördürücü olduğunu belirtmiştir.

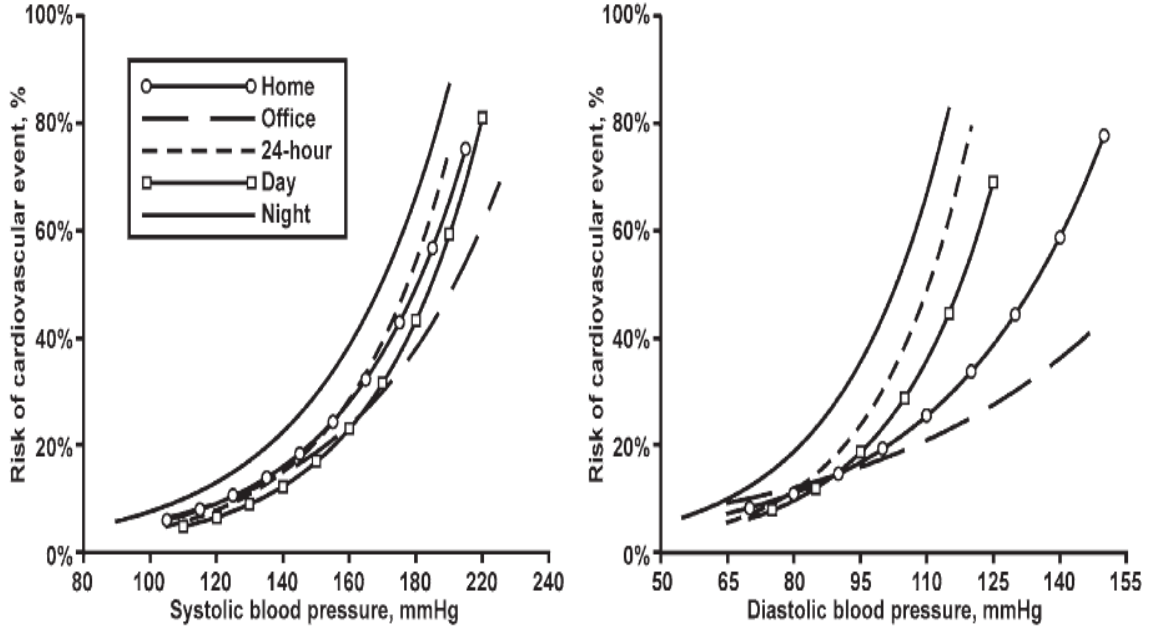
2.2.3. Ofis ve Ofis Dışı Tansiyon Ölçümünün Hipertansiyona Bağlı Olumsuz Olayları Öngördürücülük Açısından Karşılaştırılması

Daha önce belirtildiği gibi ABKÖ ile 24 saat boyunca kan basıncı ölçümü yapılarak hastanın tansiyon değerleri ile ilgili gerçek verilerin belirlenmesi sağlanmaktadır. Ancak ABKÖ cihazlarına her zaman her yerde ulaşmak mümkün olmadığı gibi hastanın 24 saat boyunca üstünde taşıdığı ve sık tansiyon ölçümü yapan bir cihaz hastalara rahatsızlık da verebilmektedir. Bu nedenlerle ABKÖ yapılması zorlaşabilmekte hipertansiyon hastalarının takibinde bu yöntemin kullanımı sınırlanabilmektedir. Ofisde kan basıncı ölçümü hastanın klinik muayenesi sırasında tansiyon ölçümü yapılmasını içerir. Bu şekilde tansiyon ölçümü ABKÖ' nün yukarda belirtilen sınırlılıklarının olmamasını sağlamaktadır. Ofisde tansiyon ölçümü hipertansiyon tanısının konulmasında ve hipertansiyon hastalarının takibinde sık kullanılan bir yöntemdir. Ofisde kan basıncı ölçümünün de hipertansiyona bağlı olumsuz olayları öngördürmede duyarlı olduğu saptanmıştır. Ofisde kan basıncı ölçümünün kolaylığı ve prognostik olarak anlamlı bir öngördürücü olması ABKÖ ile ofis kan basıncı ölçümünün karşılaştırıldığı bazı çalışmaların dizayn edilmesine neden olmuştur.

Niiranen (2014)' in kardiyovasküler olay gelişimi açısından takip ettiği hipertansiyonu olan 502 hastanın 70' inde takip sırasında kardiyovasküler olay gelişmiş ve bu hastaların ABKÖ, ofis kan basıncı ölçümü ve evde kan basıncı ölçümü karşılaştırıldığında ABKÖ' nün diğer iki ölçüm yöntemine göre prognostik olarak daha duyarlı olduğu saptanmıştır (şekil 2). Sega (2005) da benzer bir çalışmaya imza atmış ve ABKÖ, ofis kan basıncı ölçümü ve EBKÖ açısından benzer sonuçlara ulaşmıştır. Kozan (2012) ofisde kan basıncı ölçümü yapılarak kan basıncı kontrolü sağlandığı düşünülen hastalara ABKÖ ile kan basıncı ölçümü yapmış ve yaklaşık üçte bir hastada gerçek tansiyon kontrolünün olmadığını saptamıştır. Bu veri ABKÖ' nün ofis kan basıncı üzerine olan üstünlüğünün bir sebebi olabilir.

2.3. Klavuzlara Göre Hipertansiyon Tanısında Kabul Edilen Sınır Değerler

Hipertansiyon konusunda dünya genelinde kabul görmüş 3 ana klavuz bulunmaktadır. Bunlar Türkçe adları ile Avrupa Kardiyoloji Topluluğu Hipertansiyon Klavuzu (ESC HT guideline), Amerika Hipertansiyon Topluluğu Klavuzu (ASH guideline) ve JNC klavuzudur. Bu klavuzlardaki kan basıncı sınır değerleri güncel bilimsel gelişmelere göre



Şekil 2: Niiranen (2014)' e göre 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik, gündüz ortalama sistolik/diastolik, gece ortalama sistolik/diastolik, ofis ölçümü sistolik/diastolik ve evde kan basıncı ölçümü sistolik/diastolik tansiyon değerlerinin kardiyovasküler olay gelişimini öngördürmede etkinlikleri

belli sürelerde güncellenmektedir. Tablo 2a bu üç klavuzun ofiste kan basıncı ölçümü değerlerine göre kan basıncı tanısı koyma sınırlarını göstermekte iken, Tablo 2b ise Avrupa Hipertansiyon Topluluğu Klavuzuna göre ofis, ev ve ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile hipertansiyon tanısı konulmasında sınır değerleri göstermektedir.

2.3.1. Hipertansiyon Evrelemesi

Belirtilen sınır değerlere göre hipertansiyon tanısı konulduğunda hipertansiyonun ciddiyeti de belirlenmelidir. Çünkü bu ciddiyet durumuna göre hipertansiyon tedavisinde sadece yaşam tarzı değişikliği mi önerileceği yoksa yaşam tarzı değişikliğine ek olarak ilaç tedavisi de mi önerileceğine karar verilecektir. Ana hipertansiyon klavuzları bu konuda benzer değerler (Tablo 3a ve Tablo 3b) vermekle beraber aralarında hafif farklılıklar mevcuttur.

2.4. Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansiyon sebep olduğu olumsuz son organ hasarı nedeniyle erken dönemde tespit ve tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Hipertansiyon tanı aşamasında kabul gören ve teda-

	ESC klavuzu (2013)	JNC klavuzu (2014)	ASH klavuzu (2014)
80 yaş üstü	≥ 160 ve/veya 90	≥ 150 ve/veya 90	≥ 150 ve/veya 90
60 yaş altı	≥ 140 ve/veya 90	≥ 140 ve/veya 90	≥ 140 ve/veya 90
60-80 yaş arası	*	≥ 150 ve/veya 90	≥ 150 ve/veya 90
Kronik böbrek yetmezliği varlığı	≥ 140 ve/veya 90	≥ 140 ve/veya 90	≥ 140 ve/veya 90
Diabet varlığı	≥ 140 ve/veya 85	≥ 140 ve/veya 90	≥ 140 ve/veya 90

Tablo 2a: Diastolik tansiyon açısından tüm gruplarda ve 3 klavuzda (Mancia 2013, James 2014, Weber 2014) 90 mmhg değerinin sınır değer olduğu ancak sadece diabet varlığında ESC klavuzunun diastolik tansiyon için 85 mmhg yı sınır değer aldığına dikkat edilmelidir. 60-80 yaş aralığı için ESC klavuzunda net bilgi mevcut değildir

	Sistolik Kan Basıncı		Diastolik Kan Basıncı
Ofis kan basıncı	≥ 140	ve/veya	≥ 90
ABKÖ gündüz ortalama	≥ 135	ve/veya	≥ 85
ABKÖ gece ortalama	≥ 120	ve/veya	≥ 70
ABKÖ 24 saat ortalama	≥ 130	ve/veya	≥ 80
Evde kan basıncı ölçümü	≥ 135	ve/veya	≥ 85

Tablo 2b:ESC Klavuzuna göre tansiyon tanısı sınır değerleri

viye başlandıktan sonra altına çekilmesi hedeflenen tansiyon ölçüm sınırları (Tablo 2a ve Tablo 2b) belirlenmiştir. Bu değerlere göre hipertansiyon tanısı konulduktan sonra evreleme (Tablo 3a ve 3b) yapılarak hipertansiyon tedavisine ne zaman başlanacağına,

	Sistolik Kan Basıncı		Diastolik Kan Basıncı
NORMAL	< 120	ve	80
PREHİPERTANSİYON	120-139	veya	80-89
EVRE 1 HİPERTANSİYON	140-159	veya	90-99
EVRE 2 HİPERTANSİYON	≥ 160	veya	≥ 100

Tablo 3a: JNC8 ve Amerika Hipertansiyon Topluluğu Klavuzunda Tansiyon değerlerine göre Evreleme (James 2014, Weber 2014)

	Sistolik kan basıncı		Diastolik kan basıncı
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İzole sistolik hipertansiyon	≥ 140	ve	<90

Tablo 3b: Avrupa Kardiyoloji Birliği Hipertansiyon Klavuzuna göre hipertansiyon evrelemesi (Mancia 2013)

başlanan hipertansiyon tedavisinin ağırlığına ve başlanacak ilaç sayı ve dozajına karar verilmektedir. Hipertansiyon tedavisine başlama zamanını ve tedavi ağırlığını belirlerken dikkat edilen bir durum da hastada kardiyovasküler olay sıklığını artıracak risk faktörlerinin varlığı ve hipertansiyona bağlı son organ hasarının var olup olmadığıdır. Hipertansiyon ciddiyetine karar verildikten sonra genelde kombine kullanılan iki ana tedavi yöntemine başlanır. Bunlardan birincisi yaşam tarzı değişikliği ve ikincisi ilaç tedavisidir.

Yaşam tarzı değişikliği hastanın hipertansiyona neden olan ya da hipertansiyonu tetikleyecek diyetten ve sosyokültürel alışkanlıklardan vazgeçmesini içerir. Tuz

kısıtlaması, akdeniz tarzı diyet uygulanması, egzersiz yapılması, kilo verilmesi, stresten kaçınma, sigara içilmemesi ve alkolün sınırlandırılması yaşam tarzı değişikliklerinin ana hatlarını oluşturmaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri ile risk faktörleri ve organ hasarı ile komplike olmamış hafif düzeyli hipertansiyonun tedavisi yapılabileceği gibi hipertansiyon tedavisi alan hastalarda ilaç dozunun azaltılması ve hipertansiyonu olmayan hastalarda primer koruma da sağlanabilir (Mancia 2013). Esasında düşünüldüğünde hipertansiyon geliştikten sonra tedavi uygulamak yerine hastalık gelişmeden yaşam tarzı değişiklikleri ile primer koruma yapılması günümüzün en önemli ve sinsi kronik hastalıklarından biri olan hipertansiyonu ve komplikasyonlarını engellemede en efektif ve maliyet etkin yöntemdir.

Hipertansiyon tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak ve genelde kombine kullanılan bir diğer yöntem ise ilaç tedavisidir. Avrupa Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon Klavuzuna (Mancia 2013) göre hipertansiyon hastalarında yaşam tarzı değişikliği ve ilaç tedavisine ne zaman başlanacağı Tablo 4 de gösterilmiştir.

2.4.1. Hipertansiyon Tedavisinde Kullanılan İlaç Grupları

Hipertansiyon tedavisinde geçmişten bugüne birçok ilaç kullanılmıştır ve yapılan yeni çalışmalar sonucu yeni ilaç grupları bu tedaviye eklenmektedir. Hipertansiyon tanısı konulduğunda genelde hekimler tarafından ilk olarak tek ilaç grubu ile tedaviye başlanmaktadır. Son zamanlarda üretilen ve hastaların kullandığı ilaçların etkilerine bakıldığında genelde 24 saat etki gösterdiği belirtilmektedir. Ancak pratik hayatta genel olarak 24 saat etki gösterdiği ifade edilen pekçok ilaç 12-18 saat civarında etkin kan basıncı düşüşü sağlamaktadır. Hasta takiplerinde kan basıncı kontrolü sağlanamadığında ise ya aynı ilacın dozu artırılmakta ya da yeni bir ilaç grubu eklenmektedir. Ancak yeni ilaç grubu eklenmesi hastanın kullandığı ilaç sayısını artırdığı için hastalarda ilaç uyumunun azalmasına yolaçmaktadır. Bu duruma çare olması ümidi ile son zamanlarda aynı preparat içinde iki ya da üç farklı ilaç grubunu içeren ilaçlar üretilmiştir. Bu durum hastaların ilaç uyumunun belirgin artırmaktadır. Klavuzlara göre hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar açısından önerilen kombinasyonlar Tablo 5' de gösterilmiştir. Tablo 5' deki ilaç grupları dışında minerolokortikoid reseptör antagonistleri ve alfa bloker ilaçlar ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.

2.4.2 Hipertansiyon İlaçlarının Kullanım Zamanları

Son zamanlarda üretilen antihipertansif preparatların etkinlik sürelerinin 24 saat olduğu




	YÜKSEK NORMAL KAN BASINCI	EVRE 1 HT	EVRE 2 HT	EVRE 3 HT
Başka RF yok	İLAÇ TEDAVİSİ YOK	YTD (A) hedefe ulaşılmazsa ilaç tedavisi	YTD (B) hedefe ulaşılmazsa ilaç tedavisi	YTD ve hemen ilaç tedavisi
1-2 RF	YTD	YTD (B) hedefe ulaşılmazsa ilaç tedavisi	YTD (B) hedefe ulaşılmazsa ilaç tedavisi	YTD ve hemen ilaç tedavisi
≥ 3RF	YTD	YTD (B) hedefe ulaşılmazsa ilaç tedavisi	YTD ve ilaç tedavisi	YTD ve hemen ilaç tedavisi
OH, EVRE 3 KBH VEYA DİABET	YTD	YTD ve ilaç tedavisi	YTD ve ilaç tedavisi	YTD ve hemen ilaç tedavisi
SEMPATOMATİK KVH, EVRE 4 VE ÜZERİ KBH VE DİABET*	YTD	YTD ve ilaç tedavisi	YTD ve ilaç tedavisi	YTD ve hemen ilaç tedavisi

Tablo 4: OH:organ hasarı; KBH:kronik böbrek hastalığı; DM:diabet; YTD: yaşam tarzı değişikliği. (A):birkaç ay süreyle; (B):birkaç hafta süreyle; *;organ hasarı ile birlikte

ifade edilmektedir. Ancak pratik kullanımda genel olarak 12-18 saatlik etkin tansiyon düşüşü ilaç kullanımı ile sağlanmaktadır. Türkiyedeki hipertansiyon hastalarına bakıldığında genel olarak antihipertansif ilaçlarını sabah alma şeklinde bir eğilimin olduğu gözlenmektedir ayrıca bazı hipertansiyon ilaçlarının prospektüslerine bakıldığında ilaçların sabah kullanımı şeklinde önerilerin olduğu görülmektedir. 12-18 saatlik bir esas etkinlik zamanı ve ilaçların sabah kullanımı gözönüne alındığında gece saatlerinde istenilen kan basıncı düşüşünün olamayacağı aşikardır. Oysaki daha önce belirtildiği gibi pekçok çalışmada (Suzuki 2000, Fagard 2008, Coleman 2011, Verdecchia 2012, Yokota 2013) gece kan basıncı değerlerinin ve dipper varlığının olumsuz kardiyovasküler olayları öngördürmede gündüz kan basıncı değerlerine göre daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Belirtilen bu durumlar araştırmacıları hipertansiyon ilaçlarını akşam saatlerinde kullanmanın gece kan basıncı değerlerinde düşüşü sağlamada daha etkin olacağı ve bunun da hipertansiyona bağlı olumsuz olayları önlemede daha etkin bir yaklaşım olacağı hipotezi kurmalarına sebep olmuştur.

TANSİYON İLAÇ GRUPLARI

TİAZİD DİÜRETİKLERİ		ARB GRUBU İLAÇLAR
TİAZİD DİÜRETİKLERİ		KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ
TİAZİD DİÜRETİKLERİ		ACE İNHİBİTÖRLERİ
KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ		ACE İNHİBİTÖRLERİ
KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ		ARB GRUBU İLAÇLAR
TİAZİD DİÜRETİKLERİ		BETA BLOKERLER
ACE İNHİBİTÖRLERİ		ARB GRUBU İLAÇLAR

Tablo 5: Mancia (2013)' e göre kombine edilebilecek ve edilemeyecek tansiyon ilacı grupları.  :kombine edilebilecek gruplar;  : yararlı kombinasyon (bazı sınırlılıklarla);  : kombinasyonu önerilmeyen gruplar; ARB: anjiotensin reseptör blokleri; ACE: anjiotensin konverting enzim

2.4.2.1 Hipertansiyon İlaçlarının Kullanım Zamanın Kan Basıncı Üzerine Etkileri

Hipertansiyon ilaçlarının sabah veya akşam kullanımının hangisinin daha iyi olacağı düşüncesi geçmişten bugüne hala araştırılmakta olan bir konudur. Araştırmalarda ilaçların sabah ya da akşam kullanımının test edilmesi sırasında objektif veri sağlayan ve 24 saat boyunca düzenli aralıklarla kan basıncı ölçümü sağlayan ambulatuvar kan basıncı ölçümü yöntemi kullanılmıştır.

Hermida (2003) evre 1 ve evre 2 hipertansiyonu olan 90 hasta üzerinde valsartan etken maddeli ilacın sabah ve akşam kullanımının kan basıncı parametreleri üzerine olan etkisini incelemiştir. Takibe alınan bu 90 hastanın %82' si en az 6 aydır hipertansiyona yönelik ilaç almamaktadır, geri kalan %18 hastanın aldığı hipertansiyon ilaçları ise çalışmadan 2-4 hafta önce kesilmiştir. Bu 90 hastaya ilk olarak hipertansiyona yönelik hiçbir ilaç almazken 48 saatlik ABKÖ ile tansiyon takibi yapılmıştır. Daha sonra hastaların 46 tanesine valsartan ilacını 3 ay boyunca sabah verilmiş, 44 tanesine ise 3 ay boyunca akşam verilmiştir. İki grup arasında demografik veriler açısından anlamlı farklılık yoktur. 3 aylık valsartan kullanımı sonrası heriki gruba tekrar ABKÖ yapılmış ve heriki gruptaki veriler tedavi öncesi veriler ile karşılaştırılmıştır. Valsartanın hem sabah hem de akşam verilmesi sırasında elde edilen ABKÖ verileri tedavisiz dönemde yapılan ABKÖ verileri ile karşılaştırıldığında valsartanın tedavi zamanından bağımsız olarak 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı düşüşe sebep olduğu ve ilaç

sabah alınırken oluşan düşüş ile ilaç akşam alınırken oluşan düşüş arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir (Hermida 2003). Çalışmada değerlendirilen bir diğer parametre ise non-dipper varlığıdır. ABKÖ verileri karşılaştırıldığında valsartan ilacının sabah kullanımının tedavisiz döneme göre non-dipper varlığını hafif azaltmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark oluşturmadığı ancak ilacın akşam kullanımının ise ilaçsız döneme göre istatistiksel olarak anlamlı olarak non-dipper varlığında azalmaya yol açtığı görülmektedir (Hermida 2003). Bu sonuçlar ışığında Hermida (2003) valsartanın ilaç kullanım zamanından bağımsız olarak 24 saatlik ortalama kan basıncı değerlerinde belirgin düşüşe yol açtığını ifade etmekte ve ilacın kullanım saati seçilirken dipper/non-dipper durumunun göz önüne alınabileceğini belirtmektedir.

Kuroda (2004) kardiyovasküler olayların sabah saatlerinde daha sık olmasından ve daha önceki çalışmalarda sabah kan basıncı yüksekliğinin sol ventrikül hipertrofisi ve inme ile bağlantılı olmasından yola çıkarak trandolapril etken maddeli ilacın sabah verilmesi ile akşam verilmesinin sabah kan basıncı üzerine olan etkisini 37 hasta üzerinde incelemiştir. Bu 37 hipertansif hasta 2-4 hafta boyunca ilaçsız gözlendikten sonra 20 tanesine trandolapril ilacı sabah verilmiş 17 tanesine ise akşam verilmiştir. İlaç başlanmadan önce hastalara 24 saat ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmıştır. Başlangıç dozağı 1 mg dir. 4 haftalık bir takip sonrası tansiyonları yüksek olan hastaların trandolapril dozağı 2 mg a çıkarılmıştır. 8 haftanın sonunda ise hastalara tekrar ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmış ve özellikle sabah tansiyon değerleri karşılaştırılmıştır. Akşam saatinde ilaç alan grupta sabah uyanmadan 2 saat önceki ve uyandıktan 2 saat sonraki kan basıncı değerleri ilaçsız dönemle karşılaştırıldığında sırası ile 11 mmhg (p:0.005) ve 8.4 mmhg (p:0,03) daha düşük saptanmıştır. İlacı sabah alan grupta ise ilaçsız dönem ile karşılaştırıldığında belirtilen iki parametre sırasıyla 3.9 mmhg ve 6.6 mmhg daha düşük saptanmış ancak istatistiksel anlamlılık olmadığı görülmüştür. Bu iki tansiyon parametresi ilacı sabah alan grup ile ilacı akşam alan grup arasında da karşılaştırılmış ve tansiyon düşüşlerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlılık olmadığı görülmüştür. Ayrıca ilacı sabah alan grup ile ilacı akşam alan grup karşılaştırıldığında dozlama zamanının değişmesinin gece minimum kan basıncı değerlerinde ek bir düşüşe neden olmadığı görülmüştür. Tüm bu veriler ışığında Kuroda (2004) bir anjiyotensin konverting enzim inhibitörü olan trandolapril ilacının akşam saatlerinde alınmasının gece kan basıncı değerlerinde aşırı düşüş yapmadan sabah erken kan basıncı değerlerinde etkili bir düşüş sağladığını ifade etmiştir.

Hermida (2005) dirençli hipertansiyonun olumsuz kardiyovasküler, serebrovasküler olay sıklığını artırması ve hipertansiyona bağlı komplikasyonları artırdığı gösterilmiş olan non-dipping durumunun ilaçların daha çok sabah kullanılması sebebiyle olmasından dolayı dirençli hipertansiyon hastalarında antihipertansif ilaçların sabah mı yoksa akşam mı kullanımının daha etkin kan basıncı kontrolü sağladığı konusunda çalışmıştır. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra 260 hasta içeren tüm antihipertansif ilaçlarını sabah saatlerinde alan grup ile 318 hasta içeren en az bir antihipertansif ilacını akşam saatlerinde alan grup olarak iki gerçek dirençli hipertansiyonu olan grup belirlenmiştir. Bu iki gruba 48 saat süreyle ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmış ve kan basıncı parametreleri karşılaştırılmıştır. İki grup karşılaştırıldığında en az bir antihipertansif ilacını akşam saatlerinde alan grupta 24 saatlik ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamasının tüm ilaçlarını sabah saatlerinde alan gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu izlenmiş ve bu anlamlı düşüşün gece saatlerindeki kan basıncı değerlerinde daha göze çarpar düzeyde olduğu gözlenmiştir. Ayrıca en az bir antihipertansif ilacını akşam alan grupta dipper varlığının diğer gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu veriler ışığında Hermida (2005) dirençli hipertansiyon hastalarında en az bir antihipertansif ilacın akşam saatlerinde verilmesinin bile kan basıncı parametrelerinde tüm ilaçların sabah kullanılmasına göre daha etkin düşüş sağladığını saptamıştır.

Hermida (2005) bu kez hipertansiyon hastalarında non-dipping durumunun hipertansiyona bağlı hedef organ hasarını artırması nedeniyle non-dipper hipertansiyonu olan hastalarda antihipertansif tedavi zamanının kan basıncı parametreleri üzerine etkisini incelemiştir. 402 hipertansiyon hastası ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile değerlendirilmiş ve bunların 152' sinde non-dipper hipertansiyon varlığı olduğu görülmüştür. Bu 152 evre 1-2 hipertansiyonu olan hastaya 2-4 haftalık ilaçtan arınma dönemi ve dışlamalar sonrası ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmış ve veriler kaydedilmiştir. Bu 152 hasta 72 adet bir anjiyotensin reseptör blokleri olan valsartan etken maddeli ilacı sabah alan grup ve 76 adet valsartan ilacını akşam alan grup olarak randomize edilmiştir. Arınma dönemi sonrası 3 aylık valsartan tedavisi verilmiş ve sonrasında hastalara tekrar ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmıştır. 3 ay sonunda her iki grupta da tedavisiz döneme göre 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik kan basınçlarında anlamlı düşme olduğu görülmüştür. Ancak bu düşüş oranları iki grup arasında karşılaştırıldığında ilaç verilme saatinden bağımsız olduğu ve iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Çalışmada tespit edilen en önemli durum ise valsartan akşam

alan grupta non-dipper hipertansiyondan dipper hipertansiyona düzelme durumunun valsartanı sabah alan gruba göre anlamlı olarak daha fazla olmasıdır. Bu durum ışığında Hermida (2005) non-dipper hipertansiyonu olan hastalarda non-dipper hipertansiyonun düzeltilmesi ve non-dipper hipertansiyonun yolaçacağı olumsuz durumlardan kaçınılması için valsartan ilacının akşam saatlerinde verilmesinin gerektiğini bildirmiştir.

Hermida (2007) yukarıda anlatılan valsartan ile yaptığı çalışmaya benzer bir çalışmayı telmisartan ilacı ile de yapmış ve valsartan kullanımı ile yapılan çalışmadakine benzer sonuçları bulmuştur. Bunun sonucunda Hermida (2007) anjiyotensin reseptör blokerlerinin akşam alınmasının anjiyotensin reseptör blokerleri genelinde non-dipper hipertansiyondan dipper hipertansiyona düzelmeyi sağladığını ifade etmiştir.

Hermida (2009) anjiyotensin reseptör blokeri olan valsartan ve telmisartan ile elde ettiği sonuçların bir anjiyotensin konverting enzim inhibitörü olan ramipril ile de sağlanabilip sağlanamayacağını test etmek üzere ramipril ilacını 115 tedavi almayan hipertansif hasta üzerinde denemiştir. Başlangıçta tedavisiz olarak bazal ABKÖ hastalara yapılmış ve sonrasında hastalar 58 adet ramipril ilacını sabah saatinde alan grup ve 57 adet ramipril ilacını akşam saatinde alan grup olarak randomize edilmiştir. Her iki gruba da 6 haftalık ramipril tedavisi sonrası tekrar ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmış ve kan basıncı parametreleri karşılaştırılmıştır. Her iki grubun sonuçlarını karşılaştırdığında Hermida (2009) ramipril ilacını akşam alan grupta diğer gruba göre dipper tansiyon varlığının anlamlı olarak daha fazla olduğunu, gece kan basıncı parametrelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamıştır. Bunun ışığında ramipril ilacının akşam alınmasının valsartan ve telmisartan gibi dipper tansiyon varlığını artırarak hipertansiyona bağlı hedef organ hasarını azaltacağı ifade edilmiştir (Hermida 2009).

Hermida (2013) daha önce 578 dirençli hipertansiyon hastası üzerinde yaptığı çalışmaya (Hermida 2005) benzer bir çalışmaya bu sefer daha büyük bir hasta popülasyonu (2899 hasta) üzerinde gerçekleştirmiş ve Hermida (2005)' ya benzer sonuçları elde etmiştir.

Moya (2013) daha önce yapılan çalışmalarda evre 1-2 hipertansiyonu olan veya dirençli hipertansiyonu olan hastalarda en az bir antihipertansif ilacın akşam verilmesinin kan basıncı parametreleri üzerine olumlu etkide bulunması ve bu durumun hipertansiyona bağlı olumsuz olayları azaltmada etkin olması nedeniyle hipertansiyon ilaçlarının kullanım zamanı ile değişen kan basıncı parametrelerinin tip 2 diabet ve hipertansiyonu olan

hastalarda da geçerli olup olmadığını test etmiştir. Çalışmaya 2429 tip 2 diabeti olan hipertansiyon hastası dahil edilmiştir. Bu hastalardan 1176 hasta tüm antihipertansif ilaçlarını sabah almakta geri kalan 1253 hasta ise en az bir antihipertansif ilacını akşam almaktadır. Ayrıca Moya (2013) ikinci gruptaki 1253 hastayı da kendi içinde tüm antihipertansif ilaçlarını akşam alanlar ve bazı ilaçları akşam bazı ilaçları sabah alanlar olarak iki gruba ayırmıştır. Bu hastalarda 48 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmıştır. ABKÖ sonuçlarına göre en az bir antihipertansif ilacını akşam alanlarda tüm ilaçlarını sabah alanlara göre gece ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri anlamlı olarak daha düşük saptanmış ve ayrıca dipper hipertansiyon varlığı anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Moya (2013) ifade edildiği gibi en az bir antihipertansif ilacını akşam saatlerinde 1253 hastayı da kendi içinde tüm antihipertansif ilaçlarını akşam saatlerinde alanlar ve bazılarını sabah bazılarını akşam alanlar olarak iki gruba ayırmıştır. Bu iki grubun da kan basıncı parametreleri açısından karşılaştırmasında tüm antihipertansif ilaçlarını akşam alanların gündüz ortalama/gece ortalama/48 saatlik ortalama sistolik kan basıncı değerleri bazı ilaçlarını sabah bazı ilaçlarını akşam alan ikinci gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ayrıca ilk grupta dipper hipertansiyon varlığı ikinci gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Tüm bu veriler ışığında Moya (2013) tip 2 diabetli birden fazla antihipertansif ilaç kullanan hipertansiyon hastalarında tüm hipertansiyon ilaçlarının akşam kullanılmasının gece hipotansiyonu olup olmadığını yakın takibi de yapılmak şartı ile kan basıncı parametreleri üzerine olumlu etki edeceğini ve bu durumun hipertansiyona bağlı olumsuz sonuçların ortaya çıkmasını azaltacağını saptamıştır.

Hermida (2013) Moya (2013)' ya benzer bir çalışmayı dirençli hipertansiyonu olan hastalar üzerinde yapmıştır. Ancak bu çalışmada en az bir antihipertansif tedaviyi akşam alanlar ve tüm antihipertansif ilaçlarını sabah alanlar grubuna ek olarak antihipertansif ilaçlarını sabah+ akşam iki bölünmüş doz şeklinde alanlar olmak üzere üçüncü bir grup da randomize edilmiştir. En az bir antihipertansif tedaviyi akşam alanlar ile tüm antihipertansif ilaçlarını sabah alanların kan basıncı parametrelerindeki değişkenlik Moya (2013)' ya benzerdir. Bu çalışmada farklı olarak tüm antihipertansif ilaçlarını sabah alanlar ile antihipertansif ilaçlarını sabah+akşam iki bölünmüş doz şeklinde alanların da kan basıncı parametreleri karşılaştırılmıştır. Bu iki grup arasında tansiyon parametreleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu veriler ışığında Hermida (2013) dirençli hipertansiyon hastalarında hipertansiyon ilaçlarının akşam kullanılmasının gece

hipotansiyonu olup olmadığının yakın takibi de yapılmak şartı ile tansiyon parametreleri üzerine olumlu etki edeceğini ve bu durumun hipertansiyona bağlı olumsuz sonuçların ortaya çıkmasını azaltacağını saptamıştır.

Yukardaki çalışmalarda genel olarak belirtildiği gibi hipertansiyon hastalarında antihipertansif ilaçların akşam verilmesi tansiyon parametreleri üzerine olumlu etki etmektedir ancak Hermida (2010) tüm bu çalışma sonuçlarına rağmen hekimlerin hastaların hipertansiyon ilaçlarını sabah saatlerinde kullanması yönünde olan önerilerini değiştirmemesi sebebiyle antihipertansif ilaçların sabah kullanımı ile akşam kullanımının kardiyovasküler, serebrovasküler olay ve ölüm üzerine etkilerini araştırmak ve hekimlere daha ikna edici veriler sunabilmek için 5 yıllık takip içeren prospektif bir çalışma dizayn etmiştir. Bu çalışmaya tedavi almayan hipertansiyon hastaları ile dirençli hipertansiyonu olan hastalar dahil edilmiştir. Tedavi almayan hastalardan bazılarında tek ilaç sabah saatlerinde bazılarında ise tek ilaç akşam saatlerinde verilmiştir. Bu hastalara 3 ay sonra tekrar ABKÖ yapılmış ve tansiyonu kontrol altında olmayan hastalara ilk randomizasyon kriterlerine uygun şekilde ek ilaç verilmiştir. Dirençli hipertansiyonu olan hastaların ise tansiyon kontrolleri olmadığı için bazı ilaçları değiştirilmiştir ancak bu hastaların ilaçları da bir grup tüm ilaçları sabah alacak bir grup ise en az bir antihipertansif ilacını akşam alacak şekilde ayarlanmıştır. Sonuç olarak her iki gruptan 1082 hasta tüm ilaçlarını sabah almış 1074 hasta ise en az bir antihipertansif ilacını akşam saatlerinde almıştır. Hastalara 3 ayda bir ABKÖ tekrarlanmış ve tansiyon değerleri kontrol altında olmayanlara ilk randomizasyona uygun şekilde ilaç tedavileri ve ilaç zamanlamaları düzenlenmiştir. Hermida (2010) hastaları ortalama 5.6 yıl boyunca takip etmiş ve takip sürecinde gelişen kardiyovasküler sebeplere bağlı ölümleri ve diğer nedenlere bağlı ölümleri; kardiyovasküler ve serebrovasküler olayları; kalp yetmezliği gelişimini kaydetmiştir. Takip süreci sonunda tüm antihipertansif ilaçlarını sabah alan grupta kardiyovasküler ve serebrovasküler olumsuz olaylar, kalp yetmezliği gelişimi ve kardiyovasküler sebeplere bağlı ölüm en az bir antihipertansif ilacını akşam saatlerinde alan gruba göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Kan basıncı parametrelerindeki değişim ise daha önceki çalışmalar ile uyumludur. Bunların ışığında Hermida (2010) antihipertansif ilaçların akşam saatlerinde kullanılmasının hipertansiyona bağlı olumsuz kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların gelişme riskini azaltacağını belirtmiş ve hekimleri hipertansiyon hastalarının ilaçlarını akşam kullandırmaları konusunda tekrar uyarmıştır.

Hermida (2011) bir üst paragrafta anlatılan 2010 yılında yayınladığı çalışmaya benzer dizayna sahip prospektif bir çalışmayı kronik böbrek yetmezliği olan hipertansiyon hastaları üzerinde yapmıştır. 332 kronik böbrek yetmezliği olan hipertansiyon hastasına tüm antihipertansif tedavi sabah saatlerinde 329 hastaya ise en az bir antihipertansif ilaç akşam saatlerinde verilmiştir. Hastalar ortalama 5.4 yıl takip edilmiş ve takip sürecinde gelişen olumsuz olaylar kaydedilmiştir. Tüm ilaçlarını sabah saatinde alan grupta kardiyovasküler olaylar (miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, anjina pectoris) diğer gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Sonuçta Hermida (2011) kronik böbrek yetmezliği olan hipertansiyon hastalarında da hipertansiyon ilaçlarının akşam saatlerinde verilmesinin daha iyi olduğuna vurgu yapmıştır.

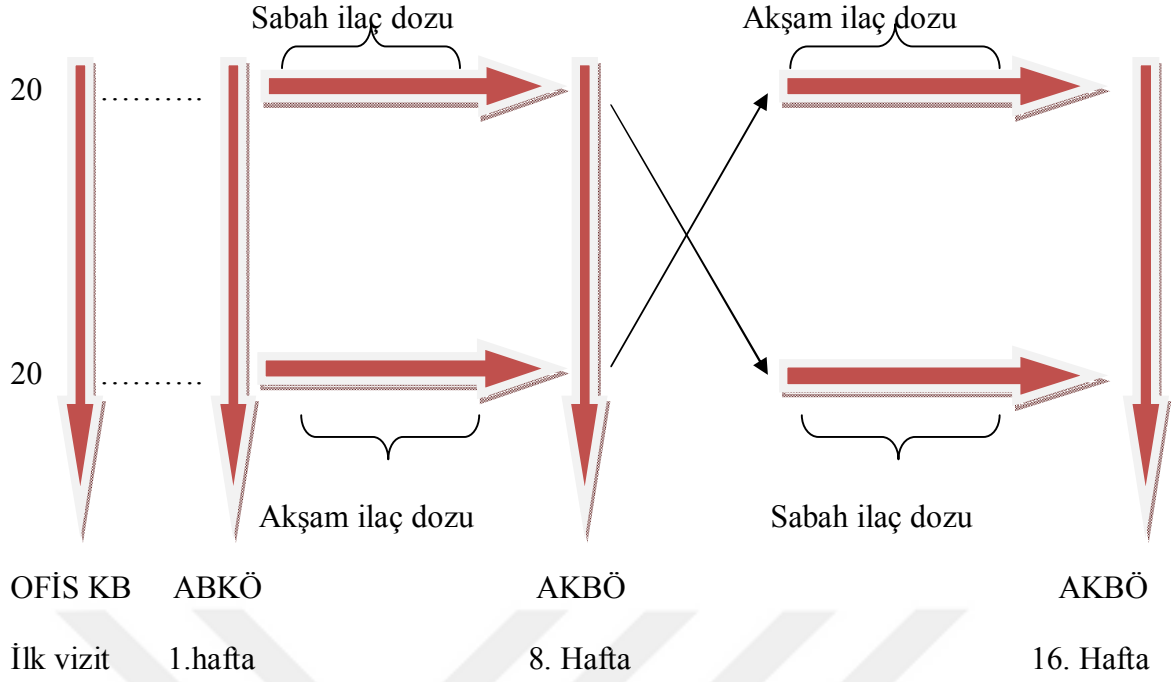
Hermida (2011) yukarıda belirtilen iki çalışmaya (Hermida 2010, Hermida 2011) benzer dizayndaki bir çalışmayı tip 2 diabeti olan hipertansiyon hastalarında yapmış ve yayınlamıştır. 5.4 yıllık ortalama takip süresi sonrası tip 2 diabeti olan hipertansiyon hastalarında en az bir antihipertansif ilacın akşam saatlerinde kullanılmasının tüm ilaçların sabah alınmasına göre kardiyovasküler, serebrovasküler olay sıklığını anlamlı derecede azalttığını ve kalp yetmezliği gelişmesi ile kardiyovasküler ölüm oranında anlamlı düşüşe sebep olduğunu göstermiştir.

Ayala (2013) da önceki çalışmaların (Hermida 2010, Hermida 2011) dizaynına benzer şekilde ancak sadece dirençli hipertansiyonu olan hastalardan bir gruba en az bir antihipertansif ilacını akşam saatlerinde vermiş bir gruba ise tüm antihipertansif ilaçlarını sabah vermiş ve ortalama 5.4 yıllık takip ile her iki grubu karşılaştırmıştır. Ayala (2013) da Hermida(2010) ve Hermida(2011) ile benzer sonuçlara ulaşmış ve o da antihipertansif ilaçlarının kullanılma saati olarak akşam saatlerini önermiştir.

Bu başlık altında şimdiye kadar değinilen çalışmalarda (Hermida 2003, Kuroda 2004, Hermida 2005a, Hermida 2005b, Hermida 2007, Hermida 2009, Hermida 2010, Hermida 2011a, Hermida 2011b, Hermida 2013, Moya 2013, Ayala 2013) genel varılan sonuç hipertansiyon hastalarında antihipertansif ilaçların akşam saatlerinde kullanımının dipper hipertansiyon varlığını artırdığı, gece kan basıncı değerleri üzerine olumlu etki gösterdiği, 24 saatlik ortalama kan basıncı değerlerini olumlu etkilediği ve olumsuz kardiyovasküler ve serebrovasküler olay sıklığını azalttığı yönündedir. Ancak bu çalışmalardaki en önemli eksiklik karşılaştırılan iki ana grup olan hipertansiyon ilacını akşam alanlar ile ilacını sabah alanların farklı hastalardan oluşmasıdır. Yani çapraz tasarım yapılmamış aynı hastaya önce

ilacı sabah verilip sonra akşam verilerek parametrelerdeki değişim incelenmemiştir. Her ne kadar grupların demografik özellikleri açısından anlamlı bir farklılık olmasa da tıpta temel kurallardan biri olan hastalık yoktur hasta vardır kabulünden yola çıkılarak bu şekilde bir çapraz tasarımın olmamasının çalışma sonuçlarının güvenilirliğini olumsuz yönde etkileyeceği açıktır. Tofe Povedano (2009) diğer paragrafta anlatılacak olan çalışması ile bu sorunu gidermiştir. Tofe Povedano (2009)' nun bu çalışması bizim tez çalışmamıza da dizayn yönünden ilham vermiş olup bir sonraki paragrafta ayrıntılı bir şekilde değinilecektir.

Tofe Povedano (2009) tip 2 diabeti olan hipertansiyon hastalarında non-dipper hipertansiyon varlığının daha sık olması ve pekçok çalışmada non-dipper hipertansiyonun hipertansiyona bağlı olumsuz kardiyovasküler-serebrovasküler olayların ortaya çıkmasına sebep olması nedeniyle tip 2 diabeti olan hipertansiyon hastalarında bir anjiyotensin reseptör blokleri olan olmesartanın sabah ve akşam verilmesinin dipper durumuna ve diğer kan basıncı parametreleri üzerine etkisini test etmiştir. Rutin poliklinik muayeneleri sırasında ofis kan basıncı ölçümü ile hipertansiyon varlığından şüphelenilen hastalara hipertansiyon varlığını doğrulamak için AKBÖ yapılmış ve bunlardan 40 tanesinde hipertansiyon olduğu saptanmıştır. Bu hastaların hepsi son 6 ayda hiçbir antihipertansif ilaç almamış yeni tanı hipertansiyon hastalarıdır. AKBÖ ile doğrulama sonrası 20 hastaya 40 mg dozunda olmesartan ilacı sabah saatinde verilmiş 20 hastaya ise akşam saatinde verilmiştir. Takip sırasında hipotansiyon bulguları oluşan hastalarda olmesartan dozu 20 mg' a düşülmüştür. 8 hafta sonra ikinci AKBÖ yapılmıştır ve veriler kaydedilmiştir. Bu ikinci ölçüm sonrası olmesartan ilacını sabah alan grubun ilacı akşama ve akşam alan grubun ilacı sabaha değiştirilmiştir ve 8 hafta sonra üçüncü AKBÖ yapılmıştır. Çalışma dizaynı ile ilgili anlaşılması daha kolay olan görsel bilgi şekil 3' de belirtilmiştir. Bu dizayn sonucunda 40 kişilik bu hasta grubunun olmesartan ilacını sabah alırkenki tansiyon parametreleri ile ilacı akşam alırkenki tansiyon parametreleri karşılaştırılmıştır. İlacın sabah alınması ile akşam alınması arasında 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik kan basınçları, gündüz ortalama sistolik/diastolik kan basınçları, gece diastolik kan basıncı parametreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak ilacın akşam alınması durumunda ilacın sabah alınmasına göre dipper varlığı anlamlı olarak daha fazla bulunmuş ve ayrıca gece sistolik kan basıncı değeri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Tofe



Şekil 3 Tofe Povedano (2009) tarafından yapılan çalışmanın dizaynı

Povedano (2009) aynı hasta grubu üzerinde çapraz tasarımla yaptığı bu prospektif çalışma ile olmesartan ilacının hipertansiyon hastalarında akşam saatinde kullanılmasının dipper hipertansiyon durumunu artırdığını göstermiş ve dipper hipertansiyon varlığının hipertansiyona bağlı komplikasyonları azaltması nedeni olmesartan ilacının akşam kullanılmasının hipertansiyona bağlı komplikasyonları azaltmak bakımından daha etkin olacağını ifade etmiştir.

Tofe Povedano (2009)' nun bu değerli çalışması oldukça önemli olmakla beraber çalışmanın en önemli eksikliği sadece olmesartan etken maddesinin çalışılmış olmasıdır. Diğer antihipertansif ilaç gruplarının bu şekilde çapraz tasarımlı çalışmaları mevcut değildir ve diğer ilaçların sabah veya akşam dozlanmasının tansiyon parametreleri üzerine etkisi incelenmemiştir.

Bizim çalışmamızda ise aynı hastaların aynı ilacı aynı dozda alırken ilacın sabah alımındaki kan basıncı parametreleri ile ilacın akşam alımındaki kan basıncı parametrelerinin ilaç grubu ayrımı yapılmaksızın çapraz tasarım ile karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu şekilde tüm ilaç grupları genelinde önceki çalışmalarda farklı hasta grupları üzerinden test edilmiş olan ilacın sabah alımı ile akşam alımı arasındaki kan basıncı farklılıkları aynı hasta grubu üzerinden test edilerek daha güvenilir sonuçlara ulaşılması ve aynı zamanda sadece olmesartan ilacı özelinde yapılmış olan çapraz

tasarımla karşılaştırmanın farklı ilaç grupları özelinde test edilerek olmesartan ilacı için geçerli olan sonuçların diğer ilaç gruplarına da genellenip genellenmeyeceğinin saptanması hedeflenmiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcı Seçimi

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi kardiyoloji polikliniklerine hergün çok sayıda hipertansiyon hastalığı olan ve bu hastalık kaynaklı şikayetleri olan hasta başvurmaktadır. Bu hastaların bir kısmını yeni tanı hipertansiyon hastası çoğunluğu ise daha önce hipertansiyon tanısı olup takip amaçlı başvuran hastalardır. Daha önce tanı almış hipertansiyon hastalığı olan hastalarda daha önce belirtildiği gibi birkaç yöntem (ABKÖ, EBKÖ, ofis kan basıncı ölçümü) ile tansiyon ölçüm ve takibi yapılabilmektedir. Kardiyoloji polikliniklerinde ABKÖ yöntemi kolay ulaşılabilen bir yöntem olup geçerli endikasyonlar dahilinde sık kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki hastalar da Meram Tıp Fakültesi kardiyoloji polikliniklerine başvuran hipertansiyon hastalığı olan ve ambulatuvar kan basıncı ölçümü yöntemi ile kan basıncı takibi yapılan hastalardan seçilmiştir.

3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya alınan hastalar için dahil edilme kriterleri aşağıda belirtilmiştir;

1. Hipertansiyon hastalığı olması
2. Halihazırda antihipertansif ilaç kullanıyor olmak
3. Antihipertansif ilacını tek ilaç olarak kullanmak
4. Çeşitli genel kabul görmüş endikasyonlar (Bkz. Ek 1) ile ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmış olması
5. Takip eden hekim tarafından çeşitli nedenlerle (kan basıncı kontrolü sağlanamaması, ilaca bağlı yan etkiler vb.) kullanılan antihipertansif tedavinin kullanım zamanının değiştirilmiş ve ardından tekrar ABKÖ yapılmış olması
6. Hastanın telefonla iletişim sırasında ABKÖ yapıldığı süreçte kullandığı antihipertansif tedaviyi ve kullanım zamanını hatırlıyor olması
7. ABKÖ yapıldığı süreçte hastanın hipertansiyon ilacını düzenli kullanıyor olması

3.1.2. Dışlama Kriterleri

Çalışmaya alınan hastalar için dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir;

1. Birden fazla antihipertansif ilaç kullanımı

2. Gebeler

3. Hastanın telefonla irtibat sırasında güvenilir bilgi vermemesi veya hastanın bilgi vermek istememesi

3.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

Çalışmaya alınan hastaların ambulatuvar kan basıncı ölçümü Del Mar Reynolds Medikal firması tarafından üretilen kardiyoloji kliniğinde kullanılan ABKÖ cihazları ile yapılmıştır. Bu cihazların yıllık olarak firma tarafından kalibrasyonu yapılmaktadır. Rutin olarak cihazların bağlanması öncesi elle kan basıncı ölçülmekte sonrasında cihaz bağlanıp kan basıncı ölçümü yapılmakta ve elle kan basıncı ölçümü ile cihazın ölçtüğü kan basıncı arasında fark olmadığı doğrulanmaktadır. Hastaya bağlanan bu cihazlarda saat 08:00 ile 23:00 arası gündüz ve 23:00 ile 08:00 arası gece olarak kabul edilmiştir. Cihazlar gündüz saatlerinde 20 dk arayla kan basıncı ölçümü yapmış ve gece ise 30 dk ile kan basıncı ölçümü yapacak şekilde programlanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların ambulatuvar kan basıncı ölçümleri değerlendirilirken hastaların gün içindeki geçerli ölçüm yüzdelerinin %70' in üzerinde olmasına dikkat edilmiştir. Bu çalışmada kullanılan Del Mar Reynolds Medikal firmasına ait cihazlar tarafından ölçülen parametreler ve bu parametreler için kabul edilen normal değerler tablo 6' da belirtilmiştir.

Tablo 6: Çalışmada kullanılan cihazlar tarafından yapılan ölçüm parametreleri

Ölçüm Parametresi	Normal Aralık	Ölçüm Parametresi	Normal Aralık
Geçerli ölçüm yüzdesi	>%70	Gece ortalama kan basıncı	<120/70 mmhg
24 saat ortalama kan basıncı	<130/80 mmhg	Gece standart deviasyon	<13/10
24 saat ortalama MABP	-	Gece ortalama MABP	-
Gündüz ortalama kan basıncı	<135/85 mmhg	Gece minimum sistolik	-
Gündüz standart deviasyon	<17/13 mmhg	Gece maximum sistolik	-
Gündüz ortalama MABP	-	Gece minimum diastolik	-
Gündüz sistolik > 140 mmhg yüzdesi	<%25	Gece maximum diastolik	-
Gündüz diastolik > 90 mmhg yüzdesi	<%25	Gece sistolik > 125 mmhg yüzdesi	<%25

Tablo 6 (devam)

Gündüz minimum sistolik	-	Gece diastolik > 80 mmhg yüzdesi	<%25
Gündüz maximum sistolik	-	Gece/ gündüz düşüşü sistolik	>%10
Gündüz minimum diastolik	-	Dipper varlığı durumu	Var
Gündüz maximum diastolik	-	Erken sabah kan basıncı	<140/90

MABP: ortalama arteryel kan basıncı

Ayrıca çalışmada kullanılan cihazlar tüm kan basıncı ölçümlerini çizgisel grafik şeklinde gösterdiği gibi 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik, gündüz ortalama sistolik/diastolik ve gece ortalama sistolik/diastolik kan basıncı frekans dağılımlarını sütun grafiği şeklinde göstermektedir.

3.3. Kullanılan Yöntem ve Verilerin Toplanma Biçimi

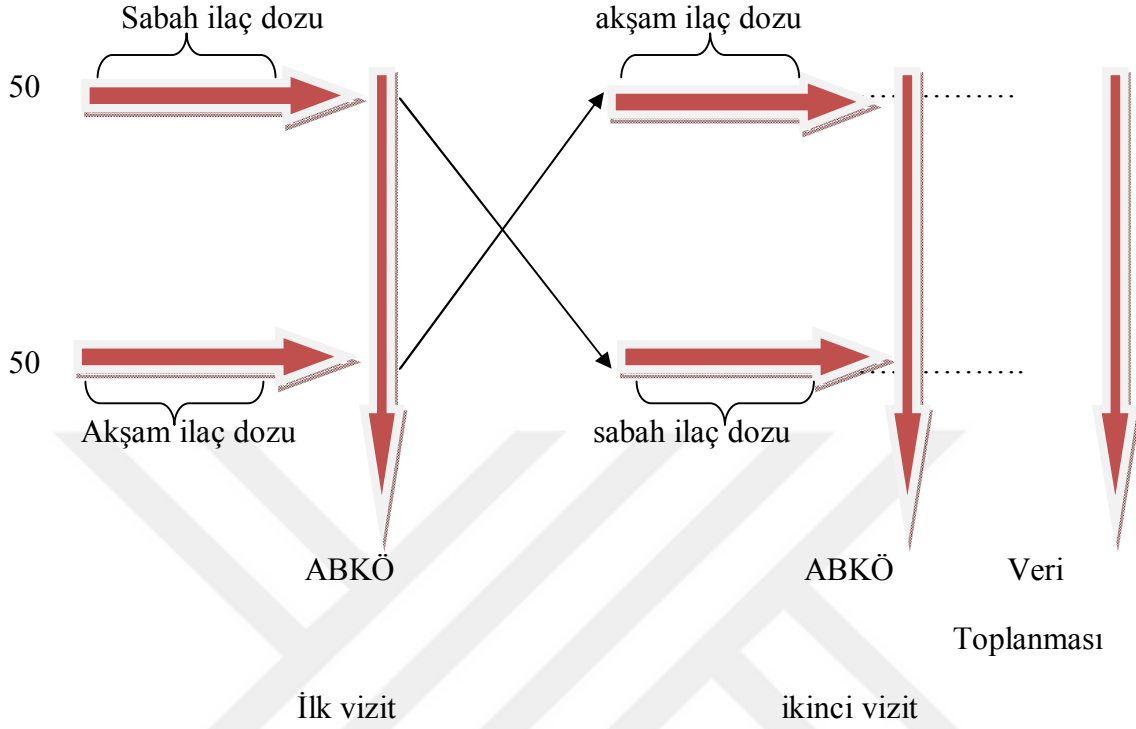
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi kardiyoloji bölümü polikliniklerine başvuran hipertansiyon hastalarına ABKÖ' nün ofisde ya da evde kan basıncı ölçümüne göre daha doğru ve daha fazla bilgi vermesi, ulaşımının kolay olması ve ABKÖ açısından genel kabul edilmiş endikasyonları bulunması nedeniyle sık olarak ABKÖ ile kan basıncı takibi yapılmaktadır. Bu hastalardan birçoğu birden fazla antihipertansif ilaç almakla birlikte bir kısmı ise tek ilaç şeklinde antihipertansif ilaç almaktadır. Bu hastalara bağlanan ABKÖ cihazlarının değerlendirilmesi sonrası bazen kan basıncı değerlerinde istenilen hedeflerin sağlanamadığı saptanmaktadır. Bu durumda hekimler tarafından bazen hastanın kullandığı antihipertansif ilacın dozu artırılmakta bazen kullandığı antihipertansif tedaviye başka ilaç eklenmekte bazen ise hastanın kullandığı ilacın dozu ya da tipi değiştirilmeden sadece ilacın kullanım zamanı (sabah veya akşam) değiştirilmektedir. Tanımlanan şekilde ilaç düzenlemesi yapılan hastalara genel olarak 1 ay sonra tekrar ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmakta ve kan basıncı hedeflerine ulaşıp ulaşılmadığı değerlendirilmektedir. Çalışmamıza alınan hastalar hipotezlerimiz doğrultusunda kardiyoloji hekimleri tarafından tekli antihipertansif ilaç alıp ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapıldıktan sonra ilacın dozu ya da tipi değiştirilmeden ilacın kullanım zamanı değiştirilip (sabah almakta iken akşama ya da akşam almakta iken sabaha) 1 ay sonra tekrar ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılan hastalardır.

Son 6 ay içinde Meram Tıp Fakültesi kardiyoloji polikliniklerine başvurmuş ve Del Mar Reynolds Medikal firmasına ait cihazlar ile ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmış hastalar bu cihazların sonuçlarının kaydedildiği veritabanından Ekim 2015 ve Mart 2016 tarihleri arasında taranmıştır. Tarama sonucunda bir ay ara ile iki kez ABKÖ yapılan hastalar saptanmış ve bu hastalara Enlil Hbys sisteminde kayıtlı hasta telefon numaraları ile ulaşılmıştır. Ulaşılan bu hastalara hipertansiyon hastalığı olup olmadığı sorgulanmış ve hipertansiyon hastalığı var ise tek ilaç alıp almadığı öğrenilmiştir. Hipertansiyon hastalığı olup tek ilaç alanlardan ise ilk ABKÖ yapılması ile ikinci ABKÖ yapılması arasında antihipertansif ilaçlarında ne gibi değişiklikler yapıldığı sorgulanmış ve ilacın dozu ya da tipi değiştirilmeden sadece kullanım zamanı değiştirilen hastalar tespit edilmiştir. Tespit edilen bu hastalardan ABKÖ yapılması sırasında hangi ilacı kullandığını hatırlamayan ya da iki ABKÖ sırasında kullandıkları ilacın zamanını hatırlamayanlar dışlanmıştır. Ayrıca hastalardan ABKÖ yapıldığı sırada antihipertansif ilacını düzenli alıp almadığı da öğrenilmiştir. Ekim 2015 ve Mart 2016 tarihleri arasında tarama ve telefonla hastalara ulaşma süreci devam etmekte iken bu tarihler arasında kriterlere uygun bir şekilde ABKÖ uygulanan hastalara geçmiş zamana dönük olarak ulaşılmaya devam edilmiş ve bu hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. En son tahlilde kriterlere uygun 100 adet hasta tespit edilmiş ve bu hastaların tekli antihipertansif ilacını sabah alırken yapılan ABKÖ verileri ile tekli antihipertansif ilacını akşam alırken yapılan ABKÖ verileri karşılaştırılmak üzere çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma retrospektif olarak uygun dahil edilme kriterlerine sahip hastaların ABKÖ verileri taranarak yapılmış olup aynı hastaların tek antihipertansif ilacı sabah alırkenki kan basıncı parametreleri ile akşam alırkenki kan basıncı parametreleri ortalamaları karşılaştırıldığı için çapraz tasarıma sahiptir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ilaç dozlarında hiçbir değişiklik yapılmamış olmasına ve sadece kullanım zamanının değiştirilmiş olmasına dikkat edilmiştir. Hastaların kullandıkları antihipertansif ilaçların miligram olarak dozlarına dikkat edilmemiş sadece ilaç grupları kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların tek etken maddeli preparat ya da kombine etken maddeli preparat kullanması önemsenmemiş sadece tek hap şeklinde kullanımın olmasına dikkat edilmiştir. Çalışma dizaynı şekil 4’ de daha iyi anlaşılacaktır.

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu' nun 13.11.2015 tarihli 2015/361 sayılı onayı ile yapılmıştır.



Şekil 4: Tez çalışmamızın dizaynı

3.5. İstatiksel Analiz

Çalışmamız retrospektif düzende çapraz tasarım ile tasarlanmış olup toplam 100 hipertansiyon hastasına ait ambulatuvar kan basıncı ölçümü verileri ile ilaç kullanım durumları taranarak hazırlanmıştır. Elde edilen bilgiler Microsoft Office Excel programına girilerek veri kümesi oluşturulmuştur. Çalışmanın analizleri SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Hastalara ait toplam 75 farklı değişken elde edilmiş ve tanımlayıcı ölçüler hesaplanmıştır. Sürekli sayısal verilere ait değişkenler ortalama±ss (medyan, min, maks); nitel tanımlı değişkenler ise frekans ve yüzde oranı şeklinde tablolar ile sunulmuştur. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak kontrol edilmiştir. Ölçüm değerlerinin birçoğunun normal dağılmadığı görülmüştür. Bu nedenle grup karşılaştırma analizleri için parametrik olmayan test yöntemleri tercih edilmiştir. Hastaların antihipertansif ilaçlarını sabah aldıklarındaki ve akşam aldıklarındaki ölçümlere ait karşılaştırmalar için Wilcoxon işaret testi, farklı ilaç gruplarına göre ölçümlerin farklılığı için Mann-Whitney U test yöntemi kullanılmıştır. Nitel ölçümlere ilişkin ilişkinin tespit edilmesi için Monte Carlo

düzeltilmiş ki-kare analiz yöntemi tercih edilmiştir. Bağımlı grup nitel ölçekli değişkenlerin analizi McNemar testi ile yapılmıştır. Nicel değişkenler arasındaki korelasyon değerleri için Spearman's Rho korelasyon analizi kullanılmıştır. Analizlerin tamamında tip-I hata düzeyi %5 kabul edilerek $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Genel Bakış

Çalışmamız retrospektif olarak tasarlandığı ve hastalardan telefonla bilgi alındığı için hastalara ait demografik bilgilere sağlıklı olarak ulaşılammıştır. Bu nedenle hastalara ait demografik bilgiler sunulmamıştır. Çalışmada niteliksel ölçekli değişkenler dipper hipertansiyon varlığı ve ilaç kullanım durumudur. Bulgular hastaların kullandığı ilaç grupları, genel olarak ve tek tek ilaç grupları özelinde antihipertansif ilaçların sabah veya akşam alımının kan basıncı parametrelerine etkileri ve dipper hipertansiyon başlıkları altında özetlenecektir.

4.2. Katılımcıların İlaç Kullanım Durumları

Çalışmaya alınan hastalar 13 grup ilaç kullanmakta idi. Bunlardan 8 grup tek preparat içinde tek etken madde içeren ilaçlardı. 5 grup ise tek preparat içinde kombine etken madde içeren ilaçlardı. 57 hasta tek etken maddeli ilaç almakta iken 43 hasta kombine etken maddeli ilaç almaktaydı. İlaç kullanımında en yüksek oran 20 (%20) hasta ile ACE inhibitörü kullanan gruptu. Bunu sırasıyla 16 (%16) ARB+tiiazid kombine etken maddeli ilaç kullanan grup ile 14 (%14) ACE inhibitörü+ dihidropridin grubu kalsiyum antagonisti kombine etken maddeli ilaç kullanan grup takip etmekte idi. 2' şer hasta alfabloker grubu ve ARB+ dihidropridin grubu kalsiyum antagonisti kombine etken maddeli ilaç kullanmakta idi. 1 hasta ise mineralokortikoid reseptör antagonisti kullanmaktaydı. Hastaların ilaç kullanım durumları Tablo 7' de gösterildi.

Tablo 7: Hastaların ilaç kullanım durumları sayı ve oranları

İlaç kullanımı	n (%)
β-bloker	9; % 9
Nondihidropridin kalsiyum antagonisti	4; % 4
Dihidropridin kalsiyum antagonisti	11; % 11
ACE inhibitörü	20; % 20
ARB	6; % 6
α-bloker	2; % 2
Tiazid diüretigi	4; % 4
Mineralokortikoid reseptör antagonisti	1; %1
ACE inh+ dihidropridin kalsiyum antagonisti kombine ilaç	14; %14

Tablo 7 (devam)

ACE inh+ nondihidropridin kalsiyum antagonisti kombine ilaç	6; %6
ACE inhibitörü+ tiazid diüretik kombine ilaç	5; %5
ARB+ tiazid diüretik kombine ilaç	16; %16
ARB+ dihidropridin kalsiyum antagonisti kombine ilaç	2; %2

ACE:anjiotensin konverting enzim ARB:anjiotensin reseptör blokeri

4.3. Tüm Antihipertansif İlaçlar Genelinde Değerlendirme

4.3.1. Tüm Antihipertansif İlaçlar Genelinde İlaçların Sabah veya Akşam Alımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi

Çalışmaya alınan 100 hastaya antihipertansif tedavilerini sabah alırken yapılan ABKÖ'nde geçerli ölçüm yüzdesi %86,01 ve antihipertansif tedavilerini akşam alırken yapılan ABKÖ'nde geçerli ölçüm yüzdesi % 85,58 idi. Her iki ölçümde de geçerli ölçüm yüzdesi hedef değer ($> \%70$) üstünde idi ve ölçümler yüzdeleri arasında fark yoktu ($p;0,812$).

Hastaların kullandıkları farklı ilaç grupları gözönüne alınmadan genel antihipertansif tedavi kullanımı gözönüne alınarak hastaların ilaçlarını sabah alırken yapılan ABKÖ ile hastaların ilaçlarını akşam alırken yapılan ABKÖ'ndeki kan basıncı parametrelerinin ortalamaları karşılaştırılmıştır. Antihipertansif ilaçların genel olarak bakıldığında akşam saatlerinde alınmasının sabah saatlerinde alınmasına göre yirmidört saatlik ortalama sistolik ($p;0,008$), yirmidört saatlik ortalama diastolik ($p;0,021$) ve yirmidört saatlik ortalama MABP ($p;0,011$) değerlerinde anlamlı düşüşe neden olduğu izlenmiştir. Antihipertansif ilaçların genel olarak bakıldığında akşam saatlerinde alınmasının sabah saatlerinde alınmasına göre özellikle gece kan basıncına ait pekçok parametrede de anlamlı düşüş sağladığı görülmüştür. Yine ilaçlara genel olarak bakıldığında akşam saatlerinde alım ile sabah saatlerinde alım karşılaştırıldığında gündüz kan basıncı parametrelerinde anlamlı bir fark izlenmez iken sadece gündüz maximum sistolik kan basıncı değerinde akşam alımın anlamlı bir düşüşe sebep olduğu görülmüştür ($p;0,048$). Erken sabah ortalama sistolik kan basıncı akşam alımı durumunda anlamlı olarak daha düşük iken erken sabah diastolik kan basıncı değerleri arasında gruplar arası fark izlenmemiştir. Tüm antihipertansif ilaçlar genelinde ilaçların sabah veya akşam alınmasının ABKÖ ile saptanan kan basıncı parametreleri üzerine etkisi Tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8: Tüm antihipertansif ilaçlar genelinde ilaçların sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırması

Ölçümler (N=100)	İlaç Sabah	İlaç Akşam	p
	Ortalama±SS		
Yirmidört saat ortalama sistolik (mmhg)	136,51±15,72	131,68±13,38	0,008
Yirmidört saat ortalama diastolik (mmhg)	79,79± 10,85	77,58±9,62	0,021
Yirmidört saat ortalama MABP (mmhg)	92,59±11,45	89,58±9,7	0,011
Gündüz ortalama sistolik (mmhg)	139,03±15,9	136,2±14,23	0,281
Gündüz ortalama diastolik (mmhg)	81,95±11,42	81,11±10,19	0,557
Gündüz sistolik standart sapma (mmhg)	14,37±3,2	13,73±3,38	0,021
Gündüz diastolik standart sapma (mmhg)	11,23±3,85	10,96±3,72	0,616
Gündüz ortalama MABP (mmhg)	93,91±14,64	93,36±10,5	0,495
Gündüz hedef değer in üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	45,19±31,14	38,32±29,59	0,182
Gündüz hedef değer in üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	31,15±29,17	26,71±26,54	0,105
Gündüz minimum sistolik (mmhg)	111,98±15,33	110,41±13,39	0,412
Gündüz maximum sistolik (mmhg)	173,77±19,99	169,34±18,89	0,048
Gündüz minimum diastolik (mmhg)	59,9±11,26	60,14±10,58	0,782
Gündüz maximum diastolik (mmhg)	110,06±19,65	111,64±22,85	0,814
Gece ortalama sistolik (mmhg)	130,75±17,46	130,39±18,78	<0,001
Gece ortalama diastolik (mmhg)	75,01±11,6	69,39±12,17	<0,001
Gece sistolik standart sapma (mmHg)	12,57±3,95	12,01±4,54	0,237
Gece diastolik standart sapma (mmhg)	9,72±3,25	9,2±3,75	0,123
Gece ortalama MABP (mmhg)	87,85±12,38	81,16±13,13	<0,001
Gece hedef değer in üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	57,69±33,37	40,53±32,16	<0,001
Gece hedef değer in üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	35,48±30,59	19,50±18,81	<0,001
Gece minimum sistolik (mmhg)	111,23±15,9	102,87±17,12	<0,001
Gece maximum sistolik (mmhg)	155,98±22,12	146,24±24,85	<0,001
Gece minimum diastolik (mmhg)	60,05±11,4	55,23±10,86	<0,001
Gece maximum diastolik (mmhg)	93,84±15,32	86,57±17,26	<0,001
Gece gündüze göre sistolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	6,21±6,13	10,07±6,29	<0,001
Gece gündüze göre diastolik tansiyon düşüşü	8,38±7,80	13,51±7,08	<0,001

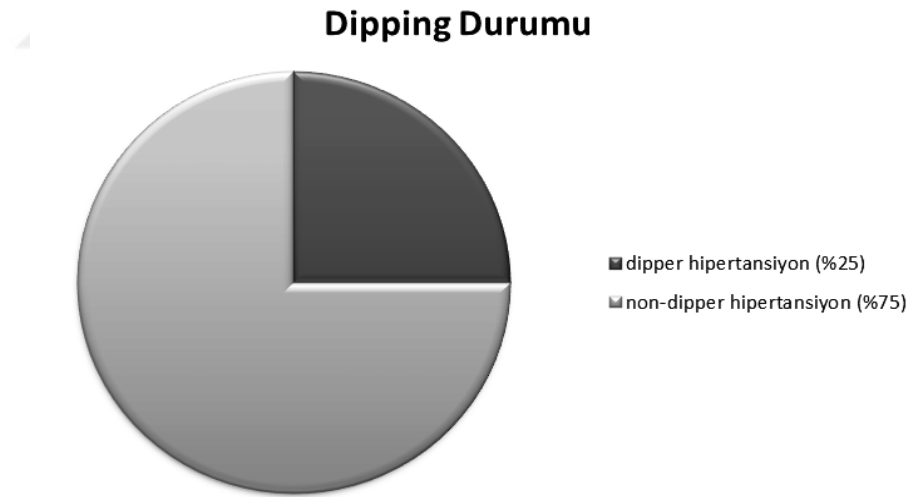
Tablo 8 (devam)

Erken sabah ortalama sistolik (mmhg)	137,18±29,27	126,59±14,40	0,030
Erken sabah ortalama diastolik (mmhg)	80,12±15,01	78,53±8,50	0,573

MABP: ortalama arteriyel kan basıncı

4.3.2. Tüm Antihipertansif İlaçlar Genelinde İlaçların Sabah veya Akşam Alımının Dipping Durumuna Etkisi

Hipertansiyon hastalarında hipertansiyona bağlı olumsuz sonuçların ortaya çıkmasında rol oynadığı gösterilen bir diğer parametre olan dipping durumu da test edilmiştir. Tüm antihipertansif ilaçlar genelinde ilaçların sabah alımında yapılan ABKÖ' ne göre saptanan dipper ve non-dipper hipertansiyon yüzdeleri ile ilaçların akşam alımında yapılan ABKÖ' ne göre saptanan dipper ve non-dipper hipertansiyon yüzdeleri Şekil 5 ve Şekil 6' da gösterilmiştir. Akşam ilaç alımında hastaların %47' sinde dipper hipertansiyon var iken ilaçların sabah kullanımında hastaların %25' inde dipper hipertansiyon olduğu görülmüştür. Tüm antihipertansif ilaçlar genelinde ilaçların akşam kullanılması sabah kullanılmasına göre dipper hipertansiyon varlığını anlamlı olarak artırmıştır ($p < 0.001$).



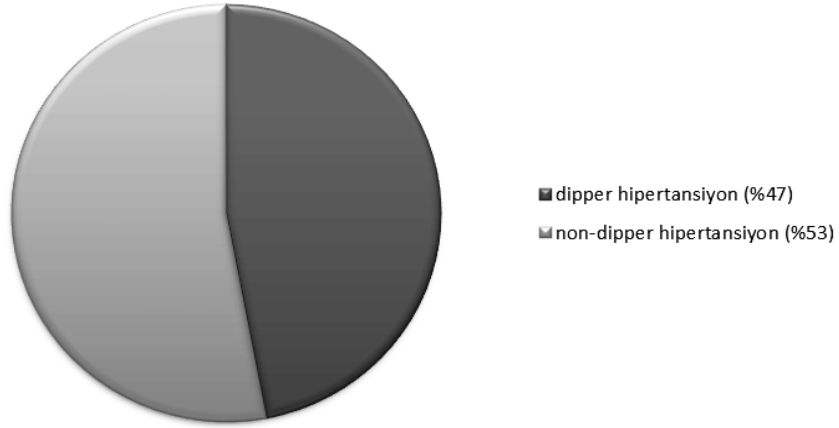
Şekil 5: Tüm antihipertansif ilaçlar genelinde ilaçların sabah alımında dipper hipertansiyon varlığı

4.4. Farklı İlaç Grupları Özelinde Değerlendirme

4.4.1. ACE inh. Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi

Çalışmamızdaki hastalar %20 oranında olmak üzere en çok ACE inhibitörü ilaç kullanmak

Dipping Durumu



Şekil 6: Tüm antihipertansif ilaçlar genelinde ilaçların akşam alımında dipper hipertansiyon varlığı

idi. ACE inhibitörü kullanan bu 20 hastanın ilacı sabah alırkenki ABKÖ verileri ortalamaları ile ilacı akşam alırkenki ABKÖ verileri ortalamaları karşılaştırılmıştır. Geçerli ölçüm yüzdeleri sırasıyla %87 ve %89 olup hedef değer in üstünde ve birbirine benzer idi. ACE inhibitörü kullanan 20 hastanın verileri karşılaştırıldığında ilacın sabah alınması ile akşam alınması arasında yirmidört saatlik ortalama sistolik/diastolik ve MABP değerlerinde anlamlı fark izlenmemiştir. İlacın akşam alımı durumunda sabah alımıyla karşılaştırıldığında gece ortalama sistolik/diastolik ve ortalama MABP değerleri anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir (sırasıyla $p;0.031$, $p;0.010$ ve $p;0.015$). İlacın akşam alımı durumunda gece maximum ve minimum sistolik/diastolik kan basıncı değerlerinin de anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmişti. Dipper hipertansiyon varlığı açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık olmamakla birlikte ilacın akşam alımında gece gündüze göre sistolik/diastolik tansiyon düşüş yüzdesi sabah alıma göre anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. İlacın sabah alımı ile akşam alımı arasında gündüz kan basıncı parametreleri açısından belirgin farklılık yoktur. Sadece gündüz maximum sistolik kan basıncı değeri ilacın akşam alımında anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. ACE inhibitörü kullanan 20 hastanın ilacı sabah alırken yapılan ABKÖ verileri ile ilacı akşam alırken yapılan ABKÖ verileri ortalamalarının karşılaştırması tablo 9' da gösterilmiştir. Bu 20 hastanın ilacı sabah ve akşam alırken 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik kan basınçlarındaki değişimler şekil 7' de gösterilmiştir.

Tablo 9: ACE inhibitörü kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

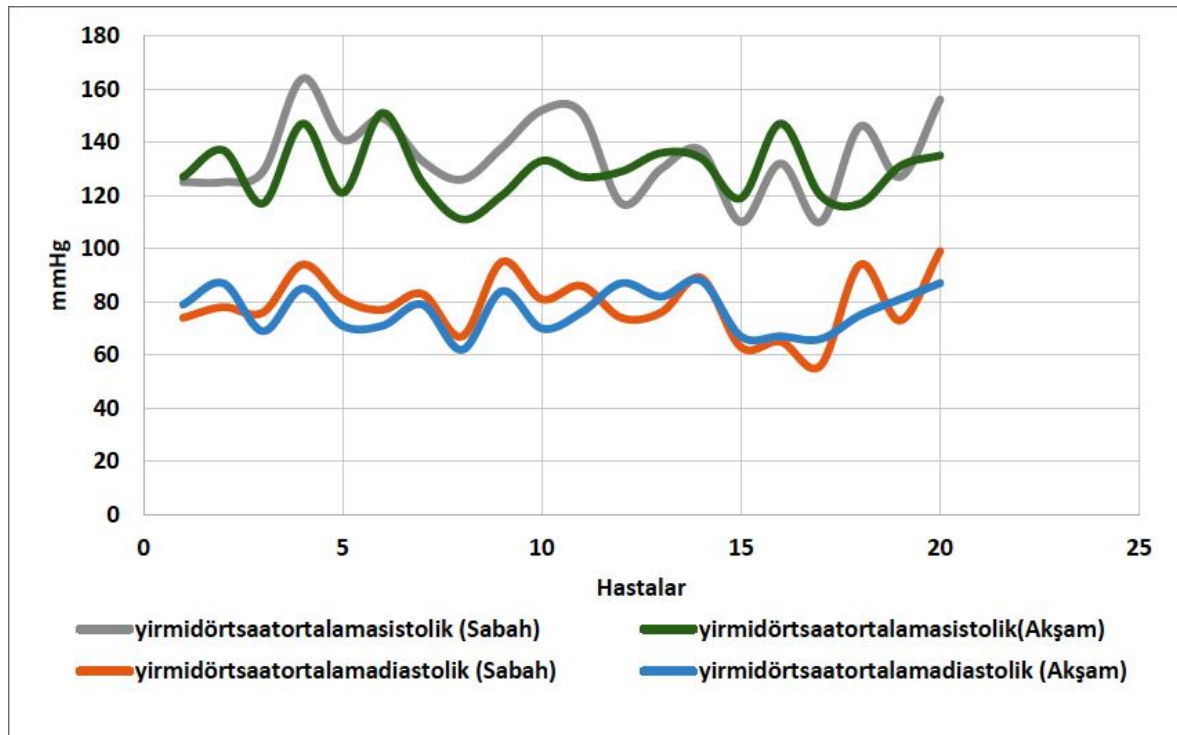
ACE inhibitör (n=20)	İlaç sabah	İlaç akşam	<i>p</i>
	Ortalama±SS		
Yirmidört saat ortalama sistolik (mmhg)	134,9±14,84	129,2±10,97	0,089
Yirmidört saat ortalama diastolik (mmhg)	79,05±11,5	76,65±8,32	0,232
Yirmidört saat ortalama MABP (mmhg)	91,55±12,34	88,15±7,82	0,179
Gündüz ortalama sistolik (mmhg)	137,05±15,65	133,1±12,26	0,278
Gündüz ortalama diastolik (mmhg)	80,9±12,66	80,25±9,48	0,823
Gündüz sistolik standart sapma (mmhg)	15,11±3,54	13±2,87	0,008
Gündüz diastolik standart sapma (mmhg)	10,73±3,84	10,43±3,72	0,723
Gündüz ortalama MABP (mmHg)	93,3±13,29	91,8±9,32	0,614
Gündüz hedef değerin üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	42,86±31,34	32,69±28,2	0,232
Gündüz hedef değerin üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	19,75±19,45	23,00±20,09	0,569
Gündüz minimum sistolik (mmhg)	109,75±13,92	108,7±13,04	0,525
Gündüz maximum sistolik (mmhg)	175,9±20,33	164,25±13,69	0,022
Gündüz minimum diastolik (mmhg)	60,7±12,3	60±11,74	0,657
Gündüz maximum diastolik (mmhg)	108,3±18,82	107,35±19,69	0,823
Gece ortalama sistolik (mmhg)	130,05±15,23	122,6±11,34	0,031
Gece ortalama diastolik (mmhg)	75,35±11,18	70,05±7,59	0,010
Gece sistolik standart sapma (mmhg)	13,2±3,84	11,67±4,61	0,079
Gece diastolik standart sapma (mmhg)	9,39±2,9	8,21±3,06	0,082
Gece ortalama MABP (mmhg)	88,05±12,17	81,7±7,01	0,015
Gece hedef değerin üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	54,44±32,93	40,32±30,31	0,099
Gece hedef değerin üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	33,97±27,53	17,92±16,73	0,010
Gece minimum sistolik (mmhg)	109,85±12,74	102,95±11,36	0,016
Gece maximum sistolik (mmhg)	157,8±21,83	145,95±16,84	0,020
Gece minimum diastolik (mmhg)	61,9±10,12	56,5±7,67	0,038
Gece maximum diastolik (mmhg)	93,95±14,87	84,05±10,98	0,005
Gece gündüze göre sistolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	5,01±4,87	7,7±5,99	0,024
Gece gündüze göre diastolik tansiyon düşüşü	8,44±7,47	14,68±12,97	<0,001

Tablo 9 (devam)

Erken sabah ortalama sistolik (mmhg)	133,56±26,02	124,44±11,72	0,060
Erken sabah ortalama diastolik (mmhg)	72,8±28,62	66,75±29,80	0,258
Dipper HT (n; %)	4 (%16)	6 (%12,8)	0,090

4.4.2. ARB+ Tiazid Diüretiği Kombine İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi

Çalışmadaki hastalar %16 ile ikinci sıklıkta ARB+ tiazid diüretiği kombine etken maddeli tek ilaç preparatı kullanmaktaydı. Bu ilaç grubunun sabah ile akşam alımındaki veriler



Şekil 7: ACE inhibitörü kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımı durumunda yirmidört saatlik ortalama sistolik/diastolik kan basıncı değişimi

karşılaştırıldı. Geçerli ölçüm yüzdesi ilacın hem sabah alımı durumunda yapılan ambulator kan basıncı ölçümünde hem de ilacın akşam alımı durumunda yapılan ambulator kan basıncı ölçümünde hedef değer in üstündeydi ve iki grup arasında fark yoktu. Hastaların antihipertansif ilacını akşam alımı ile sabah alımındaki ambulator kan basıncı ölçümü verileri karşılaştırıldığında sadece gece gündüze göre sistolik ve diastolik tansiyon düşüş yüzdeleri akşam alımında sabah alımına göre anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. Diğer kan basıncı parametrelerinde iki grup arasında fark yoktur. İlacın sabah alımında yapılan ambulator kan basıncı ölçümündeki dipper hipertansiyon varlığı ile

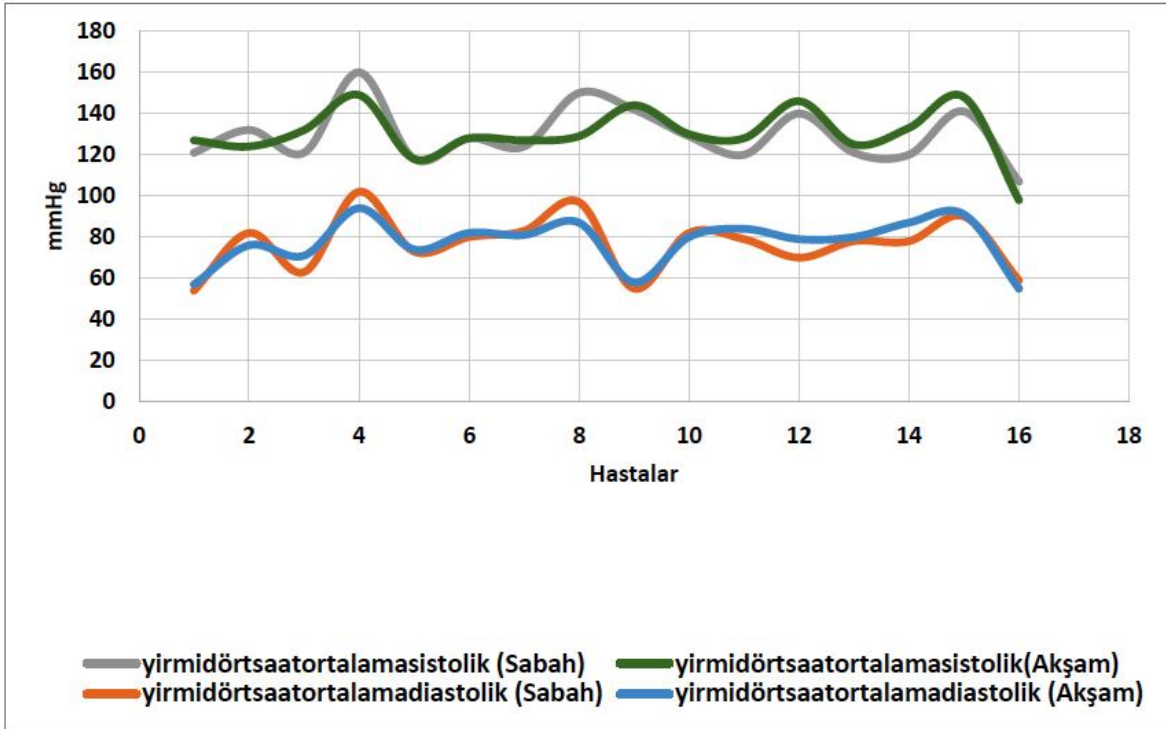
ilacın akşam alımında yapılan ambulatuvar kan basıncı ölçümündeki dipper hipertansiyon varlığı açısından iki grup arasından belirgin fark izlenmemiştir. Bu hasta grubundaki ABKÖ ile saptanan kan basıncı parametreleri (Tablo 10) ve bu 16 hastanın yirmidört saatlik ortalama sistolik/diastolik kan basıncı değişimleri (Şekil 8) gösterilmiştir.

Tablo 10: ARB+ tiazid diüretik kombine ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

	İlaç sabah	İlaç akşam	<i>p</i>
	Ortalama±SS		
Yirmidört saat ortalama sistolik(mmhg)	129,63±13,72	130,38±12,66	0,593
Yirmidört saat ortalama diastolik (mmhg)	76,56±13,88	77,25±11,8	0,586
Yirmidört saat ortalama MABP (mmhg)	88,12±12,57	88,94±11,02	0,068
Gündüz ortalama sistolik (mmhg)	132,19±14,93	135,00±13,94	0,187
Gündüz ortalama diastolik (mmhg)	78,56±14,77	81,06±12,75	0,154
Gündüz sistolik standart sapma (mmhg)	13,98±3,44	13,85±4,1	0,660
Gündüz diastolik standart sapma (mmhg)	11,58±2,8	11,61±4,52	0,979
Gündüz ortalama MABP (mmhg)	85,02±24,35	92,81±12,03	0,145
Gündüz hedef değer in üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	33,87±31,31	36,9±26,79	0,281
Gündüz hedef değer in üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	24,22±20,53	29,14±20,07	0,435
Gündüz minimum sistolik (mmhg)	107,00±13,77	109,88±14,08	0,379
Gündüz maximum sistolik (mmhg)	165,25±18,65	170,19±25,57	0,679
Gündüz minimum diastolik (mmhg)	56,62±12,79	59,63±12,25	0,162
Gündüz maximum diastolik (mmhg)	109,31±21,4	113,88±30,8	0,513
Gece ortalama sistolik (mmhg)	124,12±11,74	120,81±11,62	0,196
Gece ortalama diastolik (mmhg)	72,81±13,19	69,50±10,90	0,073
Gece sistolik standart sapma (mmhg)	12,21±4,07	12,91±4,74	0,469
Gece diastolik standart sapma (mmhg)	10,17±4,22	10,78±5,75	0,776
Gece ortalama MABP (mmhg)	84,19±11,7	80,88±9,93	0,099
Gece hedef değer in üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	45,00±31,72	39,22±27,56	0,469
Gece minimum sistolik (mmhg)	106,00±11,87	100,69±12,1	0,125
Gece maximum sistolik (mmhg)	149,44±16,02	148,56±16,84	0,979
Gece minimum diastolik (mmhg)	57,5±12,42	52,63±8,46	0,154
Gece maximum diastolik (mmhg)	94,94±19,51	89,5±22,12	0,410

Tablo 10 (devam)

Gece gündüze göre sistolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	5,80±5,49	10,32±5,01	0,010
Gece gündüze göre diastolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	7,80±7,24	13,92±6,78	0,014
Erken sabah ortalama sistolik (mmhg)	135,31±20,24	132,77±12,57	0,655
Erken sabah ortalama diastolik (mmhg)	80,46±19,25	80,69±13,41	0,951
Dipper HT (n; %)	4 (%16)	6 (%12,8)	0,408



Şekil 8: ARB+ tiazid diüretiği kombine etken madde içeren ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımı durumunda yirmidört saatlik ortalama sistolik/diastolik kan basıncı değişimi

4.4.3. ACE inhibitörü+ dihidropridin Kalsiyum Antagonisti Kombine İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi

ACE inhibitörü kullanan 20 hasta ve ARB+ tiazid diüretiği kombinasyon preparatı kullanan 16 hastadan sonra çalışmadaki hastaların 3. sıklıkta kullandıkları ilaç grubu %14 hastanın kullandığı ACE inhibitörü+ dihidropridin kalsiyum antagonisti kombinasyon preparatıdır. Bu hastaların ilacı sabah alırken yapılan ABKÖ ile ilacı akşam alırken yapılan ABKÖ'nde geçerli ölçüm yüzdeleri hedef değerlerin üstünde olup farklılık arz etmemektedir. İlacın sabah alımı ile ilacın akşam alımı karşılaştırıldığında 24 saatlik ortalama

sistolik/diastolik ve ortalama MABP verilerinde farklılık izlenmemiştir. İlacın akşam kullanımını durumunda gece ortalama sistolik/diastolik ve MABP değerleri sabah alımındaki göre anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir (sırasıyla p:0.016, p:0.01 ve p:0.05). İlacın akşam alımında gece hedef değer üstündeki sistolik kan basıncı yüzdesi sabah alımına göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. İlacın akşam alımı durumunda gece gündüze göre sistolik ve diastolik tansiyon düşüş yüzdeleri sabah alıma göre anlamlı derecede yüksek olmakla beraber dipper hipertansiyon varlığı açısından fark izlenmemiştir. Bu hasta grubundaki ABKÖ ile saptanan kan basıncı parametreleri (Tablo 11) gösterilmiştir.

Tablo 11: ACE inh+ dihidropridin kalsiyum antagonisti kombine ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

ACE inhibitörü+dihidropiridin kalsiyum antagonisti: kombine ilaç (n=14)			
	İlaç sabah	İlaç akşam	
	Ortalama±SS		p
Yirmidört saat ortalama sistolik(mmhg)	138,36±17,18	130,43±16,34	0,096
Yirmidört saat ortalama diastolik (mmhg)	81,36±13,53	76,64±11,93	0,133
Yirmidört saat ortalama MABP (mmhg)	94,29±13,83	88,71±12,26	0,152
Gündüz ortalama sistolik (mmhg)	141,64±17,12	136,5±17,76	0,551
Gündüz ortalama diastolik (mmhg)	83,57±14,65	81,07±12,66	0,780
Gündüz sistolik standart sapma (mmhg)	13,41±3,89	13,31±2,5	0,875
Gündüz diastolik standart sapma (mmhg)	9,16±3,02	11,21±2,79	0,055
Gündüz MABP (mmhg)	96,71±14,57	93,5±13,36	0,777
Gündüz hedef değer üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	48,35±30,77	38,24±35,18	0,551
Gündüz hedef değer üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	22,82±17,52	16,58±1,71	0,107
Gündüz minimum sistolik (mmhg)	114,71±14,1	109,43±16,45	0,382
Gündüz maximum sistolik (mmhg)	173,36±24,52	167,79±18,14	0,572
Gündüz minimum diastolik (mmhg)	62,14±13,38	58,71±13,01	0,401
Gündüz maximum diastolik (mmhg)	103,5±19,22	116,79±25,47	0,069
Gece ortalama sistolik (mmhg)	129,21±19,28	117,57±15,52	0,016
Gece ortalama diastolik (mmhg)	75,36±12,89	67,29±11,2	0,001
Gece sistolik standart sapma (mmhg)	11,25±5,37	11,19±4,93	0,851
Gece diastolik standart sapma (mmhg)	8,56±3,33	8,86±2,9	0,900
Gece MABP (mmhg)	87,57±13,75	78,93±11,76	0,005

Tablo 11 (devam)

Gece hedef değerin üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	55,4±38,76	29,56±23,31	0,013
Gece hedef değerin üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	40,98±34,37	19,03±18,31	0,146
Gece minimum sistolik (mmhg)	110,71±16,13	101,93±12,26	0,064
Gece maximum sistolik (mmhg)	151,21±31,48	142,86±23,8	0,382
Gece minimum diastolik (mmhg)	61,07±12	54,14±9,75	0,021
Gece maximum diastolik (mmhg)	92,36±18,4	85,86±14,73	0,107
Gece gündüze göre sistolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	8,94±5,43	13,71±6,07	0,019
Gece gündüze göre diastolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	9,63±5,67	16,87±7,22	0,005
Erken sabah ortalama sistolik (mmHg)	144,55±21,01	136,18±18,12	0,138
Erken sabah ortalama diastolik (mmHg)	88,27±17,95	83,27±11,62	0,234
Dipper HT (n; %)	5 (%20)	10 (%21,3)	0,321

4.4.4. Dihidropridin Kalsiyum Antagonisti İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 11 tanesi dihidropridin grubu kalsiyum antagonisti kullanmakta idi. Bu grupta hem sabah hem de akşam alımı için geçerli ölçüm yüzdesi % 70' in üzerinde olup gruplar arasında fark izlenmedi. İlacın akşam alımı ile ilacın sabah alımındaki ABKÖ verileri karşılaştırıldığında 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik ve MABP değerlerinde belirgin farklılık izlenmemiştir. İlacın akşam alımında gece kan basıncı değerleri ile ilgili parametrelerin bir kısmında sabah alıma göre anlamlı düşüş izlenmiştir. Gece ortalama sistolik ve gece ortalama MABP değerleri ilacın akşam alımında sabaha alımına göre daha düşük izlenmiştir (sırasıyla p;0.010, p;0.029). Gece hedef değerin üzerindeki sistolik ve diastolik kan basıncı yüzdeleri ile gece minimum sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri ilacın akşam alımında sabah alımına göre anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. Gece gündüze göre sistolik ve diastolik tansiyon düşüş yüzdeleri ilacın akşam alımında sabah alımına göre anlamlı olarak daha fazla olmakla birlikte dipper hipertansiyon açısından belirgin farklılık izlenmemiştir. İlacın sabah alımı ile akşam alımındaki parametreler karşılaştırıldığında gündüz kan basıncı değerlerinde belirgin farklılık izlenmemiştir. . Dihidropridin grubu kalsiyum antagonisti ilaç grubunun kullanım

zamanının kan basıncı parametrelerine etkisi ekler bölümünde daha ayrıntılı gösterildi (Bkz. Ek 2) .

4.4.5. β -bloker İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi

β -bloker alan hastaların %9 oranına sahip olduğu izlendi. Bu hastalarda da geçerli ölçüm yüzdesi hedef değeri üzerinde idi. Bu grupta ilacın sabah alımı ile akşam alımı arasındaki kan basıncı verilerinde genel olarak belirgin farklılık olmamakla birlikte gece ortalama diastolik ve gece maximum diastolik kan basıncı değerleri ilacın akşam alımında sabah alımına göre anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla $p;0.038$ ve $p;0.049$) . Ayrıca gece gündüze göre diastolik kan basıncı düşüşü yüzdesi ilacın sabah alımı durumunda akşam alımına göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p;0.038$). β -bloker grubu ilaçların sabah alımı ile akşam alımı durumunda 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik ve MABP değerlerinde belirgin farklılık izlenmediği gibi gündüz kan basıncı değerleri ve dipper hipertansiyon durumunda da belirgin bir farklılık yoktu. β -bloker grubu ilaçların kullanım zamanının kan basıncı parametrelerine etkisi ekler bölümünde daha ayrıntılı gösterildi (Bkz. Ek 3) .

4.4.6. ARB Grubu İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi

Çalışmaya dahil edilen 100 hastadan 6 tanesi anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) grubu ilaç kullanmaktaydı. Bu hastaların ilacı sabah alırken ve akşam alırken yapılan ABKÖ' nde geçerli ölçüm yüzdeleri açısından belirgin fark yoktu. İlacın sabah alımı ile akşam alımı verileri karşılaştırıldığında 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik ve MABP değerleri arasında belirgin fark saptanmamıştır. İlaç kullanımının zamanının farklı olmasının gündüz kan basıncı parametreleri üzerine de belirgin etkisi olmadığı izlenmiştir. Dipper hipertansiyon açısından da fark yoktur. Ancak ilacın akşam kullanımı durumunda sabah kullanımına göre gece ortalama MABP ve gece maximum sistolik kan basıncı değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir (sırasıyla $p;0.042$ ve $p;0.028$). İlacın akşam alımı durumunda gece hedef değerinin üstündeki sistolik kan basıncı yüzdesi de anlamlı olarak daha düşüktür. ARB grubu ilaçların kullanım zamanının kan basıncı parametrelerine etkisi ekler bölümünde daha ayrıntılı gösterilmiştir (Bkz. Ek 4).

4.4.7. ACE inh+ Nondihidropridin Kalsiyum Antagonisti Kombine Etken Maddeli İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi

Çalışmadaki hastalardan 6 tanesi ACE inh+ nondihidropridin grubu kalsiyum antagonisti kombine etken maddeli ilaç kullanmakta idi. Bu hastaların ilacı sabah alırken ve akşam alırken yapılan ABKÖ'nde geçerli ölçüm yüzdeleri hedef değerin (>%70) üzerinde olup iki ölçüm arasından anlamlı değişiklik yoktu. İlacın sabah alımı ile akşam alımındaki ABKÖ verileri karşılaştırıldığında 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik ve MABP değerlerinde belirgin farklılık izlenmemiştir. Gündüz kan basıncı verileri de iki grup arasında benzerdir. İlacın akşam alımında gece gündüze göre sistolik kan basıncı düşüş yüzdesi anlamlı olarak yüksek (p;0.046) izlenmekle birlikte dipper hipertansiyon durumu ve gece gündüze göre diastolik kan basıncı düşüş yüzdesi açısından iki grup arasında fark izlenmemiştir. ACE inh+ nondihidropridin kalsiyum antagonisti grubu ilaçların kullanım zamanının kan basıncı parametrelerine etkisi ekler bölümünde daha ayrıntılı gösterilmiştir (Bkz. Ek 5).

4.4.8. ACE inh+ Tiazid Diüretiği Kombine Etken Maddeli İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 5 tanesi ACE inh+ tiazid diüretik kombine etken maddeli preparat kullanmakta idi. İlacın hem sabah hem de akşam alımında geçerli ölçüm yüzdesi hedef değerin üstünde olarak izlendi. İlacın sabah alımı ile ilacın akşam alımı arasındaki ABKÖ verileri karşılaştırıldığında 24 saatlik ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak ilacın akşam alımında 24 saatlik ortalama MABP değeri sabah alımına göre anlamlı olarak daha düşüktür (p;0.043). Ayrıca gece ortalama sistolik kan basıncı değeri ile gece minimum ve maximum sistolik kan basıncı değerleri ilacın akşam alımı durumunda sabah alımına göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla p;0.043, p;0.42 ve p;0.043). Gece gündüze göre sistolik kan basıncı düşüş yüzdesi ilacın akşam alımında anlamlı derecede daha yüksek olmakla birlikte dipper hipertansiyon varlığı açısından iki grup arasında fark izlenmemiştir. İlacın kullanım zamanının gündüz kan basıncı parametreleri üzerinde belirgin farklılığa sebep olmadığı görülmüştür. ACE inh+ tiazid diüretik kombine etken maddeli ilaç grubunun kullanım zamanının kan basıncı parametrelerine etkisi ekler bölümünde daha ayrıntılı gösterildi (Bkz. Ek 6).

4.4.9. Nondihidropridin Kalsiyum Kanal Blokeri İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi

Nondihidropridin kalsiyum kanal blokeri grubundan ilaç kullanan 4 hasta olduğu görüldü. Geçerli ölçüm yüzdeleri heriki grup için de hedef değer in üstünde idi. Bu ilaç grubunun sabah veya akşam alımının ABKÖ parametreleri gözönüne alındığında hiçbir kan basıncı parametresi üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir. Nondihidropridin kalsiyum kanal blokeri ilaç grubunun kullanım zamanının kan basıncı parametrelerine etkisi ekler bölümünde daha ayrıntılı gösterilmiştir (Bkz. Ek 7).

4.4.10. Tiazid Diüretiği Grubu İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi

Çalışmadaki hastalardan 4 tanesi tiazid diüretiği grubundan ilaç kullanmaktaydı. İlacın sabah alımında geçerli ölçüm yüzdesi % 87,5 ile hedef değer in üstünde iken ilacın akşam kullanımında % 65,75 ile hedef değer in altında olduğu görüldü. İlacın akşam alımında hedef değer in altında olması sebebiyle iki grup arasındaki karşılaştırmanın optimal olmayacağı düşünülmekle birlikte yapılan karşılaştırmada ilacın sabah alımı ile akşam alımı arasında AKBÖ verileri açısından hiçbir parametrede anlamlı değişiklik izlenmedi. Tiazid diüretiği ilaç grubunun kullanım zamanının kan basıncı parametrelerine etkisi ekler bölümünde daha ayrıntılı gösterildi (Bkz. Ek 8).

4.4.11. α -bloker Grubu İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi

100 hasta içinde α -bloker grubu ilaç kullanan 2 hasta mevcuttu. İlacın hem sabah alımında hem de akşam alımında yapılan ABKÖ' nde geçerli ölçüm yüzdeleri hedef değer in üzerinde idi. İlacın sabah alımı ile akşam alımı sırasında yapılan ABKÖ verileri karşılaştırıldığında α -bloker grubu ilaç kullanım zamanının kan basıncı parametrelerine belirgin etki etmediği görüldü. α -bloker ilaç grubunun kullanım zamanının kan basıncı parametrelerine etkisi ekler bölümünde daha ayrıntılı gösterildi (Bkz. Ek 9).

4.4.12. ARB+ dihidropridin Grubu Kalsiyum Kanal Blokeri Kombine Etken Maddeli İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi

100 hastadan 2 tanesi ARB+ dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokeri kombine etken maddeli ilaç kullanmakta idi. İlacın hem sabah hem de akşam alımı durumunda yapılan ABKÖ' nde geçerli ölçüm yüzdesi hedef değer in üstünde idi. İlacın akşam alımı ile sabah alımı karşılaştırıldığında sadece dipper durumu açısından iki grup arasında fark vardı. İlacın sabah alımında 2 hastada da dipper hipertansiyon varlığı görülmüş iken ilacın akşam

alımında hastaların birinde dipper hipertansiyon varlığı görülmekteydi. ABKÖ ile değerlendirilen diğer kan basıncı parametrelerinde heriki grup açısından anlamlı farklılık izlenmedi. ARB+ dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokeri kombine etken maddeli ilaç grubunun kullanım zamanının kan basıncı parametrelerine etkisi ekler bölümünde daha ayrıntılı gösterildi (Bkz. Ek 10).

4.4.13. Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti İlaç Kullanımının Kan Basıncı Parametreleri Üzerine Etkisi

Mineralokortikoid reseptör antagonisti kullanan yalnızca bir hasta vardı. Bu nedenle ilacın sabah veya akşam kullanımı ile ilgili tansiyon parametreleri üzerinde etkisinin olup olmadığı analiz edilemedi. Değerler bakıldığında sabah veya akşam kullanımına ilişkin belirgin bir yükselik veya düşüş trendi gözlenmedi (Bkz. Ek 11)

5.TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen 100 hastanın ilaç kullanım durumu gözönüne alındığında hastaların %57' si tek etken maddeli ilaç kullanmakta iken kalan kısmı kombine etken maddeli ilaç kullanmaktadır. Hastalara bakıldığında ilaç kullanımı açısından %20 oranında ACE inhibitörü, %16 oranında ARB+ tiazid diüretik kombine preparat ve %14 ACE inh+ dihidropridin grubu kalsiyum antagonisti kombine preparat kullanımı mevcut idi ve bu 3 grup hastaların % 50' sini oluşturmaktaydı. Kalan %50 hasta ise 10 farklı ilaç grubuna bölünmekteydi. Çalışmaya katılan hastaların kullandığı ilaç gruplarının tanımlandığı ve tek preparat özelinde yapılmayan önceki çalışmalardaki (Hermida 2013, Moya 2013) hastaların kullandığı ilaç gruplarına bakıldığında sırasıyla kalsiyum kanal blokeri, ARB grubu ve α -bloker grubu ilaçların başı çektiği görülmektedir. Çalışmamızda farklı olarak kalsiyum kanal blokeri grubu ilaç kullanımı %15, ARB grubu ilaç kullanımı %6 ve α -bloker grubu ilaç kullanımı %2 oranındaydı. Ayrıca bu çalışmalarda (Hermida 2013, Moya 2013) hastaların kullandıkları kombine etken maddeli preparatlar gözönüne alınmamıştır. İlaç kullanımı ile ilgili bulgular değerlendirildiğinde bizim çalışmamızdaki hastaların önceki çalışmalara (Hermida 2013, Moya 2013) göre farklı grupta ilaçları daha sık kullandığı görülmektedir. Ayrıca çalışmamızda hastaların kullandıkları kombine etken maddeli ilaçların da farklı birer grup olarak değerlendirmeye alınmış olması kombine preparatların grup özelinde etkilerinin değerlendirilmesini sağlamıştır.

Çalışmadaki 100 hastanın kullandıkları farklı ilaç grupları gözönüne alınmadan genel antihipertansif tedavi kullanımı gözönüne alınarak hastaların ilaçlarını sabah alırken yapılan ABKÖ ile hastaların ilaçlarını akşam alırken yapılan ABKÖ' ndeki kan basıncı parametrelerinin ortalamaları karşılaştırılmıştır. Genel bakışta antihipertansif ilaçların akşam alımının sabah alımına göre yirmidört saatlik ortalama sistolik/diastolik ve MABP değerlerinde anlamlı düşüş sağladığı görülmektedir. İlaçların kullanımının bir bütün olarak değerlendirmesinde akşam kullanımın ABKÖ ile değerlendirilen gece kan basıncı parametrelerinin neredeyse hepsinde sabah alıma göre anlamlı düşüş sağladığı görülmektedir. Bu sonuç genel bir bütün olarak bakıldığında antihipertansif ilaçların akşam saatlerinde kullanımının sabah saatlerinde kullanımına göre diğer ABKÖ parametrelerinde olumsuz değişiklikler oluşturmadan gece kan basıncı ve yirmidört saatlik kan basıncı değerlerinde olumlu etki sağladığını göstermektedir. Bu durum daha önce de bazı çalışmalardaki (Hermida 2005, Hermida 2013, Moya 2013) sonuçlar ile uyumlu gibi

görülmektedir. Hermida (2005)' nın dirençli hipertansiyon hastaları üzerinde yaptığı çalışmada en az bir adet antihipertansif tedavinin akşam saatinde kullanılmasının tüm ilaçların sabah saatinde kullanılmasına göre çalışmamızla benzer şekilde 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik ve gece ortalama sistolik/diastolik kan basıncı değerlerinde sabah kullanıma göre anlamlı düşüş sağladığı görülmüştür. Hermida (2005)' ya göre yine bizim çalışmamıza benzer şekilde ilaçların bir bütün olarak bakıldığında akşam kullanılması gece gündüze göre sistolik/diastolik kan basıncı düşüşünde anlamlı artış sağlamıştır. Hermida (2005)' nın yaptığı çalışmadaki sonuçlardan bizim çalışmamızla farklı olan ise gündüz ortalama sistolik kan basıncı değeri olup ilaçların bir bütün halinde bakıldığında akşam kullanımını sabah kullanımına göre gündüz ortalama sistolik kan basıncı değerini bizim çalışmamızdan farklı olarak anlamlı şekilde düşürmüştür. Hermida (2013)' nın en az bir antihipertansif ilacını akşam saatlerinde alan dirençli hipertansiyon hastalarındaki veriler ile tüm antihipertansif ilaçlarını sabah saatlerinde alan dirençli hipertansiyon hastalarındaki verileri karşılaştırması sonucu en az bir antihipertansif tedavinin akşam saatinde alınmasının tüm antihipertansif tedavinin sabah saatinde alınmasına göre bizim çalışmamız ile benzer şekilde 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik, gece ortalama sistolik/diastolik değerlerinde anlamlı düşüş ve gece gündüze göre sistolik/diastolik kan basıncı düşüşü parametresinde anlamlı artış sağladığı görülmüştür. Hermida (2013)' nın bizim çalışmamızdan farklı olarak ulaştığı sonuç ise gündüz ortalama diastolik kan basıncı değerlerinin en az bir antihipertansif tedavisini akşam saatlerinde alan grupta diğer gruba göre daha düşük olmasıdır. Moya (2013) ise tip 2 diabeti olan hipertansiyon hastalarını çalışmasına almış bu hastaların bir bölümüne en az bir antihipertansif ilacını akşam alacak şekilde diğer bölümüne tüm antihipertansif ilaçlarını sabah alacak şekilde ayarlama yapmış ve iki grup arasında verileri karşılaştırmıştır. Moya (2013) çalışmamız sonuçlarına benzer şekilde en az bir antihipertansif ilacını akşam alan grupta gece ortalama sistolik/diastolik kan basıncı değerlerini daha düşük ve gece gündüze göre sistolik/diastolik kan basıncı düşüşü oranlarını tüm ilaçlarını sabah alan gruba göre daha yüksek saptamıştır. Moya (2013)' nın bu tip 2 diabet hastaları üzerinde yaptığı karşılaştırmada bizim çalışmamızdan farklı olarak ortaya çıkan sonuç ise en az bir antihipertansif ilacını akşam alan grup ile tüm antihipertansiflerini sabah alan grup arasında 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik kan basıncı değerleri açısından fark bulunmamasıdır. Bu çalışmaların (Hermida 2005, Hermida 2013, Moya 2013) sonuçlarına genel olarak bakıldığında bizim çalışmamız ile benzer sonuçların elde edildiği

görülmektedir. Ancak bu bahsi geçen 3 çalışmanın dizaynı ile bizim çalışmamızın dizaynı arasında bazı farklılıklar olduğu da gözden kaçmamalıdır. Öncelikle bu 3 çalışma çapraz tasarım ile tasarlanmamış olup ABKÖ ile tespit edilen ve karşılaştırılan veriler aynı hastanın verileri değildir. Oysa ki bizim çalışmamız çapraz tasarım ile yapılmış olup aynı hastaların verileri arasında karşılaştırma yapıldığı için daha güvenilir sonuçlara ulaşıldığı düşünülmektedir. Bu çalışmalarda ayrıca tek bir ilaç preparatı kullanılmamış birden fazla ilaç preparatı kullanan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmalar (Hermida 2005, Hermida 2013, Moya 2013) ile bizim çalışmamız arasında olan yukarıda bahsedilmiş bazı farklılıkların nedeni de bu çalışmaların farklı hasta popülasyonları üzerinde ve bahsedilen birden fazla ilaç kullanımı ile yapılmış olması olabilir. Bahsi geçen bu 3 çalışmanın bizim çalışmamıza göre avantajlı tarafı ise prospektif olarak yapılmış olmalarıdır. Böylelikle bizim çalışmamızdan farklı olarak hastaların demografik verilerine ve ilaç kullanım durumlarına daha güvenilir bir şekilde ulaşılmıştır. Sonuç olarak şu durum bu farklılardan bağımsız olarak kabul edilmelidir ki; ister çapraz tasarım olsun ister çapraz tasarım olmasın ister aynı hasta grubunun verileri karşılaştırılsın ister farklı hasta grubunun verileri karşılaştırılsın bir bütün olarak antihipertansif ilaçlara bakıldığında antihipertansif tedavinin akşam saatinde kullanılması özellikle 24 saatlik ortalama kan basıncı ve gece ortalama kan basıncı parametrelerine olumlu yönde etki etmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen bir diğer parametre ise ilaç grupları özeline inilmeden tüm antihipertansif ilaçlara genel olarak bakıldığında ilaçların akşam alımında gerçekleşen dipper hipertansiyon durumu ile ilaçların sabah alımında gerçekleşen dipper hipertansiyon varlığı durumudur. Çalışmamızda antihipertansif ilaçların genel bakış ile bakıldığında akşam saatlerinde kullanılmalarının dipper hipertansiyon varlığını sabah saatlerinde kullanıma göre anlamlı derecede artırdığı saptanmıştır. Hermida (2013) ve Moya (2013) da bizim çalışmamız ile benzer şekilde en az bir antihipertansif tedavisini akşam saatlerinde alan grupta tüm antihipertansif ilaçlarını sabah alan gruba göre dipper hipertansiyon varlığını anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Daha önce belirtilen bu çalışmalardaki (Hermida 2013, Moya 2013) farklı hasta grubu üzerinde çalışmanın yapılması ve hastaların birden fazla ilaç kullanıyor olmaları gibi olumsuz durumlar geçerliliğini korumaktadır. Ancak şu durum da kabul edilmelidir ki antihipertansif ilaçlara bir bütün olarak bakıldığında ilaçların akşam saatlerinde kullanılması sabah saatlerinde kullanıma göre dipper hipertansiyon varlığı durumunu anlamlı olarak artırmaktadır.

Çalışmamızdaki hastalar en sık (%20) olarak ACE inhibitörü grubundan antihipertansif ilaç kullanmakta idi. Bu grup ilaçların akşam alımı durumunda yapılan ABKÖ ile sabah alımında yapılan ABKÖ verilerine bakıldığında bu ilaç grubunun akşam alınmasının yirmidört saatlik ortalama sistolik/diastolik ve MABP değerlerinde farklılığa yolaçmadığı ancak gece ortalama sistolik/diastolik ve MABP değerlerini anlamlı derecede düşürdüğü izlenmiştir. Dipper hipertansiyon açısından ise fark yoktur. Kuroda (2004) bir ACE inhibitörü grubu ilaç olan trandolapril etken maddeli ilaç ile yaptığı çalışmasında ilacın akşam alımı ile ilacın sabah saatlerinde alımının uyanmadan 2 saat önceki ve uandıktan 2 saat sonraki kan basıncı değerleri üzerine bizim çalışmamızdaki erken sabah sistolik/diastolik kan basıncı değerlerinde değişiklik görülmemesine benzer şekilde etki etmediğini göstermiştir. Bizim çalışmamızdaki sonuçtan farklı olarak bu çalışmada (Kuroda 2004) gece minimum sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde ilacı sabah alan grup ile ilacı akşam alan grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamız ile bu çalışma (Kuroda 2004) arasındaki gece minimum sistolik/diastolik kan basınçları arasındaki farklılık muhtemelen Kuroda (2004)' nun çalışmasını farklı hasta grupları üzerinde çapraz tasarım olmadan yapmasından kaynaklanmaktadır. Kuroda (2004)' nin bizim çalışmamıza göre avantajı ise prospektif bir çalışma olması sebebiyle veri güvenilirliğinin daha fazla olmasıdır. Bir diğer ACE inhibitörü olan ramipril ile yapılan çalışmada (Hermida 2009) bu ilacı sabah kullanan hastaların ABKÖ verileri ile ilacı akşam kullanan hastaların verileri karşılaştırılmış ve bizim çalışmamıza benzer şekilde 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik kan basıncı değerlerinde fark görülmemiştir. Yine bu çalışmada (Hermida 2009) bizim çalışmamıza benzer şekilde ilacı akşam saatlerinde alan grupta gece ortalama sistolik/diastolik kan basıncı değerleri ilacı sabah alan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak ortaya çıkan sonuç ise dipper hipertansiyon durumudur. Hermida (2009)' ya göre ilacı akşam alan grupta ilacı sabah alan gruba göre dipper hipertansiyon varlığı anlamlı olarak fazla saptanmış iken bu anlamlı fazlalık bizim çalışmamızda saptanmıştır. Bunun muhtemel sebebi ise Hermida (2009)' un çalışmaya daha fazla sayıda hasta alması olabilir. Çünkü bizim çalışmamızda da ilacın akşam alımı durumunda dipper hipertansiyon varlığı daha fazla olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Sonuç olarak bizim yaptığımız ve daha önce yapılan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde ACE inhibitörü grubu ilaçlar akşam saatlerinde kullanıldığında sabah saatlerinde kullanımına göre 24 saatlik ve

gündüz ortalama kan basıncı değerlerinde belirgin fark oluşturmadan gece ortalama kan basıncı değerlerinde belirgin düşüş ve dipping durumunda belirgin artış oluşturmaktadır.

Dihidropridin grubu kalsiyum antagonisti kullanan 11 hastanın verileri incelendiğinde bu grup ilaçların akşam saatlerinde alınmasının sabah saatlerinde alınmasına göre gece ortalama sistolik ve MABP değerlerinde anlamlı düşüğe sebep olduğu görülmektedir. Ayrıca bu grup ilaçların akşam alımı durumunda sabaha alıma göre gece kan basıncı parametrelerinde genel olarak düşüş izlenmektedir ancak dipper hipertansiyon açısından fark izlenmemiştir. Literatür verileri tarandığında bu grup ilaçlar açısından çalışmamıza benzer özellikte bir çalışma bulunamamıştır. Bu grup ilaçların verileri değerlendirildiğinde tüm ilaç grupları genelindeki gece kan basıncı parametrelerindeki değişimlere benzer olduğu görülmüştür. Sonuç olarak bu grup ilaçların akşam saatlerinde alınması yirmidört saatlik ve gündüz kan basıncı parametrelerinde belirgin değişiklik yapmadan gece kan basıncı parametrelerinde olumlu düşüğe neden olmaktadır.

β -bloker alan 9 hastanın verileri incelendiğinde bu grup ilaçların sabah saatinde alınmasının akşam saatinde alınmasına göre gece ortalama diastolik ve gece maximum diastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı düşüğe yolaçtığı izlenmiştir. Diğer kan basıncı parametreleri açısından belirgin fark izlenmemiştir. Bu grup ilaçlar özelinde daha önce yapılmış bir çalışma bulunamamıştır. β -bloker grubu ilaçların verilerine bakıldığında tüm ilaçlar genelindeki kan basıncı verileri ile uyumsuz olduğu izlenmekte olup bu grup ilaçların sabah alımının kan basıncı parametrelerine daha olumlu etki ettiği görülmektedir. Muhtemelen bu durum bu grup ilaçların gündüz saatlerinde etkin olan sempatik sistem üzerine sabah saatlerinde alındığında daha etkin baskılayıcı rol oynamasından kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak β -bloker grubu antihipertansif ilaçların sabah saatlerinde kullanılması kan basıncı parametrelerinin daha iyi düzelmesini sağlamaktadır.

Anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) alan 6 hastanın verileri değerlendirildiğinde 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik ve MABP değerlerinden anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Ancak bu ilaçların akşam alımı durumunda sabah alımına göre gece MABP değeri, gece maximum sistolik ve gece hedef değer üstündeki sistolik kan basıncı değeri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Önceki çalışmalar tarandığında ARB grubu ilaçlar ile yapılmış 4 adet çalışma (Hermida 2003, Hermida 2005, Hermida 2007, Tofe Povedano 2009) bulunduğu görülmektedir. Hermida (2003) tedavi almayan evre 1 ve 2 hipertansiyon hastalarında valsartan ilacını bir gruba sabah bir gruba da akşam saatlerinde vermiş ve

valsartan ilacının kullanım zamanından bağımsız olarak ilaç kullanılmayan döneme göre 24 saatlik ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde belirgin düşüş olduğunu saptamıştır. Ayrıca iki grup verileri karşılaştırıldığında ilacın kullanım zamanı ile 24 saatlik ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı düşüş miktarı arasında belirgin fark yoktur ancak ilacın akşam kullanan grupta dipper hipertansiyon daha fazla izlenmiştir. Hermida (2003)' nin yaptığı bu çalışma bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında dizayn olarak benzememektedir. Hermida (2003) esas olarak valsartan farklı zamanlarda kullanılırken oluşan ABKÖ verilerini ilaçsız dönemdeki bazal veriler ile karşılaştırmıştır. İlacın sabah alımı ile akşam alımı sırasındaki ABKÖ verilerinin bire bir karşılaştırması yapılmamıştır. Ancak bu çalışma ilaçların kullanım zamanı ile ABKÖ değerlerindeki değişmelerin araştırıldığı sonraki birçok çalışmaya öncülük etmiştir. Hermida (2005) valsartan ilacını bu sefer evre 1-2 hipertansiyonu olup non-dipper hipertansiyonu olan hastalarda denemiştir. Hermida (2005) önceki çalışmasına (Hermida 2003) benzer şekilde valsartan ilacını bir gruba sabah ve bir gruba akşam vermiş ve ilaç almadıkları dönemdeki bazal ABKÖ verileri ile ilaç aldıkları dönemdeki verileri karşılaştırmış ve sonuçta akşam saatlerinde valsartan kullanımının daha fazla dipper hipertansiyon oluşmasını sağladığını tespit etmiştir. Ancak bu çalışmada da esas karşılaştırma bazal değerlere göre yapılmıştır. İlacın sabah kullanımındaki ABKÖ verileri ile ilacın akşam kullanımındaki ABKÖ verileri birebir karşılaştırılmamıştır. Hermida (2007) yukarıda belirtilen iki çalışmaya (Hermida 2003, Hermida 2005) benzer dizaynda bir çalışmayı bir diğer ARB grubu ilaç olan telmisartan ile de yapmış ve ilaç akşam kullanıldığında bazale göre dipper hipertansiyon durumunun sabah kullanımının oluşturduğu dipper hipertansiyon miktarına göre daha fazla olduğunu saptamıştır. Bu çalışmalarda ana dizayn antihipertansif ilaç almayan hipertansiyon hastalarına önce bazal ABKÖ yapılması ve ardından bir gruba ilacı akşam bir gruba sabah verildikten sonra heriki gruba da ABKÖ tekrarlanması ve sonra bu verilerin bazal veriler ile karşılaştırılması şeklindedir. İlacın akşam saatinde alınmasındaki ABKÖ verileri ile ilacın sabah alınması sırasındaki ABKÖ verileri birebir karşılaştırılmadığı için ilaçların kullanım zamanının birbiri üzerine farklılıkları tam olarak saptanamamıştır. Bu açıdan Tofe Povedano (2009)' nun yaptığı çalışma oldukça değerli olup dizayn olarak bizim çalışmamıza oldukça benzemektedir. Tofe Povedano (2009) tip 2 diabeti ve hipertansiyonu olan daha önce ilaç almamış bir grup hastanın yarısına bir ARB grubu ilaç olan olmesartan ilacını sabah saatlerinde ve bir gruba da akşam saatlerinde vermiş 8 hafta sonra ABKÖ verilerini kaydetmiş ardından ilacı akşam alan grubun ilacını

sabah saatine ve ilacı sabah alan grubun ilacını akşam saatine çevirdikten 8 hafta sonra tekrar ABKÖ yapmış ardından da çapraz tasarımlı bu çalışmadaki ilk ve ikinci ABKÖ verilerini karşılaştırmıştır. Bu karşılaştırma sonrası Tofe Povedano (2009) aynı hasta grubu üzerinde olmesartan ilacının sabah saatlerinde ve akşam saatlerinde kullanımının ABKÖ verileri üzerine olan etkisini test etmiş ve ilacın akşam saatlerinde kullanımının sabah saatlerinde kullanımına göre dipper hipertansiyon varlığını anlamlı olarak artırdığını ve gece ortalama sistolik kan basıncı değerini anlamlı olarak düşürdüğünü saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise dipper hipertansiyon durumu ilacın akşam saatinde alınması durumunda daha fazla olmakla birlikte ilacın sabah alınmasına göre anlamlı farklılığa ulaşamamış ve ayrıca gece ortalama sistolik kan basıncı değeri de ilacın akşam alımında daha düşük olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Bizim çalışmamızda ortaya çıkan ilacın akşam alımı durumundaki gece ortalama MABP değerlerindeki anlamlı düşüş ise Tofe Povedano (2009)' nun çalışmasında saptanamamıştır. Heriki çalışmadaki benzer durum ise 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik ve MABP değerleri ile gündüz ortalama sistolik/diastolik ve MABP değerlerinde ilacın kullanım zamanı ile belirgin değişiklik olmamasıdır. Tofe Povedano (2009)' nun çalışması ile kıyaslandığında tabii ki bizim çalışmamızın retrospektif dizaynda olması ilaç kullanım düzenliliği gibi bilgilerdeki güvenilirliğin düşük olmasına sebep olmaktadır. Ayrıca bizim çalışmamızdaki hastaların sadece 6 tanesi ARB grubu ilaç kullanmakta olup bu sayı istatistiksel bir karşılaştırma açısından yetersiz olabilir. Çalışmamızdaki ARB kullanan hasta sayısı daha fazla olsa idi Tofe Povedano (2009)' nun çalışmasına benzer şekilde dipper hipertansiyon durumu açısından anlamlı farklılığa erişebilirdi. Ancak her halükarda iki çalışmada da ARB grubu ilaçların akşam saatlerinde kullanılması 24 saatlik ve gündüz kan basıncı değerlerinde belirgin farklılık oluşturmadan gece kan basıncı değerlerinde düşüşü sağladığı görülmüştür.

Nondihidropridin grubu kalsiyum antagonisti ilaçlar çalışmamızdaki 4 hasta tarafından kullanılmaktaydı. Hastaların bu grup ilaçları sabah alımı ile akşam alımı durumundaki ABKÖ verileri karşılaştırıldığında karşılaştırılan hiçbir kan basıncı parametresinde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak bu grup ilaçların verilerine bakıldığında ilacın sabah saatlerinde alınmasının kan basıncı parametrelerinde anlamlı olmasa da daha iyi düşüş sağladığı izlenmiştir. Bu durum çalışmamızdaki tüm antihipertansif ilaçların etkilerinin toplamda karşılaştırılması sonucu elde ettiğimiz genel sonuçtan farklı bir sonuç idi. Ancak daha önce belirtilen β -blokerler ile elde edilen karşılaştırma sonuçlarına benzemektedir.

Bu grup ilaçlar özelinde daha önce yapılmış bir çalışma bulunamadı. Sonuç olarak nondihidropridin grubu ilaçların sabah saatlerinde kullanımının akşam saatlerinde kullanımına göre kan basıncı verilerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmasada bir miktar daha düşük kan basıncı parametrelerini sağladığı tespit edilmiştir. Bu grup ilaçları alan daha fazla hasta olsa idi belki anlamlı değişim verilerine ulaşılabilirdi.

Çalışmamızda 4 hasta tiazid diüretigi kullanmakta idi. Bu hastaların verileri de incelendiğinde bu grup ilaçların akşam saatlerinde kullanımının sabah saatlerinde kullanımına göre daha düşük kan basıncı verileri sağlamasına rağmen hiçbir veride anlamlı değişiklik oluşmadığı görülmüştür. . Bu grup ilaçlar özelinde yapılmış başka bir çalışma bulunamamıştır. İstatiksel anlamlığa ulaşmasa da bu grup ilaçlarla elde edilen veriler daha çok bu grup ilaçların akşam kullanılmasını destekler nitelikte olduğu düşünülmüştür.

α -bloker alan 2 hasta ve minerolokortikoid reseptör blokeri alan 1 hasta çalışmada bulunmaktadır. Bu grup ilaçları alan hasta sayısı çok az olduğu için bu grup ilaçlar için değerlendirme yapmanın uygun olmayacağı düşünülmüştür.

%16 oranı ile ARB+ tiazid diüretik kombine etken maddeli ilaçlar 2. Sıklıkta kullanılan ilaçlar idi. Çalışmamızda bu kombine etken maddeli ilacın akşam kullanımında sabah kullanımına göre sadece gece gündüze göre sistolik/diastolik kan basıncı düşüşü değerlerinde anlamlı artış izlenmiş iken diğer ABKÖ parametreleri açısından belirgin fark izlenmedi. Literatür tarandığında bu grup ilaç kullanımı ile yapılmış bir çalışma bulunamadı. Çalışmamızdaki veriler değerlendirildiğinde esasında bu grup ilacın akşam alımı durumunda gece kan basıncı parametrelerinde ilacın sabah saatlerinde alımına göre daha düşük değerler izlenmektedir ancak bu farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır bu durumun nedeni çalışmadaki bu grup ilacı kullanan hastaların sayısının 16 olması olabilir. Sayı daha fazla olsa idi daha önce izah edilen tüm ilaç grupları geneli karşılaştırmasındaki gece kan basıncı parametre değişimlerine belki ulaşılabilirdi.

ACE inh+ dihidropridin kalsiyum antagonisti kombine etken maddeli ilaçlar 14 hasta tarafından kullanılan 3. Sıklıktaki ilaç grubu idi. Bu grup ilaçların akşam alımı ile sabah alımı sırasındaki ABKÖ verileri karşılaştırıldığında gece ortalama sistolik/diastolik ve MABP değerlerinde sabah alıma göre anlamlı düşüş sağladığı görülmüştür. Literatür verileri tarandığında bu ilaç grubu özelinde bu tür bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Ancak bu grup ilaçların akşam kullanımı sırasındaki gece kan basıncı parametrelerine olan etkileri tüm ilaç grupları genelindeki verilere benzemektedir. Sonuç olarak bu grup ilaçların akşam

kullanımı sabah kullanımına göre yirmidört saatlik ve gündüz kan basıncı parametrelerini belirgin etkilemeden gece kan basıncı parametrelerine olumlu etkide bulunmaktadır.

ACE inhibitörü+nondihidropridin grubu kalsiyum antagonisti grubu ilaç kullanımı 6 hastada mevcut idi. Bu hastaların verileri incelendiğinde ilacın akşam saatinde alınmasının sabah saatinde alınmasına göre gece gündüze göre sistolik kan basıncı düşüş yüzdesi değerini anlamlı derecede artırdığı izlenmiştir. Daha önce bu grup ilaçların kullanım zamanı ile ABKÖ verilerindeki değişimleri test eden bir çalışma bulunamıştır. Ancak bu grup ilaçların sonuçları değerlendirildiğinde antihipertansif ilaçların toplam etkileri ile benzer sonuçların izlendiği görülmektedir. Sonuç olarak bu grup ilaçlar 24 saatlik ve gündüz kan basıncı parametrelerinde belirgin farklılık oluşturmadan bazı önemli gece kan basıncı parametrelerinde anlamlı düşüş sağlamaktadır.

Çalışmamızda bulunan 5 hasta ise ACE inhibitörü+ tiazid diüretigi kombine etken maddeli tek preparat şeklinde ilaç almaktaydı. İlacın sabah alımı ile ilacın akşam alımı arasındaki ABKÖ verileri değerlendirildiğinde 24 saatlik ortalama MABP, gece ortalama sistolik, gece maximum/minimum sistolik değerlerinde ilacın akşam saatlerinde alımı durumunda sabah alıma göre anlamlı düşüş izlenmiştir. Daha önce bu grup ilaçlar özelinde dizayn edilmiş literatür bilgisine ulaşılamamıştır. Sonuç olarak bu grup ilaçlar 24 saatlik sistolik/diastolik ve gündüz kan basıncı parametrelerinde belirgin değişiklik yapmadan gece kan basıncı parametrelerinde düşüş sağlamaktadır.

ARB+ dihidropridin grubu kalsiyum antagonisti kombine etken maddeli ilaç kullanan ise 2 hasta çalışmada mevcut idi. Hasta sayısı az olduğu için anlamlı değerlendirme olmayacağı düşünülmüştür.

Çalışmamız tartışma ana başlığı altında belirtilen çalışmalar (Hermida 2003, Kuroda 2004, Hermida 2005, Hermida 2007, Hermida 2009, Hermida 2013, Moya 2013) ile karşılaştırıldığında aynı hasta grubu üzerinde çapraz tasarım ile dizayn edilmesi nedeni ilaçların aynı hasta grupları üzerinde kullanım zamanının etkisinin tespit edilmesini sağlamış ve bu çalışmalara göre daha güvenilir sonuçların elde edilmesini sağlamıştır. Ancak çalışmamızdaki ana zayıflıklardan biri retrospektif şekilde yapılmış olmasıdır. Hastalardan telefonla bilgi alındığı için her ne kadar bu bilgilerin doğruluğu teyit edilmeye çalışılsa da bazı bilgilerde (ilacın düzenli kullanılıp kullanılmadığı vb.) yanlışlıkların olabileceği açıktır. Ayrıca çalışmamızdaki bir diğer zayıf nokta ise hastaların ilacı alışı saatinin tam olarak tespit edilememesidir. Çünkü sabah ve akşam kavramı genel kavramlar

olmakla birlikte bazı hastalar tarafından ilaçlar sabahın ilerleyen saatlerinde ya da bazıları tarafından akşamın ilerleyen saatlerinde alınıyor olabilir. Çalışmamız açısından bir diğer zayıflık ise bazı grup ilaçları kullanan hasta sayılarının çok düşük olmasıdır. Bu durum ilaç grupları özelinde verilerin genellenebilirliğini azaltmaktadır. Çalışmamız Tofe Povedano (2009)' nun prospektif olarak çapraz tasarım ile yaptığı olmesartan üzerinde yaptığı çalışmaya retrospektif dizaynda olması haricinde benzemektedir. Tofe Povedano (2009)' a göre farklılığı ve artışı ise sadece tek grup ilaç üzerinde yapılmamış olması ve diğer ilaç gruplarını da test etmiş olmasıdır.

Daha önce belirtildiği gibi non-dipper hipertansiyon varlığı ve gece kan basıncı değerlerinin yüksek olması hipertansiyona bağlı kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar gibi komplikasyonların artışı ile ilişkilidir. Çalışmamızda genel olarak (β -bloker ve nondihidropridin kalsiyum antagonisti hariç) antihipertansif ilaçlar bazen bir miktar bazen de anlamlı derecede gece kan basıncı parametrelerinde düşüşü sağlamaktadır. Daha büyük hasta popülasyonunda çalışmalar gerekli olmakla birlikte hipertansiyona bağlı olumsuz olayların engellenmesi için antihipertansif ilaçların (β -bloker ve nondihidropridin kalsiyum antagonisti hariç) akşam saatlerinde kullanılmasının tercih edilmesi gerekmekte gibi gözükmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda yukarıda belirtilen tüm bilgiler ışığında aşağıdaki sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmüştür

1. Farklı ilaç grupları özelinde değerlendirme yapılmadan sadece genel antihipertansif tedavi alımı olarak düşünüldüğünde antihipertansif tedavinin akşam saatlerinde alınması sabah saatlerinde alıma göre 24 saatlik ortalama sistolik/diastolik ve MABP değerleri ile gece kan basıncı parametrelerinde belirgin düşüş sağlamaktadır (p:0.008, p:0.021, p:0.011)

2. Herbir ilaç grubu açısından veriler karşılaştırıldığında beta-bloker ve nondihidropridin grubu kalsiyum antagonisti ilaçların sabah saatlerinde alınmasının diğer grup ilaçların ise akşam saatlerinde alınmasının kan basıncı parametrelerine daha iyi etki göstereceği görülmektedir.

3. Gece kan basıncı değerlerindeki düşüşün optimal (<120/70) olması ve dipper hipertansiyon varlığı hipertansiyona bağlı olumsuz kardiyovasküler ve serebrovasküler olayları ve son organ hasarını azalttığı için beta-bloker ve nondihidropridin kalsiyum antagonisti dışı gruptaki antihipertansif ilaçların akşam saatlerinde verilmesinin tercih edilmesinin uygun olduğu görülmektedir.

4. Çalışmamız çapraz tasarımla ve birden çok ilaç grubu üzerinden yapılmış olsa da hasta sayısının yetersiz olması bulunan sonuçların genellenebilme durumunu azaltmaktadır. Bu nedenle tek tek farklı ilaç grupları özelinde prospektif çapraz tasarımla yapılacak çalışmalar antihipertansif tedavinin tercih zamanı açısından daha objektif ve güvenilir bilgiler sunacaktır.

5. İlk verileri alınan orijinal çalışmanın devamında yarar görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Ayala, D. E., R. C. Hermida, A. Mojon and J. R. Fernandez (2013). "Cardiovascular risk of resistant hypertension: dependence on treatment-time regimen of blood pressure-lowering medications." Chronobiol Int **30**(1-2): 340-352.
- Chu, C. S., K. T. Lee, S. H. Chen, Y. H. Lu, T. H. Lin, W. C. Voon, et al. (2005). "Morning versus evening administration of a calcium channel blocker in combination therapy for essential hypertension by ambulatory blood pressure monitoring analysis." Int Heart J **46**(3): 433-442.
- Coleman, C. T., M. Stowasser, C. Jenkins, T. H. Marwick and J. E. Sharman (2011). "Central hemodynamics and cardiovascular risk in nondippers." J Clin Hypertens (Greenwich) **13**(8): 557-562.
- Conen, D. and F. Bamberg (2008). "Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis." J Hypertens **26**(7): 1290-1299.
- Crippa, G., D. Zabzuni, A. Cassi and E. Bravi (2016). "Effect of bedtime dosing of barnidipine hydrochloride in non-dipper hypertensive patients with obstructive sleep apnoea not treated with continuous positive airway pressure." Eur Rev Med Pharmacol Sci **20**(2): 339-344.
- Dolan, E., A. Stanton, L. Thijs, K. Hinedi, N. Atkins, S. McClory, et al. (2005). "Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study." Hypertension **46**(1): 156-161.
- Eguchi, K., J. Ishikawa, S. Hoshide, T. G. Pickering, J. E. Schwartz, K. Shimada, et al. (2009). "Night time blood pressure variability is a strong predictor for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes." Am J Hypertens **22**(1): 46-51.
- Eguchi, K., T. G. Pickering, S. Hoshide, J. Ishikawa, S. Ishikawa, J. E. Schwartz, et al. (2008). "Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes." Am J Hypertens **21**(4): 443-450.
- Fagard, R. H., H. Celis, L. Thijs, J. A. Staessen, D. L. Clement, M. L. De Buyzere, et al. (2008). "Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension." Hypertension **51**(1): 55-61.
- Fagard, R. H., L. Thijs, J. A. Staessen, D. L. Clement, M. L. De Buyzere and D. A. De Bacquer (2009). "Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension." J Hum Hypertens **23**(10): 645-653.
- Hermida, R. C. and D. E. Ayala (2009). "Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing." Hypertension **54**(1): 40-46.
- Hermida, R. C., D. E. Ayala, C. Calvo, J. E. Lopez, A. Mojon, M. J. Fontao, et al. (2005). "Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension." Hypertension **46**(4): 1053-1059.
- Hermida, R. C., D. E. Ayala, J. R. Fernandez and C. Calvo (2007). "Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of telmisartan in essential hypertension." Hypertension **50**(4): 715-722.
- Hermida, R. C., D. E. Ayala, A. Mojon and J. R. Fernandez (2011). "Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD." J Am Soc Nephrol **22**(12): 2313-2321.
- Hermida, R. C., D. E. Ayala, A. Mojon and J. R. Fernandez (2011). "Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk." J Am Coll Cardiol **58**(11): 1165-1173.
- Hermida, R. C., D. E. Ayala, A. Mojon and J. R. Fernandez (2010). "Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study." Chronobiol Int **27**(8): 1629-1651.

- Hermida, R. C., D. E. Ayala, A. Mojon and J. R. Fernandez (2011). "Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes." Diabetes Care **34**(6): 1270-1276.
- Hermida, R. C., C. Calvo, D. E. Ayala, M. J. Dominguez, M. Covelo, J. R. Fernandez, et al. (2003). "Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects." Hypertension **42**(3): 283-290.
- Hermida, R. C., C. Calvo, D. E. Ayala, J. R. Fernandez, M. Covelo, A. Mojon, et al. (2005). "Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan." J Hypertens **23**(10): 1913-1922.
- Hermida, R. C., M. T. Rios, J. J. Crespo, A. Moya, M. Dominguez-Sardina, A. Otero, et al. (2013). "Treatment-time regimen of hypertension medications significantly affects ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with resistant hypertension." Chronobiol Int **30**(1-2): 192-206.
- James, P. A., S. Oparil, B. L. Carter, W. C.ushman, C. Dennison-Himmelfarb, J. Handler, et al. (2014). "2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)." JAMA **311**(5): 507-520.
- Kozan, O., I. Tengiz, E. E. Ozcan, M. E. Ozpelit, A. Tastan, U. O. Turk, et al. (2012). "[The evaluation of hypertensive patients who are supposedly under control according to office blood pressure measurements with ambulatory blood pressure monitoring: an observational prospective study in three big cities (AKB3IL study)]." Turk Kardiyol Dern Ars **40**(6): 481-490.
- Kuroda, T., K. Kario, S. Hoshida, T. Hashimoto, Y. Nomura, Y. Saito, et al. (2004). "Effects of bedtime vs. morning administration of the long-acting lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on morning blood pressure in hypertensive patients." Hypertens Res **27**(1): 15-20.
- Magnanini, M. M., R. Nogueira Ada, M. S. Carvalho and K. V. Bloch (2009). "Ambulatory blood pressure monitoring and cardiovascular risk in resistant hypertensive women." Arq Bras Cardiol **92**(6): 448-453, 467-472, 484-449.
- Mancia, G., R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Bohm, et al. (2013). "2013 ESH/ESC 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)." Eur Heart J **34**(28): 2159-2219.
- Moya, A., J. J. Crespo, D. E. Ayala, M. T. Rios, L. Pousa, P. A. Callejas, et al. (2013). "Effects of time-of-day of hypertension treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes." Chronobiol Int **30**(1-2): 116-131.
- Niiranen, T. J., J. Maki, P. Puukka, H. Karanko and A. M. Jula (2014). "Office, home, and ambulatory blood pressures as predictors of cardiovascular risk." Hypertension **64**(2): 281-286.
- Palatini, P., G. Reboldi, L. J. Beilin, E. Casiglia, K. Eguchi, Y. Imai, et al. (2014). "Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure-International Study." Hypertension **64**(3): 487-493.
- Sega, R., R. Facchetti, M. Bombelli, G. Cesana, G. Corrao, G. Grassi, et al. (2005). "Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study." Circulation **111**(14): 1777-1783.
- Staessen, J. A., L. Thijs, R. Fagard, E. T. O'Brien, D. Clement, P. W. de Leeuw, et al. (1999). "Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators." Jama **282**(6): 539-546.
- Suzuki, Y., I. Kuwajima, T. Aono, A. Kanemaru, M. Nishinaga, H. Shibata, et al. (2000). "Prognostic value of nighttime blood pressure in the elderly: a prospective study of 24-hour blood pressure." Hypertens Res **23**(4): 323-330.

- Tofe Povedano, S. and B. Garcia De La Villa (2009). "24-hour and nighttime blood pressures in type 2 diabetic hypertensive patients following morning or evening administration of olmesartan." J Clin Hypertens (Greenwich) **11**(8): 426-431.
- Verdecchia, P., F. Angeli, G. Mazzotta, M. Garofoli, E. Ramundo, G. Gentile, et al. (2012). "Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications." Hypertension **60**(1): 34-42.
- Weber, M. A., E. L. Schiffrin, W. B. White, S. Mann, L. H. Lindholm, J. G. Kenerson, et al. (2014). "Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension." J Clin Hypertens (Greenwich) **16**(1): 14-26.
- Yokota, H., Y. Imai, Y. Tsuboko, A. M. Tokumaru, H. Fujimoto and K. Harada (2013). "Nocturnal Blood Pressure Pattern Affects Left Ventricular Remodeling and Late Gadolinium Enhancement in Patients with Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy." PLoS One **8**(6): e67825.



8. EKLER

Ek 1: Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü için Kabul Görmüş Endikasyonlar (Mancia 2013)

1. Beyaz önlük hipertansiyonu şüphesi
 - Ofiste evre 1 hipertansiyon
 - Asemptomatik organ hasarı olmayan ve düşük toplam kardiyovasküler risk altındaki bireylerde yüksek ofis kan basıncı
2. Maskeli hipertansiyon şüphesi
 - Ofiste yüksek normal kan basıncı
 - Asemptomatik organ hasarı olan normal ofis kan basıncı veya yüksek toplam kardiyovasküler risk
3. Hipertansiyon hastalarında beyaz önlük etkisinin saptanması
4. Aynı yada farklı ölçümlerde ofis kan basıncı ölçümlerinin belirgin fark göstermesi
5. Otonom, postural, yemek sonrası veya ilaca bağlı hipertansiyon şüphesi
6. Gebe kadınlarda şüpheli preeklampsi veya yüksek ofis kan basıncı
7. Gerçek ve yalancı hipertansiyonun belirlenmesi
8. Ofis ve evde kan basıncı ölçümleri arasında belirgin fark olması
9. Dipping durumunun değerlendirilmesi
10. Kan basıncı değişkenliğinin değerlendirilmesi
11. Uyku apne sendromu, diyabet veya kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda non-dipper hipertansiyon durumu şüphesi

Ek 2: Dihidropridin grubu kalsiyum antagonisti ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

Dihidropridin kalsiyum antagonist	(n=11)		p
	İlaç sabah	İlaç akşam	
	Ortalama±SS		
Geçerli ölçüm yüzdesi (%)	81,91±20,9	84,18±15,65	0,657
Yirmidört saat ortalama sistolik	145,27±17,6	137,55±17,37	0,098
Yirmidört saat ortalama diastolik	82±10,13	81±9,28	0,624
Yirmidört saat ortalama MABP	96,64±11,4	93,36±11,1	0,247
Gündüz ortalama sistolik (mmHg)	147,36±17,1	142,45±18,44	0,533
Gündüz ortalama diastolik (mmHg)	84,09±10,23	85,27±10,4	0,789
Gündüz sistolik standart sapma (mmHg)	14,5±2,81	12,85±2,41	0,083
Gündüz diastolik standart sapma (mmHg)	11,93±5,85	10,54±4,07	0,424
Gündüz MABP (mmHg)	98,91±11,47	98,09±12,4	0,755
Gündüz hedef değer üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	60,27±29,74	47,65±34,75	0,359
Gündüz hedef değer üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	41,84±33,49	37,36±30,08	0,505
Gündüz minimum sistolik (mmHg)	120,64±18,26	115±12,64	0,247
Gündüz maximum sistolik (mmHg)	180,82±19,66	174,45±21,47	0,139
Gündüz minimum diastolik (mmHg)	62,45±14,08	64,09±10,22	0,505
Gündüz maximum diastolik (mmHg)	111,09±21,74	116,09±22,67	0,415
Gece ortalama sistolik (mmHg)	141,36±20,56	128,27±17,1	0,010
Gece ortalama diastolik (mmHg)	77,55±12,53	72,55±8,8	0,056
Gece sistolik standart sapma (mmHg)	12,25±3,16	13,11±4,57	0,424
Gece diastolik standart sapma (mmHg)	10,34±3,64	10,28±2,57	0,790
Gece MABP (mmHg)	92,55±13,81	85,18±9,98	0,029
Gece hedef değer üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	75,68±22,22	45,54±32,7	0,013
Gece hedef değer üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	46,93±33,16	28,17±27,01	0,041
Gece minimum sistolik (mmHg)	123,09±16,17	109,18±12,34	0,004
Gece maximum sistolik (mmHg)	164,73±22,63	157,36±27,09	0,091
Gece minimum diastolik (mmHg)	64,09±13,42	57±7,38	0,013
Gece maximum diastolik (mmHg)	96,09±17,72	93,18±13,88	0,504
Gece gündüze göre sistolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	3,99±8,29	9,76±7,1	0,041

Ek 2 (devam)

Gece gündüze göre diastolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	7,78±9,72	14,63±6,97	0,033
Erken sabah ortalama sistolik (mmHg)	150,56±20,45	141,33±21,58	0,240
Erken sabah ortalama diastolik (mmHg)	84,11±14,99	82,56±10,24	0,328
Dipper HT (n; %)	2 (%8)	6 (%12,8)	0,582



Ek 3: β -bloker ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

β-bloker (n=9)	İlaç sabah	İlaç akşam	p
	Ortalama\pmSS		
Yirmidört saat ortalama sistolik (mmhg)	137,22 \pm 12,49	131,89 \pm 12,6	0,137
Yirmidört saat ortalama diastolik (mmhg)	83,67 \pm 6,14	81,22 \pm 7,29	0,084
Yirmidört saat ortalama MABP (mmhg)	92,67 \pm 8,53	95,78 \pm 7,81	0,073
Gündüz ortalama sistolik (mmhg)	135,78 \pm 12,72	141,44 \pm 12,31	0,312
Gündüz ortalama diastolik (mmhg)	85 \pm 7,58	86,67 \pm 5,5	0,234
Gündüz sistolik standart sapma (mmhg)	14,99 \pm 2,74	15,93 \pm 5,56	0,767
Gündüz diastolik standart sapma (mmhg)	13,18 \pm 3,81	11,32 \pm 4,69	0,374
Gündüz ortalama MABP (mmhg)	96,44 \pm 8,62	98,78 \pm 6,94	0,237
Gündüz hedef değerin üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	40,16 \pm 28,21	54,68 \pm 32,02	0,236
Gündüz hedef değerin üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	34,32 \pm 26,45	39,82 \pm 19,65	0,314
Gündüz minimum sistolik (mmhg)	107,44 \pm 14,13	115,33 \pm 16,88	0,236
Gündüz maximum sistolik (mmhg)	174,22 \pm 16,05	176,67 \pm 9,08	0,553
Gündüz minimum diastolik (mmhg)	59 \pm 9,73	66,44 \pm 9,54	0,123
Gündüz maximum diastolik (mmhg)	122,22 \pm 21,28	114,89 \pm 11,6	0,259
Gece ortalama sistolik (mmhg)	122,22 \pm 14,02	128,67 \pm 15,9	0,092
Gece ortalama diastolik (mmhg)	71,67 \pm 10,09	77,44 \pm 10,27	0,038
Gece sistolik standart sapma (mmhg)	14,94 \pm 4,36	14,72 \pm 5,42	0,779
Gece diastolik standart sapma (mmhg)	10,97 \pm 2,45	11,86 \pm 4,3	0,515
Gece ortalama MABP (mmHg)	83,89 \pm 11,42	88,78 \pm 12,26	0,075
Gece hedef değerin üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	43,33 \pm 28	62,24 \pm 32,03	0,069
Gece hedef değerin üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	33,8 \pm 32,07	48,34 \pm 28,52	0,086
Gece minimum sistolik (mmhg)	100,44 \pm 17,87	109,67 \pm 16,44	0,066
Gece maximum sistolik (mmhg)	152,44 \pm 13,25	157,56 \pm 16,83	0,324
Gece minimum diastolik (mmhg)	54,89 \pm 9,29	61,11 \pm 10,23	0,050
Gece maximum diastolik (mmhg)	91,89 \pm 10,37	99,11 \pm 10,9	0,049
Gece gündüze göre sistolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	10,04 \pm 4,68	9,17 \pm 5,96	0,477
Gece gündüze göre diastolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	15,89 \pm 6,5	10,71 \pm 9,55	0,038
Erken sabah ortalama sistolik (mmhg)	123,56 \pm 49,1	117,89 \pm 48,08	0,801
Erken sabah ortalama diastolik (mmhg)	77,33 \pm 29,64	74,67 \pm 30,91	0,953

Ek 3 (devam)

Dipper HT (n; %)

3 (%12)

4 (%8,5)

0,547



Ek 4: ARB grubu ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

ARB (n=6)	İlaç sabah	İlaç akşam	p
	Ortalama±SS		
Yirmidört saat ortalama sistolik (mmhg)	134,33±13,41	124,5±10,02	0,340
Yirmidört saat ortalama diastolik (mmhg)	77±8,41	72±6,75	0,400
Yirmidört saat ortalama MABP (mmhg)	90,17±9,91	84,33±7,31	0,462
Gündüz ortalama sistolik (mmhg)	136,83±12,83	128±9,8	0,293
Gündüz ortalama diastolik (mmhg)	78,83±7,96	74,5±6,38	0,463
Gündüz sistolik standart sapma (mmhg)	12,72±2,22	12,15±3,34	0,753
Gündüz diastolik standart sapma (mmhg)	9,98±2,04	11,25±4,97	0,345
Gündüz MABP (mmhg)	91,83±9,66	86,67±7,23	0,416
Gündüz hedef değer üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	43,03±34,5	19,83±19,43	0,249
Gündüz hedef değer üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	13,92±10,85	13,4±3,25	0,220
Gündüz minimum sistolik (mmhg)	110,67±19	107,5±11,19	0,463
Gündüz maximum sistolik (mmhg)	168±12,46	159,17±15,36	0,400
Gündüz minimum diastolik (mmhg)	56,33±9,77	55,33±2,07	0,917
Gündüz maximum diastolik (mmhg)	104±12,18	109±31,19	0,753
Gece ortalama sistolik (mmhg)	128,5±15,76	95,33±48,18	0,080
Gece ortalama diastolik (mmhg)	72,17±9,93	53,17±26,32	0,068
Gece sistolik standart sapma (mmhg)	12,48±3,61	8,58±4,93	0,173
Gece diastolik standart sapma (mmhg)	11,27±3,2	6,8±3,66	0,046
Gece MABP (mmhg)	85,5±11,64	62,67±31,32	0,042
Gece hedef değer üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	61,55±34,37	38,47±31,22	0,075
Gece hedef değer üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	38,28±31,07	9,63±8,70	0,028
Gece minimum sistolik (mmhg)	108,0±16,30	80,00±41,24	0,225
Gece maximum sistolik (mmhg)	154,5±13,55	111,33±57,41	0,028
Gece minimum diastolik (mmhg)	55,50±8,80	41,00±20,19	0,136
Gece maximum diastolik (mmhg)	92,83±8,09	64,00±31,88	0,028
Gece gündüze göre sistolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	6,22±5,97	9,05±5,93	0,116
Gece gündüze göre diastolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	8,63±5,55	10,22±6,16	0,600
Erken sabah ortalama sistolik (mmhg)	132,67±14,84	80,50±62,87	0,075
Erken sabah ortalama diastolik (mmhg)	75,67±13,89	47,00±36,42	0,116

Ek 4 (devam)

Dipper HT (n; %)

1 (%4)

2 (%4,3)

0,629



Ek 5: ACE inh+ Nondihidropridin kalsiyum antagonisti kombine etken maddeli ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

ACE inhibitörü + nondihidropridin kalsiyum antagonisti: kombine ilaç (n=6)			
	İlaç sabah	İlaç akşam	
	Ortalama±SS		p
Geçerli ölçüm yüzdesi (%)	91,33±11,13	92,67±4,97	0,753
Yirmidört saat ortalama sistolik	140,67±19,16	128,00±4,94	0,116
Yirmidört saat ortalama diastolik	78,17±7,86	72,83±5,88	0,138
Yirmidört saat ortalama MABP	92,33±9,52	85,33±3,88	0,138
Gündüz ortalama sistolik (mmHg)	144,17±20,24	133,5±3,73	0,249
Gündüz ortalama diastolik (mmHg)	80,33±7,87	76,67±6,86	0,345
Gündüz sistolik standart sapma (mmHg)	15,2±2,83	13,67±1,95	0,028
Gündüz diastolik standart sapma (mmHg)	11,53±1,81	9,07±2,10	0,046
Gündüz MABP (mmHg)	94,83±9,95	89,33±4,89	0,273
Gündüz hedef değer in üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	55,48±37,68	32,93±7,76	0,173
Gündüz hedef değer in üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	24,07±16,11	18,15±17,52	0,173
Gündüz minimum sistolik (mmHg)	114,17±19,9	109,67±4,37	0,600
Gündüz maximum sistolik (mmHg)	178±19,54	164,33±8,91	0,115
Gündüz minimum diastolik (mmHg)	58,50±8,48	57,17±9,02	0,753
Gündüz maximum diastolik (mmHg)	111,83±8,31	100,5±10,73	0,074
Gece ortalama sistolik (mmHg)	131,67±18,82	115,33±9,48	0,115
Gece ortalama diastolik (mmHg)	73,00±9,30	63,5±5,39	0,116
Gece sistolik standart sapma (mmHg)	9,48±2,46	10,9±4,09	0,249
Gece diastolik standart sapma (mmHg)	7,78±2,74	7,35±2,42	0,753
Gece MABP (mmHg)	86,00±9,74	76,00±5,18	0,115
Gece hedef değer in üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	65,16±32,75	34,86±6,88	0,065
Gece hedef değer in üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	29,93±21,69	13,77±5,68	0,115
Gece minimum sistolik (mmHg)	116,83±16,86	97,67±10,67	0,116
Gece maximum sistolik (mmHg)	148,33±24,29	137,67±17,42	0,075
Gece minimum diastolik (mmHg)	59,67±6,50	52,33±3,50	0,116
Gece maximum diastolik (mmHg)	87,83±14,58	78,5±8,39	0,173
Gece gündüze göre sistolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	8,58±4,42	13,65±5,57	0,046

Ek 5 (devam)

Gece gündüze göre diastolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	9,23±5,89	17,01±5,21	0,065
Erken sabah ortalama sistolik (mmHg)	139,50±21,04	127,67±7,93	0,753
Erken sabah ortalama diastolik (mmHg)	78,83±17,70	72,50±10,56	0,458
Dipper HT (n; %)	2 (%8)	4 (%8,5)	0,322



Ek 6: ACE inh+ Tiazid diüretiği kombine etken maddeli ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

ACE inhibitörü+tiiazid diüretik: kombine ilaç (n=5)			
	İlaç sabah	İlaç akşam	
	Ortalama±SS		p
Yirmidört saat ortalama sistolik (mmhg)	146,2±19,25	137,4±15,92	0,138
Yirmidört saat ortalama diastolik (mmhg)	84,2±10,16	78,4±10,14	0,068
Yirmidört saat ortalama MABP (mmhg)	98±12,67	91±12,1	0,043
Gündüz ortalama sistolik (mmhg)	146,8±16,69	141,4±14,79	0,500
Gündüz ortalama diastolik (mmhg)	86,4±6,77	82,6±9,32	0,225
Gündüz sistolik standart sapma (mmhg)	15,2±4,27	14,18±2,48	0,345
Gündüz diastolik standart sapma (mmhg)	14,38±7,33	10,68±1,83	0,225
Gündüz ortalama MABP (mmhg)	99,8±9,5	95,2±11,12	0,345
Gündüz hedef değerin üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	55,6±35,62	48,56±31,84	0,893
Gündüz hedef değerin üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	34,9±28,83	30,82±20,81	0,893
Gündüz minimum sistolik (mmhg)	122,2±15,99	113,6±11,33	0,223
Gündüz maximum sistolik (mmhg)	185,4±29,95	176,8±23,97	0,686
Gündüz minimum diastolik (mmhg)	62,4±3,44	61,8±7,46	0,715
Gündüz maximum diastolik (mmhg)	125±34,66	108,2±10,18	0,273
Gece ortalama sistolik (mmhg)	146,4±24,54	130,4±19,37	0,043
Gece ortalama diastolik (mmhg)	81,8±15,45	70±10,98	0,080
Gece sistolik standart sapma (mmhg)	13,46±3,2	10,48±3,86	0,080
Gece diastolik standart sapma (mmhg)	8,54±1,1	8,32±3,17	0,893
Gece MABP (mmhg)	96±16,99	83,4±13,54	0,080
Gece hedef değerin üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	77,34±22,81	57,36±40,61	0,068
Gece hedef değerin üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	51,96±38,73	23,44±18,9	0,080
Gece minimum sistolik (mmhg)	125,6±16,56	114,2±15,8	0,042
Gece maximum sistolik (mmhg)	175,6±24,22	150,4±29,48	0,043
Gece minimum diastolik (mmhg)	67,4±14,45	57,6±11,13	0,066
Gece maximum diastolik (mmhg)	98,8±19,4	87±17,29	0,078
Gece gündüze göre sistolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	0,66±6,81	8,02±6,09	0,043

Ek 6 (devam)

Gece gündüze göre diastolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	5,88±11,50	15,36±6,92	0,138
Erken sabah ortalama sistolik (mmhg)	158,6±23,27	133,80±22,67	0,080
Erken sabah ortalama diastolik (mmhg)	95,00±16,40	77,20±14,38	0,066
Dipper HT (n; %)	0 (%0)	3 (%6,4)	0,552



Ek 7: Nondihidropridin kalsiyum kanal blokeri grubu ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

Non-dihidropridin kalsiyum antagonist (n=4)

	İlaç sabah	İlaç akşam	<i>p</i>
	Ortalama±SS		
Yirmidört saat ortalama sistolik (mmhg)	132,5±18,7	140,5±20,42	0,465
Yirmidört saat ortalama diastolik (mmhg)	81±9,97	83,25±9,74	0,465
Yirmidört saat ortalama MABP (mmhg)	92,75±10,34	96,5±10,47	0,461
Gündüz ortalama sistolik (mmhg)	133,5±16,82	143,5±22,37	0,357
Gündüz ortalama diastolik (mmhg)	82,5±10,15	86,25±11,87	0,465
Gündüz sistolik standart sapma (mmhg)	14,88±2,22	15,88±4,08	0,715
Gündüz diastolik standart sapma (mmhg)	12,25±2,89	12,1±3,82	0,715
Gündüz ortalama MABP (mmhg)	94,25±10,15	99,25±13,28	0,465
Gündüz hedef değer üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	36,38±34,57	50,28±41,26	0,465
Gündüz hedef değer üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	29,38±27,07	41,45±41,22	0,465
Gündüz minimum sistolik (mmhg)	103,75±15,09	110,5±23,36	0,465
Gündüz maximum sistolik (mmhg)	168,75±20,02	189,25±32,61	0,461
Gündüz minimum diastolik (mmhg)	57,25±6,85	60,75±8,85	0,465
Gündüz maximum diastolik (mmhg)	106,5±17,25	122±35,6	0,715
Gece ortalama sistolik (mmhg)	130,25±23,17	133±18,92	0,593
Gece ortalama diastolik (mmhg)	77,25±10,34	77±6,48	1,000
Gece sistolik standart sapma (mmhg)	12,7±0,96	11,58±2,7	0,357
Gece diastolik standart sapma (mmhg)	12,7±1,44	8,55±2,41	0,068
Gece ortalama MABP (mmhg)	89,5±12,5	89,5±8,35	0,715
Gece hedef değer üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	54,65±41,22	60,33±29,89	0,593
Gece hedef değer üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	44,88±33,17	42,2±33,49	0,715
Gece minimum sistolik (mmhg)	107,75±19,19	114±21,18	0,273
Gece maximum sistolik (mmhg)	151,5±28,78	155,5±21,02	0,715
Gece minimum diastolik (mmhg)	55,00±7,48	63,00±9,20	0,109
Gece maximum diastolik (mmhg)	99±11,97	90,25±7,04	0,066
Gece gündüze göre sistolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	2,88±5,94	6,93±7,13	0,273
Gece gündüze göre diastolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	6,30±6,19	9,83±10,55	0,715

Ek 7(devam)

Erken sabah ortalama sistolik (mmhg)	154,00±12,12	149,00±27,18	0,739
Erken sabah ortalama diastolik (mmhg)	97,67±19,03	87,33±14,01	0,334
Dipper HT (n; %)	0 (%0)	1 (%2,1)	0,241



Ek 8: Tiazid diüretiği grubu ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

Tiazid diüretik (n=4)	İlaç sabah	İlaç akşam	p
	Ortalama±SS		
Geçerli ölçüm yüzdesi (%)	87,5±10,12	65,75±21,7	0,066
Yirmidört saat ortalama sistolik (mmhg)	136,25±13,45	130,25±10,21	0,273
Yirmidört saat ortalama diastolik (mmhg)	78,75±8,3	75,25±13,05	0,273
Yirmidört saat ortalama MABP (mmhg)	92±7,96	86,5±6,03	0,109
Gündüz ortalama sistolik (mmhg)	137,5±12,92	132±12,78	0,414
Gündüz ortalama diastolik (mmhg)	79±5,94	73,5±6,14	0,068
Gündüz sistolik standart sapma (mmhg)	14,4±1,93	16,2±2,79	0,465
Gündüz diastolik standart sapma (mmhg)	9,68±1,94	12,4±5,04	0,068
Gündüz ortalama MABP (mmhg)	91,75±4,57	87,75±3,1	0,109
Gündüz hedef değerin üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	40,33±30,47	31,95±30,72	1,000
Gündüz hedef değerin üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	18,76±14,57	11,03±5,72	0,394
Gündüz minimum sistolik (mmhg)	111,25±9,54	104±8,29	0,066
Gündüz maximum sistolik (mmhg)	169,25±13,84	171,75±11,59	0,357
Gündüz minimum diastolik (mmhg)	62±1,63	54,25±4,99	0,066
Gündüz maximum diastolik (mmhg)	100±12,19	110±27,09	0,465
Gece ortalama sistolik (mmhg)	135±17,65	126,25±15,17	0,465
Gece ortalama diastolik (mmhg)	78,25±13,75	72,5±20,24	0,273
Gece sistolik standart sapma (mmhg)	13,18±4,1	11,9±3,6	0,715
Gece diastolik standart sapma (mmhg)	7,93±2,56	8,43±2,79	0,715
Gece ortalama MABP (mmhg)	92,25±13,6	85,75±18,45	0,197
Gece hedef değerin üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	72,05±44,13	51,18±37,14	0,273
Gece hedef değerin üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	40,28±35,22	36,45±29,1	0,285
Gece minimum sistolik (mmhg)	112,25±17,06	105,25±19,35	0,465
Gece maximum sistolik (mmhg)	158±23,74	146±10,86	0,465
Gece minimum diastolik (mmhg)	62,25±16,11	61±21,62	1,000
Gece maximum diastolik (mmhg)	91,5±12,79	87,75±21,65	0,461
Gece gündüze göre sistolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	1,73±10,7	3,58±15,82	0,715
Gece gündüze göre diastolik tansiyon düşüşü	1,45±10,16	2,4±19,41	0,465

Ek 8 (devam)

Erken sabah ortalama sistolik (mmhg)	140,25±20,11	150,25±27,59	0,465
Erken sabah ortalama diastolik (mmhg)	80,5±10,47	95±36,96	0,357
Dipper HT (n; %)	0 (%0)	2 (%4,3)	0,412



Ek 9: α -bloker grubu ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

α-bloker (n=2)	İlaç sabah	İlaç akşam	p
	Ortalama\pmSS		
Yirmidört saat ortalama sistolik (mmhg)	140 \pm 4,24	133,5 \pm 14,85	0,655
Yirmidört saat ortalama diastolik (mmhg)	79,5 \pm 12,02	76,5 \pm 12,02	0,157
Yirmidört saat ortalama MABP (mmhg)	94,5 \pm 7,78	90,5 \pm 12,02	0,180
Gündüz ortalama sistolik (mmhg)	137 \pm 7,07	138 \pm 16,97	0,655
Gündüz ortalama diastolik (mmhg)	80 \pm 11,31	80 \pm 12,73	1,000
Gündüz sistolik standart sapma (mmhg)	14,75 \pm 2,62	12,4 \pm 4,67	0,655
Gündüz diastolik standart sapma (mmhg)	12,25 \pm 3,75	12,2 \pm 4,53	0,655
Gündüz ortalama MABP (mmhg)	94 \pm 8,49	94 \pm 12,73	1,000
Gündüz hedef değer üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	43,45 \pm 21	39,5 \pm 34,55	0,655
Gündüz hedef değer üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	27,2 \pm 26,3	22,95 \pm 16,8	0,180
Gündüz minimum sistolik (mmhg)	106,5 \pm 0,71	117 \pm 2,83	0,180
Gündüz maximum sistolik (mmhg)	176,5 \pm 9,19	161 \pm 18,39	0,655
Gündüz minimum diastolik (mmhg)	55,5 \pm 10,61	60 \pm 18,39	0,655
Gündüz maximum diastolik (mmhg)	115 \pm 8,49	120,5 \pm 9,19	0,180
Gece ortalama sistolik (mmhg)	146 \pm 1,41	125 \pm 11,31	0,180
Gece ortalama diastolik (mmhg)	78 \pm 12,73	70,5 \pm 13,44	0,180
Gece sistolik standart sapma (mmhg)	12,3 \pm 5,37	11,5 \pm 2,26	0,655
Gece diastolik standart sapma (mmhg)	7,15 \pm 3,46	9,5 \pm 4,38	0,180
Gece ortalama MABP (mmhg)	94,00 \pm 5,66	84 \pm 11,31	0,180
Gece hedef değer üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	93,35 \pm 9,40	59,85 \pm 41,08	0,180
Gece hedef değer üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	50,00 \pm 40,71	26,05 \pm 25,95	0,655
Gece minimum sistolik (mmhg)	124,5 \pm 10,61	106,5 \pm 19,09	0,180
Gece maximum sistolik (mmhg)	166,5 \pm 10,61	147,5 \pm 6,36	0,180
Gece minimum diastolik (mmhg)	65,5 \pm 21,92	55,5 \pm 19,09	0,180
Gece maximum diastolik (mmhg)	88,00 \pm 12,73	87,00 \pm 9,90	0,655
Gece gündüze göre sistolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	-6,75 \pm 6,58	9,20 \pm 2,97	0,180
Gece gündüze göre diastolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	2,65 \pm 2,19	12,1 \pm 2,83	0,180
Erken sabah ortalama sistolik (mmhg)	136,50 \pm 0,71	143 \pm 24,04	0,655

Ek 9 (devam)

Erken sabah ortalama diastolik (mmhg)	74,50±16,26	93,00±4,24	0,180
Dipper HT (n; %)	0 (%0)	1 (%2,1)	0,932



Ek 10: ARB+ dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokeri kombine etken maddeli ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

ARB + dihidropridin kalsiyum antagonisti: kombine ilaç (n=2)

	İlaç sabah	İlaç akşam	<i>p</i>
	Ortalama±SS		
Yirmidört saat ortalama sistolik (mmhg)	147,5±21,92	124±1,41	0,180
Yirmidört saat ortalama diastolik (mmhg)	87,5±10,61	74,5±0,71	0,180
Yirmidört saat ortalama MABP (mmhg)	101,5±14,85	85,5±0,71	0,180
Gündüz ortalama sistolik (mmhg)	156±24,04	130±1,41	0,180
Gündüz ortalama diastolik (mmhg)	93±9,9	77,5±2,12	0,180
Gündüz sistolik standart sapma (mmhg)	14,4±4,38	15±1,27	0,655
Gündüz diastolik standart sapma (mmhg)	9,95±2,19	9,3±0,42	0,655
Gündüz ortalama MABP (mmhg)	107±15,56	89,5±2,12	0,180
Gündüz hedef değer üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	69,35±39,1	44,9±3,82	0,180
Gündüz hedef değer üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	56,3±40,31	45,3±2,26	0,180
Gündüz minimum sistolik (mmhg)	129,5±13,44	102±5,66	0,180
Gündüz maximum sistolik (mmhg)	184±32,53	160±11,31	0,180
Gündüz minimum diastolik (mmhg)	71,5±10,61	58±0	0,180
Gündüz maximum diastolik (mmhg)	113,5±14,85	93±2,83	0,180
Gece ortalama sistolik (mmhg)	131,5±20,51	114±5,66	0,180
Gece ortalama diastolik (mmhg)	76,5±10,61	69,5±3,54	0,180
Gece sistolik standart sapma (mmhg)	15,45±1,2	13,3±1,41	0,180
Gece diastolik standart sapma (mmhg)	11,7±1,7	8,35±0,5	0,180
Gece ortalama MABP (mmhg)	89,5±14,85	79,5±3,54	0,180
Gece hedef değer üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	58,95±50,13	37,3±8,77	0,180
Gece hedef değer üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	47,85±34,44	32,85±3,89	0,180
Gece minimum sistolik (mmhg)	111±16,97	93±4,24	0,180
Gece maximum sistolik (mmhg)	171±18,39	146,5±17,68	0,180
Gece minimum diastolik (mmhg)	59,00±5,66	57±1,41	0,655
Gece maximum diastolik (mmhg)	98,50±14,85	87,00±8,49	0,180
Gece gündüze göre sistolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	15,70±0,14	12,25±5,30	0,655
Gece gündüze göre diastolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	17,90±2,69	10,25±7,00	0,180
Erken sabah ortalama sistolik (mmhg)	144,50±16,26	121,50±3,54	0,180
Erken sabah ortalama diastolik (mmhg)	92,00±7,07	75,00±1,41	0,180

Ek 10 (devam)

Dipper HT (n; %)

2 (%8)

1 (%2,1)

0,014



Ek 11: Mineralokortikoid reseptör antagonisti ilaç kullanan hastalarda ilacın sabah alımı ile akşam alımının karşılaştırılması

Mineralokortikoid reseptör antagonist (n=1)

	İlaç sabah	İlaç akşam	<i>p</i>
	Ortalama±SS		
Yirmidört saat ortalama sistolik (mmhg)	126,00	124,00	---
Yirmidört saat ortalama diastolik (mmhg)	76,00	75,00	---
Yirmidört saat ortalama MABP (mmhg)	85,00	84,00	---
Gündüz ortalama sistolik (mmhg)	131,00	133,00	---
Gündüz ortalama diastolik (mmhg)	81,00	82,00	---
Gündüz sistolik standart sapma (mmhg)	10,10	11,30	---
Gündüz diastolik standart sapma (mmhg)	11,80	10,20	---
Gündüz ortalama MABP (mmHg)	90,00	91,00	---
Gündüz hedef değer üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	16,70	19,20	---
Gündüz hedef değer üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	13,90	23,10	---
Gündüz minimum sistolik (mmhg)	99,00	107,00	---
Gündüz maximum sistolik (mmhg)	155,00	157,00	---
Gündüz minimum diastolik (mmhg)	50,00	55,00	---
Gündüz maximum diastolik (mmhg)	117,00	96,00	---
Gece ortalama sistolik (mmhg)	115,00	108,00	---
Gece ortalama diastolik (mmhg)	65,00	61,00	---
Gece sistolik standart sapma (mmhg)	12,80	14,90	---
Gece diastolik standart sapma (mmhg)	12,30	8,80	---
Gece ortalama MABP (mmhg)	75,00	70,00	---
Gece hedef değer üstündeki sistolik tansiyon yüzdesi (%)	27,80	15,40	---
Gece hedef değer üstündeki diastolik tansiyon yüzdesi (%)	11,10	0,10	---
Gece minimum sistolik (mmhg)	94,00	89,00	---
Gece maximum sistolik (mmhg)	142,00	139,00	---
Gece minimum diastolik (mmhg)	47,00	47,00	---
Gece maximum diastolik (mmhg)	96,00	75,00	---
Gece gündüze göre sistolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	12,20	18,80	---
Gece gündüze göre diastolik tansiyon düşüşü yüzdesi (%)	19,80	25,60	---
Erken sabah ortalama sistolik (mmhg)	99,00	136,00	---
Erken sabah ortalama diastolik (mmhg)	50,00	87,00	---

Ek 11 (devam)

Dipper HT (n; %)

1 (%4)

1 (%2,1)

0,288

