

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Armağan ALTUN

**PRİMER ORTA VE HAFİF HİPERTANSİYONLU
HASTALARDA KARVEDİLOL VE NEBİVOLOL'ÜN
ANTİHİPERTANSİF ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Bülent ERTEM

EDİRNE-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda ve tezimin hazırlanmasında emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Armağan ALTUN ve Doç.Dr. Okan ERDOĞAN'a, uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında emeği geçen Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına saygılarımla ayrı ayrı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
HİPERTANSİYONUN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI	3
HİPERTANSİYONUN PATOGENEZİ	3
HİPERTANSİYONUN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ	6
GEREÇ VE YÖNTEMLER	12
BULGULAR	15
TARTIŞMA	24
SONUÇLAR	27
ÖZET	28
SUMMARY	30
KAYNAKLAR	32
EKLER	

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACE** : Anjiotensin konverting enzim (Angiotensin Converting Enzyme)
DKB : Diyastolik kan basıncı
ESC : Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (European Society of Cardiology)
ET : Endotelin
ET A : Endotelin A
ET B : Endotelin B
HT : Hipertansiyon
HRP : Hipertansif Retinopati
JNC : Ulusal Birleşik komite (Joint National Committee)
KB : Kan basıncı
KC : Karaciğer
MI : Miyokard infarktüsü
NO : Nitrik Oksit
SKB : Sistolik kan basıncı
SSS :Sempatik sinir sistemi

GİRİŞ VE AMAÇ

Arteriyel kan basıncının normal sayılan sınırların üstüne çıkması olarak ifade edilen birincil hipertansiyon (HT), hekime başvuruda birinci sırayı alan bir halk sağlığı sorunudur. Kıtalar bölgeler arasında farklar olmakla birlikte dünya genelinde 20 yaş üzerindeki erişkin nüfusun %26,4'ünün HT'si vardır. Avrupa'da altı ülkede yapılan bir çalışmada, 35 yaş üzeri nüfusun %44'ünde HT olduğu saptanmıştır. Bu rakam dünyada yaklaşık bir milyar insanın HT'den etkilendiğini göstermektedir. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışmasının verilerine göre, 2003 yılı itibariyle ülkemizde 18 yaş üzeri erişkin nüfusta HT görülme sıklığı %31,8'dir. Bu oranın kadınlarda %36,1, erkeklerde ise %27,5 olduğu tespit edilmiştir (1).

Antihipertansif ilaçlarla ilgili prospektif gözlemsel çalışmaların ve randomize kontrollü çalışmaların verileri genel kan basıncı (KB) düzeyleri ile koroner kalp hastalığı ve inme arasında sabit, sürekli doğrusal bir ilişkinin varlığını göstermiştir. Kalp hastalığı ve inme, gelişmiş ülkelerin çoğunda sırasıyla birinci ve üçüncü önde gelen ölüm sebebidir. Yapılan çalışmalarda 105 mmHg diastolik kan basıncı (DKB) olanlarda koroner arter hastalığı riskinin 4 kat arttığını tespit edilmiştir. Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar HT'nin tedavi edilmesi ile inme riskinde %35-40, miyokard infarktüsü riskinde %20-25, kalp yetersizliği riskinde %50 azalma sağlanabileceğini göstermektedir (2-4).

Hipertansiyon tedavisinde beta blokerlerin kullanımının etkinliği kanıtlanmıştır. Beta blokerler 1980'li yıllardan itibaren HT tedavisinde diüretiklere alternatif olarak kullanılan ilk seçenek ilaçlardan biridir. Bu çalışmada, hedef organ hasarı gelişmemiş hafif ve orta derecede birincil HT'si olan hastalarda, beta-1 bloker özelliğinin yanı sıra nitrik oksit (NO) salınımını da arttıran nebivololün antihipertansif etkinliğinin yine bir beta-1 bloker özelliğinin yanı sıra alfa-1, beta-2 bloker ve antioksidan özelliği de olan karvedilolün antihipertansif etkinliğinin karşılaştırılması planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

HİPERTANSİYONUN TANIMI VE SINIFLANDIRMASI

Arteriyel kan basıncı kanın damar duvarına yaptığı basınç olup bunun normal kabul edilen değerlerin üzerine çıkmasına HT adı verilir. Kan basıncı = kardiyak debi x periferik direnç formülü ile ifade edilir (5). Pickering ve ark. (6) 1972 yılında normal ve anormal KB arasında bir sınır olmadığını, mortalite ve arteriyel basınç ilişkisinin nicel olduğu ve KB artıkça prognozun kötüleştiğini belirtmiştir. Yüksek KB'nin önlenmesi, saptanması, değerlendirilmesi ve tedavisine yönelik olarak yayınlanan Birleşik Ulusal komitenin raporundan (JNC VI) dan sonra 2003 yılında Birleşik Ulusal komitenin VII. (JNC-VII) raporu ve yine aynı yılda Avrupa Hipertansiyon Derneği (European Society of Cardiology-ESC) tarafından arteriyel Hipertansiyona Yaklaşım/Tedavi Klavuzu yayınlanmıştır (Tablo 1, 2) (7, 8).

Tablo 1. JNC VII raporuna göre 18 yaş ve üstü erişkinlerde arteriyel kan basıncı sınıflaması (7)

GRUPLAR	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Evre 1 HT	140-159	90-99
Evre 2 HT	>160	>100

DKB: Diyastolik kan basıncı; **HT:** Hipertansiyon; **SKB:** Sistolik kan basıncı.

Tablo 2. Avrupa Hipertansiyon Derneği-Avrupa Kardiyoloji Derneği arteriyel kan basıncı sınıflaması (8)

GRUPLAR	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
En Uygun	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Yüksek Normal	130-139	85-89
1. derece HT (Hafif)	140-149	90-99
2. derece HT (Orta)	160-169	100-109
3. derece HT (Ağır)	> 180	> 110
İzole sistolik HT	> 140	<90

DKB: Diyastolik kan basıncı; **HT:** Hipertansiyon; **SKB:** Sistolik kan basıncı.

HİPERTANSİYONUN PATOGENEZİ

Birincil HT'un, toplumda görülme sıklığı ve oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle patofizyolojisi ile ilgili yoğun araştırmalar yapılmaktadır (9).

Genetik Faktörler

Hipertansiyonun gelişiminde etkili bir çok gen olmasına rağmen HT için aile içi geçiş Mendel veya multifaktoriyel kalıtım türlerine uymamaktadır (10). Ailesel hipertansiflerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan KB karşılaştırması çalışmalarında kan bağı olan akrabalar arasında KB dağılımının ortalamalara uygun seyrettiği, yani yüksek KB olan bireylerin çocuklarının hipertansif olma eğiliminde, düşük KB olan ebeveynlerin çocuklarının ise aynı oranda hipotansif olma eğiliminde oldukları saptanmıştır (11). Moleküler genetik tekniklerin gelişmesi pek çok gen ile HT arasında ilişki kurulmasına yol açmıştır. HT gelişimi ile ilgili en güçlü ilişkisi olduğu bulunan genler renin-anjiyotensin sisteminin bileşimini ilgilendirenlerdir. Bunlar anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin-2 tip 1 reseptörü ve beta-2 adrenerjik reseptördür. Bu genetik bozuklukların ortak bir noktası artmış su ve tuz tutulumu ile sonuçlanan kalıtsal bir renal fonksiyon bozukluğu varlığıdır (12). Örneğin, otozomal dominant geçiş gösteren Liddle sendromunda genetik anormallik sodyum kanal genindedir ve bu anormallik tübüler sodyum kanal aktivasyonu ile sodyum geri emilimini arttırmakta ve HT'ü oluşturmaktadır. Birincil HT'li hastalarda daha çok poligenik formda yani birden fazla geni ilgilendiren genetik değişimler bulunmaktadır (13).

İnsülin Direnci

İnsülin direnci, glikozun periferik dokularda, özellikle iskelet kasalarında kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bir bozukluktur (14). Birincil HT'lilerde insülin direnci sık görülür ve HT'li ilişkili toplam kardiyovasküler riskin artışında rol alır. Özellikle obez hipertansif hastaların tamamı, insülinin karaciğer tarafından alımının azalması sonucu hiperinsülinemiktir. Prospektif gözlemsel çalışmalarda, açlık insülin düzeyi yüksek olanların kontrol grubuna göre ilerde HT gelişimi riskinin 2-3 kat arttığı saptanmıştır (15). Hipertansiflerde insülinin vasodilatatör etkisi, insülin direnci ve artmış sempatik sinir sistemi aktivitesine bağlı olarak zayıflamıştır (16).

Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Sempatik sinir sisteminin (SSS) aktivasyonunun artması, hem normotansiflerde hem de hipertansif kişilerde kalp, böbrek ve periferik damarlar üzerine etkileriyle kalp debisinde, sıvı tutulumunda ve damar direncinde artışa yol açarak KB'yi yükseltir. SSS'nin uyarılması ile birlikte kalp hızı artışı periferik damarda gelişen vasokonstriksiyon, adrenal bezlerden salınan norepinefrin sonucu KB artışına neden olur. SSS'nin uyarılması renal efferent sempatik lifleride uyarır, böylece renal kan akımında azalma ve renal vasküler dirençte artma ile birlikte vazokonstriksiyon gelişir (17). Aynı zamanda renal uyarılma doğrudan sodyum geri emilimini ve jukstaglomerüler aparatın renin salınımını uyarır. Ancak zamanla sempatik faaliyet azalır ve HT'nin idamesinde daha az yer alır. SSS'nin aktivitesinin neden olduğu damar duvarı değişikliklerinin (damar düz kas hipertrofisi ve kompliyans azalması) zamanla SSS'nin aktivitesinin azalmasına rağmen KB yüksekliğinin devam etmesine neden olduğunu düşündürmektedir. Özellikle yeni tanı konmuş genç hipertansif kişilerde SSS aktivasyonu ortaya konmuştur (18). Norepinefrin, postganglionik sempatik sinir uçlarından salınan bir maddedir ve hipertansif kişilerde normotansiflerden daha fazla ölçülmüştür . Bu bulgu özellikle 40 yaşın altındaki hastalarda belirgindir ve yaşla birlikte norepinefrin düzeyi azalır. Bu bulguda SSS'nin aktivite artışının HT'nin idamesinden çok ortaya çıkmasında rolü olduğunun göstergesi olabilir (19).

Böbrekler ve Sodyum Metabolizması

Hipertansiyonun patogeneğinde böbreklerin sodyum ve su atılımındaki yetersizliği temel rol oynamaktadır. Dahl ve ark. (20) yaptıkları çapraz transplantasyon deneylerinde HT'nin ortaya çıkmasında böbreklerin etkisi göstermişlerdir. Bu deneylerde tuz ile HT gelişen sıçanların böbreklerinin transplante edildiği normotansif sıçanlarda, tuz alımıyla oluşan renal

Na⁺ duyarlılığının artışı ile KB'nin yükseldiği belirtilmiştir. Normal kişilerde KB yükseldiğinde, böbreklerden sodyum ve tuz atılımı artarak intravasküler hacim küçültülür ve böylece KB normale döner. Bu fenomene basınç natriürezisi denir (21). Hipertansiflerde ise KB ile sodyum atılımı arasındaki bu ilişki bozulur, KB'nin bu yolla regülasyonu gerçekleşmez. Böbrek sodyumunun atılımındaki bozuklukta; basınç-natriürezisin yeniden ayarlanması, natriüretik hormonun rolü, nefron heterojenliği, nefron sayısının azlığı ve genetik defektler gibi mekanizmaların da etkili olduğu düşünülmektedir (22).

Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi, hem normotansif, hem de hipertansif kişilerde KB'nin önemli bir düzenleyicisidir. Böbreklerde jükstaglomeruler hücrelerde sentezlenen ve bu hücrelerden salınan renin, anjiotensinojenden anjiotensin 1'in oluşumunu sağlar. Oluşan anjiotensin 1 de anjiotensin dönüştürücü enzim ve diğer proteazlar tarafından anjiotensin 2'ye dönüştürülür. Bu sistemin en önemli rolünü anjiotensin 2 oynar. Anjiotensin 2 direnç damarlarında vazokonstriksiyon, aldosteron sentezi ve salınmasının uyarılması, renal tubuler sodyum geri emiliminin uyarılması (direkt olarak ve aldosteron yolu ile indirekt olarak), renin salgılanmasının bastırılması ve susama hissinin uyarılması, antidiüretik hormonun salınımı ve sempatik debide artışlar gibi nöral etkilerdir. Ayrıca anjiotensin 2 güçlü bir büyüme hormonu ve mitojendir, hem hücre hipertrofisini hemde hiperplazini uyarır. Birincil HT'de plazma renin düzeyleri heterojen olma eğilimindedir ve KB düzeyleri ile zayıf olarak korele olma eğilimindedir. Bilinen HT'ü olan hastalarda renin düzeyi düşük veya normaldir. Bu durum renin anjiotensin sisteminin regülasyon bozukluğunun, HT'nun sürmesine katkıda bulunduğu kavramının sorgulanmasına sebep olmakla birlikte anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve anjiotensin 1 reseptör antagonistlerinin HT'yi tedavi etmek açısından etkili olduğu bilinmektedir (23).

Endotelin

Endotelin (ET) insanlarda bilinen en güçlü vasokonstrüktördür. ET'ler endotelial hücrelerde sentezlenen ve altta yatan damar düz kas hücrelerinde ET-A (Endotelin A) reseptörlerini aktive ederek vasokonstriksiyon oluşturan peptid ailesidir. ET-1 endotelial hücrelerde ET-B (Endotelin B) reseptörlerinin aktive ederek vasodilatatör olarak etki eder, aynı zamanda prostasiklin ve NO salınımına neden olur. Buna karşın birincil HT'da endotelin rolü azdır (24). Daha çok siklosporine bağlı HT ve azalmış böbrek fonksiyonunda, kalp yetersizlikli hastalarda tansiyonun korunmasında önemli rolü vardır (25).

Nitrik Oksit

Nitrik oksit kısa etki süreli, yüksek penetrasyon özelliği olan bir gaz olup, güçlü vazodilatatör, trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe eden damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü engelleyici etkileri bulunmaktadır (26). Damar duvarındaki gerilim, akıma bağlı mekanik değişiklikler, KB değişiklikleri gibi bir çok uyarana yanıt olarak endotelden salgılanır. Bölgesel ve sistemik kan akımı ve KB regülasyonunda rol alır. Vasokonstriktör hormonlara yanıt olarak salgılanan bir vazodilatatör maddedir ve normal KB'nin sürdürülmesini sağlar (27). NO insülin direnci olan kişilerde HT ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Kan basıncı farmakolojik olarak yükseltildiğinde, NO salınımı artar ve KB'daki düşme ise nitrik oksit salınımını baskılar. NO'ya bağlı vazodilatatör yanıtta azalma, anormal vasküler yeniden şekillenmeye ve kalıcı hasara yol açabilir (23),

Ambulatuvar Kan Basıncı

Ambulatuvar KB'nin avantajları poliklinik şartlarında ölçülen KB'ye göre HT'ye bağlı hedef organ hasarı ile yakından ilişkilidir (28-31). Zaman içinde tekrarlanabilirliğinin yüksek olması nedeniyle tedavi ile sağlanan KB'deki azalmanın derecesi poliklinik şartlarındaki KB ölçümüne göre daha doğru ölçer (32). Beyaz önlük ve plasebo etkisi yoktur (33-34). Populasyonda ve hipertansif hastalarda kardiyovasküler riski daha fazla öngörür (35-38). KB'nin diüurnal varyasyonları araştırılmış olup normal bireylerde uyku esnasında KB'de %10 ile %20 arasında düşme olduğu, uykudan uyanma esnasında ise KB'de ani artış olduğu tespit edilmiştir (39). Normal olarak kabul edilen bu diüurnal varyasyon (dippers patern) hedef organ hasarı olmayan bir çok hipertansif hastada korunur. Gece KB düşmesi %10 altında ise nondippers hiç düşme olmuyorsa reverse dippers olarak sınıflandırılır. Gece SKB düşüşü olmayan gruplarda %10'dan fazla KB düşüşü olan gruba kıyasla daha fazla klinik ve subklinik olarak kalp beyin ve böbrek gibi organlarda hedef organ hasarı tespit edilmiştir (40-41).

HİPERTANSİYONUN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

İkibinyedi yılında yayınlanan ESC'nin arteryel HT kılavuzunda, hipertansif hastalarda tedavinin birincil hedefi kardiyovasküler hastalığa ilişkin uzun dönemdeki toplam riskte en yüksek düzeyde azalma sağlanmasıdır. Bu da artan KB'nin ve ilişkili tüm geri dönüşlü risk faktörlerinin tedavisini gerektirir. KB tüm hipertansif hastalarda 140/90 mmHg düzeylerine ve tolere edildiğinde daha düşük değerlere indirilmelidir.

Tablo 3. Beta-blokerlerin özellikleri (44)

Etken madde	Beta-1 selektivite	α-bloker	ISA	Yağda çözünürlük	Atılım	Plasma yarı ömrü (h)	Plasma protein bağlanma(%)
Kardiyoselektif olmayanlar							
Propranolol	–	–	–	+++	KC	1–6	90
Carteolol	–	–	+	0/+	Böbrek	5–6	20–30
Nadolol	–	–	–	0	Böbrek	20–24	30
Penbutolol	–	–	+	+++	KC	20–25	98
Sotalol	–	–	–	0	Böbrek	7–18	5
Timolol	–	–	–	+	KC, Böbrek	4–5	60
Kardiyoselektif olanlar							
Acebutolol	+	–	++	0	KC, Böbrek	8–13	15
Atenolol	+	–	–	0	Böbrek	6–7	10
Betaxolol	+	–	–	++	KC, Böbrek	14–22	50
Bisoprolol	+	–	–	+	KC, Böbrek	9–12	30
Metoprolol	+	–	–	+	KC	3–7	12
Kardiyoselektif olmayan Vasodilatör beta blokerler							
Labetalol	–	+	–	+++	KC, az miktarda Böbrek	6–8	90
Pindolol	–	+	+++	+	KC, Böbrek	4	55
Karvedilol	–	+	–	+	KC	6	95
Kardiyoselektif Vasodilatör beta blokerler							
Celiprolol	+	+	+	0/+	Böbrek, KC	6–8	–
Nebivolol	+	–	–	+	KC	10–30	98

ISA: İntrensek Sempatomimetik Aktivite; KC: Karaciğer.

Hedef KB, diyabet hastalarında ve ilişkili klinik durumların (inme, miyokard infarktüsü, böbrek işlev bozukluğu, proteinüri) bulunduğu hastalar gibi yüksek veya çok yüksek risk taşıyan hastalarda 130/80 mmHg düzeylerinde düşük olmalıdır (42). 2003 yılında yayınlanan ESC klavuzunda sonra yapılan birçok rastgele yöntemli çalışma, antihipertansif tedavinin yararının aslında KB'deki düşüşün kendisinden kaynaklandığını ve büyük ölçüde

kullanılan ilaçtan bağımsız olduğunu göstermiştir. Tiyazid diüretikleri, beta blokerler, kalsiyum antagonistleri, anjiyotensin konverting enzim(angiotensin converting enzyme, ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör antagonistleri KB'yi uygun şekilde düşürebilir ve kardiyovasküler sonlanımları anlamlı ve önemli bir düzeyde azaltabilir. O halde bu ilaçların hepsi gerek tekli tedavi gerek birbiri ile çeşitli kombinasyonlar halinde olsun, antihipertansif tedavinin başlatılması ve sürdürülmesi için uygundur (43).

Hipertansiyon Tedavisinde Beta-blokerler

Beta blokerler beta-1 ve beta-2 reseptörlerine olan affinitelerine, intrensik semptomimetik aktivitesi olup olmamasına, alfa blokaj yapıp yapmamalarına, yağda çözünürlüğüne ve vasodilatasyon oluşturabilme kapasitelerine göre ayrılırlar (Tablo 3).

Beta blokerler farklı dokulardaki farklı reseptörlere etkileyerek farklı cevaplar oluşturması nedeniyle antihipertansif etkinliklerinde çeşitli mekanizmaların rol oynadığı sonucuna varılabilir. Bu bulgular ışığında beta blokerlerin antihipertansif etki mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir:

1. Kalp hızında, miyokard kontraktilitesinde ve kalp debisinde azalma: Kullanımdan sonra ortaya çıkan akut etkilerdir. Pindolol gibi intrensek semptomimetik aktivitesi yüksek olanların dışında kalp debisi akut olarak düştükten sonra uzun dönemde de düşük kalmaktadır (45).

2. Periferik dirençte azalma: Çoğu zaman başlangıçta yüksek kalsa bile zaman içinde toplam periferik direnç azalmaktadır. Alfa adreno reseptörlerin aktivasyonu periferik dirençte artışa, iskelet kası damarlarında ise beta 2 reseptörlerin aktivasyonu vasodilatasyona yol açtığından bu yönüyle tercih edilecek ilacın kardiyoselektif veya beta bloker etkisinin yanı sıra alfa bloker özelliğine sahip olması beklenmelidir (46).

3. Kavşak bölgesinde noradrenalin salınımında azalma: Presinaptik beta reseptör blokajı ile postganglionik sempatik liflerden noradrenalin salınımı azalmaktadır. Böylece periferik dirençte azalma ve vasodilatasyon oluşması beklenir (47).

4. Santral sinir sistem üzerine etki: Özellikle lipofilik olanlarda daha fazla olmak üzere beyin sapındaki sempatik merkezlerin baskılanması ile sempatik deşarj azalmaktadır (48).

5. Renin salınımında inhibisyon: Böbrekte jukstaglomerüler hücrelerinde beta reseptörlerin blokajı renin salgılanmasının inhibisyonuna neden olur. Böylece anjiyotensin II ve aldosteron oluşumu azalır (49).

6. Beta bloker kullanımı ile egzersiz veya stress sırasında katekolaminlerin pressör etkisinde azalma: NO biyoaktivitesinde bozulma ve rezistans damarlarda endotel

disfonksiyonu KB'de yükselmeye yol açar. Bu nedenle HT'da endotel fonksiyonunu normale döndürme çabaları son yıllarda oldukça ilgi duyulan bir konu olmuştur. Bu amaçla selektif ve vasodilatör özelliği olan bir beta bloker olan nebivolol ile yapılan hayvan deneylerinde ve gönüllü insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda fosfolipaz-C ile NO biyoaktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Böylece nebivololün HT tedavisinde ilave olarak vasküler protektif etki gösterdiği ileri sürülmektedir (50).

7. Beta bloker kullanımı ve NO salınımı: Özellikle nebivolol NO salınımında arttırarak damar düz kaslarını gevşetip KB'nda düşüşe neden olur (51).

Karvedilol: Karvedilol üçüncü kuşak vasodilatör, seçici olmayan beta ve alfa 1 bloker özelliği olan antihipertansif ajandır. Oral alımından sonra hızla emilir ve pik plazma konsantrasyonuna 1-2 saat içinde ulaşır. Ancak yiyeceklerle birlikte alınması durumunda emilimi 1-2 saat gecikir. Plazma yarı ömrü 7-10 saat kadardır. 25 mgr tek doz sonrası 50-100 ng/ml ulaşır. Bu doz doğrusal kinetik patern gösterir (52). Geniş ilk geçiş metabolizması nedeniyle, karvedilolün mutlak oral biyoyararlılığı %25'dir (53-55). KC bozukluğunda biyoyararlanımı %80 üzerine çıkar. Karvedilol tamamen KC'de metabolize olur ve metabolizmasından sitokrom P-450 CYP2D6 aktivitesine bağlıdır. Sitokrom P-450 CYP2D6 enzimini inhibe eden ilaçlarla (paroksetin, fluoksetin, propafenon, quanitidine) kullanıldığında alfa blokajına bağlı yüksek oranda hipotansiyona neden olur (56). Plazmada %98 oranında plazma proteinlerine özellikle albumine bağlanır. S(-)-enantiomeri beta bloker aktivitesine sahipken, R(+)-enantiomer alfa 1 bloker aktivitesine sahiptir (57). Karvedilol metabolitlerinin %60'ı safraya salınarak feçesle atılır, %1'i ise böbreklerden elimine edilir.

Karvedilol doz bağımlı antihipertansif etkinlik gösterir (58). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada 20-80 mg tek başına ya da diğer ajanlarla kombine olarak 6 hafta kullanılan karvedilol plaseboya göre kalp hızını SKB ve DKB'ni anlamlı şekilde düşürdüğü ve özellikle sabah erken saatlerde daha etkili olduğu tespit edilmiştir (59). 3328 hastayı içeren bir çalışmada 25 mg karvedilolün hastaların %75'inde etkili KB kontrolü sağladığı gösterilmiştir (60). Karvedilol ile kaptopril, enapril, perindopril ile kontrollü çalışmalar yapılmış olup bu çalışmalarda kan basınçları üzerinde en az onlar kadar etkin olduğu tespit edilmiştir (61-64). Yine yapılan bir çalışmada karvedilol ve metaprololün aynı antihipertansif etkinliği olduğu tespit edilmiştir (65). Karvedilol ile nitrendipinin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada karvedilolün KB üzerine benzer etkili olduğu gösterilmiştir (66).

Nebivolol: Üçüncü kuşak bir beta bloker olan nebivolol hidroklorür, çift etki mekanizmalı yeni bir antihipertansif ajandır. Hem NO salınımı modülasyonu yoluyla vasodilatatördür, hem de yüksek düzeyde seçici bir beta-1 adrenoreseptör antagonistidir. Oral uygulamadan sonra, nebivolol'un emilimi hızlıdır ve yemeklerden etkilenmez (67). Nebivolol, oral uygulama sonrasında pik plazma konsantrasyonlarına 0.5-2 saat içinde ulaşır. Bu plazma konsantrasyonları 1 veya 2 saatlik yarılanma ömrü ve onu takip eden 10-44 saatlik terminal yarılanma ömrüyle azalır. Aktif hidrosimetabolitin atılım yarılanma ömrü 20 (17-32 arası) saattir. Çoğu denekte nebivolol 1 günde, hidroksi metabolitler birkaç günde kararlı duruma ulaşılmıştır. Plazma konsantrasyonları, terapötik doz aralığında doza bağlıdır. Geniş ilk geçiş metabolizması nedeniyle, nebivololün mutlak oral biyoyararlılığı güçlü metabolizmalılarda %12 iken, zayıf metabolizmalılarda bu oran ortalama %96'dır. Ancak değişmemiş nebivololün plazma konsantrasyonları artı farmakolojik açıdan aktif hidroksile olmuş metabolitleri her iki fenotipte de karşılaştırılabilirliği nedeniyle, zayıf ve güçlü metabolizmalılarda klinik etkiler aynıdır. Bu durum tek doz ve tekrarlı uygulamalardan sonrasında kanıtlanmıştır. Nebivolol yemeklerle alınımı etkilenmez; yemek alımı nebivololün emilim oranı ya da kapsamını değiştirmez. İlacın uygulamadan bir hafta sonra %38'i idrarla, %48'i feçesle atılır. Değişmemiş nebivololün idrarla atılımı uygulanan dozun %0.5'inden azdır. Nebivololün plazma proteinine bağlanma oranı %98'dir; ilaç öncelikle albümine bağlanır (68).

Nitrik Oksite bağlı vasodilatasyon nebivolol ile harekete geçirilmekte, ancak alprenolol, nadolol, propranolol, karvedilol, seliprolol ve dilevalol gibi diğer beta adrenoreseptör antagonistleriyle harekete geçirilmemektedir (69). Tzemos ve ark. (50) tarafından yapılan bir çalışmada nebivolol/bendrofluazid tedavisinin KB'yi düşürdüğü, endotel disfonksiyonunu geri çevirdiği, atenolol/bendrofluazid tedavisinin KB'yi benzer şekilde düşürmesine rağmen endotel fonksiyon bozukluğunu değiştirmediğini göstermişlerdir. Bu da nebivololün antihipertansif etkisinden bağımsız olarak endotel fonksiyon bozukluğunda iyileşme sağladığını göstermektedir.

Preklinik çalışmalarda nebivololün antihipertansif etkinliği hipertansif deneysel hayvan modelleri üzerinde değerlendirilmiştir (70-71). Nebivololün doza bağlı antihipertansif etkisi bulunmaktadır (72). Günde bir kez 5 mg nebivolol etkin dozdur. Diüretik ajanlar, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve ACE inhibitörleriyle yapılan pek çok karşılaştırmalı çalışma, nebivololün etkin bir antihipertansif ajan olduğu iddiasını desteklemiştir (72-76). Karşılaştırmalı çalışmalarda nebivolol (günde bir kez 5 mg dozda, d- ve l- enantiyomerlerinin rasemik bir karışımı uygulanmıştır) KB'nı düşürmede, esansiyel HT tedavisinde yaygın

olarak kullanılan antihipertansif ilaçlarla benzer düzeyde etkilidir. Nebivolol dinlenme DKB'sini atenolol, metoprolol, lisinopril, nifedipin ve enalapril kadar etkili bir şekilde düşürür. Ayrıca nebivolol, hidroklorotiazidle kombine edildiğinde additif bir etki gösterir. Benzer şekilde nebivolol, atenolol veya nifedipinle karşılaştırıldığında 24 saat KB'yi de düşürür. Ayrıca nebivolol, sabah erken saatlerdeki KB artışını nifedipinden daha iyi engelleyebilir (77).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2006-Mayıs 2008 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Fakülte Etik Kurulu'nun izni alındı (EK 1). Yaşları 19 ile 63 arasında değişen, ambulatuvar KB 130/85 mmHg üzerinde tespit edilen 20 (6 kadın ve 14 erkek) hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğinden seçildi. Hastalar çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi, sözlü ve yazılı onayları alındı, "Bilgilendirilmiş Olur Formu" imzalatıldı. Bilgilendirilmiş olur formu ekte sunulmuştur (EK 2).

HASTA GRUBU

Hasta grubu, yeni tanımlanan hedef organ hasarı gelişmemiş hafif orta dereceli birincil HT'lu hastalardan oluşturuldu.

Hastalara fizik muayene yapılarak başlangıç laboratuvar incelemeleri yapıldı. Tüm hastaların Nihon Kohden Cardiofax-ECG 6551 cihazı ile 12 derivasyonlu elektrokardiogram (EKG) kayıtları alındı. EKG'de hastaların kalp ritimleri ve Sokolov (78) ölçülerine göre sol ventrikül hipertrofinin olup olmadığı değerlendirildi. Tüm hastaların posteroanterior akciğer grafileri çekildi ve kardiyotorasik indeksleri hesaplandı. Oftalmoloji konsültasyonu istenerek, hipertansif retinopati (HRP) açısından Keith-Wagener sınıflamasına göre hastaların fundus bulguları değerlendirildi (79). Ayrıca tüm hastalara sol ventrikül hipertrofisi açısından ekokardiyografileri yapıldı. Hastalar son 10 saat sigara içmemeleri önerilerek 12 saatlik açlığı izleyen sabah çalışmaya çağrıldılar.

Çalışmaya alınan bireylerde tam kan sayımı, serumda açlık kan şekeri, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, alanin transaminaz, aspartat transaminaz, alkalen fosfataz, total protein, albumin. Ayrıca taze idrarda mikroskopik inceleme yapıldı. Ayrıntılı anamnez, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri sonucunda HT saptanan olgularda çalışma dışı bırakılma nedenleri olarak aşağıdaki kriterler belirlendi;

1. Renal, kardiyak ve serebrovasküler organ komplikasyonları saptanan hastalar,
2. Sekonder HT'li olanlar,
3. Diabetes mellitus tip I veya II'si olanlar,
4. Koroner kalp hastalığı olanlar,
5. New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association-NYHA) sınıf III-IV kalp yetersizliği olanlar,
6. Elektrolit dengesizliği olanlar,
7. Diğer sistemik hastalığı olanlar,
8. İlaç ve alkol bağımlılığı olanlar,
9. Psikiyatrik sorunları olanlar,
10. Gebeler ve emzirenler,
11. Keith-Wagener sınıflamasına göre III. derece ve üzerinde retinopatisi bulunanlar,
12. Ciddi aritmisi olanlar,
13. Son altı ay içinde ilaç kullananlar,
14. Dekompansé karaciğer yetersizliği olanlar,
15. Semptomatik akciğer hastalığı olanlar,
16. Ağır enfeksiyonu olanlar,

Hastalara ambulatuvar KB ölçümü yapıldıktan sonra ortalama KB'nın 130/85 mmHg üzerinde olması durumunda 10 günlük plasebo ilaç verildi ve sonrasında tekrar ambulatuvar KB ölçümü yapıldı. Ortalama KB'nın 130/85 mmHg üzerinde ise günlük 25 mg karvedilol tablet (bir tablet) başlandı. Bir ay sonra tekrar ambulatuvar KB ölçümü yapılarak karvedilol sonuçtan bağımsız olarak kesildi. Sonrasında günlük 5 mg nebivolol tb (bir tablet) başlandı ve 1 ay sonra tekrar ambulatuvar KB ölçümü yapıldı.

AMBULATUVAR KAN BASINCI MONİTARİZASYONU

Hastaların tümüne 24 saat süreyle 30 dakikada aralarla otomatik ölçüm yapan osilometrik tipte cihaz (Tonoport 5, GE Medical Systems, Almanya) takılarak ambulatuvar KB ölçümü yapıldı. İki kol arasında KB 10 mmHg değerinden düşük ise dominant olmayan

kola, eğer 10 mmHg değerinden fazla ise yüksek ölçülen tarafa cihazın manşomu yerleştirildi. Uygulama başlangıcında ölçülen KB ile cihazın ölçtüğü değer arasında 5 mmHg den daha fazla fark olması durumunda fark görülmeyene denk işlem tekrarlandı. Hastalara işlem ile bilgi verilerek normal günlük aktivitelerini yapmaları aşırı aktiviteden kaçınmaları ölçüm sırasında hareketsiz ve kollarını kalp seviyesinde tutmaları belirtildi. Her hastanın uyku ve uyanıklık periyodunun farklılık gösterebileceğinden gece ve gündüz aralıkları her hasta için farklı olarak kaydedildi. Genellikle 22:00 ile 06:00 saatleri uyku periyodu olarak ayarlandı.

İstatiksel Yöntemler

Sonuçlar sayı (yüzde) ya da ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildiler. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov Smirnov test ile incelendi. Değişkenler normal dağılıma uyum gösterdiği için 4 farklı ardışık ölçüm arasındaki farklılığı araştırmada tekrarlayan ölçümlerde ANOVA test kullanıldı. Anlamlı farklılık saptandığında farklılığın hangi ölçümler arasında olduğu Bonferroni post-hoc test ile incelendi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizlerde Statistica 7.0 (Lisans kodu: 31N6YUCV38) paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma, Ocak 2006 - Mayıs 2008 tarihleri arasında Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yaşları 19 ile 63 arasında değişmekte olan 6'sı kadın (% 30), 14'ü erkek (% 70) olmak üzere toplam 20 olgu üzerinde yapıldı. Olguların ortalama yaşı 43 ± 13 yıldır (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların bazal karakteristik özellikleri

	Çalışılan hasta N:20
Yaş (Yıl)	43 ± 13
VKİ (m^2/kg)	28 ± 5
Cinsiyet (K/E)	6/14

VKİ: Vücut kitle indeksi.

Çalışma sonunda plasebo dönemine göre kalp hızında karvedilol ve nebivolol tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı düşme sağlandı (Tablo5).

Tablo 5. Plasebo sonrası kalp hızı değerleri ile karvedilol ve nebivolol sonrası kalp hızı değerlerinin karşılaştırılması

	Plasebo	Karvedilol	p	Nebivolol	p
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD		Ortalama \pm SD	
Ort. Kalp Hızı (dakika)	$79\pm 5,1$	69 ± 5	0.00	$65\pm 3,8$	0.00

p<0,05 anlamlı.

Karvedilol ile nebivololün kalp hızı düşürücü etkisi karvedilole göre nebivololde daha fazlaydı ancak istatistiksel anlamlı farklı değildi (Tablo 6).

Tablo 6. Karvedilol ve nebivolol sonrası kalp hızı değerlerinin karşılaştırılması

	Karvedilol	Nebivolol	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Ort. Kalp Hızı(dak)	69±5	65±3,8	0.08

p<0,05 anlamlı.

Plaseboya göre karvedilol ve nebivololle ortalama SKB ve DKB'nda, gündüz ortalama SKB'nda, gece ortalama SKB ve DKB'nda anlamlı düşme gözlemlendi (Tablo7, Grafik 1-3). Gündüz ortalama DKB ve maksimum DKB'nda plaseboya göre nebivololle istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenirken karvedilolle istatistiksel anlamlı olmayan düşme tespit edildi (Tablo7, Grafik 1-3). Minimum SKB ve minimum DKB'nda plaseboya göre karvedilolle istatistiksel anlamlı olarak düşme gözlenirken nebivololde bu etki gözlenmedi (Tablo7, Şekil 1-3).

Ancak karvedilol ile nebivolol tedavi dönemleri sonrasındaki KB ve NB parametreleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 7. Plasebo sonrası değerlerin karvedilol ve nebivolol sonrası değerlerin karşılaştırılması

	Plasebo sonrası	Karvedilol sonrası	p	Nebivolol sonrası	p
	Ort.±Sd	Ort.±Sd		Ort.±Sd	
Ortalama SKB, mmHg	143,9±8,9	133,76±9,08	0.00	134,02±8,7	0.00
Ortalama DKB, mmHg	94,37±9,19	86,57±8,58	0.00	85,66±7,35	0.00
Ortalama NB, mmHg	47,45±7,15	45,20±7,89	1.00	45,20±6,87	1.00
Gündüz Ortalama SKB, mmHg	146,3±10,37	136,39±9,64	0.00	137,46±8,00	0.00
Gündüz Ortalama DKB, mmHg	97,35±9,89	90,03±9,92	0.08	89,04±7,24	0.01
Gündüz Ortalama NB, mmHg	48,7±6,1	46,19±7,8	1.00	48,26±5,1	1.00
Gece Ortalama SKB, mmHg	139,71±10,54	128,05±9,62	0.00	129,72±11,6	0,00
Gece Ortalama DKB, mmHg	88,66±8,86	79,70±7,70	0,00	79,71±8,7	0,00
Gece Ortalama NB, mmHg	51,05±8,6	49,11±8,89	1.00	51,2±11,4	1.00
Maksimum SKB, mmHg	170,28±7,15	153,67±26,16	0.22	160,28±12,75	0.23
Maksimum DKB, mmHg	108,73±7,98	104,31±9,12	0.20	101,6±8,26	0.01
Maksimum Ortalama NB, mmHg	62,3±14,9	55,03±11,6	0.06	58,05±10	0.09
Minimum SKB, mmHg	116,4±14,78	104,25±12,10	0.00	107±11,5	0.56
Minimum DKB, mmHg	70,6±11,7	62,55±9,76	0.01	65,05±9,77	0.16
Minimum Ortalama NB, mmHg	43,7±13	40,61±9,5	1.00	42,15±9,5	1.00

Ort: Ortalama; **DKB:** Diyastolik kan basıncı; **NB:** Nabız basıncı; **SKB:**Sistolik kan basıncı.

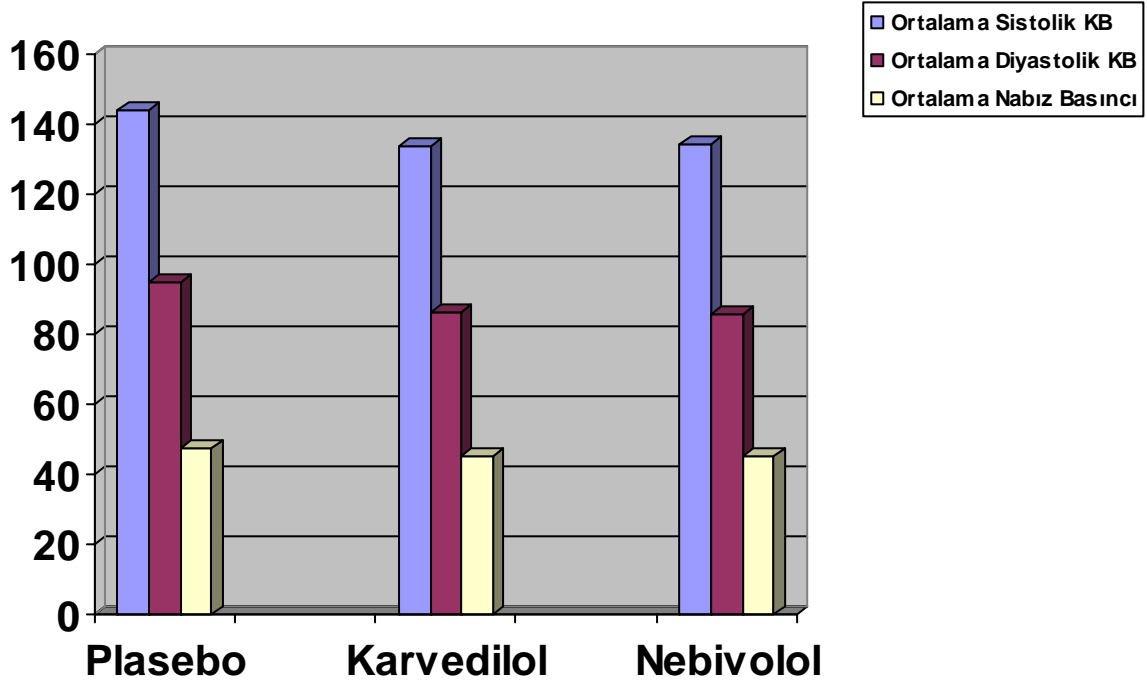
p<0,05 anlamlı.

Tablo 8. Karvedilol ve nebivolol sonrası parametrelerin karşılaştırılması

	Karvedilol sonrası	Nebivolol sonrası	p
	Ortalama±Sd	Ortalama±Sd	
Ortalama SKB mmHg	133,76±9,08	134,02±8,7	1.00
Ortalama DKB mmHg	86,57±8,58	85,66±7,35	1.00
Ortalama NB. mmHg	45,20±7,89	45,20±6,87	1.00
Gündüz Ortalama SKB mmHg	136,39±9,64	137,46±8,00	1.00
Gündüz Ortalama DKB mmHg	90,03±9,92	89,04±7,24	1.00
Gündüz Ortalama NB mmHg	46,19±7,8	48,26±5,1	1.00
Gece Ortalama SKB mmHg	128,05±9,62	129,72±11,6	1.00
Gece Ortalama DKB mmHg	79,70±7,70	79,71±8,7	1.00
Gece Ortalama NB mmHg	49,11±8,89	51,2±11,4	1.00
Maksimum SKB mmHg	153,67±26,16	160,28±12,75	1.00
Maksimum DKB mmHg	104,31±9,12	101,6±8,26	0.67
Maksimum Ort NB mmHg	55,03±11,6	58,05±10	1.00
Minimum SKB mmHg	104,25±12,10	107±11,5	1.00
Minimum DKB mmHg	62,55±9,76	65,05±9,77	1.00
Minimum Ortalama NB mmHg	40,61±9,5	42,15±9,5	1.00

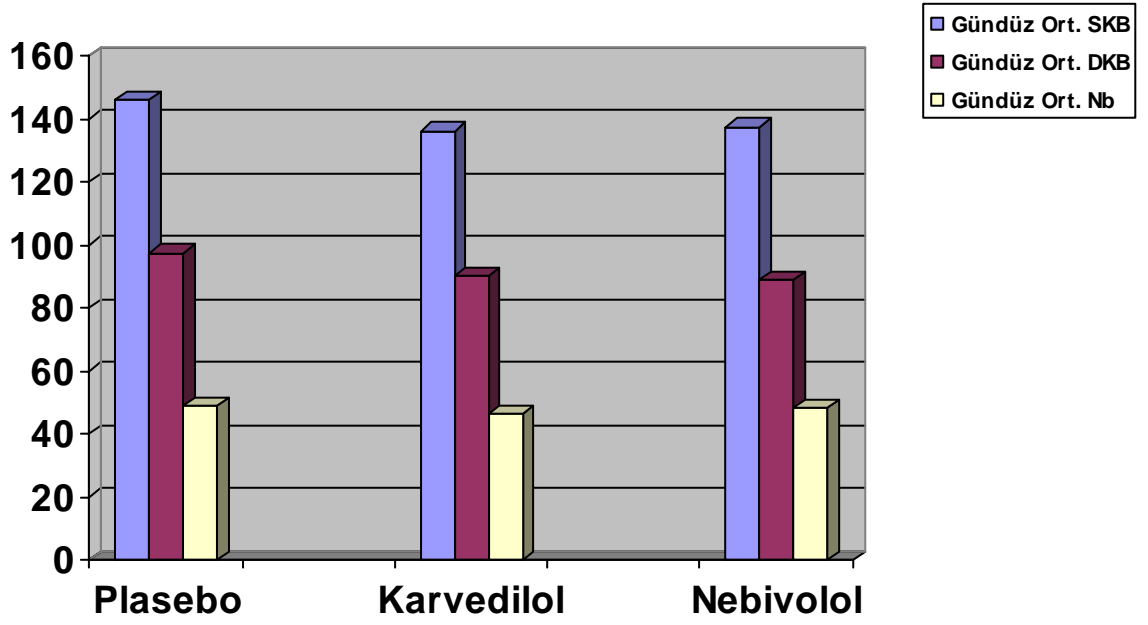
DKB: Diyastolik kan basıncı; NB: Nabız basıncı; SKB: Sistolik kan basıncı.

p<0,05 anlamlı



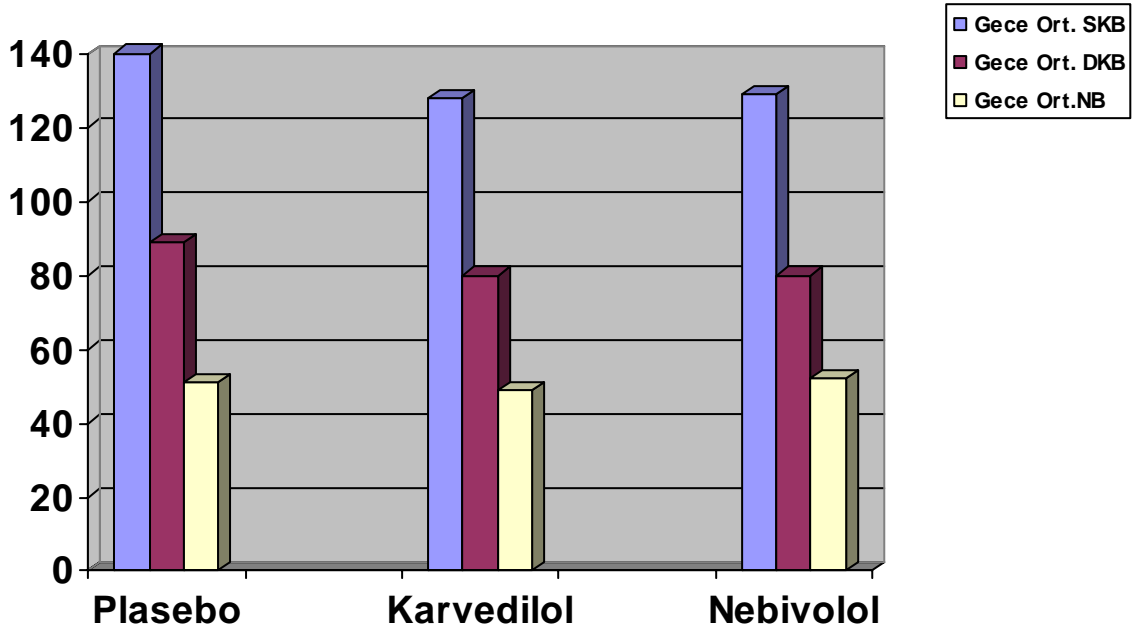
Şekil 1.Ortalama sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve nabız basıncı değişimi

KB: Kan basıncı



Şekil 2. Gündüz ortalama sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve nabız basıncı değişimi

DKB: Diyastolik kan basıncı; **NB:** Nabız basıncı; **SKB:** Sistolik kan basıncı.



Şekil 3. Gece ortalama sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız basıncı değişimi

DKB: Diyastolik kan basıncı; **NB:** Nabız basıncı; **SKB:** Sistolik kan basıncı.

Tablo 9’da hastaların demografik özellikleri, plasebo, karvedilol ve nebivolol sonrası sistolik, diyastolik kan basınçları, nabız basıncı ve kalp hızı üzerine etkileri gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri, plasebo, karvedilol ve nebivolol sonrası sistolik, diyastolik kan basınçları, nabız basıncı ve kalp hızı üzerine etkileri

Sıra	Adı soyadı	Protokol	Cinsiyet	VKİ Kg/m ²	Yaş yıl	Plasebo										
						Ort. SKB, mmHg	Ort. DKB, mmHg	Ort. NB, mmHg	Ort. Gündüz SKB, mmHg	Ort. Gündüz DKB, mmHg	Ort. Gündüz NB, mmHg	Ort. Gece SKB, mmHg	Ort. Gece DKB, mmHg	Ort. Gece NB, mmHg	Maksimum SKB, mmHg	Maksimum DKB, mmHg
1	N.T.	64124	K	27,3	54	131,4	93,6	37,8	135,6	97,2	48,4	123,6	86,7	36,9	150	102
2	R.K.	15852	K	30	60	155,2	95,5	60	158,1	102	56,1	151,1	88,1	64	160	96,6
3	R.Ç	116167	E	28	53	153,6	106	47,6	153,3	107,6	45,7	152,9	100	52,9	180	117
4	B.S.	18851	K	33	40	138	94,3	43,7	136,5	92,8	43,7	139,2	95,5	43,7	175,5	117
5	G.A.	139991	K	31,2	41	1488	93,6	54,8	157,6	102	55,6	145,6	90,4	55,2	180	110
6	Z.Ç.	90456	E	28,4	42	142,9	94,7	48	145,3	100	45,3	136,6	85,5	51,1	165	109
7	T.K.	36103	E	24	40	142,2	94,1	48	146,2	98,2	48	134,2	85,6	48,6	154	115
8	K.Y.	26513	K	28,5	63	137,9	88,2	47	133,2	86,9	46,3	139	86,9	52,1	160	95
9	H.S.	32117	E	33	19	140,3	88,3	42	139,5	89,6	47,9	142,3	85,4	56,9	168	110
10	E.K.	292304	E	25	44	137,7	95,9	42	142	100	42	132,3	90	42,3	161	105
11	İ.G.	182830	E	30	24	139,3	84,6	54,7	140	86,9	53,1	138	81,6	57,4	170	109
12	F.A.	3682	E	44	28	139,8	84,1	56	147,8	91,8	56	130,2	74,8	55,4	190	110
13	A.A.	193043	E	25	38	158	119	40	163,5	118	45,5	148,1	70,6	77,5	190	125
14	Y.A.	99103	E	24,2	62	143	91	52	147	93	54	140,1	90,5	49,6	187	102
15	T.Ş.	136978	E	22	26	145	82,2	43	143	81,5	61,5	149,5	83,8	63,7	175	105
16	A.M.	183204	E	30,1	31	137	86,6	50,9	141,9	89,6	42,3	121,3	75,3	46	156,7	106
17	M.İ.	185894	E	29,4	46	169	109	60	173	118	55	162,2	93,4	68,8	194	104
18	E.P.	283711	E	24,25	52	136	87,2	39,9	134,8	86,1	48,7	138,8	89,4	49,4	159	101
19	D.A.	1515	K	26,98	42	141,4	95,1	46,3	149,1	102,9	48,2	123,4	76,7	46,7	174	123
20	H.Ö.	11046	E	23	52	140,9	105	35,4	138,3	102	136,3	146	108	38	156,5	113

Ort: Ortalama; **DKB:** Diyastolik kan basıncı; **Nb:** Nabız basıncı; **SKB:** Sistolik kan basıncı.

Tablo 9 (devamı). Hastaların demografik özellikleri, plasebo, karvedilol ve nebivolol sonrası sistolik, diyastolik kan basınçları, nabız basıncı ve kalp hızı üzerine etkileri

Sıra	Plasebo				Karvedilol										
	Maksimum Ort. NB, mmHg	Minimum SKB, mmHg	Minimum DKB, mmHg	Minimum Ort NB, mmHg	Ortalama SKB, mmHg	Ortalama DKB, mmHg	Ortalama NB, mmHg	Ortalama Gündüz SKB, mmHg	Ortalama gündüz DKB, mmHg	Ortalama gündüz NB, mmHg	Ortalama Gece SKB, mmHg	Ortalama Gece DKB, mmHg	Ortalama Gece NB, mmHg	Maksimum SKB, mmHg	Maksimum DKB, mmHg
1	48	102	63	39	126,7	87,9	38,8	133,6	94,2	39,4	117	79	38	145	108
2	63,4	127	76	51	134	79	55,0	132,9	79,7	62,2	136,6	77,7	58,9	161	95
3	63	145	90	55	139,5	89,4	40,1	128,7	87,9	40,8	132	93,6	38,4	157	108
4	59,5	110	78	32	134,3	91,4	42,9	137,6	96,8	40,8	126,3	78,5	47,8	170	116
5	70	129	83	46	142,9	85,6	57,3	142,4	86,7	55,7	135	81,9	53,1	180	110
6	56	125	55	70	131,2	82,9	39	135,6	87,2	48,4	123,4	75,1	48,3	160	103
7	39	110	80	30	130,2	85,5	45	133,2	87,7	45,5	119,5	77,4	42,1	155	89
8	65	90	70	20	124,2	80,3	44	124,8	83,3	41,5	115,2	73,3	42,1	150	94
9	58	137	70	67	136,4	79,8	56,6	139,4	85,6	53,8	131,6	70,6	61	167	95
10	56	112	80	42	132,2	91,2	31	134,6	94,7	39,9	124,1	79,6	44,5	145	96,6
11	61	110	55	55	136,4	79	57	140,1	79,3	60,8	129	69	60	160	106
12	80	110	50	60	133	75	38	139,4	84	55,4	120,5	70,5	50	160	98
13	65	130	80	50	144	100	44	147,8	100,8	47	131,6	86,1	45,5	180	120
14	85	130	84	46	138,8	84,4	53,8	142,4	88	54,4	132,6	79,6	53	170	100
15	70	115	75	40	130,2	91,6	39,6	132,7	93,7	39	125,5	87,5	48	160	95
16	50,7	104	60	44	127,8	80,40	47,4	130	83,4	46,6	117,5	69,2	48,3	140	98,7
17	90	135	80	55	161,8	107,1	54,7	164,7	116,8	47,9	156,9	90,5	66,4	169	116
18	58	100	55	45	119,5	79,9	43,6	118,5	75,5	43	132,5	82,5	50	145	106
19	51	102	60	42	123,8	84,1	39,3	26,5	87,4	39,1	118,6	77,5	41,1	145	112
20	42,5	105	68	37	138,3	101	37	142,6	108	34,6	135,7	95	40,7	154	120

Ort: Ortalama; **DKB:** Diyastolik kan basıncı; **Nb:** Nabız basıncı; **SKB:** Sistolik kan basıncı

Tablo 9 (devamı). Hastaların demografik özellikleri, plasebo, karvedilol ve nebivolol sonrası sistolik, diyastolik kan basınçları, nabız basıncı ve kalp hızı üzerine etkileri

Sıra	Karvedilol				Nebivolol										
	Maksimum NB, mmHg	Minimum SKB, mmHg	Minimum Ort. DKB, mmHg	Minimum Ort. NB, mmHg	Ortalama SKB, mmHg	Ortalama DKB, mmHg	Ortalama NB, mmHg	Ortalama Gündüz SKB, mmHg	Ortalama Gündüz DKB, mmHg	Ortalama Gündüz NB, mmHg	Ortalama Gece SKB, mmHg	Ortalama Gece DKB, mmHg	Ortalama Gece NB, mmHg	Maksimum SKB, mmHg	Maksimum DKB, mmHg
1	37	98	58	40	126	88,3	35,7	131,3	94,1	37,2	116,4	77,7	38,7	145	104
2	71	110	60	50	149,5	84,2	45,3	145,7	85,6	60,1	156	81,9	74,1	177,5	89
3	49	105	68	37	145,6	97,4	48,2	147,6	98,5	49,1	142,3	95,4	46,9	164	119
4	64,5	114	60	54	131,01	92,03	39	142	95,6	46,4	130,7	85	45,7	167,8	110
5	70	125	70	45	140	85,5	35	148	90	58	135	85	50	185	105
6	57	93	60	33	126,8	81,6	45,2	128,5	83,9	44,6	123,4	77,2	46,2	160	98
7	66	107	60	47	128,4	83,4	45	131,3	85,6	47,5	118,7	76	42,7	145	101
8	56	90	55	45	128,4	79,8	48,6	128,8	80,6	48,2	127	77	50	150	95
9	72	110	60	50	124	74,7	48	128,1	80,7	48,1	116,7	64,2	52,5	145	89
10	48,8	110	70	40	131,4	93,6	37,8	135,6	97,2	38,4	123,6	86,7	39,6	150	102
11	54	90	50	40	135,4	79,1	56	135,3	81,2	54,1	127,8	73,9	53,9	180	100
12	62	110	55	55	131,9	75,7	36,2	134,3	78,4	55,9	128	71,3	56,7	150	95
13	60	110	70	40	128	87	41	138	94	44	119	83	36	170	110
14	50	93	65	28	137,7	84,7	53	145,9	92,2	53,7	129,6	77,2	52,4	175	98
15	65	105	75	30	131,8	83,4	48,4	135,4	87,4	48	124,8	77,1	47,7	159	98
16	41,3	95	50	45	130,1	81,3	49,8	134,1	85,5	48,6	120,9	71,5	49,4	144,7	90,5
17	53	130	75	55	157,9	98,3	49,6	157,3	100,6	56,7	159,6	91,9	68	166	109
18	39	80	45	35	125,8	80	45,8	130,4	84,6	45,8	110,8	66	44,8	156	114
19	33	100	60	40	131,2	82,5	48,7	131,2	83,1	48,1	131,3	79,8	51,5	151	97,5
20	34	110	85	35	138,6	100,8	37,8	140	102	38	132,2	96,4	35,8	164	108

Ort: Ortalama; **DKB:** Diyastolik kan basıncı; **Nb:** Nabız basıncı; **SKB:** Sistolik kan basıncı.

Tablo 9 (devamı). Hastaların demografik özellikleri, plasebo, karvedilol ve nebivolol sonrası sistolik, diyastolik kan basınçları, nabız basıncı ve kalp hızı üzerine etkileri

Sıra	Nebivolol				Kalp Hızı, Dakika		
	Maksimum Ort. NB, mmHg	Minimum SKB, mmHg	Minimum DKB, mmHg	Minimum Ort. NB, mmHg	Plasebo	Karvedilol	Nebivolol
1	41	95	55	40	75	65	68
2	88,5	125	70	55	80	73	62
3	45	110	65	55	70	66	69
4	57,8	111	66	45	83	77	70
5	80	120	74	46	75	63	60
6	62	110	70	40	79	71	63
7	44	110	90	20	88	68	65
8	55	105	60	45	78	61	67
9	56	90	50	40	77	61	61
10	48	110	65	45	85	73	64
11	80	95	55	40	81	72	70
12	55	112	52	60	71	65	66
13	70	105	72	33	83	77	69
14	77	115	67	48	79	61	60
15	61	90	60	30	73	72	58
16	54,2	105	55	50	88	80	72
17	57	135	80	55	70	65	70
18	42	95	63	30	90	79	60
19	53,5	102	62	40	68	58	61
20	56	100	70	30	85	78	70

Ort: Ortalama; **DKB:** Diyastolik kan basıncı; **Nb:** Nabız basıncı; **SKB:** Sistolik kan basıncı.

TARTIŞMA

Hipertansiyon tedavisinin temel amacının arteriyel tansiyonu düşürmekle birlikte hedef organ hasarını engelleyerek bu hastalığın komplikasyonlarının engellenmesi ve dolayısıyla morbidite ve mortalite oranlarının azaltılmasıdır (80-82).

Beta blokerlerin HT tedavisine girmeleri ilk olarak antianginal olarak geliştirilen pronethalolun KB'nı düşürdüğü tespit edilmesi sonrasında başlamış ve daha iyi yan etki profiline sahip propranololun geliştirilmesi ile sürmüştür (83). Sonrasında ise farklı özellikleri olan bir çok beta bloker geliştirilmiştir. Beta blokerler diüretiklerle birlikte HT tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar olmuşlardır ve HT kılavuzlarında ilk tercih olarak önerilmişlerdir (84-86). Yapılan birçok çalışmada beta blokerlerin miyokard infarktüsü geçiren hastalarda gerek erken dönemde gerekse sonrasında mortalite ve morbiditeyi azalttığı ortaya konmuştur (87). Ayrıca beta blokerlerin iskemik ve iskemik olmayan kalp yetersizliğinde de mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (88). Sonuç olarak birincil hipertansif hastalarda kalp yetmezliği veya koroner arter hastalığı olması durumunda beta bloker kullanımı önemlidir. Son zamanlarda HT tedavisinde beta bloker kullanımı ile ilgili olumsuz görüşler de öne sürülmüştür. Yapılan bir metaanalizde özellikle beta bloker kullanımında inme riski diğer antihipertansif ilaçlara göre %16 daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (89). Yine farklı bir metaanalizde beta bloker kullanımının 60 yaş altında kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azalttığı ve başka bir endikasyon olmaması durumunda 60 yaş üzeri hastalarda beta blokerlerin ilk ilaç olarak kullanılmaması önerilmiştir (90). Yayınlanan bir HT raporunda

klasik beta blokerlerin diğer antihipertansif ajanlara benzer şekilde KB düşürürken santral aortik basıncı düşürmede daha az etkili oldukları belirtilmektedir. Yeni vazodilatatör beta blokerler olan karvedilol ve labetalol alfa bir reseptör blokajı ile, nebivolol ise endotelden NO salınımı ile vasodilatasyon yaparlar. Vasodilatatör beta blokerler periferik vasküler resistansı azaltarak kardiyak debiyi, atım hacmi ve sol ventrikül fonksiyonlarını korurlar. Vasodilatatör beta blokerler klasik beta blokerlerle karşılaştırıldığında periferik basıncı azaltarak santral aortik basıncın azalmasına neden olurlar (91). 2003 yılında yayınlanan ESC'nin HT kılavuzunda, son yayınlanan çalışmalar da göz önüne alınarak, bazı özel sonlanım noktalarındaki farklılıklara rağmen, beş ilaç grubu ile KB düşürülmesinde elde edilen yararın benzer olduğu sonucuna varılmıştır (8).

Bu çalışmada üçüncü kuşak non-spesifik vazodilatatör bir beta bloker ve aynı zamanda alfa 1 adrenerjik reseptör blokajı antioksidan, antiproliferatif ve kalsiyum kanal antagonisti özellikleri olan karvedilol ile yine üçüncü kuşak beta blokerlerden olan lipofilik yapısı ile yüksek selektiviteli beta 1 adrenoreseptör blokeri ve aynı zamanda NO salınımını arttırarak vasodilatasyon neden olan nebivololün antihipertansif etkinliği değerlendirildi (92,93). Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde ilaç tedavisini kesmeyi gerektiren herhangi bir yan etki gelişmedi.

Bu çalışmada dört haftalık karvedilol takiben dört haftalık nebivolol tedavisi dönemleri sonunda plasebo dönemine göre SKB, DKB ve kalp hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. İki antihipertansif ilacın etkinlikleri ile birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı değişim meydana gelmedi. Sol ventrikül hipertrofisi kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız risk faktörüdür ve yaş, cinsiyet, kan basıncı, nörohumoral faktörler, kalıtım, kilo, elektrolit alımı gibi bir çok faktör tarafından belirlenir (94-96). Ambulatuvar KB ile elde edilen KB değerleri, klinik ölçümlerine oranla HT komplikasyonları (sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbuminüri gibi) ve tedavi sonrası sol ventrikül kitlesinde oluşan azalma ile daha iyi ilişki göstermektedir (97). Bu nedenle hedef organ hasarını ve kötü prognozu göstermesi bakımından daha güvenilir kabul edilmektedir. Ambulatuvar KB ile elde edilen SKB değerleri DKB değerlerine kıyasla sol ventrikül kitle indeksi ile daha iyi ilişki gösterir (98-99). Czarnecka ve ark. (100) maksimal sistolik ve ortalama SKB'nin sol ventrikül kitlesi ve rölatif duvar kalınlığı ile güçlü ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda hem karvedilol hem de nebivolol döneminde ortalama, gündüz ve gece ortalama SKB'deki düşme plasebo dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. Kalp hızında azalma her iki ilaç döneminde de istatistiksel farklılık gözlenmese de nebivololde daha fazla gerçekleşti. Kalp hızı azaltılmasının kardiyovasküler ölümleri azalttığı

da iyi bilinmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 10917 koroner arter hastalığı olan hastanın kalp hızının 70 dakikanın altında olacak şekilde düşürülmesinin koroner olaylarda %22 ölümcül ve ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünde %36 koroner revaskülarizasyonda %30 risk azalması sağladığı tespit edilmiştir (101).

Gregory ve ark. (102) yaptıkları 550 komplikasyonsuz birincil HT'si olan hastalar üç gruba ayrılmış ve tüm hastalara yeni kuşak beta bloker tedavisi uygulanmıştır. 171 hastaya celiprolol, 179 hastaya karvedilol ve 200 hastaya nebivolol tedavisi 6 ay boyunca uygulanmış ve 6 ay sonunda bu ilaçların fibrinolitik sistem üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Her üç ilacın da arteryel KB üzerinde etkileri eşit bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, vazodilatatör beta blokerlerin kullanımı, KB'den ve ilacın gücünden bağımsız olarak endotel performansı ve trombotik durum üzerine yararlı etkileri tespit edilmiştir. Nebivolol plasminojen aktivatör inhibitörü, fibrinojen ve homosistein düzeylerini karvedilol ve celiprolole göre önemli derecede azaltmıştır. İskemik olmayan dilate kardiyomyopati ejeksiyon fraksiyonu % 45'in altında ve fonksiyonel kapasitesi sınıf 2-3 olan 72 hasta karvedilol ve nebivolol kollarına randomize edilmiş. Çalışmanın sonucunda karvedilol ve nebivololün SKB, DKB ve kalp hızını benzer şekilde düşürdüğü tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada egzersiz kapasitelerini de benzer şekilde arttırdıkları da saptanmıştır (104). Yine kronik kalp yetersizliği olan hipertansif ejeksiyon fraksiyonu % 40'ın altında ve fonksiyonel kapasitesi sınıf 2-3 olan 160 hastaya içeren bir çalışmada karvedilol ve nebivololün efor kapasitesi ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi karşılaştırılmış. İki yıl takip sonrasında karvedilol ve nebivololün KB ve kalp hızını benzer şekilde düşürdüğü, sol ventrikül çaplarını benzer oranda azalttığı tespit edilmiştir (104).

Bizim çalışmamız aynı hasta grubu üzerinde iki farklı vasodilatatör beta blokerin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışma sonrası aynı hasta grubu üzerinde farklı özellikli beta blokerlerin antihipertansif etkinliği arasında herhangi bir farkın olmadığı tespit edilmiştir.

SONUÇ

Çalışmamızda yeni tanı konulmuş 20 birincil HT'li hastada (6 kadın ve 14 erkek) nebivolol ve karvedilolün antihipertansif etkinliği karşılaştırıldı ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1- Karvedilol ile nebivololün ortalama, gündüz ve gece ortalama, SKB'nı plaseboya göre anlamlı düzeyde düşürdüğü fakat birbirleri arasında etkinlik bakımından farklı olmadığı tespit edildi.

2- Karvedilol ile nebivololün ortalama ve gece ortalama DKB'yi plaseboya göre anlamlı düzeyde düşürürken, gündüz DKB'yi nebivolol düşürürken karvedilol bir etkide bulunmadı.

3- Her iki ilaçta ortalama, gündüz ve gece NB'nı ise değıştirmede.

4-Karvedilol ve nebivololün kalp hızını plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdükleri tespit edildi.

5- Nebivololle sağlanan kalp hızı düşürücü etki istatistiksel anlamlı olmasa da daha fazlaydı.

6-Bizim çalışmamız aynı hasta grubu üzerinde iki farklı vasodilatatör beta blokerin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışma sonrası aynı hasta grubu üzerinde farklı özellikli beta blokerlerin antihipertansif etkinliği arasında herhangi bir farkın olmadığı tespit edildi.

ÖZET

Hipertansiyon kardiyovasküler olaylar için en önemli risk etmenlerinin başında gelir. Modern antihipertansif tedavide amaç, kan basıncının regülasyonu yanında mortalite ve morbidite nedeni olan hedef organ hasarının önlenmesidir. Çalışmamızda yeni tanı konulmuş birincil hipertansiyonlu hastalarda nebivolol ve karvedilolün antihipertansif etkinliği karşılaştırıldı.

Yeni tanı konulmuş, organ komplikasyonları saptanmayan, ortalama sistolik kan basınçları $143,9 \pm 8,9$ mmHg, ortalama diyastolik kan basınçları $94,37 \pm 9,19$ mmHg, ortalama yaşları 43 ± 13 olan 6'si kadın, 14'ü erkek, toplam 20 birincil hipertansiyonlu olgu çalışmaya alındı. Olgularımıza 10 günlük plasebo tedavisi sonrasında 1 ay süre boyunca 25 mg karvedilol sonrasında 1 ay boyunca 5 mg nebivolol tedavisi uygulandı. Karvedilol ile nebivololün ortalama (sırasıyla $133 \pm 9,08$ mmHg, $134,02 \pm 8,7$ mmHg, $p=0,00$), gündüz (sırasıyla $136,39 \pm 9,64$ mmHg, $137,46 \pm 8,00$ mmHg, $p=0,00$) ve gece ortalama ($128,05 \pm 9,62$ mmHg, $129,72 \pm 11,6$ mmHg $p=0,00$). Sistolik kan basıncını plaseboya göre anlamlı düzeyde düşürdüğü fakat birbirleri arasında etkinlik bakımından farklı olmadığı tespit edildi. Karvedilol ile nebivolol ortalama ($86,57 \pm 8,58$ mmHg, $85,66 \pm 7,35$ mmHg) ve gece ortalama ($79,70 \pm 7,70$ mmHg, $79,71 \pm 8,7$ mmHg), diyastolik kan basıncını plaseboya göre anlamlı düzeyde düşürdü (sırasıyla $p=0,00$, $p=0,00$). Gündüz diyastolik kan basıncını ($89,04 \pm 7,24$ mmHg), nebivolol ile düşerken karvedilol ($90,03 \pm 9,92$ mmHg $p=0,08$) ile değişmedi. Karvedilol ve nebivolol ortalama (sırasıyla $45,20 \pm 7,89$ mmHg, $45,20 \pm 6,87$ mmHg), gündüz ($46,19 \pm 7,8$ mmHg, $48,26 \pm 5,1$ mmHg) ve gece (sırasıyla $49,11 \pm 8,89$ mmHg, $51,2 \pm 11,4$ mmHg), nabız basıncını ise değiştirmediler. Karvedilol ve nebivololün kalp hızını, plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdükleri tespit edildi (sırasıyla $p=0,00$,

p=0.00). Nebivololle sağlanan kalp hızı dűşürücü etki istatistiksel anlamlı olmasa da karvedilole göre daha fazlaydı (p=0.08).

Bizim çalışmamız aynı hasta grubu üzerinde iki farklı vazodilatatör beta blokerin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışma sonrası aynı hasta grubu üzerinde farklı özellikli beta blokerlerin antihipertansif etkinliği arasında herhangi bir farkın olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Birincil hipertansiyon, karvedilol, nebivolol.

COMPARISON OF ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY OF THE BETA-BLOCKERS CARVEDILOL VERSUS NEBIVOLOL IN PATIENTS WITH MILD-MODERATE PRIMARY HYPERTENSION

SUMMARY

Hypertension is the one of the most important risk factors of cardiovascular events. The aim in the modern antihypertensive therapy is besides regulation of blood pressure to prevent target organ damage that causes mortality and morbidity. In our study antihypertensive effectiveness of carvedilol and nebivolol was compared in newly diagnosed primary hypertensive patients.

Newly diagnosed 20 patients, 14 men and 6 women, without target organ damage were taken for the study. The mean systolic and diastolic blood pressures of the patients were $143,9 \pm 8,9$ mmHg and $94,37 \pm 9,19$ mmHg, respectively. Patients were treated with placebo for the first 10 days, then 25 mg carvedilol for 1 month and afterwards 5 mg nebivolol for 1 month were given. Both carvedilol and nebivolol decreased the mean (respectively $133 \pm 9,08$ mmHg, $134,02 \pm 8,7$ mmHg, $p=0.00$), daytime (respectively $136,39 \pm 9,64$ mmHg, $137,46 \pm 8,00$ mmHg, $p=0.00$), night time ($128,05 \pm 9,62$ mmHg, $129,72 \pm 11,6$ mmHg, $p=0.00$), systolic blood pressures more than placebo, significantly. But there was no difference between carvedilol and nebivolol in efficacy. Both carvedilol and nebivolol decreased mean (daytime) ($86,57 \pm 8,58$ mmHg, $85,66 \pm 7,35$ mmHg), and night-time ($79,70 \pm 7,70$ mmHg, $79,71 \pm 8,7$ mmHg), diastolic blood pressure more than placebo, significantly. Day-time diastolic blood pressure ($89,04 \pm 7,24$ mmHg, $90,03 \pm 9,92$ mmHg), only decreased by nebivolol, not by carvedilol ($90,03 \pm 9,92$ mmHg, $p=0.08$). Carvedilol and nebivolol didn't change the mean

(respectively $45,20 \pm 7,89$ mmHg, $45,20 \pm 6,87$ mmHg), day-time (respectively $46,19 \pm 7,8$ mmHg, $48,26 \pm 5,1$ mmHg), and night-time (respectively $49,11 \pm 8,89$ mmHg, $51,2 \pm 11,4$ mmHg) pulse pressure. Both of carvedilol and nebivolol decreased heart rate more than placebo, significantly (respectively $p=0.00$, $p=0.00$). The decrease in heart rate by nebivolol was more than carvedilol ($p=0.08$), but statistically insignificant.

Our study is the first study evaluating two vasodilator beta blockers on the same patient group. At the end of the study, it's shown that the two different characteristics of beta blockers doesn't have any difference in antihypertensive efficacy on the same patient group.

Key words: primary hypertension, carvedilol, nebivolol

KAYNAKLAR

1. Altun B, Arıcı M, Nergizođlu G, Derici U, Karatan O, Turgan G. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey in 2003. *Am J Hypertens* 2005;23(10):1817-23.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Coolins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *The Lancet* 1990;335(8692):765-74.
3. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *The Lancet* 1990;335(8693):827-38.
4. Türk Kardiyoloji Derneği, Ulusal Kalp Sağlığı Politikası, 2.1.1.2.3. Hipertansiyonun getirdiği riskler ve tedavinin sonuçları.
5. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 6th Edition Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Norman M. Kaplan. Chapter 28. Page 941-72.
6. Pickering G. Hypertension Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972;52(5):570-83.
7. Joint Nationale Commitee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560-72.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(6):1011-53.
9. Kaplan NM. Klinik hipertansiyon. Williams & Wilkins, 1997:1-87.

10. Hunt SC, Hopkins PN, Lalouel JM. Hypertensiyon. In: King RA, Rotter JI, Motulsky, ed al. The genetic basis of common Disease and ed new york: Oxford University.
11. Harrap SB. Gentic. In: Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia, PA: WB Saunders;1994:ch.4.
12. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldesteronism(GRA): diagnosis, variability of phenotype and regulation of potassium homeostasis. *Steroids* 1995;60(1):48-51.
13. Corretero OA, Oparil S. Essential Hypertension Part I: Definition and Etiology. *Circulation* 2000;101(3):329-35.
14. Ferranini E, Natali A, Capolda B. İnsulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure. *Hypertension* 1997;30(5):1144-9.
15. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP. Clustering of cardiovascular risk factors in sonfirmed prehypertensive individuals. *Hypertension* 1992;20(1):38-45.
16. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993;21(2):129-35.
17. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77(1):76-9.
18. Julius S, Schork MA. Predictors of hypertension. *Ann NY Acad Sci* 1978;304:38-58.
19. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001; 322(7291):912-6.
20. Dahl LK, Heine M: Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. *Ore Res* 1975;36:692-6.
21. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum hypertens* 1996;10(10):633-9.
22. Navar LG. The kidney in blood pressure regulation and development of hypertension. *Med Clin North Am* 1997; 81(5):1165-98.
23. Babalık E. Hipertansiyon patofizyolojisi: Klinik gelişim:2005;18(2):25-32.
24. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients withessential hypertension: Bosentan Hypertension Investigator. *N Engl J Med* 1998;338(12):784-1803.
25. Taler SJ, Textor SC, Canzanella VJ, Schwartz L. Cyclosporin induced hypertension: İncidance, pathogenesis and management. *Drug Saf* 1999;20(5):437-49.
26. Nava E, Luscher TF. Endothelium-derived vaso-active factors in hypertension: nitric oxide endothelin. *J Hypertens* 1995;13(supple 2):39-48.

27. Higashi Y, Oshima T, Ozono R. Effect of L-arginin infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999;12 (part 1):8-15.
28. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997;29(1):22-9.
29. Mancia G, Zanchetti A, Agebiti-Rosei E. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997;95(6):1464-70.
30. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81(2):528-36.
31. Mancia G, Parati G, Hennig M. Relation between blood pressure variability and carotid arter damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine study on Atherosclerosis(ELSA). *J Hypertens* 2001;19(11):1981-9.
32. Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring. The design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertens* 1992;10(4):386-91.
33. Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985;7(4):597-601
34. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995;8(3):311-5.
35. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Pressure Monit* 1996;1:251-4.
36. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16(7):971-5.
37. Staessen JA, Thijs L, Fagard R. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282(6):536-9.
38. Robinson TG, Dawson SN, Ahmet U. 24 hours systolic blood pressure predicts long-time mortality following acute stroke. *J Hypertens* 2001;19(12):2127-34.
39. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations: dippers and nondippers. *Circulation* 1990;81(2):700-2.
40. Kobrin I, Oigman W, Kumar A, Ventura HO, Messerli FH, Frohlich ED, Dunn FG. Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc.* 1984;2(12):896-9.

41. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga A, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992;10(8):875-8.
42. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi ESC Klavuzları, Arteryel Hipertansiyon Tedavisi 2007 Klavuzu, Türk Kardiyol Dern Arş Suppl 3,2007.
43. Guidelines Committee 2003.European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21(6):1011-53.
44. Panagiotis C. S, Pantelis A. S. Carvedilol in hypertension treatment. *Vasc Health Risk Manag.*2008;4(1):23-30.
45. Man in't Veld AJ, Van Den Meiracker AH, Schalekamp MA.Do b blockers really increase peripheral vasculer resistance? *AM J Hypertens.* 1988;1:91-6.
46. Weber K, Bohmeke T, Van der Does R, Taylor SH.Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients.*Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10:113-7.
47. Norman M.K, (Çeviri: E.Canberk). Klinik Hipertansiyon. İstanbul: Turgut Yayıncılık;1998:203.
48. Korkmaz M. Beta adrenerjik reseptör blokerleri. Arık N, Korkmaz M.(Editörler). Hipertansiyon. İstanbul: Format Matbaacılık;1999.s.157-169
49. Blumenfeld JD, Sealey JE, Bragat AC. Effects of B-blokade on blood pressure (BP), Prorenin (pro), renin (PRA), and angiotensin 2 (Ang 2) and its interaction with captopril(CAP)in normotensives (NT) and essential hypertensive (EH).*J Am SocNephrol* 1995;13:1059-67.
50. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001;104(5):511-4.
51. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginin/NO dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 274(3):1067-71.
52. Boyle DA, Tenero DM, Cyronak MJ. Dose-proportional stereoselectivity of carvedilol pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1991;126:Abs PI-14.
53. Neugebauer G, Akpan W, von Möllendorff E. Pharmacokinetics and disposition of carvedilol in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(Suppl 1):85-8.
54. Neugebauer G, Akpan W, Kaufmann B, Reiff K. Stereoselective disposition of carvedilol in man after intravenous and oral administration of the racemic compound. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38(Suppl 2):108-11.
55. Von Möllendorff E, Reiff K, Neugebauer G. Pharmacokinetics and bioavailability of carvedilol, avasodilating beta-blocker. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33(5):511-3

56. Frishman WH. Carvedilol. *N Engl J Med*.1998;339(24):1759–65.
57. Morgan T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of carvedilol. *Clin Pharmacokinet* 1994;26(5):335–46.
58. McPhillips JJ, Schwemer GT, Scott DI. Effects of carvedilol on blood pressure in patients with mild to moderate hypertension. A dose response study. *Drugs* 1988;36(Suppl 6):82-91.
59. Weber MA, Bakris GL, Tarka EA. Efficacy of a once-daily formulation of carvedilol for the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(12):840–9.
60. Smekens P, Biemans M, Mattelaer P. Carvedilol in the management of hypertension in general practice. A prospective post-marketing surveillance study in Belgium. *Acta Ther* 1993;19(2):213-21.
61. Hauf-Zachariou U, Widmann L, Zülsdorf B. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45(2):95-100.
62. Östergren J, Storstein L, Karlberg BE, Tiblin G. Quality of life in hypertensive patients treated either with carvedilol or enalapril. *Blood Pressure* 1996;5(1):41-9.
63. Bertolotti G, Angelino E, Zotti E, DeCesaris R. A multicenter, double-blind, randomized parallel study of quality of life and blood pressure control in hypertensive patients treated with carvedilol or atenolol or enalapril. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 1995;4:216-24.
64. Giugliano D, Marfella R, Acampora R. Effects of perindopril and carvedilol on endothelium-dependent vascular functions in patients with diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 1998;21(4):631-6.
65. Giugliano D, Acampora R, Marfella R. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126(12):955–9.
66. Krönig B, Widmann L, Staiger C. Blood-pressure-lowering effect of carvedilol versus nitrendipine in geriatric hypertensives. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38(Suppl 2):167-70.
67. James OFW, Wooding S, Snoeck E. A study to determine the pharmacokinetics and bioavailability of Nebivolol in a group of young versus elderly subjects. Janssen Research Foundation, Clinical Research Report, NEB-GBR-9, August 1994;85-92.
68. Nebivolol: toxicology, pharmacodynamics and pharmacokinetics. Preclinical Expert Report, December 1994. Vasoxen (neбиволol hidroklorür) ürün monografi;s76.
69. Gao YS, Nagao T, Bond RA, Janssens WJ, Vanhoutte PM. Nebivolol induces endothelium dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(6):964-9.

70. Greven J, Gabriels G. A novel β_1 adrenoreceptor antagonist with vasodilating properties on kidney function. *Arzneimittelforschung* 2000;50(11):973-9.
71. Van De Water A. Pharmacological and hemodynamic profile of Nebivolol, a chemically novel, potent, and selective β_1 adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharm.* 1988; 11(5):552-63.
72. Van Nueten L. Overview of therapeutic efficacy and safety of Nebivolol in the treatment of hypertension. JRF Clinical Research Report on R67555. December 1994.
73. Lacourciere Y, Arnott W. Placebo-controlled comparison of the effects of Nebivolol and low-dose hydrochlorothiazide as monotherapies and in combination on blood pressure and lipid profile in hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 1994;8(4):283-8.
74. Uhler O, Fejfusa M, Havranek K, Lefflerova K, Vojacek J. Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension. *Drug Invest* 1991;3(2):107-10.
75. Simon G, Johanson ML. Comparison of antihypertensive and β_1 adrenoreceptor antagonist effect of Nebivolol and atenolol in essential hypertension. *Clin. Exp. Hyperten.* 1993;15(3):501-9.
76. Lacourciere Y, Poirier L, Lefebvre J, Provencher P. Comparative effects of a new cardioselective β blocker Nebivolol and nifedipine sustained-release on 24 hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992;32(7):660-6.
77. Van Nueten L. Nebivolol versus enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1997;11(12):813-9.
78. McNeely W, Goa KL. Nebivolol in the management of essential hypertension: a review. *Drugs* 1999;57(4):633-51.
79. Casale PN, Devereux BB, Kliffeld P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985(6):572-80.
80. Corretero OA, Oparil S. Essential Hypertension Part I: Definition and Etiology. *Circulation* 2000;101(3):329-35.
81. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. 7th ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1998: 234-46.
82. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001; 85:342-50.
83. Hashimoto M, Kozaki K, Eto M, Akishita M, Ako J, Iijima K, Ouchi Y. Association of coronary risk factors and endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery. *Hypertens Res* 2000;23(3):233-8.
84. Struijker-Boudier HA. The right drug and the right dose. *J Hypertens* 2003;21(Suppl 2):S31-6.

85. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993;153:154-83.
86. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
87. Sever P, Beevers G, Bulpitt C, Lever A, Ramsay L, Reid J. Management guidelines in essential hypertension: report of the second working party of the British Hypertension Society. *BMJ* 1993;306:983-7.
88. Aronov WS. Beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and calcium antagonist in treatment of elderly patient with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2000;11:331-8
87. foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Beta blocker therapy in heart failure scientific review. *JAMA* 2002;287:883-9.
89. L. Lindholm, B. Carlberg, O. Samuelsson. Should B blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *The Lancet*;366(9496):1545-53.
90. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279(23):1903-7.
91. Nadia K. And Finlay A .Re-examining the efficacy of B-blockers for the treatment of hypertension:a meta-analysis. *CMAJ* June 2006;174(12):1737-42.
92. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
93. Opie L, Yusuf S. Beta-blocking agents. In: Opie LH, Gersh B. , editors. *Drugs for the Heart*. 6. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company;2005.pp.1–32.
94. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WB. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1998;108(1):7-13.
95. Gardin JM, Wagenknecht LE, Anton-Culver H. Relationship of cardiovascular risk factors to echocardiographic left ventricular mass in healthy young black and white adult men and women. The Cardia study. *Circulation* 1995;92(3):380-7.
96. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Schlusser Y, Alderman MH, Laragh JH. Echocardiographic left ventricular mass and electrolyte intake predict arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114(3):202-9.
97. Myers MG, Haynes RB, Rabkin SW. Canadian hypertension society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1999;11(12):1149-57.
98. Fagart R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Multiple standardized clinic blood pressures may predict left ventricular mass as well as ambulatory monitoring. *Am J Hypertens* 1995;8(5):533-40.

99. Gosse P, Ansoberlo P, Jullien V, Lemetayer P, Clementy J. Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy. *Blood Press Monit* 1997;2:70-4.
100. Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Lubaszewski W, Rajzer M, Curylo A. Circadian blood pressure changes and cardiac geometry in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10 (suppl 3):95-8.
101. Fox K, Ferrari R, Tendera M, Steg PG, Ford I; on behalf of the BEAUTIFUL Steering Committee. Rationale and design of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morBidity-mortality EvAIUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULAR dysfunction (BEAUTIFUL) study. *Am Heart J* 2006;152(5):860-6.
102. Gregory P, Andreas G, Konstantinos A, Eva A, Athina N, Dennis V. The impact of third generation beta blocker antihypertensive treatment on endothelial function and the prothrombin state. *Am J Hypertens* 2004;17(7):582-9.
103. G. Marazzi, M. Volterrani, G. Caminiti, R. Massaro, A. Carluccio. Effects of nebivolol versus carvedilol in hypertensive patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure Supplements* 2007;6(1):124-5.
104. Alexandros P. Patrianakos, Fragiskos I. Parthenakis, Hercules E. Comparative efficacy of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function and exercise capacity in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. A 12-month study. *Am Heart J* 2005;150(5):985-5.

EKLER

EK 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU
Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2006 / 157
	PROTOKOL ADI	Orta ve Hafif Hipertansif Hastalarda Nebivolol ve Karvedilol'ün Antihipertansif Etkinliği'nin Karşılaştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Okan ERDOĞAN
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	TÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	TÜTF Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	Araştırmacıların Kendileri
	FAZİ	Faz IV
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input checked="" type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslar arası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.02.2008	2	<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GONULLU OLUR FORMU ÖRNEĞİ			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 07 / 11	Tarih: 03.04.2008
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Okan ERDOĞAN'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan Dr. Bülent ERTEM'in tez çalışması ile ilgili olarak, Doç. Dr. Okan ERDOĞAN'ın üniversitemizden ayrılması sebebiyle tez yürütücüsünün Prof. Dr. Armağan ALTUN olarak değiştirilmesi şeklindeki protokol değişikliğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ							
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi					
ÜYELER							
Ünvanı / Adı / Soyadı / Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza	
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H		
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H		
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H		
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H		
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H		
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H		
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H		
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H		
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	Katılmadı	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H		
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H		

- * Araştırma ile İlişki,
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

EK 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Primer Hipertansiyonda beta bloker olan nebivolol ve karvedial antihipertansif etkisinin karşılaştırılmasıdır.

Bu araştırmanın amacı, beta blokerlerin antihipertansif etkinliğinin karşılaştırılmasıdır. Bu çalışmada size ilaç olarak nebivolol ve carvedilol verilecektir ve sonrasında TA holter cihazıyla TA kontrolleri yapılacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 2 ay olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı en az 20 'dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak verilen ilaç tedavisine tam olarak uymak ve kontrolleriniz için araştırmacılara istenen zamanda başvurmak sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada sizin için ilk kez diyetle başladığında arteriyel tansiyonunuzda normalden aşağı seviyelere düşme gibi riskler ve rahatsızlıklar söz konusu olabilir; ancak sizin için beklenen yararlar ilaç tedavisi ile hipertansiyonun ileri dönemde HT'nin komplikasyonlarından (inme, kalp krizi, böbrek yetmezliği vs.) korunmuş olmak'dır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 5054787464 no.lu telefondan Dr.Bülent Ertem'e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmemeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu çalışmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tarih ve İmza:

Tel-Faks

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:Bülent Ertem

Görevi:Araştırma görevlisi Doktor

Adresi:T.Ü.hastanesi kardiyoloji anabilim dalı

Tel.-Faks:02842357641-2150

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: