

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

DÜŞÜK RİSKLİ HİPERTANSİF HASTALARDA BETA BLOKER  
KULLANIMININ EFOR TESTİ KAN BASINCI CEVABINA ETKİSİ

Dr. Hande ÖZDUMAN

Kardiyoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2011



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

DÜŞÜK RİSKLİ HİPERTANSİF HASTALARDA BETA BLOKER  
KULLANIMININ EFOR TESTİ KAN BASINCI CEVABINA ETKİSİ

Dr. Hande ÖZDUMAN

Kardiyoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Doç.Dr. Alparslan BİRDANE

ESKİŞEHİR  
2011

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Hande ÖZDUMAN'a ait "Düşük riskli hipertansif hastalarda beta bloker kullanımının efor testi kan basıncı cevabına etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof.Dr. Ahmet ÜNALIR  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Doç Dr. Alparslan BİRDANE  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Yrd.Doç.Dr. Hüseyin Uğur YAZICI  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ..... Tarih ve  
..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Necmi ATA  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Tezimin her basamağında bilgi ve tecrubesinden faydalanmamı sağlayan, desteğini ve yardımını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç.Dr. Alparslan BİRDANE'ye, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof.Dr. Necmi ATA, Prof.Dr. Ahmet ÜNALIR, Prof.Dr. Bülent GÖRENEK, Prof.Dr. Yüksel ÇAVUŐOĐLU, Yrd.Doç.Dr. Hüseyin Uğur YAZICI ve Yrd.Doç.Dr. Taner ULUS'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Özduman, H. Düşük riskli hipertansif hastalarda beta bloker kullanımının efor testi kan basıncı cevabına etkisinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011.**

Hipertansiyon, dünya nüfusunun önemli bir bölümünü etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Hipertansiyon tanısında en sık kullanılan yöntemler muayenehanede veya klinikte hemşire veya doktor tarafından ya da hasta veya yakını tarafından evde veya 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı (KB) ölçümüdür. Ancak eforla oluşan hipertansif cevap, ofiste KB ölçümü ve ambulatuvar KB ölçümüne kıyasla özellikle hedef organ hasarını göstermede daha değerli bulunmuştur. Ayrıca antihipertansif ilaçların yalnızca istirahatte değil, fiziksel aktivite sırasında da kan basıncını kontrol altına alması gerektiği gösterilmiştir. Eforla oluşan hipertansif cevabın değerlendirilmesinde, fiziksel ya da mental stresi ve yeniden toparlanmayı içeren kısa süreli, kolay uygulanabilir ve takip edilebilir bir test olan efor testi uygulanabilir. Beta blokerlerin egzersiz sırasında kan basıncı cevabı üzerine olumlu etkileri konusunda yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Fakat beta bloker ajanların kendi aralarında bu faydalı etki açısından fark olup olmadığı konusu ise yeterince irdelenmemiştir. Bizim çalışmamızda her ikisi de beta-1 selektif beta bloker olan metoprolol ile ek olarak nitrit oksit (NO) salınımı özelliği ile vazodilatör etkiye sahip olan nebivololün düşük riskli hipertansif hastalarda efor testi sırasında sistolik ve diastolik kan basıncı ve kalp hızı üzerine etkileri karşılaştırıldı. Düşük riskli hipertansif 50 hasta (38 kadın ve 12 erkek) çalışmaya alındı. Ortalama yaş  $54.2 \pm 9.5$  idi. Metoprolol ya da nebivolol tedavisi altında olan bu hastalara treadmill egzersiz testi uygulandı. Egzersize hemodinamik cevap, sistolik ve diastolik kan basıncı ve kalp hızındaki değişikliklerle değerlendirildi. Metoprolol ve nebivololün hem istirahat hem de egzersiz sırasında iyi kan basıncı kontrolü sağladığı ve egzersiz sırasında kan basıncı ve kalp hızı üzerine benzer etkileri olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: beta bloker, efor testi, hipertansiyon, metoprolol, nebivolol.

## ABSTRACT

**Özduman, H. Evaluation of effects of beta bloker treatment on blood pressure response to exercise stress testing in hypertensive patients with low risk. Eskişehir Osmangazi Universty Faculty of Medicine, Speciality Thesis in Department of Cardiology,Eskişehir,2011.** Hypertension is an important health problem which affects a significant portion of the world population. Most frequent methods on hypertension diagnosis are blood pressure measurement at doctor's office or clinic or at home by the patient or by relatives or 24 hours ambulatory blood pressure measurement. However; hypertensive response that occurs by exercise have been indicated to be more valuable than blood pressure measurement at office or 24 hours ambulatory blood pressure measurement at displaying target organ damages. Additionally, it has been indicated that antihypertensive treatment is required for blood pressure control not only on rest but also on exercise. Exercise stress testing can be performed in evaluation of hypertensive response that occurs by exercise because it is short-term, easy applicable and can be trace and includes physical or mental stress and recovery stage. There are many studies about positive effects of beta blockers on blood pressure response. However, whether there is difference in beta blocker agents among themselves about this beneficial effects has not been investigated sufficiently. In our study, affects of metoprolol which is B1 selective and nebivolol is B1 selective which also has vasodilator affects, for low risk hypertension patients during exercise test, maksimal sytolic, diastolic blood pressure and blood velocity are compared. Fifty hypertensive patients (38 female and 12 male) with low risk included in the study. Mean age was  $54.2\pm 9.5$ . These patients under antihypertensive therapy with metoprolol or nebivolol were studied during treadmill exercise testing. The hemodynamic responses to exercise were evaluated by changes in systolic and diastolic blood pressure and heart rate. It is concluded that metoprolol and nebivolol provide blood pressure control both at rest and exercise succesfully and show similar effects on blood pressure and heart rate during exercise. Key Words: beta blocker, exercise stress testing, hypertension, metoprolol, nebivolol

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipertansiyonun Tanımı	3
2.2. Hipertansiyonun Sınıflandırması	3
2.3. Hipertansiyonun Epidemiyolojisi	7
2.4. Hipertansiyonun Etiyolojisi	10
2.5. Hipertansiyon Hemodinamikleri	18
2.6. Hipertansiyonda Yapısal Kardiyovasküler Değişiklikler	19
2.7. Hipertansiyon Tanısı	19
2.7.1. Muayenehanede Kan Basıncı Ölçümü	20
2.7.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü	21
2.7.3. Evde Kan Basıncı Ölçümü	23
2.7.4. Egzersiz ve Laboratuarda Stres Sırasında Kan Basıncı Ölçümü	24
2.8. Hipertansiyonun Tedavisi	30
2.8.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	31
2.8.2. Farmakolojik Tedavi	31
3. BİREYLER VE YÖNTEM	40
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	



## SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Geç doluş velositesi
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADK	Arka duvar kalınlığı
Ang II	Anjiotensin II
ark	Arkadaşları
DKB	Diyastolik kan basıncı
E	Erken doluş velositesi
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
ESH/ESC	European Society of Hypertension/European Society of Cardiology
ET	Endotelin
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
İSA	İntrensek semptomimetik aktivite
İSK	İnterventriküler septum kalınlığı
JNC	Joint National Committee
KB	Kan basıncı
KH	Kalp hızı
KKH	Koroner kalp hastalığı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MET	Metabolik eşdeğer
MI	Miyokard infarktüsü
NO	Nitrik oksit
SD	Standart sapma
SKB	Sistolik kan basıncı
SV	Sol ventrikül
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
SVDSÇ	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVKİ	Sol ventrikül kitle indeksi
RAAS	Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

**TABLULAR**

	Sayfa
1.1. ESH/ESC hipertansiyon kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması	4
1.2. ESH/ESC hipertansiyon kılavuzuna göre prognoz tayini için risk derecelendirmesi	5
2.1. Sık kullanılan beta-blokerlerin farmakolojik sınıflaması	35
3.1. Hastaların temel klinik ve laboratuvar verileri	43
3.2. Hastalara ait ekokardiyografik özellikler	44
3.3. Hastalara ait efor testi sonuçları	45
3.4. Hastaların egzersiz stres testinde hedef kalp hızına ulaşma ve abartılı kan basıncı cevabı sonuçları	46

## 1. GİRİŞ

Hipertansiyon, dünya nüfusunun önemli bir bölümünü etkileyen ve koroner kalp hastalığı (KKH), kalp yetersizliği, inme, periferik arter hastalığı ve böbrek yetersizliği açısından risk faktörü olduğu kanıtlanmış önemli bir sağlık sorunudur (1-4).

Hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncının kontrol altına alınma oranları tüm dünyada henüz istenilen düzeyin çok altındadır. Bu oran gelişmiş ülkelerde %25'in, gelişmekte olan ülkelere ise %10'un altındadır (5).

Arteryel tansiyonda 115/75 mmHg sınırından itibaren sistolik kan basıncında (SKB) her 20 mmHg'lik ve diyastolik kan basıncında (DKB) her 10 mmHg'lik artış hem koroner kap hastalıkları hem de inmeden kaynaklanan ölüm oranını iki katına çıkarmaktadır (6,7).

Hipertansiyon tanısında kullanılan en sık yöntemler muayenehanede veya klinikte hemşire veya doktor tarafından ya da hasta veya yakını tarafından evde veya 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı (KB) ölçümüdür (8). Ancak eforla oluşan hipertansif cevap, ofiste KB ölçümü ve ambulatuvar KB ölçümüne kıyasla özellikle hedef organ hasarını göstermede daha değerli bulunmuştur (9). Ayrıca antihipertansif ilaçların yalnızca istirahatte değil, fiziksel aktivite sırasında da kan basıncını kontrol altına alması gerektiği gösterilmiştir (10). Eforla oluşan hipertansif cevabın değerlendirilmesinde, fiziksel ya da mental stresi ve yeniden toparlanmayı içeren kısa süreli, kolay uygulanabilir ve takip edilebilir bir test olan efor testi uygulanabilir.

Hipertansif hastalarda tedavinin birincil hedefi, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye ilişkin uzun dönemdeki toplam riskte maksimum azalmayı sağlamaktır. Bunun için yüksek kan basıncının kontrol altına alınmasının yanı sıra geri dönüşlü risk faktörlerinin düzeltilmesi ve ilişkili klinik durumların tedavisi gereklidir (8).

Arteryel hipertansiyon saptanan tüm bireylere yaşam tarzı değişiklikleri önerilmeli, farmakolojik tedaviye başlama kararı ise toplam kardiyovasküler risk düzeyine göre verilmelidir (8).

Beta blokerler, uzun süre boyunca hipertansiyon tedavisinde diüretikler ile birlikte en sık kullanılan ilaçlar olmuştur. Joint of National Comitte (JNC 7)

tarafından 2003'te ve European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) tarafından 2007'te yayınlanan hipertansiyon ile ilgili kılavuzlarda birinci basamak tedavi seçeneklerinden biri olarak önerilmektedir (7,8,11).

Beta blokerlerin egzersiz sırasında kan basıncı cevabı üzerine olumlu etkileri konusunda yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Fakat beta bloker ajanların kendi aralarında bu faydalı etki açısından fark olup olmadığı konusu ise yeterince irdelenmemiştir. Bizim çalışmamızda her ikisi de beta-1 selektif beta bloker olan metoprolol ile ek olarak nitrit oksit (NO) salınımı özelliği ile vazodilatör etkiye sahip olan nebivololün (12) düşük riskli hipertansif hastalarda efor testi sırasında sistolik ve diastolik kan basıncı ve kalp hızı üzerine etkileri karşılaştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hipertansiyonun Tanımı

Hipertansiyon, normal olarak kabul edilen aralığın üst sınırını aşan ve devamlılık gösteren kan basıncı yüksekliğidir. Kardiyovasküler olaylara bağlı hastalık ve ölüme yol açan sebeplerin başında gelmesi ve dünyadaki erişkin nüfusun önemli bir kısmını etkilemesi nedeniyle yıllardır önlenmesi, erken tanınması, tedavisi ve komplikasyonları konusunda uzun araştırmalar yapılmış ve kılavuzlar hazırlanmış bir hastalıktır.

Daha önceki yıllarda diyastolik kan basıncının, kardiyovasküler morbidite ve morbiditenin öngördürücüsü olarak sistolik kan basıncına göre daha değerli olduğu görüşü hakimken son yıllarda yapılan çalışmalar kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (13,14).

### 2.2. Hipertansiyonun Sınıflandırması

Hipertansiyonla ilgili 2003 yılında yayınlanan JNC 7, daha önceki kılavuzlarda normal ve yüksek normal olarak değerlendirilen kan basıncı kategorilerini “prehipertansiyon” terimiyle tek bir kategoride toplamıştır (7). Bunun nedeni Framingham Kalp Çalışması’ndan elde edilen verilerin 130-139/85-89 mmHg aralığındaki KB değerlerinin kardiyovasküler hastalıklara bağlı riskte 120/80 mmHg’nin altındaki KB düzeylerine kıyasla iki kat artış oluşturduğunu gösterilmiş olmasıdır (6). Ancak prehipertansiyon olarak nitelendirilen hasta grubunun, herhangi bir girişim gerektirmeyecek hastalardan ilaç tedavisi gereken çok yüksek veya yüksek risk profili olan hastalara kadar geniş bir hasta grubunu içermesi nedeniyle 2007’ de yayınlanan ESH/ESC Hipertansiyon kılavuzunda bu terminoloji kullanılmamıştır (8).

ESH/ESC hipertansiyon kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması Tablo-1.1’de verilmiştir.

Tablo 1.1. ESH/ESC hipertansiyon kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması

<b>Kan Basıncı Sınıfı</b>	<b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b>	<b>ve</b>	<b>Diyastolik Kan Basıncı(mmHg)</b>
Optimal	< 120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
1. Derece hipertansiyon (hafif)	140-159	ve/veya	90-99
2. Derece hipertansiyon (orta)	160-179	ve/veya	100-109
3. Derece hipertansiyon (ileri)	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İzole sistolik hipertansiyon	≥ 140	ve	< 90

Bu sınıflandırma aşağıdaki koşullar göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir:

1. Eğer hastanın sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri farklı kategorilere denk geliyorsa toplam kardiyovasküler riskin ölçülmesinde, ilaç tedavisiyle ilgili verilecek kararda ve tedavinin etkililiğinin belirlenmesinde daha yüksek olan kategori geçerli sayılmalıdır.
2. İzole sistolik hipertansiyon, sistolik-diyastolik hipertansiyon için endike olan aynı sistolik kan basıncı değerlerine göre derecelendirilmelidir (1., 2. ve 3. derece).
3. Hipertansiyon eşiği (ve ilaç tedavisi gereksinimi), toplam kardiyovasküler risk profili ve düzeyi göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Örneğin, bir kan basıncı değeri, yüksek riskli durumlarda, kabul edilemez derecede yüksek ve tedavisi gerekli olarak değerlendirilirken, düşük riskli hastalarda kabul edilebilir derecede olabilir(15-20).

Global risk sınıflandırmasına ait derecelendirme Tablo 1.2 de verilmiştir. Tabloda “düşük”, “orta derece”, “yüksek” ve “çok yüksek” terimleri Framingham ölçütlerine göre sırasıyla <%15, %15-20, %20-30 ve >%30 on yıllık mutlak

kardiyovasküler riski işaret etmektedir. “Ek” terimi, bütün kategorilerde, görece riskin ortalama riskten daha yüksek olduğunu vurgulamak için kullanılmıştır.

Tablo 1.2. ESH/ESC hipertansiyon kılavuzuna göre prognoz tayini için risk derecelendirmesi

<b>Kan Basıncı (mmHg)</b>					
<b>Diğer risk faktörleri ve hastalık</b>	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	1. derece HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	2. derece HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	3. derece HT SKB $\geq$ 180 veya DKB $\geq$ 110
Başka risk faktörü yok	Ortalama risk	Ortalama risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk
1-2 risk faktörü	Düşük ek risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Orta derecede ek risk	Çok yüksek ek risk
3 veya daha fazla risk faktörü, diabet ya da hedef organ hasarı	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk
Eşlik eden klinik durum	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk

Bu derecelendirme için en sık kullanılan kardiyovasküler risk faktörleri şunlardır:

1. Nabız basıncı düzeyleri (ileri yaşta kişilerde)
2. Erkeklerde > 55 yaş, kadınlarda >65 yaş
3. Sigara içilmesi
4. Dislipidemi (Total kolesterol >5,0 mmol/L, >190 mg/dl ya da düşük dansiteli lipoprotein >3 mmol/L, >115 mg/dl ya da yüksek dansiteli lipoprotein erkekte <1.0 mmol/L, <40 mg/dl, kadında <1.2 mmol/L, <46 mg/dl ya da trigliserid >1,7 mmol/L, >150 mg/dl)
5. Açlık plazma glukozu 5.6-6.9 mmol/L (102-125 mg/dl)

6. Erken kardiyovasküler hastalığa ait aile öyküsü (erkeklerde <55 yaşta, kadınlarda <65 yaşta)
7. Abdominal obezite (karın çevresi erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm)

Subklinik organ hasarı göstergelerinin vasküler hastalık sürekliliğinde ara evre olması ve genel kardiyovasküler riskin belirlenmesindeki rolü nedeniyle organ tutulumu bulguları dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Kan basıncı düzeyi yüksek olan ve olmayan bireylerde kardiyovasküler riski belirlemede subklinik organ hasarının yaşamsal rolüne ilişkin günümüzde çok sayıda kanıt mevcuttur (8).

Subklinik organ hasarı göstergeleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Sol ventrikül hipertrofisi (elektrokardiyografide Skolow-Lyon  $>38$  mm; Cornell  $2440$  mmxms; ekokardiyografi: sol ventrikül kitle indeksi erkeklerde  $\geq 125$  g/m<sup>2</sup>, kadınlarda  $\geq 110$  g/m<sup>2</sup>);
2. Ultrasonda arter duvarı kalınlaşmasına ait bulgular (karotis intima-media kalınlığı  $\geq 0,9$ mm) ya da aterosklerotik plak;
3. Karotis-femoral dalga hızı  $>12$  m/sn,
4. Ayak bileği/brakiyal kan basıncı indeksi  $<0,9$ ;
5. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı  $<60$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> veya kreatinin klerensi  $<60$  ml/dak ;
6. Serum kreatininde hafif artış (erkeklerde  $115-133$   $\mu\text{mol/L}$  ya da  $1.3-1.5$  mg/dl, kadınlarda  $107-124$   $\mu\text{mol/L}$  ya da  $1.2-1.4$  mg/dl)
7. Mikroalbüminüri ( $30-300$  mg/24s; albümin/kreatinin oranı erkeklerde  $\geq 22$  mg/g ya da  $\geq 2,5$  mg/mmol; kadınlarda  $\geq 31$  mg/g ya da  $\geq 35$ mg/mmol ).

Diabetes mellitus kriteri tekrarlanan ölçümlerde açlık plazma glukozu  $>7.0$  mmol/L ( $>126$  mg/dl) veya tokluk plazma glukozu  $>11.0$  mmol/L ( $198$  mg/dl) olarak belirtilmiştir.

Hipertansiyona eşlik eden klinik durumlar ise şunlardır:

1. Serebrovasküler hastalık: İskemik inme; serebral kanama; geçici iskemik atak
2. Kalp hastalığı: Miyokard infarktüsü (Mİ); angina; koroner revaskülarizasyon; konjestif kalp yetersizliği



3. Böbrek hastalığı: Diyabetik nefropati; böbrek işlevlerinde bozulma (serum kreatinini erkeklerde  $>133$  mmol/L ya da  $>1.5$ mg/dl; kadınlarda  $>124$  mmol/L ya da  $>1.4$ mg/dl); proteinüri ( $>300$  mg/24s)
4. Periferik damar hastalığı
5. İlerlemiş retinopati: Kanama ya da eksüdasyon; papilla ödemi

### 2.3.Hipertansiyonun Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre hipertansiyon dünyadaki her sekiz ölümden birinin sorumlusu olup en öldürücü üçüncü hastalıktır (21)

Nüfusun ortalama yaşı arttıkça ve beklenen yaşam süresi uzadıkça hipertansiyon sıklığının da artış göstermesi beklenmektedir. Framingham Kalp Çalışması'ndan elde edilen sonuçlar, 55 yaşında normotansif olan kişilerde 85 yaşına kadar hipertansiyon gelişme riskinin %90'ın üzerinde olduğunu göstermiştir (22).

Hipertansiyon prevevalansı karşılaştırılırken, bunun hipertansiyon tanımına, incelenen popülasyonun özelliklerine, her vizitte alınan kan basıncı ölçüm sayısına ve ziyaret sıklığına bağlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Hipertansiyon, 2000 yılı verilerine göre dünyadaki erişkin nüfusun %26,4'ünü (erkeklerde %26,6, kadınlarda %26,1) etkilemektedir ve 2025 yılında bu rakamın %29,2'a (erkeklerde %29,0, kadınlarda %29,5) ulaşacağı öngörülmektedir (23).

Dünya çapında yapılan geniş çaplı araştırmalardan elde edilen verilere göre yaşa özgü ortalama SKB değeri kadınlarda 114 ile 164 mmHg, erkeklerde 117 ile 153 mmHg arasındadır. Kadınlardaki SKB düzeyi özellikle 30-44 yaş grubunda erkeklerdekinden daha düşüktür. Ancak ilerleyen yaşlarda ani artış gösterir ve bu yüzden 60 yaşındaki kadınlarda SKB düzeyleri erkeklere göre daha yüksektir (24).

Yaşla kan basıncı artışının derecesi ve hipertansiyonun gelişmesi, dünya genelinde ve zaman içinde popülasyonlar arasında ve aynı popülasyon içinde büyük ölçüde varyasyonlar göstermektedir

Hipertansiyon prevelansının bölgelere göre değişkenliği göz önüne alındığında prevelansın en yüksek olduğu bölgelerdeki oran prevelansın en düşük olduğu bölgelerin yaklaşık iki katıdır. Hipertansiyon gelişmekte olan ülkelerde (% 37,3), gelişmiş ülkelere (%22,9) kıyasla daha sık görülmektedir ve gelişmekte olan

ükelerin nüfusu daha kalabalık olduğundan hipertansif bireylerin sayısı da daha fazla olmaktadır (23).

Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve 6 Avrupa ülkesinde yapılan bir çalışmada hipertansiyon prevalansı Avrupa ülkelerinde ortalama %44,2 iken Kuzey Amerika'da %27,6 bulunmuştur. Bu çalışmada, Kuzey Amerika'da ve Avrupa ülkelerinde cinsiyetler arasında hipertansiyon prevalansı açısından fark gözlenmezken yaşa bağlı hipertansiyon prevalansına bakıldığında 35-44 yaş arasında Kuzey Amerika'da %14 iken Avrupa ülkelerinde %27 bulunmuştur. Aynı çalışmada 65-74 yaş grubunda hipertansiyon prevalansı Kuzey Amerika'da %53 iken Avrupa ülkelerinde % 78 bulunmuştur. Ayrıca 35-64 yaş grubu göz önüne alındığında Avrupa ülkelerinde hipertansiyon tedavisinde başarı Kuzey Amerika'ya göre düşük bulunmuştur (25).

Avrupa Birliği üyesi olan İspanya'da yapılan çalışmada ise orta yaş grubunda yaklaşık 6 milyon kişinin hipertansiyonu olduğu, bunların 3,3 milyonunun hipertansiyonlu olduklarını bilmedikleri, hastalıklarını bilen her 10 hastadan 3'ünün tedavi almadığı ve tedavi alan her 10 hastadan 8'inde ise kan basıncı kontrolünün sağlanamadığı ortaya konmuştur (26).

Bir Asya ülkesi olan Tayvan'da yapılan Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT) Çalışması'nda ise 19-44 yaş arasında erkeklerde hipertansiyon prevalansı %6 iken kadınlarda %3 olup 44 yaş üstünde ise prevalans erkeklerde %27 kadınlarda %29 bulunmuştur. Ancak 65 yaş üstünde ise kadınlarda hipertansiyon prevalansı %47'lere çıkmaktadır (27).

Bir Afrika ülkesi olan Mısır'da yapılan çalışmada da hipertansiyon prevalansı yaş ile birlikte artmakta olup prevalans 65-74 yaş arasında %59,4'dür. Bu ülkede 25 yaşın üzerinde hipertansiyon prevalansı %26,3 olarak tahmin edilirken kadınlarda erkeklere göre prevalans hafifçe daha yüksek görülmektedir (28).

Ülkemizde hipertansiyon prevalansı ile ilgili ilk yapılan çalışma Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışması'dır. Bu çalışmada arter basıncı 140/90 mmHg veya daha yüksek olan erişkinlerin oranı kentsel kesimde %31,7, kırsal kesimde %36,4 ve Türkiye genelinde ise %33,7 bulunmuştur. Yaş ilerledikçe prevalans artmaktadır ve her yaş grubunda kadınlardaki hipertansiyon prevalansı erkelere göre daha yüksek seyretmektedir. Bunda

kadınlardaki beden kitle indeksinin erkeklere göre daha yüksek olmasının rolü olabileceği düşünülmektedir. Bölgelere göre hipertansiyon prevalansına bakıldığında en yüksek oran %41.4 olarak Karadeniz Bölgesi'nde, en düşük oran ise %28.3 olarak Akdeniz Bölgesi'nde saptanmıştır (29).

TEKHARF çalışması kapsamında, sekiz ayrı risk parametresini içeren çok değişkenli bir analizde, SKB'nın her iki cinsteki kardiyovasküler hastalık ve mortalitenin en güçlü bağımsız öngördürücüsü olduğu ve SKB'ndaki her 23 mmHg artışın kardiyovasküler hastalık ve mortalitede %50 oranında bir artışa yol açtığı saptanmıştır. Bu bulgular, Framingham Kalp Çalışması'nda saptanan SKB'ndaki her 10 mmHg'lık artışın, her iki cinsi de kapsamak üzere, fatal ve nonfatal koroner kalp hastalığı riskinde oluşturduğu %16 oranındaki artışla uyumludur(1). TEKHARF çalışmasında diyastolik kan basıncının anlamlı bir bağımsız rolü saptanmamıştır. Ancak sistolodiyastolik basınç farkının (nabız basıncı) SKB'ndan daha zayıf olsa da koroner kalp hastalıklarının önemli bir belirleyicisi olduğu belirlenmiştir (30).

2002 yılında ülkemizde yapılan Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent) verileri de TEKHARF çalışması ile benzer sonuçlar gösterdi. Patent çalışmasına göre Türkiye'de hipertansiyon prevalansı %31.8 olarak saptanmıştır ve kadınlarda (%36.1) erkeklerden (%27.5) daha yüksektir. Türkiye'de hipertansiflerin önemli bir kısmı (%53), ekonomik olarak üretken çağ kabul edilen orta yaş grubundadır. Prevalans yaşla birlikte artış göstermekte ve altmış yaşından sonra %60-80'lere kadar yükselmektedir. Kırsal yerleşim bölgelerinde prevalans (%32.9) kentlere göre (%31.1) daha yüksek olmasına karşın aradaki fark anlamlı değildir.

Patent çalışması, ülkemizde hipertansiyonun farkında olma (%40.7) ve tedavi alma (%31.1) oranlarının oldukça düşük olduğunu göstermiştir. Toplumda daha önce hiç kan basıncı ölçülmemiş olan kişilerin oranı %32.2'dir. Bu oran 18-29 yaş grubunda %51.3'e kadar yükselmektedir. Hipertansiyon kontrol oranı ise tüm hipertansiflerde %8.1, antihipertansif tedavi alanlarda ise %20.7'dir. Bu oranların düşüklüğünde, farkındalığın az olması kadar, tedavinin yetersizliği de rol oynamaktadır. Tedavi yetersizliğinde önemli noktalardan birisi yaşam tarzı değişikliklerinin sağlık çalışanlarınca yeterince önerilmemesi ve hastalar tarafından yeterince uygulanmamasıdır. İlaç tedavisi alan hastalarda kontrol oranlarının

düşüklüğünde ise en önemli etkenlerin, hastaların büyük bir çoğunluğunda (%68.4) monoterapi uygulanması ve ilaç uyumunun yetersizliği olduğu düşünülmektedir.

Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların yaklaşık %6'sında kronik böbrek hastalığı olduğu, %27'sinde ise mikroalbuminüri olduğu saptanmıştır. Bilinen diyabeti ve böbrek hastalığı olanlar dışlandığında, yalnız hipertansiyonu olan kişilerin %9'unda (yaklaşık 1.4 milyon) mikroalbuminüri bulunmaktadır. Ayrıca vücut kitle indeksinin hipertansiflerde yüksek olduğu ve hipertansiyonla vücut kitle indeksi arasında lineer bir ilişki olduğu saptanmıştır. Hipertansif bireylerin %12'sinde açlık kan şekeri, %42.3'ünde total kolesterol, %32.7'sinde düşük dansiteli lipoprotein, %24.7'sinde trigliserid yüksekliği olduğu, %41.5'inde de yüksek dansiteli lipoprotein düşüklüğü olduğu saptanmıştır. Bu değerler, hipertansif hastaların önemli bir oranda diğer kardiyovasküler riskleri taşıdığını göstermesi bakımından önemlidir (31).

Ülkemizde yapılan bir diğer çalışma olan Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması'nda (METSAR) ise yetişkinlerde hipertansiyon prevalansı %41,7 iken hasta grubunda tedavi ile kan basıncı kontrolü oranının sadece %6 olduğu gözlenmiştir (32).

#### **2.4.Hipertansiyonun Etyolojisi**

Hipertansiyonun %90'dan fazlası idiyopatik iken (primer ya da esansiyel hipertansiyon),%5-10'u renal parankimal ve renovasküler hastalıklar, feokromasitoma, hipertiroidi, primer hiperaldosteronizm, cushing sendromu, aort koarktasyonu, nörolojik hastalıklar, akut stres, polisitemi, alkol, nikotin, ilaçlar gibi ikincil bir nedene bağlıdır (sekonder hipertansiyon).

Aşağıda esansiyel hipertansiyonu etkileyen faktörler belirtilmiştir:

**Genetik Faktörler:** Hipertansiyon gelişiminde etkili olan birçok gen olmasna rağmen hipertansiyon için aile içi geçiş Mendelyan veya multifaktöryel kalıtım biçimlerine tam olarak uymamaktadır (33). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda öz çocuklara karşı evlat edinilenlerde, çocuklara karşı ebeveynlerde ve monozigot ikizlere göre dizigot ikizlerde hipertansiyon prevalansı ve geçişi incelenmiştir. Bu araştırmalar hipertansiyonun genetik kalıtımının %20-55 arasında olduğunu ve kan basıncını etkileyen polijenik bir alt yapının varlığını göstermiştir (34). Farklı lokusların ve çevresel faktörlerin yanı sıra bunların çeşitli etkileşim paternlerinin

kalıtımı sonucu ortaya çıkan genetik ve çevresel heterojenlik kan basıncının düzenleyici yollarının işlev ve yapısında bireyler arasındaki anlamlı varyasyonlara katkıda bulunmaktadır. Örneğin anjiotensin dönüştürücü enzim geninin ortak bir allelinin sadece sigara içenlerde kan basıncını yükselttiği, sigara içmeyenlerde yükseltmediği gösterilmiştir (35).

**Diyet Faktörleri:** Esasen insan diyetinin tüm bileşenleri kan basıncını arttırabilir veya azaltabilir. Ancak yapılan geniş çaplı araştırmalar birçok besinin kan basıncı üzerine minimal etkisi olduğunu ya da uzun sürede etki göstermediğini, sınırlı sayıda besinin kan basıncını etkilediğini göstermiştir.

Yıllar boyunca yapılan epidemiyolojik, klinik ve deneysel araştırmalarda hipertansiyonda diyetdeki tuzun rolü ve diyetdeki tuz miktarında yapılan ufak bir artış kan basıncı yükselmesine katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır (36). Çoklu Risk Faktörü Girişim Çalışması'nda diyetle alınan tuzun, antihipertansif ilaçların eş zamanlı kullanılmasına bakılmaksızın, sistolik ve diyastolik kan basıncıyla bağımsız ve doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır (37). Çeşitli hipertansiyon kılavuzlarında uzmanların tuz alımıyla ilgili ortak görüşü diyetdeki tuz alımının 5-6 gramdan fazla olmaması yönündedir (8,38-39). Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından ülkemizde 2008 yılında yapılan Türk Toplumunda Tuz Tüketimi ve Kan Basıncı (SALTürk) Çalışması'nda günlük tuz alımı ortalaması kişi başı yaklaşık 18 gram olarak saptanmıştır (40) ve önerilen miktarın çok üzerindedir.

Yapılan çalışmalar diyetle alınan potasyum miktarındaki artışın normotansif kişilerde kan basıncını azalttığını göstermiştir. Azalmanın derecesi sistolik ve diastolik basınç için sırasıyla 3-5 ve 2-3 mmHg'dır (41,42). Bunun için alınması önerilen günlük potasyum miktarı 4,7 gramdır.

Diyete kalsiyum ve magnezyum ilavesinin kan basıncını düşürücü etkisi dakika düzeyinde olup yüksek kan basıncını önlemede etkinliği konusundaki kanıtlar yetersizdir (38).

Alkol alımının doza bağımlı olarak kan basıncını yükseltici etkisi bulunmaktadır. Alkol alımı günlük 35 gram altına düşürüldüğünde sistolik ve diastolik kan basıncında sırasıyla 3-4 mmHg ve 2 mmHg azalma sağlanabilir(43).

Kafein, lif, bitkisel protein, balık yağı ve karbonhidratların hipertansiyon korunması ve tedavisindeki rolleri ile ilgili diyet önerileri için henüz kanıtlar yetersizdir.

Çoklu diyet bileşenlerinin uygun değişikliklerinin aynı anda uygulanmasının kan basıncı azalmasına olan etkisi Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Çalışması ile gösterilmiştir. Bu çalışmada normotansif ya da 1.derece hipertansiyonu olan bireylere meyve ve sebzedden zengin ve değişmemiş yağ içeren ya da meyve ve sebzedden zengin ve doymuş ve toplam yağ asidi içeriği azaltılmış, daha fazla miktarda düşük yağlı süt ürünleri içeren bir kombinasyon diyeti verilmiştir. Sekiz haftanın sonunda kombinasyon diyeti sistolik ve diyastolik kan basıncını hipertansif hasta grubunda normotansiflerle karşılaştırıldığında çok daha belirgin bir etki ile azaltmıştır (44).

**Egzersiz:** Fiziksel aktivitenin sistolik ve diastolik kan basıncı azaltıcı etkisi sırasıyla 5 ve 3 mmHg olarak gözlenmiştir. Hipertansif hastalar normotansiflerden daha iyi cevap verirler. Önerilen, haftada en az 3-4 kez 30-60 dakika orta yoğunlukta egzersiz yapılmasıdır. Ağır egzersizler, ağırlık kaldırma ve vücut geliştirme gibi izometrik aktiviteler tavsiye edilmez (45,46). Egzersizin kan basıncı azaltıcı etkisinin altında yatan mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak sedanter yaşamdan fiziksel olarak aktif bir yaşam tarzına geçmek periferik dirençte ve kalp hızında bir miktar düşüş ve atım hacminde bir miktar artışa neden olur. Dolayısıyla kalp debisinde küçük bir değişiklik olur ya da kalp debisi değişmez. Ayrıca sempatik sinir sisteminde, renin-angiotensin sisteminde ve endotelin aktivitesinde meydana gelen azalma ve nitrik oksit düzeyindeki artışın yukarıdaki hemodinamik değişikliklere katkıda bulunduğu dair bulgular bulunmaktadır (47-49).

**Obezite:** Dünyadaki çoğu popülasyonda kan basıncı ile vücut ağırlığı arasında doğrudan korelasyon bulunmaktadır (50,51). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, obezite ile ilişkili hipertansiyon riskinin hem erkeklerde hem de kadınlarda özellikle genç yaş aralığında (<55 yaş) yüksek olduğunu vurgulayan bir çalışmadır (34). Diğer taraftan vücut ağırlığında ufak bir azalmanın bile başarılı bir biçimde sürdürülmesi gayet etkili bir antihipertansif önlemdir. Bu etki hipertansif ve normotansif kişilerde sadece terapötik değil

koruyucu değeri de taşımaktadır. Vücut ağırlığındaki her bir kilogram azalma başına sistolik kan basıncında düşüşün derecesi yaklaşık 1 mmHg düzeyindedir (52).

**Sigara İçme:** Epidemiyolojik çalışmalar içilen her sigaranın akut etkisiyle kan basıncında 15-20 dakikada sürekli bir artış meydana geldiğini göstermiş, kronik sigara içimi ile KB arasında ise anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (53). Muayenehane ölçümlerinde sigara içicilerinde KB değerleri sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında benzer ya da düşük saptanmıştır(54,55). Bunun nedeni ölçümlerin muhtemelen sigara içiminden önce ya da oldukça sonra yapılmasıdır. Ambulatuvar KB çalışmalarında ise KB'nın sigara içenlerde daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Ancak bu fark ciddi büyüklükte değildir, sistolik değerlerle sınırlıdır ve sadece yaşlı hastalarda görülür (56). Sigaranın KB üzerine etkisi yeterli büyüklükte olmasa da sağlık üzerine olan olumsuz etkilerinden dolayı sigarayı bırakmanın morbidite ve mortalite açısından önemi büyüktür.

**Psikolojik Stres:** Mental stres, anksiyete ya da depresyon gibi yoğun psikolojik faktörlerin hipertansiyonda nedensel bir rol oynayabileceklerine dair bulgular çok tartışmalıdır(57,58). Bu faktörler esasen koroner kalp hastalığının oluşmasına katkı sağlayabilirler ancak bunu olasılıkla kronik kan basıncı yükselmesini tetiklemesinin dışındaki mekanizmalarla gerçekleştirirler (34,59).

**Çevresel Faktörler:** Çevre gürültüsü ve hipertansiyon arasındaki ilişki ile ilgili araştırmalarda gürültüye maruz kalan kişilerde çevre gürültüsü yoğunluğunda her 5 desibel artış sonucunda kan basıncında yaklaşık 1.2 mmHg artış olduğu gözlenmiştir. Havaalanı gürültüsünün etkisi biraz daha fazla olmaktadır (60,61).

Hava kirliliğinin kronik hipertansiyonda rol oynadığını gösteren veri bulunmamaktadır.

Mevsimsel değişikliklerin KB üzerine etkisi geniş ölçekli hipertansiyon çalışmalarında tanımlanmıştır. Yazın ölçülen KB değerleri soğuk mevsimlerde ölçülenlere göre daha düşük olmaktadır ve bu etki gündüz saatlerindeki kan basıncı düzeylerine özgüdür (62-64).

**Otonom Anormallikler:** Hipertansiyonda sempatik aktivasyon ve parasempatik inaktivasyon gözlenir. Bu otonom değişikliklerin kökeni ile ilgili yıllar içinde birçok hipotez geliştirilmiştir ancak henüz tam olarak kanıtlanmış bir veri bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalar sempatik aktivasyonun kardiyak ve vasküler

değişikliklere yola açarak tedavi edilmemiş hipertansiyonda görülen mortalite ve morbidite artışına katkıda bulunduğunu göstermektedir. Yapılan retrospektif bir çalışmada hipertansif hastalarda plazma norepinefrin düzeyinin beden-kitle indeksi artışı ya da kan basıncı yüksekliği değişkenlerinden bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gelişimini öngördüğü gösterilmiştir (65). Sempatik aktivasyonun büyük arter duvarlarının sertleşmesine, arteryol duvarı hipertrofisi ve yeniden şekillenmesine katkıda bulunduğu görülmüştür (66). Hipertansif hastalarda sık görülen hematokrit yükselmesine bağlı kan viskozitesinde artış ve alfa adrenerjik uyarıya bağlı olarak plazmanın interstisyuma geçişi de hipertansiyonda görülen otonom disfonksiyonun diğer bir etkisidir (67). Ayrıca hipertansiyonda parasempatik uyarının azalması ve sempatik aktivasyonun artması sonucu nabız hızının artışı ve myokardial perfüzyonun azalmasıyla tetiklenen myokardiyal aritmi eşliğinin düşmesi de bu etkiler arasındadır (68).

**Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi:** Hem hipertansif ve hem de normotansiflerde kan hacmini ve kan basıncını düzenleyen en önemli mekanizmalardan biridir. Renin, böbrekte jukstaglomerüler hücrelerden salgınır ve karaciğerden plazmaya verilen anjiyotensinojenin anjiyotensin-I'e çevirilmesi reaksiyonunu katalize eder. Bu da anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin-II'ye yıkılır. RAAS'nin fizyolojik ve patolojik etkileri anjiyotensin-II (Ang II) üzerinden gerçekleşir. Ang II'nin AT1 ve AT2 olmak üzere 2 tip reseptörü vardır ve etkilerinin çoğu AT1 üzerinden olur. Ang II'nin AT1 reseptörüne bağlanmasıyla periferik damarlarda vazokonstriksiyon, aldosteron sentez ve salgınımı, renal tübüler sodyum gerialımı, SSS aktivitesi ve vasopressin salgınımı uyarılır, negatif geri besleme ile renin salgınımı inhibe olur. Ayrıca Ang II, güçlü bir büyüme faktörü ve mitojen olup hücre ve matriks çoğalmasını uyarır.

Kan basıncında yükselme olduğunda negatif geri besleme yoluyla jukstaglomerüler hücrelerden renin salgısı azalır. Bu nedenle esansiyel hipertansiyonu olanlarda bu inhibisyona bağlı olarak plazma renin düzeyinin düşük olması beklenir. Ancak hipertansiflerin sadece %30'unda renin düzeyi düşük olup %50'sinde normal, %20'sinde ise yüksektir (69). Hipertansif hastalarda plazma renin düzeylerinin uygunsuz bir şekilde normal veya yüksek olmasını açıklayacak başlıca 3 mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi, bazı nefronların iskemik



kalmasına bağlı olarak bu nefronlarda tonik renin salınımına neden olan nefron heterojenitesidir. İkinci mekanizma artmış sempatik etkidir. Üçüncü mekanizma ise değişen sodyum alım düzeylerine cevap olarak böbrek ve adrenallerde RAAS aktivitesinin geri besleme ile düzenlenmesinde bozulmadır (34).

RAAS aktivasyonunun hipertansiyona bağlı son organ hasarında katkısı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ang II ile uyarılan platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) ve basic fibroblast growth factor (bFGF) gibi büyüme faktörleri, hipertansiyonda görülen damar duvarının yeniden şekillenmesinde büyük ölçüde rol oynar (70). Ang II, AT1 reseptörü aracılığıyla nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazı uyarır, reaktif oksijen türlerinin yapımı ve dolayısıyla oksidatif stres artar. Oluşan inflamatuvar cevap hipertansif hastalarda ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişimine duyarlılığın artmasına yol açar (71).

Ang II, AT1 reseptörleri aracılığıyla kardiyomiyositlerin hipertrofisine yol açarak SVH'a katkıda bulunur (72). Ayrıca Ang II yapımının artmış olmasına bağlı olarak diyastolik kalsiyum yönetiminin bozulması, kalpte fibrozis, sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum pompasının bozulması nedeniyle diyastolik gevşemede bozulma ve aritmiler gelişir (73-76).

**Diğer Humoral-Endokrin Faktörler** Endotelin (ET), endotel tarafından üretilen çok üçlü endojen bir vazokonstriktördür. Kan akış gerilimi, trombin, anjiotensin II, vazopressin, katekolaminler ve hipoksi endotelin salınımını uyarır. Başlıca reseptörü ET-A'dır ve damar düz kas hücreleri ve kardiyomiyositler üzerinde bulunur. Bu hücrelerde ET-A reseptörünün uyarılması fosfolipaz-C' nin uyarılmasına, hücre içi kalsiyumda artmaya ve hücrede kasılmaya yol açar. ET-B reseptörü ise hem duvar düz kas hücresinde hem de endotel hücresi üzerinde bulunur. Endotel hücresi üzerindeki ET-B'nin uyarılması Nitrik oksit, prostoglandin I2 ve adrenomedullin gibi damar gevşetici maddelerin salınmasını sağlar. Damar düz kası üzerindeki ET-B reseptörleri ise vazokonstriksiyona neden olur. İnsanlarda ET'nin hipertansiyondaki rolünü en iyi gösteren bulgular ET antagonistlerinin kullanımı sonucunda elde edilmiştir. Hafif ya da orta derece hipertansif hastalarda ikili ET-A ve ET-B reseptörü antagonisti bosentan (500 ile 2000mg arasında) kan basıncını bir

anjiotensin reseptör blokeri olan enalapril (20mg) kadar etkili biçimde düşürmüştür (77).

Nitrik oksit, endotel hücreleri tarafından üretilen güçlü bir vazodilatördür. Kan akışı gerilimi, hipoksi gibi fiziksel uyarılar ya da bradikin ve muskarinik reseptörler gibi endotel reseptörlerinin uyarılması ile salınır. Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimiyle L-arjinin aminoasidinden oluşur ve oluşuktan sonra damar düz kas hücrelerine diffüze olup guanilat siklazı aktive eder ve damarlarda gevşeme sağlar. NOS'un üç tipi tanımlanmıştır: Sinir hücrelerinde bulunan nöronal NOS, uyarılabilir NOS (iNOS) ve endotelyal NOS (eNOS) (34). NO, kan basıncını organların perfüzyonunu, onlara zarar vermeden sınırla tutarak sağlayan dengeleyici bir maddedir. Ateroskleroza bağlı veya genetik olarak NO sentez veya salgılanmasındaki bir bozukluk, kişinin hipertansiyona olan yatkınlığını belirleyen önemli bir faktördür (78). Yapılan bir araştırmada eNOS'u olmayan transjenik farelerde periferik damar direncinin artması sonucu sistemik hipertansiyon geliştiği görülmüştür. Hipertansif hastaların hipertansiyonun orijininin bağımsız olarak NO salgılanmasını uyarıcı birçok faktöre karşı azalmış vazodilatör etki gösterdiği saptanmıştır. NO'ya bağlı vazodilatör etkide azalma, anormal vasküler yeniden şekillenmeye ve kalıcı hasara yol açabilir (69).

Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptid (BNP), atriyum veya ventrikül gerilmesine cevap olarak kalpten serbestlenen natriüretik peptidlerdir. Plazma düzeyleri bedenin pozisyonu ve tuz alımından da etkilenir. Endotel, düz kas hücreleri, kalp, adrenal bezler, akciğer, beyin, yağ dokusu ve böbreklerde bulunan özgül reseptörlerini uyararak etki gösterirler (79). ANP ve BNP, diüretik, natriüretik, vazodilatör ve antiproliferatif etkilere sahiptir (80). ANP, ayrıca damar içi hacmini azaltıcı ve aldosteron ve renin salgısı üzerine baskılayıcı bir etkiye sahiptir (81). Natriüretik peptidlerin hipertansiyon patojenezine katılıp katılmadığı halen tartışmalıdır. Deneysel olarak pro-ANP ya da ANP-A reseptör genlerinden yoksun farelerde hipertansiyon gelişmiştir. ANP ve BNP genlerini aşırı düzeyde bulunduran farelerde ise kan basıncı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (82-84). Ferrai ve arkadaşları hipertansif ebeveynlerin çocuklarında tuz yüklenmesine karşı ANP cevabının azalmış olduğunu bildirmiştir. Bu veri, ANP eksikliğinin

hipertansiyon gelişimi için predispozan bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (85).

Prostaglandinler, araşidonik asit metabolizmasının ürünleridir. Serbestlendikleri yerlere yakın alanlarda etki gösterirler çünkü lokal metabolizmaya hızla inaktif ürünlere yıkılırlar. Prostoglandinlerden tromboksan A2 ve prostoglandin F2 vazokonstriktör etkiye sahipken, prostoglandin I2 ve prostoglandin E2 vazodilatör özelliktedir. Vazodilatör prostoglandinler, Ang II gibi güçlü vazokonstriktörlerin etkilerini modüle etmektedir (86). Böbreklerdeki prostaglandinler, böbrek perfüzyonu ve glomerüler filtrasyon hızının düzenlenmesine aktif olarak katılırlar. Ayrıca sodyum, potasyum, klor homeostazının korunmasında ve renin salgılanmasının düzenlenmesinde de etkilidirler (87,88). Hipertansif hastalarda vazodilatör prostaglandinlerde azalma ve tromboksan A2'de artış olduğu gösterilmiştir (89,90).

Kallikrein-kinin sistemi öncül protein olan kininojenden kininleri oluşturan proteazları içerir. Kininler özgül reseptörlerini (kinin B1, B2, B3 reseptörleri) uyararak etki gösterirler. Dipeptidaz kininaz II (anjiotensin dönüştürücü enzim) kardiyovasküler ve renal sistemde en önemli metabolizma enzimlerinden biridir. Kininlerin hipertansiyonda rol oynayabileceklerine ait ilk kuşku 1934'te hipertansif hastalarda idrarda kallikrein atılımının azaldığının yayınlanması ile gündeme gelmiştir (91). Zamanla hipertansiyonda kininlerin rolünü gösteren kanıtlar artmıştır. Kinin B2 reseptöründen yoksun farelerde kan basıncında anlamlı yükselme, böbrek kan akımında azalma ve sodyumu yüksek diyet verildiğinde böbrek damar direncinde artma saptanmıştır (92). Yapılan bir aile çalışmasında idrar kallikrein miktarı fazla olan bireylerin genotipinde bir veya iki ebeveyinin hipertansif olma olasılığının daha düşük olduğu ve idrar kallikrein düzeyinin esansiyel hipertansiyonun genetik bileşeni için güçlü bir marker olduğu bulunmuştur (93,94).

Androjenler ve dişi cinsiyet hormonlarının (östrojenler ve progesteronun) kan basıncı düzenlenmesi üzerinde etkili oldukları pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Bu hormonların farklı etkileri kan basıncında cinsiyete bağlı farklılıklara yol açmaktadır. Yaşa göre eşlenmiş menapoz öncesi kadınlara göre erkeklerin kan basıncı daha yüksektir ve renal ve kardiyovasküler hastalık riskleri daha fazladır (34).

Arjinin-vazopressin, damarlardaki V1 reseptörlerinin aktivasyonu ile etki eden güçlü bir vazokonstriktör peptiddir. Ayrıca böbrekte V2 reseptörü aracılığıyla sıvı dengesi belirlemede rol alır. Postür değişikliği, dehidratasyon, kanama, adrenal yetmezlik, kalp yetmezliği gibi durumlar salınımını uyarır (95). İnsanlarda vazopressinin hipertansiyon patogeneğinde rol aldığını gösteren kanıtlar zayıftır. Normotansif deneklere ve düzenli sodyum diyeti yapan hipertansif hastalara verilen seçici V1 antagonisti kan basıncını düşürmez (96,97). Ancak ileri evre hipertansiyonu olan hastalara verilen vazopressin reseptör blokerinin kan basıncında orta derecede azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (98,99).

## 2.5. Hipertansiyon Hemodinamikleri

Arteriyel sistemde kan basıncı, kanın kalpten arterlere pompalanması ve vasküler sistem boyunca kan akımına karşı direnç sonucunda oluşur. Dolayısıyla kan basıncı kardiyak debi ve toplam periferik dirence bağlıdır. Kardiyak debi ise vuruş hacmi ve kalp atış hızına bağlıdır.

Her kardiyak siklüste en yüksek kan basıncı yani sistolik basınç sol ventriküler kasılmanın en tepe noktasında aort kapakları açıldığında oluşur. Basınç dalgası kanı, arterioller düzeyinde belirgin bir basınç düşüşü ile arteriyel ağdan kapiller yatağa doğru dağıtır.

Dinlenme halinde kan basıncı respirasyon ve refleks mekanizmalarından dolayı hafif bir dalgalanma paterni gösterir fakat genel olarak dengelidir. Vücut pozisyonu, fiziksel aktivite, solunum, mental stres, uykudan uyanıklığa geçiş, nikotin veya ilaçların etkileri ile kan basıncında ani ve büyük değişiklikler gelişebilir. Fiziksel veya mental heyecanın sonunda kan basıncı hızla normal düzeyine döner.

Yapılan çalışmalar özellikle SKB'nin yaşla birlikte yükseldiğini göstermiştir. DKB de yaşla birlikte yükselir fakat bu yükseliş tepe noktasına 60 yaşında ulaşır ve sonra sabit hale gelir veya yavaşça düşer.

Hipertansiyon genç yaşta ve erken dönemde genelde yüksek kardiyak debi ve normal total periferik direnç paternine sahipken, yerleşik hipertansiyonda normalden düşüğe kadar değişen kalp debisi ve yüksek total periferik direnç paternine sahiptir. Hipertansiyonda kalbin pompalama işlevinin erken dönemde bozukluğunun belirtileri çoğunlukla vuruş hızında ve özellikle egzersiz sırasında kolaylıkla görülür. İlaç tedavisi ile kardiyak debi, total periferik direnç veya her ikisinde birden düşüş

sağlayarak antihipertansif etki elde edilebilir. İdeal bir antihipertansif ajan total periferik direnci azaltarak kan basıncını normal düzeylere indirebilmeli, hem dinlenme durumunda hem de egzersiz sırasında kalbin pompalama işlevini düzeltebilmelidir (34).

## **2.6. Hipertansiyonda Yapısal Kardiyovasküler Değişiklikler**

Hipertansiyonda kronik arteriyel basınç artışı ve genetik faktörlerin etkisiyle duvar kalınlığı ve sol ventrikül kitlesi artar, konsantrik sol ventrikül hipertrofisi gelişir. SVH'ye katkıda bulunan genlerin çoğu RAAS'ı, natriüretik peptid ailesini veya adrenoseptör sinyal zincirini hedef alır. Sol ventrikül kitlesinin artışı, koroner akım rezervinin azalmasına neden olur. Bunun sonucu olarak myokardial lifler kısalıp kalınlaşır ve bağ dokusunda interstisyel proliferasyon gelişir. Zamanla diyastol sonu hacmi ve sistolik duvar gerilimi artar ve SVH egzantrik hale gelir. Bu tabloya koroner akım rezervinin daha da azalmasına yol açan makro- ve mikroanjiopati de eşlik eder. SVH'nin inme, akut koroner sendromlar, kalp yetmezliği ve ani ölüm riskinde artışla ilişkisi birçok çalışma ile ortaya konmuştur (100).

Hipertansiyon hastalarında koroner mikroanjiopati gözlenir. Koroner damar direnci ve koroner perfüzyon basıncı artar, koroner rezerv azalır. Bu durum hipertansif hastalardaki koroner iskemiye eğilimin nedenlerinden biri olabilir. Ayrıca azalan subendokardiyal kan akımı diyastolik fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir ve kalp yetmezliği riskini arttırabilir.

## **2.7. Hipertansiyon Tanısı**

Hipertansiyon tanısına yönelik işlemlerin hedefi, kan basıncı düzeylerini belirlemek, hipertansiyonun ikincil nedenlerini saptamak, diğer risk faktörlerini, hedef organ hasarını, eş zamanlı hastalıkları ve eşlik eden klinik durumların araştırılarak toplam kardiyovasküler riski değerlendirmeyi içerir (8).

Hipertansiyon tanısı her muayene ziyaretinde en az iki KB ölçümüne ve en az 2-3 muayene ziyaretine dayanmalıdır; ancak, özellikle şiddetli vakalarda tanı tek bir ziyarette elde edilen ölçüm sonuçları esas alınarak konabilir. Kan basıncı hekim veya hemşire tarafından muayenehanede veya klinikte ya da hasta veya bir yakını tarafından evde veya otomatik olarak 24 saat boyunca ölçülebilir (8).

### 2.7.1. Muayenehanede Kan Basıncı Ölçümü

Muayenehanede veya klinikte KB, civalı sfigmomanometre ile ölçülebilir. Aneroid manometre ve elektronik cihazlar da kullanılabilir. Ancak bu cihazlar standartlandırılmış protokollere göre onaylanmalı ve doğrulukları belirli aralıklarla civalı sfigmomanometreyle karşılaştırılarak kontrol edilmelidir (8).

Kan basıncı ölçümlerine başlamadan önce hastanın sessiz bir odada beş dakika oturması sağlanmalıdır. Hasta son 30 dakika içinde sigara içmemiş ve kafein almamış, tercihen yemek yememiş olmalıdır. Hasta sırtını dayayacak biçimde bir sandalyede oturmalı, kol kalp seviyesinde durmalı ve gerekirse desteklenmelidir. Standart ölçülerde bir manşon (35 cm uzunluğunda ve 12-13 cm genişliğinde) kullanılmalıdır. Ancak hasta çok şişmansa daha büyük, çok zayıfsa daha küçük manşon kullanılması gerekir. Manşon kalp düzeyinde olmalıdır. Ölçüm için manşonun kesesi brakial arter üzerine yerleştirilir, radial nabızın kaybolduğu düzeyin 20-30 mmHg üstüne kadar şişirilir. Stetoskop brakial arter üzerine yerleştirilir ve kontrol valvi açılarak saniyede 2-4 mmHg hızla indirilir. Oskültasyon yöntemi ile ölçüm yapıldığında manşonun basıncı azaltılmaya başladıktan sonra sesin ilk duyulduğu anda (Korotkoff faz 1) okunan değer, sistolik basınçtır. Sesin artık işitilmez olduğu anda okunan değer ise (Korotkoff faz 5) diyastolik kan basıncı olarak kabul edilir. Diyastolik basınç çok düşük ise seslerin hafiflemeye başladığı düzey (Korotkoff faz 4) diyastolik basınç olarak kaydedilir. 1-2 dakika arayla en az iki ölçüm yapılmalı ve iki ölçüm arasında 5 mmHg' dan fazla fark varsa bir ölçüm daha alınmalı ve bunların ortalaması kullanılmalıdır. İlk muayene ziyaretinde, periferik damar hastalığına bağlı olası farklılıkları saptamak için KB iki koldan ölçülmelidir. Bu durumda, referans olarak en yüksek değer alınmalıdır. İki kol arasındaki sistolik tansiyonda 20 mmHg' dan fazla fark varsa arteriyel anomali açısından ileri araştırma yapılmalıdır. Postüral hipotansiyona sık rastlanılabilen veya bu durumdan kuşku edilen ileri yaştaki ve diyabet gibi durumların bulunduğu hastalarda kan basıncı ayakta pozisyon alındıktan 1 ve 5 dakika sonra ölçülmelidir. Kalp hızı (KH) nabız palpasyonu ile (en az 30 sn boyunca), oturur durumdaki ikinci ölçümden sonra ölçülmelidir (8).

### 2.7.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu normal günlük aktiviteler sırasında alınan kan basıncı ölçümleri olarak tanımlanır (101,102). Son yıllarda küçük, taşınabilir, otomatik, tekrarlanan ölçümlerle 24 saatlik kan basıncının gözlenmesine olanak sağlayan cihazların geliştirilmesiyle hipertansiyonun değerlendirilmesi kolaylaşmıştır. Bu cihazlar, hasta günlük aktivitesini sürdürürken belli aralıklarla otomatik olarak şişirilen manşon ile oskültasyona dayalı veya oskülometrik yöntemlerle kan basıncını ölçer. Cihazın takılı olduğu sürede hasta günlük tutmalı, ilaçlarını, çalışma saatlerini, uyku, yemek yeme, üzülme ya da sinirlenme gibi dönemlerini kaydetmelidir. Kan basıncı izlenmesinde ölçüm sıklığı saatte en az iki-dört, hatta tercihen dört-altı kezdir. Gece boyunca kan basıncı fazla değişiklik göstermediği için ölçüm sıklığı yarıya indirilir. Kısa dönemli olaylarda, örneğin tekrarlayan senkop ataklarında, daha sık (saatte sekiz defa) ölçümler önerilir (8).

Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonunun önerildiği klinik durumlar;

1. Yeni tanı almış ve hedef organ hasarı gelişmemiş hipertansif hastaların değerlendirilmesi
2. Antihipertansif tedaviye dirençli hipertansiyon
3. Hedef organ hasarı bulunan sınırdaki hipertansiyon
4. Antihipertansif tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi
5. Beyaz önlük hipertansiyonu, klinik ve ev ölçümlerinin uyumsuz olması
6. Episodik hipertansiyon
7. Antihipertansif ilaç alanlarda hipertansiyon semptomlarının gelişmesi
8. Otonomik disfonksiyon, ortostatik hipotansiyon/ otonomik nöropati
9. Kan basıncı değişikliklerine bağlı olabilecek intermittan semptomlar
10. Karotis sinüs sendromu
11. Kalp pili sendromları

Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Çalışması'nın (103) verilerine göre klinik ve 24 saatlik ortalama kan basıncı değerleri arasındaki fark yaşla ve klinik kan basıncı değeri ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Yirmidört saatlik kan basıncı ölçümüne göre hipertansiyon tanımı için eşik kan basıncı değerleri >125-130/80mmHg'dır (8).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki ambulatuvar kan basıncı ölçümü, hipertansiyonla ilişkili organ hasarıyla ve bunda tedaviyle meydana gelen değişikliklerle, muayenehanede ölçülen kan basıncından daha fazla bağlantılıdır (104-109), kardiyovasküler olaylarla, klinik kan basıncı için gözlemlenenden daha dikey bir ilişki içindedir ve kardiyovasküler riski, topluluklarda ve tedavi edilen ve edilmeyen hipertansiflerde muayenehanede ölçülen kan basıncı değerlerinin öngördüğünden daha yüksek düzeyde öngörür (110-120) ve kan basıncında tedaviye bağlı düşüşü, klinikteki kan basıncından daha doğru ölçer çünkü zaman içindeki tekrarlanabilirliği daha fazladır (121,122) ve “beyaz önlük”(123) ve plasebo etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir (124,125).

“Beyaz önlük hipertansiyonu”, muayenehane ölçümlerinde arteriyel kan basıncının sürekli olarak yüksek ( $>140/90$ mmHg) ancak evde ve muayenehane dışındaki ölçümlerde normal ( $<125/80$ mmHg) bulunması durumudur (126). Populasyonun %10’unda görülür. Yapılan çalışmalar hem muayenehane hem de muayenehane dışı ölçümlerde kan basıncı yüksek olanlara göre kardiyovasküler risklerin daha az olabileceğini göstermiştir (127). Ancak bu durumun gerçekten masum olup olmadığı konusunda veriler çelişkilidir. Bu tür hastalar dikkatle izlenmeli, yaşam biçimi düzenlemeleri yapılmalı, yüksek kardiyovasküler risk profili ya da organ hasarı varsa antihipertansif ilaç başlanmalıdır.

Bu durumun tersi yani muayene ölçümleri normal ancak evde ve muayenehane dışındaki ölçümlerde yüksek kan basıncı paterni ise “maskeli hipertansiyon” olarak adlandırılmaktadır ve PAMELA çalışması verilerine göre prevalansı %9 olarak bulunmuştur. “Maskeli hipertansiyon” masum bir durum değildir ve gerçek hipertansiyonlu hastalara yakın oranda sol ventrikül hipertrofisi ve karotis aterosklerozu göstermektedir. Kardiyovasküler morbidite açısından bağımsız bir öngördürücü olabileceği belirtilmektedir (103).

Ambulatuvar kan basıncı çalışmaları normal populasyondaki erişkinlerde kan basıncının nokturnal düşüş gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Gece kan basıncında meydana gelen düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmekle birlikte populasyonun büyük çoğunluğunda %10-20 arasında değişmektedir. Gece düşüşünün bu değerler arasında izlendiği kişilere "dippers", düşüşün  $<10$  olduğu kişilere ise "nondippers" denilmektedir. Bireylerin diurnal kan basınç ritminin



bozulmasına yol açan mekanizmalar çeşitlidir. Nondipper özellik genellikle artmış intravasküler sıvı hacmi (kalp ya da böbrek yetmezliği), otonom sinir sistemi bozuklukları, sekonder hipertansiyon, tuz duyarlılığı, uyku sorunları, uyku-solunum bozuklukları (tıkayıcı uyku apnesi vb, metabolik sendrom (obesite), depresyon gibi durumlar, yaşlı hastalar ve ileri son organ hasarı olan hipertansif hastalarda gözlenir. Jichi Medical School Ambulatory Blood Pressure Monitoring (JMS ABPM) Çalışması'na göre klasik dipper ve nondipper hastaların dışında iki uç grup hasta daha vardır gece kan basıncı gündüzden yüksek olan gruba "reverse dippers" denilmektedir. Eğer gece kan basıncı düşüşü  $\geq 20\%$  ise bu grup "extreme dippers" olarak sınıflandırılmaktadır. Kan basıncı gece düşenler ve düşmeyenler diye bir sınıflandırma yapmanın gereği iki grup arasında kardiyovasküler morbiditenin farklı bulunmasından kaynaklanmıştır. "Reverse dippers" grubundaki hastalar kardiyovasküler mortalite ve morbidite yönünden en kötü prognoza sahiptir. Bu hastalarda sessiz serebral enfarkt sıklığı, inme riski ve kardiyovasküler olay sıklığı diğerlerine göre oldukça yüksektir. Nondipper sıklığının yaş ile birlikte arttığı bilinmektedir ve bu sıklık ileri yaştaki hastalarda %50'nin üzerine çıkmaktadır (128-130).

### 2.7.3. Evde Kan Basıncı Ölçümü

Evde kendi kendine yapılan kan basıncı ölçümleri antihipertansif tedavinin etkinliğinin ve hastanın tedaviye uymunun gösterilmesi amacıyla değerlidir. Hipertansiyon tanımı için evde ölçülen kan basıncı eşik değeri 130-135/85 mmHg'dir (8).

Evde kan basıncı ölçümü için hastalara onaylanmış cihaz kullanımı önerilmelidir. Bilekten ölçüm yapan cihazlardan biri kullanılıyorsa, hastaya kolunu ölçüm sırasında kalp düzeyinde tutması önerilmelidir. Kullanmak için hastayı eğitme gerekliliği ve ileri yaştaki bireylerde işitme sorunlarının yol açtığı hatalardan kaçınmak için civalı sfingomanometre yerine bir yarı otomatik cihaz tercih edilmelidir. Hastaya ölçümleri birkaç dakika dinlendikten sonra, oturur durumdayken, tercihen sabah ve akşam yapması önerilmelidir. Hastaya, kan basıncındaki spontan değişkenlikler nedeniyle, ölçümler arasında sonuçların farklı olabileceği anlatılmalıdır. Aşırı sayıda ölçüm istemekten kaçınılmalı, yapılan ölçümlerin, tedavinin etkinliğinin değerlendirilebilmesi için ilaca başlamadan önceki

dönemi dahil ettiğinden emin olunmalıdır. Ölçülen değerleri uygun şekilde hekime bildirmesi ve tedavi rejimlerini kendi kendine değiştirmemesi gerektiği hastaya açık şekilde anlatılmalıdır (8).

#### **2.7.4. Egzersiz ve Laboratuvarda Stres Sırasında Kan Basıncı**

Kan basıncının strese karşı verdiği cevabın değerlendirilmesi için laboratuvar koşullarında hem fiziksel hem de mental stresörler uygulanabilir. Fiziksel stres, aktif fiziksel aktiviteyi (dinamik veya statik egzersiz) veya soğuk presör testi gibi pasif fiziksel stresi kapsar. Mental stres ise matematiksel, teknik veya kararlar ile ilgili yapıdaki bir sorun vasıtasıyla uyarılır.

Dinamik egzersiz, dinamik etkinlikler sırasında büyük kas gruplarının ritmik kasılmalarını kapsar ve görece sabit bir yüke karşı yapılır. Yürümek, koşmak, bisiklete binmek dinamik egzersize örnektir. Laboratuvar ortamında dinamik egzersiz uygulamalarında en sık kullanılanlar treadmill ve ergometrik bisiklettir (34).

Treadmill egzersiz testinin klinikte en sık kullanıldığı alanlar koroner arter hastalığının tanısı, risk ve prognozunun belirlenmesi, miyokard infarktüsü sonrası prognostik değerlendirme, kapak hastalıklarının ve aritmilerin değerlendirilmesidir. Son yıllarda hipertansiyon konusunda yapılan efor testi çalışmaları, kolay değerlendirilebilen ve maliyeti düşük olan bu testin hipertansiyon hastalarında hastalığın başlangıcı, seyri ve yaygın endotel hastalığının klinik öncesi dönemde belirlenmesi konusunda önemli bilgiler sağladığını göstermiştir (131).

Treadmill Egzersiz testi Bruce, Balke, Ellestad, Naughton ve Astrand gibi çok sayıda protokolle uygulanabilir. En sık kullanılan Bruce protokolüdür. İlk basamağı 2.7km/h ve hızı 10 derece olan bruce protokolü, üç dakikalık 7 basamaktan oluşur, her basamakta eğim ve hız artırılır. Test yaklaşık 8-10 dakika sürer. Hasta teste ne kadar uzun süre devam edebilirse fonksiyonel kapasitesinin o kadar iyi olduğu anlaşılır. Fonksiyonel kapasite ölçümü için metabolik eşdeğer (MET) kullanılır. Treadmill egzersiz testinde 1 MET = 3,5 mL O<sub>2</sub>/kg/min' dir. Sağlıklı kişilerde ise fonksiyonel kapasite 10-11 MET'dir

Hasta işlemin yapılacağı gün işlemden üç saat önce sigara, alkol ve kafeinli içecekleri almamalı, yemek yememelidir. Aynı gün ağır egzersizden kaçınılmalı, dar elbiseler giymemelidir. Hastanın egzersiz toleransı değerlendirilmeli, egzersiz yaparken baş dönmesi veya bayılması, aile öyküsünde egzersiz sırasında ani ölüm

olup olmadığı sorgulanmalı, çıkış yolu obstruksiyonunu değerlendirmek için kısa bir fizik muayene yapılmalıdır.

Egzersiz testinin kesin kontrendikasyonları şunlardır:

1. Akut miyokard infarktüsünün (AMİ) ilk iki günü içinde
2. Medikal tedaviyle kontrol altına alınamamış anstabil angina pectoris
3. Semptomatik ciddi aort stenozu
4. Dekompense kalp yetmezliği
5. Akut pulmoner emboli ve pulmoner infarktüs
6. Akut aort disseksiyonu
7. Akut miyokarditis ya da perikarditis
8. Semptomatik veya hemodinamik bozulmaya sebep olan, kontrol edilemeyen kardiyak aritmilerin varlığı

Egzersiz testinin kısmi kontrendikasyonları ise şunlardır:

1. Sol ana koroner arter stenozu
2. Orta derecede kapak stenozları
3. Elektrolit anomalileri
4. Taşiaritmi veya bradiaritmiler
5. Kontrol altına alınmamış hipertansiyon (istirahatte sistolik 200 mmHg ve/veya diyastolik 110mmHg üzeri)
6. Yüksek dereceli atrioventriküler blok
7. Hipertrofik kardiyomyopati veya çıkış yolu obstruksiyonunun diğer formları
8. Egzersizi kısıtlayan mental veya fiziksel rahatsızlık

Efor testi genellikle güvenli bir işlem olarak kabul edilmekle birlikte test sırasında gerek miyokard infarktüsü gerekse ölüm vakaları bildirilmiştir ve bu olayların görülme sıklığı yaklaşık 2500 testte birdir. Komplikasyonların koroner arter hastalığı, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati, koroner anomali, marfan sendromu, aort stenozu, sağ ventrikül displazisi, konjenital kalp defekti, miyokarditis, perikarditis, amiloidozis, sarkoidozis, uzun QT sendromu, orak hücreli anemi ve ani ölüm hikayesi olanlarda gelişme ihtimali daha yüksektir (132).

Egzersiz stres testinin sonlandırılmasını gerektiren kesin endikasyonlar şunlardır:

1. Diğer iskemi bulgularıyla birlikte iş yükünde artışa rağmen başlangıçtaki kan basıncı değerine göre 10 mmHg den fazla kan basıncı düşmesi
2. Orta ve şiddetli göğüs ağrısı.
3. Sustained ventriküler taşikardi (VT)
4. Santral sinir sistemi semptomları ( ataksi, başdönmesi, senkop benzeri semptomlar)
5. Teknik nedenle elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyonunun ve kan basıncı ölçümünün yapılamaması
6. Hastanın sonlandırma isteği
7. Kötü periferik perfüzyon bulguları ( siyanoz ve solukluk)
8. Tanısal Q dalgasının olmadığı derivasyonlarda (V1 ve aVR hariç)  $\geq$  1.0 mm ST elevasyonu

Egzersiz stres testinin sonlandırılmasını gerektiren kısmi endikasyonlar ise şunlardır:

1. Diğer iskemi bulguları eşlik etmediği iş yükünde artışa rağmen başlangıçtaki kan basıncı değerine göre 10 mmHg den fazla kan basıncı düşmesi
2. Belirgin ST ya da QRS değişikliği ( $> 2$ mm den fazla horizontal veya downsloping ST depresyonu gibi) veya belirgin aks değişikliği
3. Sustained VT dışındaki ritim düzensizlikleri (multifokal prematüre ventriküler kontraksiyonlar, üçlü prematüre ventriküler kontraksiyonlar, supraventriküler taşikardi, kalp bloğu veya bradiaritmiler)
4. Yorgunluk, nefes darlığı, bacak krampları, intermittan klodikasyo
5. Ventriküler tasikardiden ayrılamayan dal blokları
6. Göğüs ağrısında artış
7. SKB  $>250$ mmHg ve/veya DKB  $>115$ mmHg olması

İstirahat halinde kardiyak ürünün %15-20'sini almakta olan iskelet kası egzersiz sırasında kardiyak ürünün %90'a yakını almaktadır. Egzersizle iskelet kasında meydana gelen kan akımı artışı egzersiz hiperemisi fenomeni olarak tanımlanmaktadır. Plazmada pH düşmesi, karbondioksit yükselmesi, hipoksemi,

osmolalite artışı, histamin ve potasyum iyonu gibi yerel faktörler bu fenomende rol oynayan yerel faktörlerdir. Bu lokal faktörler, doğrudan etkilerinin yanında endotelden NO salgısını artırarak da etkili olurlar. Egzersiz hiperemisinin sağlanabilmesi için, sağlam ve normal çalışan bir endotel varlığı en önemli şart gibi görünmektedir. Egzersiz sırasında endotel hücreleri sürekli olarak shear stres, hidrostatik basınç ve pulsatil stres gibi birçok etkiye maruz kalmakta ve bu etkilerle her bir endotel hücresinin şekli bozulmakta, bazal NO salgısı sağlanmaktadır. Egzersizle artan shear stres ayrıca prostasiklin salgısını da artırmaktadır. Kısa dönemde kendisini vazodilatasyon şeklinde gösteren bu etkiler, uzun vadede, düzenli egzersiz yaptırılan deney hayvanlarında olduğu gibi, endotel fonksiyonunun düzelmesine ve anjiyogenez artışına neden olmaktadır. Hipertansiyon, NO seviyesini etkileyerek çeşitli derecelerde endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. İstirahat halinde damar tonusuna gevşetici yönde etki eden NO, egzersiz sırasında vazodilatör kapasiteyi belirlemektedir.

Dinamik egzersiz programı sempatik sinir sistemini aktive ederken, parasempatik sinir sisteminin tonusunu azaltır. Egzersize katılan kaslarda belirgin vazodilatasyon sonucu olarak, total periferik vasküler direnç düşer. Dinamik egzersizde görülen diğer önemli bir değişiklik kalp hızı artışıdır. Egzersizin başlamasıyla vagal tonusun azalması, sempatik tonusun artışı ve venöz dönüşün artmasıyla kalp hızı artar. Egzersizde bu kalp hızı artışı cevabı yaş, postür, kan hacmi, çevresel şartlar, egzersizin şekli gibi birçok faktörden etkilenir. Bunun yanında iskelet kaslarının çalışmasıyla kalbe venöz dönüş artar. Frank-Starling mekanizması ile stroke volüm artar. Diyastolde ventriküle daha fazla kan gelmesiyle gerilen ventrikül daha kuvvetli kontraksiyona başlar. Maksimal kalp hızına ulaşılması yaşla ters orantılıdır. Fiziksel antrenman egzersizle oluşan maksimal kalp hızı seviyesini düşürebilir. Egzersizle ulaşılan maksimal kalp hızı seviyesi 220-yaş olarak formüle edilebilir. Bu değer maksimal güvenli kalp hızı sınırını gösterir. Hastanın orta yoğunlukta egzersizi tamamlayamaması ya da yaşa göre öngörülen maksimum kalp hızının %85-90'ına ulaşamaması durumu submaksimal egzersiz olarak yorumlanır.

Egzersizle aynı zamanda solunum hızı da artar. Alveoler hiperventilasyon gelişir. Strok volüm ve kalp hızının artması, epinefrin seviyesinin yükselerek

ventriküler kontraktileiteyi artırması, kardiyak debinin 4-6 kat artmasına neden olur. Total periferik rezistans azalır, sistolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, nabız basıncı artar.

Hipertansif hastalarda yapılan bir egzersiz EKG çalışmasında hastaların bir kısmında abartılı hipertansif cevap alınırken (SKB>200 mmHg), bir kısmında normal cevap alınmıştır (SKB<180 mmHg). Bu bulgu, endotel disfonksiyonunun hipertansif hastalarda bile farklılık gösterdiğini, endotel fonksiyonu ciddi derecede bozulmuş değilse, egzersize vazodilatör cevabın korunmuş olabileceğini göstermektedir. Bu grup hastalarda, shear stres artışına bağlı olarak, endotelden NO salınımı dolayısıyla periferik vasküler direnç azalması prensibi korunmuştur. İki hasta grubu kardiyovasküler olaylar açısından değerlendirildiğinde, hipertansif cevap alınan grubun daha büyük risk altında olduğu ortadadır (133).

Hipertansif hastalarda olduğu gibi normotansif hastalarda da, endotel disfonksiyonunun dolaylı olarak değerlendirilmesinde ve gelecekte hipertansiyon gelişimi olasılığı ile kan basıncı cevabı arasındaki ilişkinin belirlenmesinde egzersiz EKG testi kullanılmıştır. Miyai ve ark. tarafından orta yaşlı normotansif erkeklerle yapılan popülasyona dayalı bir çalışmada egzersize kan basıncı cevabı orantısız olanların 4,7 yıllık takip döneminde hipertansiyon gelişimi açısından üç kat daha fazla risk taşıdıkları ve bu risk artışının anlamlı ve bağımsız olduğu bildirilmiştir (134).

Yaş değişkeni göz önüne alındığında, normotansif bireylerde yaş ilerledikçe efora alınan hipertansif cevap oranının arttığı gözlenmiştir. Bu bulgu, JNC-7. kılavuzunda belirtilen, yaşla hipertansiyon sıklığının arttığı yönündeki bilgiyle de uyumaktadır. Yaşın ilerlemesiyle meydana gelen damar kompliansındaki azalma, bir yandan periferik vasküler direncin artışına, diğer yandan karotisler ve aorttaki baroreseptörlerin geriliminin azalmasına, ve santral sinir sistemine afferent uyarı çıkışının azalması sonucu sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artışa neden olmaktadır. Bu sempatik tonus artışı, yaşla hipertansiyon gelişimine ve kalp hızı değişkenliğinde azalmaya katkıda bulunmaktadır (130).

Treadmill egzersiz testi sırasında artan iş yüküne rağmen sistolik kan basıncında artış olmaması veya başlangıçta olmasına rağmen artan iş yüküne bağlı olarak 15 saniyeden uzun süreli 10 mmHg'dan fazla düşme olması veya istirahat

seviyesinin altına inmesi anormal kan basıncı cevabı olarak adlandırılır ve sol ventrikül pompa yetersizliğinden veya sistemik vasküler rezistansta azalmadan kaynaklanır. Egzersize bağlı hipotansiyon oranı %2.7 ile %9.3 arasında değişir ve üç damar veya ana koroner arter hastalığında daha sık görülür. Egzersizde yetersiz kan basıncı artışı veya düşmesinin diğer nedenleri arasında kardiyomiyopati, vazovagal reaksiyon, sol ventrikül çıkım yolu darlıkları, antihipertansif ilaç alımı, hipovolemi ve uzamış ağır egzersiz yer alır. Diyastolik basınç, egzersiz sırasında değişmemekte veya  $\pm 10$  mmHg'lık değişme göstermektedir.

Egzersiz sırasında pulmoner damar yatağı da 4-6 kat artan kardiyak debiye uyum gösterirken, pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncı ve sağ atriyum basıncında yalnızca cüzi bir artış olur. Dinamik egzersiz başlayınca akciğerden oksijen alımı hızla artar. Her bir egzersiz derecesinde genellikle ikinci dakikadan sonra oksijen alımı sabitleşir. Kalp hızı, kardiyak debi, kan basıncı ve pulmoner ventilasyon nispeten sabit seviyede tutulur.

Egzersiz sonrası toparlanma döneminde fizyolojik cevap, sistolik ve diyastolik kan basıncında ve kalp hızında ani düşmedir. Bu cevap egzersizin sonlanmasıyla sempatik sinir uyarısının azalması ve parasempatik sinir sistemi uyarısının artması sonucu oluşmaktadır. Framingham Offspring Çalışmasında orta yaşlı normotansif deneklerin bazal egzersiz testi sonrası 8 yıl izlemi sonucunda egzersiz testinin toparlanma evresinin üçüncü dakikasında diyastolik kan basıncının yüksek olmasının orta yaşlı kadın ve erkeklerde bağımsız ve anlamlı bir hipertansiyon öngördürücüsü olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada egzersize abartılı tansiyon cevabı veren normotansif ya da istirahat kan basıncı yüksek-normal olan bireylerde gelecekte hipertansiyon sıklığının arttığı gösterilmiştir (135).

Egzersiz sonrası kan basıncının kontrol değerinin altına inmesi egzersiz sonrası hipotansiyon olarak adlandırılır. Kan basıncı düşüşü 4-15 mmHg aralığında gerçekleşir. Egzersiz sonrası hipotansiyon hem hipertansif hem de normotansif bireylerde gözlenmekle birlikte hipertansif bireylerde bu etki çok daha uzun süreli ve daha fazla miktarda olmaktadır (136,137). Egzersiz sonrası kan basıncı en fazla düşen grubun bazal kan basıncı düzeyi en yüksek olan erkek bireyler olduğu gözlenmiştir. Ayaktan kan basıncı izlemi kullanılarak kısa süreli egzersiz dönemlerinin kan basıncı düşürücü etkisinin 22 saatten fazla sürebileceğini

gösterilmiştir (138). Yapılan çalışmalar sonucunda orta yoğunlukta, maksimum oksijen tutulmasının %40-50'si düzeyindeki egzersizle, ağır egzersize göre daha anlamlı egzersiz sonrası kan basıncı düşüşü gözlenmiştir (138,139). Ancak hipertansiyon kontrolüne katkı sağlamak için süre, yoğunluk ve sıklık açısından uygun egzersiz dozunu belirleyebilmek için daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır

## 2.8. Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansiyon tedavisinde birincil amaç, uzun dönemdeki total kardiyovasküler riskte maksimum azalmanın sağlanmasıdır. Bunun için kan basıncı yüksekliğinin yanı sıra geriye çevrilebilir tüm ilişkili risk faktörlerinin tedavi edilmesi gerekir. Antihipertansif tedaviye başlama kararı sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyine, kişisel ve ailesel öyküye ve total kardiyovasküler risk düzeyine göre alınmalıdır.

Tüm hipertansif hastalarda tolere edebiliyorlarsa sistolik kan basıncının 140 mmHg'nin altında, diastolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında tutulması hedeflenmelidir. Diyabet, inme, miyokard infarktüsü, böbrek disfonksiyonu gibi eşlik eden klinik durumların varlığında hedef kan basıncı değeri <130/80 mmHg olmalıdır.

Bütün 1.-3. derece hipertansiflerde, hipertansiyon tanısı konulur konulmaz ya da hipertansiyondan kuşkulandır kuşkulanz yaşam tarzına ilişkin önerilerde bulunulmalıdır. Farmakolojik tedavinin hemen başlatılıp başlatılmayacağı ise toplam kardiyovasküler risk düzeyine bağlıdır. İlaç tedavisine 3. derece hipertansiyonda ve toplam kardiyovasküler riskleri yüksek veya çok yüksek olan 1. ve 2. derece hipertansiyon grubundaki hastalarda hemen başlanmalıdır. Farmakolojik tedavi toplam kardiyovasküler riski orta derecede olan 1. veya 2. derece hipertansiflerde birkaç hafta ve başka herhangi bir risk faktörü bulunmayan 1. derece hipertansiflerde birkaç ay geciktirilebilir. Bununla birlikte, farmakolojik olmayan girişimlere rağmen uygun bir süre sonunda kan basıncı kontrolü sağlanamamışsa, bu hastalarda dahi, yaşam tarzında değişikliklere ek olarak ilaç tedavisine başlanmalıdır (7).



### 2.8.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Tüm hipertansif hastalarda önerilmesi gereken yaşam tarzı değişikliklerinin amacı kan basıncını düşürmek, diğer risk faktörlerini ve klinik durumları kontrol altına almak ve daha sonra kullanılması gerekebilecek antihipertansif ilaç sayısını ve dozunu azaltmaktır. Uygulanması önerilen yaşam değişiklikleri şunlardır: 1) sigarayı bırakmak, 2) fazla kilolu bireylerde, kilo vermek, 3) alkol tüketimini makul ölçülere indirmek, 4) fiziksel aktivite, 5) tuz alımını azaltmak, 6) meyve ve sebze tüketimini arttırmak ve doymuş ve toplam yağ alımını azaltmak.

### 2.8.2. Farmakolojik Tedavi

Antihipertansif tedavinin başlıca yararı kan basıncındaki düşüşün kendisinden kaynaklanmaktadır ve büyük ölçüde kullanılan ilaçtan bağımsızdır. Önemli beş antihipertansif ilaç sınıfı –tiyazid diüretikleri, kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri ve beta blokerler – tek başına veya kombinasyon halinde antihipertansif tedaviyi başlatmak ve sürdürmek için uygundur. Özgül bir ilaç veya bir ilaç kombinasyonunun seçiminde söz konusu hastanın belirli bir sınıftan bileşiklerle daha önceki olumlu veya olumsuz deneyimi, hastanın kardiyovasküler risk profiliyle ilişkili olarak, ilaçların kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkisi, özel antihipertansif ilaç sınıflarının kullanımını kısıtlayabilecek başka hastalıkların bulunması, diğer durumlarda kullanılan ilaçlarla etkileşim olasılıkları ve yan etki profili, ilaçların hasta ve sağlık hizmeti sunan açımdan maliyeti göz önünde bulundurulmalıdır. Antihipertansif etkisini günde bir kez uygulamayla 24 saat boyunca sürdüren ilaçlar tercih edilmelidir (7).

Hipertansiyon tedavisinde ilaç gruplarını karşılaştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Ancak hedeflenen kan basıncı kontrolünün sağlanabilmesi için, hipertansiflerin yarısından fazlasında en azından iki ilaç, üçte birinde ise üç veya daha fazla ilaç kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle, bunlar, çoğu zaman iki ilacı karşılaştıran çalışmalar değil, iki farklı tedavi stratejisini karşılaştıran çalışmalar halini almaktadır. Bundan dolayı, büyük çalışmaların sonuçlarına bakarak bir ilaç grubunun diğer ilaç grubuna üstün olduğu yorumunu yapmak kolay değildir.

**A) Diüretikler:** Uzun yıllardan beri diüretikler birinci sıra antihipertansif olarak başarıyla kullanılmaktadır. Furosemid gibi loop diüretikleri güçlü diüretik etkileri nedeniyle antihipertansif ajan olarak kullanıldıklarında hastalarda uyum

problemlerine neden oldukları için pek tercih edilmezken, tiazid diüretikler düşük dozlarda reçete edildiklerinde diüretik etkilerinin hafif olması ya da olmaması nedeniye klinik pratikte tercih edilebilirler.

**1) Tiazid Diüretikler:** Tiazid diüretiklerin antihipertansif aktivitesinin altında yatan mekanizmalar hücresel düzeyde böbreğin distal tübüllerinden sodyum emilimini inhibe ederek hacim azalmasına yol açmaları ve periferik vasküler dirençte azalmaya neden olmalarıdır. Antihipertansif etkileri görece hafiftir ve başlangıç kan basıncı düzeylerine bağlıdır. Tiazid diüretikler farklı tipte antihipertansif ajanlar ile kombine edilebilirler. Hidroklorotiazid, klorotiazid, klortalidon ve indapamid tercih edilen tiazid diüretiklerdir. Hipopotasemi, glukoz tolerans bozukluğu, azalmış insülin duyarlılığı, dislipidemi ve hiperürisemi iyi bilinen metabolik yan etkileridir.

**2) Potasyum Tutucu Diüretikler:** Distal tubulusların son bölümü ve toplayıcı kanallarda sodyum atılımında artma ve potasyum geri emiliminde fazlaşma meydana getirirler. Amilorid, traimteren ve spironolakton klasik potasyum tutucu diüretiklerdir. Monoterapi için uygun ajanlar olmayıp genellikle hipopotasemik etkilerini dengelemek için tiazid diüretiklere eklenirler.

**B) Sempatolitikler:** Merkezi ve periferik etkililer olmak üzere 2 ana grupta toplanırlar.

**1) Merkezi Etkili Sempatolitikler:** Santral alfa-2 adrenerjik ya da imidazolin (I2) reseptör agonistleridir. Clonidine, guanfacine, guanabenz ve amethyldopa santral a2 adrenerjik agonist, Rilmenidine ve Moxonidine I2 reseptör agonistleridir. Bu ilaçlar, beyin sapında postsinaptik alfa-2 adreno reseptörleri ve I2 reseptörleri uyararak vazomotor merkezi deprese ederler. Ayrıca, periferik presinaptik alfa-2 adreno reseptörleri selektif olarak uyararak norepinefrin salınımını inhibe ederler. Sonuçta, sempatik tonusun ve buna paralel olarak periferik damar direncinin düşmesini sağlarlar. Diğer antihipertansiflerle etkileşmeleri, yan etkilerinin fazla olması ve rebound hipertansiyona neden olmaları klinik kullanımlarını oldukça kısıtlamıştır.

**2) Periferik Etkili Sempatolitikler:** Adrenerjik (postganglioner) nöron blokerleri, ganglion bloke ediciler ve adrenerjik reseptör antagonistleri olmak üzere üç gruptan oluşur.

**a) Adrenerjik Nöron Blokerleri** (Guanedrel, guanethidin, rauwolfia alkaloidleri -rauwolfia serpentina, reserpina, debrisoquine ve betanidine): Periferik sinir uçlarında katekolamin depolarını boşaltarak ya da katekolaminlerin buralardan salınmasını inhibe ederek etki gösterirler. Bu sınıf antihipertansifler tüm diğer antihipertansiflere cevap alınamayan şiddetli refrakter hipertansiyon dışında verilmemelidir. Sık olarak gelişen, ciddi ortostatik hipotansiyon nedeni ile hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilmezler. İlaç etkileşimleri çoktur. Tuz ve su retansiyonuna neden oldukları gibi aritmi ve konvülsiyon eşiğinde düşme, depresyon ve parkinson tablosunda ağırlaşmaya neden olurlar.

**b) Ganglion bloke ediciler** (Hexamethonium, mecamylamine, pentolinium ve trimethaphan): Sempatik ve parasempatik ganglionlarda nikotinik reseptörleri kompetitif bir mekanizma ile bloke ederek ganglioplejik etki meydana getirirler ve sempatik ve parasempatik sistemde inhibisyona neden olurlar. Arteriyel ve venöz dilatasyon, hipotansiyon, kalp dakika atım hacminde azalma, taşikardi, idrar retansiyonu, konstipasyon, görme bozuklukları oluşur. Şiddetli ortostatik hipotansiyon, Akut Mİ, ileus gibi önemli yan etkilerin görülmesi nedeni ile pratik hekimlikte kullanılmazlar.

**c) Adrenerjik Reseptör Antagonistleri:** Adrenerjik sinir uçlarında reseptör düzeyinde blokaj etki gösterirler. Üç grupta bulunurlar: Alfa adrenerjik reseptör blokerleri, beta adrenerjik reseptör blokerleri, hem alfa hem beta adrenerjik reseptör blokerleri.

**Alfa Adrenerjik Reseptör Antagonistleri:** Damar düz kas hücre membranında yer alan postsinaptik alfa-adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Selektivitelere göre 2 grupta toplanırlar. Nonselektif adrenoseptör blokerler (fentolamin, fenoksibenzamin, tolazolin, dibenamin, ergot alkaloidleri), hem alfa-1 hem alfa-2 adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Sonuçta damar düz kaslarında gevşeme, vasodilatasyon ve periferik dirençte düşme sağlarlar. Bu esnada, kalp hızını ve debisini arttırlar. Plazma volümünde düşme meydana gelir. Nonselektif alfa-adrenoseptör blokerler alfa-2 reseptörünü de bloke ettiklerinden taşikardi, hipertansif atak gibi sempatik aktiviteye ait semptomlara yol açabilirler. Bu grupta bulunan fentolamin, fenoksibenzamin ve tolazalin feokromasitoma tedavisinde kullanılırlar. Prazosin, terazosin, doxazosin, urapidil ise selektif alfa-1 adrenoseptör blokerleridir.

Bu grubun lipid profili üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. İlk doz senkopuna neden olabilmeleri nedeniyle doz titrasyonu yapılmalıdır.

**Beta Adrenerjik Reseptör Antagonistleri:** Hipertansiyon tedavisine girmeleri, ilk beta-bloker olan ve angina tedavisi için geliştirilen pronethalolun kan basıncını düşürdüğüünün fark edilmesi ile başlamış ve yan etki profili daha iyi olan propranololun geliştirilmesi ile sürmüştür. Yıllar içinde, farklı özellikleri olan çok sayıda beta bloker geliştirilmiştir. Beta blokerler hipertansiyon tedavisinde, uzun süre diüretikler ile birlikte en sık kullanılan ilaçlar olmuş ve uzun yıllar çeşitli hipertansiyon kılavuzları tarafından birinci basamak tedavi olarak önerilmiştir. Birçok çalışmada, beta blokerlerin miyokard infarktüsü geçiren hastalarda, gerek akut dönemde, gerekse Mİ sonrası dönemde, iskemik ve iskemik olmayan kalp yetersizliğinde morbidite ve mortaliteyi azalttığı açık bir şekilde ortaya konmuştur. Bu durumda, hipertansiyon hastasında, kalp yetersizliği veya koroner arter hastalığı varsa beta bloker kullanımı gereği ortadadır. Beta blokerlerin hipertansiyon tedavisinde kullanımları ile ilgili tartışma, komplike olmayan hipertansiyon tedavisinde kullanımı ile ilgilidir.

Antihipertansif terapötikler olarak kanıtlanmış olmalarına ve yaygın olarak kullanılmalarna rağmen antihipertansif etkilerinin açıklaması halen yeterli değildir. Antihipertansif etkilerine açıklama olarak öne sürülen hipotezler kalp debisinde azalma, plazma renin aktivitesinde azalma, merkezi hipotansif etki ve presinaptik beta adreno reseptör blokajıdır.

Beta blokerler, beta-adreno reseptörlere seçici olarak bağlanıp, beta-adrenerjik uyarıların çeşitli organlar üzerindeki etkilerine, yarışçı ve geri dönebilir bir antagonizma oluştururlar. Beta blokerler, nonselektif yani hem beta-1 hem de beta-2 adrenerjik reseptörleri kompetitif bloke edenler ve genellikle beta-1 seçici olarak adlandırılan ve beta-1 reseptörlerine beta-2 reseptörlerine göre daha fazla afinite gösterenler olmak üzere iki büyük gruba ayrılabilir. Ancak, seçicilik doza bağımlı olup, yüksek dozlar kullanıldığında azalır veya kaybolur. Yukarıdakinin aksine, bazı beta blokerler zayıf bir agonist etki oluşturup (intrensek sempatomimetik aktivite-İSA), beta-adreno reseptörü uyarır ve bloke ederler. Bazı beta-blokerlerin, alfa-1 adreno reseptör blokajı (karvedilol, labetalol), beta-2 adrenerjik reseptör agonizmi (seliprolol) yoluyla veya adreno reseptör blokajından bağımsız mekanizmalar

(busindolol, nebivolol) aracılığıyla periferik vazodilatör etkileri vardır. Ayrıca, beta-blokerler, lipofilik veya hidrofilik olarak da sınıflandırılabilirler. Sık kullanılan beta-blokerlerin farmakolojik sınıflaması tablo 2.1 de belirtilmiştir.

Tablo 2.1. Sık kullanılan beta-blokerlerin farmakolojik sınıflaması

Beta bloker	İSA	Lipitte çözünürlük	Periferik vazodilatasyon
I. Seçici olmayan (beta-1 ve beta-2) adrenerjik antagonistler			
Karteolol	+	Düşük	
Nadolol	0	Düşük	
Penbutalol	+	Orta	
Pindolol	++	Yüksek	
Propranolol	0	Yüksek	
Sotalol	0	Düşük	
Timolol	0	Yüksek	
II. Seçici beta-1 adrenerjik antagonistler			
Asebutalol	+	Orta	
Atenolol	0	Düşük	
Betoksolol	0	Orta	
Bisoprolol	0	Orta	
Seliprolol	+	Orta	+
Esmolol	0	Düşük	
Metoprolol	0	Yüksek	
Nebivolol	0	Yüksek	+
III. Alfa-1 ve beta-adrenerjik antagonistler			
Busindolol	+	Orta	+
Karvedilol	0	Orta	+
Labetolol	+	Düşük	+

Beta blokerlere karşı istenmeyen reaksiyonlar kalp hızının ve arteriyovenöz kondüksiyonun azalması, negatif inotropik aktivite, ağırlıklı olarak beta-2

adrenoreseptörlerin aracılık ettiği vazokonstriksiyon sonucu el ve ayaklarda soğukluk, çoğunlukla lipofilik beta blokerlerin serebral perfüzyonu sonucu ortaya çıkan uyku bozuklukları ve beta-2 reseptör blokajı sonucu oluşan bronkokonstrüksiyondur. Ayrıca insülin direnci, glukoz intoleransı ve dislipidemi gibi metabolik yan etkileri bulunmaktadır. 2007 ESH/ESC Hipertansiyon Kılavuzu'nda beta blokerlerin, özellikle bir tiazid diüretigi kombinasyonuyla, metabolik sendromlu hastalarda veya yeni ortaya çıkan diyabet riski yüksek olan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (8).

Son yıllarda, beta blokerlerin kullanıldığı büyük çalışmalar yayımlanmıştır. Verapamil ve trandolapril temelli tedavi ile atenolol ve tiazid temelli tedavinin karşılaştırıldığı ve 50 yaş üzerindeki 22576 koroner arter hastalığı olan hipertansifin alındığı International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) bu çalışmalardan biridir. Tedavi gruplarına, gerektiğinde üçüncü ilaç olarak tiazid veya trandolapril eklenmiştir. Çalışma sonunda benzer kan basıncı düşüşü sağlanmış, primer (tüm nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan MI veya inme) ve sekonder (kardiyovasküler ölüm, angina, yan etkiler, hastaneye yatma ve kan basıncı kontrolü) sonlanım noktaları iki grup arasında benzer bulunmuştur (140). Diltiazem ile beta-bloker/diüretik tedavisininin karşılaştırıldığı ve 50-74 yaş aralığındaki 10916 hastanın alındığı Nordic Diltiazem (NORDIL) çalışmasında da primer sonlanımda (inme, MI, kardiyovasküler ölüm) fark bulunmamıştır (141).

Lacidipine ile atenololün karşılaştırıldığı ve gerektiğinde tiazid diüretigin eklendiği, 45-75 yaş arası 2334 hastanın alındığı European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) çalışmasında, atenolol ile lacidipinin kan basıncını düşürücü etkileri benzer bulunmuş ve kardiyovasküler olaylarda fark gözlenmemiştir. Çalışmada 24 saatlik kan basıncı takibi yapılan olgularda, atenolol ile sağlanan kan basıncı düşüşü daha fazla olmuştur (142).

Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE), ARB ve diüretik (losartan+hidroklorotiyazid) ile beta-bloker ve diüretik (atenolol+hidroklorotiyazid) kombinasyonları karşılaştırıldığı son zamanlarda yayımlanan önemli çalışmalardan biridir. Çalışmaya, elektrokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi saptanan hipertansif hastalar alınmıştır. Kan basıncında benzer düşme sağlanmasına rağmen, primer sonlanım noktaları (kardiyovasküler mortalite,

Mİ ve inme) losartan grubunda daha düşük bulunmuştur. Ancak, losartanın primer sonlanımdaki üstünlüğü inmedeki %25'lik azalmaya bağlı olduğu ve kardiyovasküler mortalite ve Mİ'deki azalma iki grup arasında farklı olmadığı gözlenmiştir (143).

### **C) Renin Angiotensin Aldosteron Sistemini Etkileyen İlaçlar:**

**1)ACE İnhibitörleri:** Bu grup ajanlar, bir dekapeptid olan angiotensin I'in bir oktapeptid olan angiotensin II (Ang II) ye dönüşünü katalize eden ACE'yi inhibe ederek güçlü bir vazokonstriktör olan AngII'nin oluşumunu engellemek suretiyle etki ederler. Aynı zamanda bir kininaz olan ve bradikininini parçalayarak inaktive eden ACE'nin inhibe olması nedeniyle vazodilatör bir peptid olan bradikinin düzeyleri de yükselir. Böylece, vazokonstriksiyon önlenir ve oluşan vazodilatasyon sonucu periferik damar direnci düşer, antihipertansif etki meydana gelir. AII'nin aldosteron salınımını uyarıcı etkisi önlenir, natriüretik etki meydana gelir, su ve tuz tutulması azalır. ACE inhibitörleri bunun yanı sıra, kalp ve damar düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve "remodeling"i azaltır.

ACE inhibitörü kullanan hastalarda en sık istenmeyen etki öksürüktür. Ayrıca Bilateral renal arter stenozu ve böbrek yetersizliğinde azotemi ve hiperpotasemi yapabilirler. Anjiyonörotik ödem tehlikeli olmasına karşın nadir görülen bir yan etkidir.

Halen kullanımda bulunan ACE inhibitörleri birinci kuşak ACE inhibitörlerinden kaptopril ve enalapril, ikinci kuşak ACE inhibitörlerinden fosinopril, benazepril, cilazepiril, quinapril, trandolapril, perindopril, lisinopril, ramiprildir.

**2) Angiotensin II (Ang II) Reseptör Antagonistleri (Sartanlar):** AngII hipertansif ve diğer olumsuz etkilerinin çoğunu AT1 reseptörleri aracılığıyla gösterirler. Ang II reseptör antagonistleri, AT1 reseptörlerini selektif olarak bloke eden güçlü ve uzun etkili ajanlardır. Sartan ailesi olarak da bilinen bu ilaçlar losartan, valsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, tasosartan ve telmisartandan oluşur. RAAS aktivitesini engelleyici etkileri yanı sıra sempatikolitik ve antiproliferatif etkileri de vardır. Aldosteron üzerine dolaylı etkileri nedeni natriürezis sağlarlar. Bu ajanlardan losartan'ın ürikozürük etkisi de bulunmaktadır.

## D) Damar Düz Kasında Etkili İlaçlar:

**1) Kalsiyum Kanal Blokerleri:** Bu ilaçlar, damar düz kası ve miyokard hücre membranında bulunan voltaja bağımlı L-Tipi yavaş kalsiyum kanallarını inhibe ederler. Böylece damar düz kası ve miyokard hücresine kalsiyum girişi azalır ve sitozolik kalsiyum düzeyinin düşmesi sonucu eksitasyon kontraksiyon ilişkisi bozulur. Kalsiyum kanal blokerlerinin düz kas hücresindeki üzerindeki etkisi, venöz yatağa göre arteriyel duvarda çok daha fazladır. Meydana gelen arteriyel dilatasyon sonucu periferik direncin azalması kalsiyum kanal blokerlerinin başlıca antihipertansif etki mekanizmalarıdır. Hipertansiyon tedavisinde daha sıklıkla dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokerleri kullanılır. Bu ilaç grubunda en sık görülen yan etkiler ayak bileği ödemi, yüzde kızarma ve refleks taşikardi gibi vazodilatasyona bağlı durumlardır. Son yıllarda lacidipin, lerkadipin, barindipin ve manidipin gibi etkisi geç başlayan ve uzun etki süreli lipofilik kalsiyum kanal blokerleri de kullanıma girmiştir.

**2) Potasyum Kanal Açıcılar:** Damar düz kas hücre membranında potasyum kanallarını açarak hücre içine potasyum girişini arttıran, sonuçta hiperpolarizasyon yapan ajanlardır. Aynı zamanda hücreden kalsiyum çıkışını da arttırmırlar. Meydana gelen vazodilatasyon periferik direncin düşmesine neden olur. Pinacidil, nicorandil, diazoxide, minoxidil sülfat ve cromakalin bu grubun üyeleridir.

Bu grup ajanlar daha çok, diğer ilaçlar ile cevap alınamayan malign hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Refleks taşikardi, su ve tuz tutucu etkileri tedavide sorunlar yaratabilmektedir.

**3) Doğrudan Damar Düz Kas Gevşeticileri:** Bu grup ilaçlar antihipertansif etkilerini doğrudan arteriyoller düz kas gevşemesi yaparak periferik damar direncini düşürmek suretiyle gösterirler. Arteriyoller düz kasları gevşetme mekanizması kesin olarak bilinmeyen bu ajanların endotelden nitrik oksit salgılanmasını arttırarak ya da potasyum kanallarını açarak hiperpolarizasyon meydana getirmek suretiyle etki gösterdiği sanılmaktadır. Bu ilaçlar aynı zamanda baroreseptörleri uyarak kalp hızını ve debisini arttırmırlar, katekolamin salınımına yol açarlar. Plazma volumü, plazma renin aktivitesi ve böbrek kan akımını arttırmırlar. Su ve tuz retansiyonuna neden olurlar. Sodyum nitroprussid, hidralazin ve dihidralazinden oluşan bu grup



ilaçlar, diğ er antihipertansiflere dirençli hipertansiyonda, malign ve acil hipertansiyonda intravenöz olarak kullanılmaktadır.

**E) Yeni Geliştirilmekte Olan İlaçlar:**

Nötral endopeptidaz (NEP) inhibitörleri (sinorphan, thiorphan, omapatrilat), endotelin I reseptör antagonistleri (bosentan, phosphoramidon), renin inhibitörleri (pepstatin, norstatin, difluorostatin, cylostatin), serotonin antagonistleri, vasopressin antagonistleri, adrenomedullin ve adenosin yeni geliştirilmekte olan antihipertansif ajanlar olarak sayılabilir.

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından 22.12.2010 tarih ve 36 karar sayısı ile onaylandı.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine Ocak 2010-Mart 2011 tarihleri arasında başvuran hastalar değerlendirildi ve çalışma kriterlerine uyan ve katılmayı kabul eden 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya daha önce hipertansiyon tanısı almış, antihipertansif olarak sadece metoprolol 50 mg ya da nebivolol 5 mg kullanan hastalar ve antihipertansif ilaç kullanmayan ve poliklinik muayenesinde arteryel kan basıncı sistolik 140-159 mmHg ve/veya diyastolik 90-99 mmHg saptanan hastalar alındı. İlk kez hipertansiyon tanısı alan hastaların bir kısmına metoprolol 50 mg, bir kısmına nebivolol 5 mg başlandı. Hastaların kan basıncı polikliniğimizde doktor tarafından civalı sphygmomanometre kullanılarak ve uygun boyutta bir manşon ile ölçüldü. Sistolik kan basıncı olarak birinci korotkof sesi, diyastolik kan basıncı olarak son korotkof sesinin kaybolduğu değer kabul edildi. Kan basıncı 5 dakika istirahat sonrası oturur pozisyonda 2 dakika arayla iki kez ölçüldü. Kalp hızı ikinci kan basıncı ölçümünden sonra ve 60 saniye boyunca hastanın radyal nabızı sayılarak ölçülmüştür.

Çalışmadaki dışlanma kriterleri kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

a. Hastada aşağıdaki kardiyovasküler risk faktörlerinden 3 veya daha fazla bulunması:

- Erkeklerde > 55 yaş, kadınlarda >65 yaş
- Sigara içilmesi
- Dislipidemi (Total kolesterol >190 mg/dl, düşük dansiteli lipoprotein >115 mg/dl ya da yüksek dansiteli protein erkekte <40 mg/dl, kadında <46 mg/dl ya da trigliserid >150 mg/dl)
- Açlık plazma glukoza 102-125 mg/dl
- Erken kardiyovasküler hastalığa ait aile öyküsü (erkeklerde <55 yaşta, kadınlarda <65 yaşta)

- b. Hastada diabetes mellitus ya da aşağıda belirtilen klinik durumlardan birinin eşlik etmesi:
- Serebrovasküler hastalık: İskemik inme; serebral kanama; geçici iskemik atak
  - Kalp hastalığı: Miyokard enfarktüsü; angina; koroner revaskülarizasyon; konjestif kalp yetersizliği
  - Böbrek hastalığı: Diyabetik nefropati; böbrek işlevlerinde bozulma (serum kreatinini erkeklerde  $>1.5\text{mg/dl}$ ; kadınlarda  $>1.4\text{mg/dl}$ )
  - Periferik damar hastalığı
  - İlerlemiş retinopati: Kanama ya da eksüdasyon; papilla ödemi
- c. Beta bloker kullanımının kontrendike olduğu bradikardi, atriyoventriküler blok, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, metabolik sendrom, glukoz intoleransı, periferik arter hastalığı gibi durumların bulunması
- d. Efor testinin kontrendike olduğu anstabil angina pectoris ve miyokard infarktüsü ilk iki günü içinde olması, dekompanse kalp yetmezliği, ciddi semptomatik aort stenozu, pulmoner emboli, disseke anevrizma, miyokardit, perikardit, ciddi aritmi, kas iskelet sistemine ait rahatsızlıkları bulunması, Wolf-Parkinson-White sendromu, komplet sol dal bloğu, pace maker ritmi, intraventriküler ileti defekti bulunması

Daha önce antihipertansif alan hastalara başvuru sırasında, ilk kez antihipertansif tedavi başlanan hastalara tedavi başlangıcından en az 20 gün sonra efor testi uygulandı. Efor testi ESOGÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğindeki efor testi ünitesinde bilgisayar ve EKG sistemi ile entegre 000483-891 model Quinton marka efor aleti Bruce protokolünde semptomla sınırlı maksimal egzersiz testi uygulandı. Efor testi boyunca kan basıncı 5 dakika dinlenme sonrası oturur pozisyonda ve 3'er dakika arayla evre 1 ( 2,7 km/h, %10 elevasyonda), evre 2 (4 km/h, %12 elevasyonda), evre 3 (5,4 km/h, %14 elevasyonda) ve toparlanma fazının 3. ve 5. dakikalarında sol koldan efor testi cihazı üzerinde bulunan elektronik tansiyon ölçer ile otomatik olarak 6 kez ölçüldü, beraberinde tüm evrelerde kalp hızı

ve double product (kalp hızı x sistolik kan basıncı) cihaz üzerinde bulunan EKG sistemi ile otomatik olarak ölçüldü. Efor testi, 220-yaş formülüne göre hesaplanan hedef kalp hızının %85'ine ulaşılması durumunda maksimal, %70 ile %85 arasına ulaşılması durumunda submaksimal olarak değerlendirildi. Hastaların tamamlayabildikleri son evre peak egzersiz olarak kabul edildi. Efor sırasında sistolik kan basıncının 214 mmHg üzerinde ölçülmesi American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) tarafından 1997'de yayınlanan egzersiz stres testi klavuzunun 2002 yılı güncellemesinden edinilen bilgi doğrultusunda aşırı kan basıncı cevabı olarak değerlendirildi (144).

Hastalara poliklinik kontrolleri sırasında ekokardiyografi uygulandı. Ejeksiyon fraksiyonları (EF), mitral peak akım hızları olan erken hızlı doluş velositesi (E), geç doluş peak velositesi (A) ve E/A oranı saptandı. E/A oranının 1'den düşük olması bozulmuş relaksasyon olarak değerlendirildi. Hastalarda ayrıca sol ventrikül kitlesi hesaplandı. Bunun için aşağıda belirtilen Devereux formülü kullanıldı:

$$SV \text{ kitle indeksi} = \{1.05 \times [ (SVDSÇ + İSK + ADK)^3 - (SVDSÇ)^3 ]\} - 13.6$$

g/Vücut yüzey alanı(m<sup>2</sup>)

SV: Sol Ventrikül

SVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı

İSK: İnterventriküler Septum Kalınlığı

ADK: Arka Duvar Kalınlığı

Bu formüle göre hesaplanan sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) erkekler için >134 g/m<sup>2</sup> ve kadınlar için >110 g/m<sup>2</sup> ölçülmesi sol ventrikül hipertrofisi kriteri olarak kabul edildi (145).

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SD) olarak, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student t-testi, normal dağılım göstermeyenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda p<0.05 düzeyi anlamlı kabul edildi. İstatiksel analizler SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 50 hasta (38 kadın, 12 erkek) dahil edildi. Ortalama yaş  $54.2 \pm 9.5$  (yaş aralığı 34–77) idi. Çalışma popülasyonunun %76'sı kadın, %24'ü erkekti. Nebivolol grubu ile metoprolol grubu arasında cinsiyet özelliği, sigara kullanımı, hiperlipidemi ve aile hikayesi sıklığı açısından fark yoktu. Gruplar arasında yaş açısından fark yoktu. Çalışmaya alınan hastaların temel klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 3.1'de özetlenmiştir.

Tablo 3.1. Hastaların temel klinik ve laboratuvar verileri

	Toplam (n=50)	Metoprolol (n=25)	Nebivolol (n=25)	P değeri
Yaş	$54.2 \pm 9.5$	$55.5 \pm 10.3$	$52.9 \pm 8.6$	0.34
Kadın Cinsiyet (n, %)	38 (76)	19 (76)	19 (76)	0.62
Sigara (n, %)	5 (10)	1 (4)	4 (16)	0.17
Aile Hikayesi (n, %)	1 (2)	0	1 (4)	0,5
Hiperlipidemi (n,%)	5 (10)	1 (4)	4 (16)	0.17
Vücut kitle indeksi ( $\text{kg/m}^2$ )	$27.4 \pm 3.2$	$27.8 \pm 3.3$	$27 \pm 3.4$	0.4
Kan üre azotu (mg/dl)	$14.3 \pm 3.5$	$14.5 \pm 3.4$	$14 \pm 3.6$	0.6
Kreatinin (mg/dl)	$0.78 \pm 0.15$	$0.8 \pm 0.14$	$0.75 \pm 0.16$	0.24
Glukoz (mg/dl)	$95.4 \pm 14.6$	$96.7 \pm 15.4$	$94.1 \pm 13.8$	0.53
İdrarda Protein/Kreatinin (mg/mg)	$0,11 \pm 0,06$	$0,10 \pm 0,06$	$0,11 \pm 0,06$	0.51
Hemoglobin (gr/dl)	$13.6 \pm 1.3$	$13.6 \pm 1.3$	$13.7 \pm 1.3$	0.86
Lökosit (/ $\text{mm}^3$ )	$7743 \pm 2060$	$7825 \pm 1913$	$7661 \pm 2235$	0.78
Platelet(/ $\text{mm}^3$ )	$257.5 \pm 57.5$	$249.9 \pm 70.2$	$265.2 \pm 41.4$	0.36

Nebivolol grubu ile metoprolol grubu arasında ejeksiyon fraksiyonu ile ölçülen sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile E, A ve E/A ile ölçülen sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu iki grup arasında benzer bulundu. Sol ventrikül kitle indeksi ile değerlendirilen sol ventrikül hipertrofisi nebivolol grubu ile metoprolol grubu arasında benzerdi. Çalışmaya alınan hastaların ekokardiyografik özellikleri tablo 3.2'de özetlenmiştir.

Tablo 3.2. Hastalara ait ekokardiyografik özellikler

	Toplam (n=50)	Metoprolol (n=25)	Nebivolol (n=25)	P değeri
EF (%)	69±4.3	69±4	69.1±4.7	0.94
E dalgası (cm/sn)	1.67±0.81	1.67±0.7	1.67±0.94	0.98
A dalgası (cm/sn)	1.89±0.88	1.92±1	1.86±0.75	0.82
E/A oranı	0.96±0.46	1±0.52	0.91±0.39	0.53
LV Kitle İndeksi (g/m <sup>2</sup> )	108±18.9	108±12.6	108±24.4	0.99
LVH	11	5	6	0.42

Nebivolol grubu ile metoprolol grubu arasında efor testi öncesi dinlenme fazı, evre 1, evre 2, evre 3, zirve ve toparlanma fazında ölçülen sistolik/diyastolik kan basıncı, kalp hızı ve double product (kalp hızı x sistolik kan basıncı) değerleri benzer olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların efor testi sırasında elde edilen bulguları tablo 3.3'de özetlenmiştir.

Tablo 3.3. Hastalara ait efor testi sonuçları

	Toplam (n=50)	Metoprolol (n=25)	Nebivolol (n=25)	P değeri
Bazal Sistolik KB (mm Hg)	136.4±15.4	133.9±13.8	138.8±16.7	0.26
Bazal Diyastolik KB (mm Hg)	81.8±12.1	82.8±11.9	80.7±12.5	0.54
Bazal Kalp Hızı (nabız/dk)	74.1±12.1	71.3±9.2	76.8±14.2	0.11
Bazal KH X Sistolik KB	10127±2176	9556±1580	10697±2549	0.06
Evre 1 Sistolik KB (mm Hg)	152.7±23.9	152.5±21.4	152.9±26.5	0.95
Evre 1 Diyastolik KB (mm Hg)	70.7±18.6	70.9±19.9	70.9±17.7	0.94
Evre 1 Kalp Hızı (nabız/dk)	107.7±16.3	107.7±17.5	107.7±15.4	0.99
Evre 1 KH X Sistolik KB	16659±4468	16626±4434	16692±4592	0.96
Evre 2 Sistolik KB (mm Hg)	163.3±26.4	159.6±23.6	167.1±28.9	0.35
Evre 2 Diyastolik KB (mm Hg)	73.6±18	75.7±15.8	71.5±20.2	0.45
Evre 2 Kalp Hızı (nabız/dk)	123.2±17.1	120.3±16.5	126±17.5	0.28
Evre 2 KH X Sistolik KB	20271±4959	19298±4256	21243±5501	0.19
Evre 3 Sistolik KB (mm Hg)	175.4±30	174.2±30.1	176.4±30.7	0.84
Evre 3 Diyastolik KB (mm Hg)	73.3±18.6	79.8±14.7	68.1±20.1	0.06
Evre 3 Kalp Hızı (nabız/dk)	140.6±18.5	143.3±18.2	138.6±18.9	0.48
Evre 3 KH X Sistolik KB	24929±5662	25128±5785	24774±5728	0.86
Zirve Sistolik KB (mm Hg)	172.9±29.4	171.7±25.9	174.1±32.8	0.78
Zirve Diyastolik KB (mm Hg)	72±18.6	74.3±17.1	69.9±20	0.41
Zirve Kalp Hızı (nabız/dk)	136.8±19.3	135.1±21.2	138.5±17.5	0.55
Zirve KH X Sistolik KB	23742±5696	23288±5533	24179±5930	0.58
Toparlanma 1 Sistolik KB (mm Hg)	156.4±28	157.1±26.4	155.7±30.1	0.85
Toparlanma 1 Diyastolik KB (mm Hg)	81.2±13.1	81.5±14	80.9±12.5	0.88
Toparlanma 1 Kalp Hızı (nabız/dk)	90.3±14.7	89.9±15.7	90.7±14.1	0.84
Toparlanma 1 KH X Sistolik KB	14205±3771	14267±3975	14145±3646	0.92
Toparlanma 2 Sistolik KB (mm Hg)	138.2±23.9	141.1±29.9	135.5±24.1	0.41
Toparlanma 2 Diyastolik KB (mm Hg)	80.4±14.7	83.5±16.7	77.9±12.2	0.22
Toparlanma 2 Kalp Hızı (nabız/dk)	85.6±13.5	84.7±14.7	86.6±12.4	0.62
Toparlanma 2 KH X Sistolik KB	11903±3080	12055±3355	11756±2854	0.74

Nebivolol grubu ile metoprolol grubu, submaksimal ve maksimal hedef kalp hızı oranları açısından da karşılaştırıldı. İki grup arasında hedef kalp hızına ulaşma oranları benzer olarak bulundu. Egzersiz stres testine abartılı hipertansif cevap açısından da iki grup arasında fark yoktu. Çalışmaya alınan hastaların egzersiz stres testinde hedef kalp hızına ulaşma ve abartılı hipertansif cevap oranları tablo 3.4'te özetlenmiştir.

Tablo 3.4. Hastaların egzersiz stres testinde hedef kalp hızına ulaşma ve abartılı kan basıncı cevabı sonuçları

	Toplam (n=50)	Metoprolol (n=25)	Nebivolol (n=25)	P değeri
Hedef kalp hızına ulaşamayan (n,%)	1 (2)	1 (4)	0	0.59
Hedef kalp hızının %70-85'ine ulaşan (n,%)	16 (32)	8 (32)	8 (32)	
Hedef kalp hızına ulaşan (n,%)	33 (66)	16 (64)	17 (68)	
Efor testine anormal KB cevabı	3	1	2	0.51



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda düşük riskli hipertansiyonu olan hastalarda, İSA aktivitesi olmayan ve beta 1 reseptörüne seçici özellikte bir beta bloker olan metoprolol ve bu etkilerine ek olarak nitrik oksit aracılığıyla vazodilatatör özellik taşıyan nebivololün egzersiz sırasında kan basıncı değişiklikleri üzerine etkilerini karşılaştırdık. Çalışmamızda hem metoprolol hem de nebivolol ile istirahat ve egzersiz sırasında benzer kan basıncı ve kalp hızı ceabı elde edildiğini gözlemledik.

Yüksek sıklığı ve yol açtığı hastalık riski artışına bağlı olarak, hipertansiyon bütün dünyadaki en önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Hipertansiyon mortalite için risk faktörleri listesinin ilk sırasında yer almasının yanı sıra hastalık yüküne ilişkin risk faktörleri arasında da üçüncü sırada yer almaktadır. Hipertansiyon aynı zamanda dünyada en yaygın kardiyovasküler hastalık olup gelişmiş ülkelerdeki erişkin nüfusun %20-50'sini etkilemektedir (5).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre kan basıncı kontrolünün yeterli düzeyde sağlanamaması, inme vakalarının üçte ikisinden ve iskemik kalp hastalıklarının da yarısından sorumludur. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada, yüksek KB'nin kadın ve erkeklerde KKH, kalp yetersizliği, inme, periferik arter hastalığı ve böbrek yetersizliği açısından en önemli risk faktörü olduğu saptanmıştır (1-4). Sistolik KB'deki her 20 mmHg'lık ve diyastolik KB'de her 10 mmHg'lık artış, hem KKH'ye hem de inmeye bağlı ölüm oranlarını iki katına çıkarmaktadır. Kan basıncı yüksek olanlarda KKH açısından risk faktörlerinin (diyabet, insülin direnci, dislipidemi) ve farklı derecelerdeki hedef organ hasarının normotansif bireylere kıyasla daha sık ortaya çıktığı gösterilmiştir (7).

Hipertansiyon tanısında ve antihipertansif tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem muayenehanede KB ölçümüdür. Bu yöntemle genellikle hastaların istirahat sırasındaki kan basıncı değerleri ölçülür. Ancak ambulatuar kan basıncı ölçümleri göstermiştir ki hipertansif hastaların önemli bir bölümünün arteriyel kan basıncında gün içinde ciddi artışlar gözlenmektedir. Bu artışlar genellikle fiziksel ya da emosyonel stres sırasında ortaya çıkmaktadır. Hipertansiyona bağlı morbidite ve mortaliteyi arttıran hedef organ hasarları ise arteriyel kan basıncındaki aşırı artışlar sırasında olmaktadır (146). Bu nedenle

kullanılan antihipertansif ilacın arteryel kan basıncını sadece istirahat sırasında değil fiziksel ve emosyonel stres durumunda da kontrol altında tutması beklenir. Çalışmamızda kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalarda en az 2 vizitte ve her vizitte tam istirahat dönemine eriştikten sonra hastaların en az 2 kez kan basıncını ölçerek hipertansiyon tanısını koyuldu. Egzersiz sırasında metoprolol ve nebivololün kan basıncı ve kalp hızı üzerine etkisini değerlendirmek için ilaç başlanmasından en az 20 gün sonra hastalara efor testi uygulandı. Tüm hastalar efor testini başarıyla tamamladı. Efor sırasında egzersiz döneminde metoprolol grubu ile nebivolol grubu arasında kan basıncı ve kalp hızı benzer olarak bulundu. Metoprolol grubunda zirve egzersiz döneminde sistolik KB ortalama 172 mmHg bulunurken nebivolol grubunda ise 174 mmHg olarak bulundu ( $p=0.78$ ).

Kullanılan antihipertansif ajanın etkinliğinin belirlenmesinde dinlenmeyi, fiziksel ya da mental stresi ve yeniden toparlanmayı içeren kısa süreli, kolay uygulanabilir ve tekrar edilebilir bir test olan efor testinin kullanılması oldukça mantıklıdır. Ayrıca fiziksel aktivitenin antihipertansif tedavinin bir parçası olması nedeniyle efor testi sırasında arteryel kan basıncındaki değişimlerin bilinmesi hastanın tedavi prensiplerinin belirlenmesinde önemli katkılar sağlayabilir. Öte yandan eforla oluşan abartılı hipertansif cevap, ofiste kan basıncı ölçümü ve ambulatuar kan basıncı ölçümü ile kıyaslandığında, özellikle hedef organ hasarı gelişimini göstermede daha değerli bulunmuştur (147-150). Biz çalışmamızda tüm hastalara efor testine başlamadan önce en az 5 dakika dinlenme sonrası istirahat fazı, efor testinin 1, 2 ve 3. evrelerinde, ve efor testinin bitiminin 3. ve 5. dakikalarında toparlanma fazında KB ölçümü yaptık. Bizim sonuçlarımız gösterdi ki istirahat, egzersiz ve toparlanma evrelerinin hepsinde metoprolol ve nebivolol grubu için hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ölçümleri arasında fark yoktu ve tüm evrelerde kan basıncı iyi kontrol edilmişti. Uzun dönemde de bu ilaçların hipertansiyona bağlı hedef organ hasarını azaltması beklenebilir.

Framingham Kalp Çalışması'nda elde edilen verilere göre, egzersize abartılı diyastolik kan basıncı cevabı orta yaş grubunda hem kadın hem erkeklerde hipertansiyon gelişimi için 2-4 kat risk artışı ile birlikte. Toparlanma evresinin üçüncü dakikasındaki abartılı sistolik kan basıncı cevabı ise sadece erkeklerde hipertansiyon gelişimi için öngördürücü bulunmuştur. Aynı zamanda yapılan bu

çalışmada kan basıncının yüksek-normal olduğu hastalarda egzersiz stres testine alınan abartılı hipertansif cevabın ileride gelececek hipertansiyon açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir (135). Toparlanma evresinde beklenen fizyolojik cevap egzersizin sonlanmasıyla sempatik sinir uyarısının azalması ve parasempatik sinir sistemi uyarısının artması sonucu kan basıncı ve kalp hızında ani düşmedir (151). Toparlanma sırasında bu cevabın körelmesi otonomik bozukluk sonucu meydana gelmektedir (152). Yaş değişkeni göz önüne alındığında, normotansif bireylerde yaş ilerledikçe efora alınan abartılı hipertansif cevap oranının arttığı gözlenmiştir (153). Çalışmamızda hastaların çok az bir kısmında %1.5'unda (3 hasta) abartılı KB cevabı gelişti. Abartılı KB cevabı gelişen hastaların 2'si nebivolol grubunda, geri kalan 1 tanesi ise metoprolol grubunda idi. Çalışmamızda hem metoprolol hem de nebivolol ile egzersiz sırasında iyi kan basıncı kontrolü sağlandı. Buna bağlı olarak uzun dönemde de bu ilaçların hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı ve istenmeyen klinik son noktaları azaltacağı beklenebilir.

Laukkanen ve ark.'nın yaptıkları prospektif çalışmada, orta yaşlı erkeklerde efor testinin toparlanma fazında alınan KB cevabı ile akut miyokard infarktüsü riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Egzersiz sonrası >195 mmHg SKB cevabı gösteren hastalar, <170 mmHg tansiyon cevabı gösteren hastalara göre akut miyokard infarktüsü açısından göreceli olarak 1.69 kat daha riskli bulunmuştur (154). Efora alınan hipertansif cevap aynı zamanda inme riski açısından da araştırılmıştır. Daha önce inme geçirmeyen, koroner arter hastalığı olmayan ve antihipertansif tedavi görmeyen 1026 erkek hasta ile yapılan bir çalışmada, egzersiz ve toparlanmada alınan yüksek tansiyon cevabı iskemik olsun olmasın tüm inme türleri açısından artmış riskle ilişkili bulunmuştur (155). Bizim alışmamızda hastaların hiçbirinde toparlanma fazında sistolik KB 195 mmHg'nın üzerinde saptanmadı. Hastaların düşük riskli HT'u olan kişilerden seçilmiş olması bu sonuç üzerinde kısmen etkili olmuş olabilir. Toparlanma döneminin 5 dakikasında metoprolol grubundaki hastaların sistolik KB değerleri istirahat fazından hafifçe yüksek bulunurken, nebivolol grubunda ise toparlanma fazının 5. dakikasındaki sistolik KB değerleri istirahat fazından hafifçe daha düşük bulundu. Hem metoprolol, hem de daha belirgin olarak nebivolol grubunda toparlanma döneminde sistolik KB'nın iyi kontrol edilmiş olması nedeniyle uzun dönemde de bu hastalarda hipertansiyona bağlı istenmeyen

linik olayların daha az görülmesi beklenebilir. Bizim sonuçlarımız daha önce bu konuda yapılan çalışmalar ile uyumludur.

Yapılan çeşitli çalışmalarda beta blokerlerin dinamik egzersizde görülen sistolik kan basıncı yüksekliğini azaltmada etkili oldukları gösterilmiştir. Arita ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada metoprolol, trichlormethiazide, nifedipin, amlodipin ve temocaprilin Evre 1-2 hipertansif hastalarda egzersize hemodinamik cevapları karşılaştırılmıştır. Çalışmada kullanılan tüm antihipertansifler istirahat kan basıncı kontrolünü sağlarken, metoprolol, amlodipin ve temocapril ile egzersiz sistolik kan basıncında tedavi öncesine göre belirgin düşüş gözlenmiş ancak doxazosin, temocapril ve nifedipin ile egzersiz sırasında sistolik kan basıncında değişiklik gözlenmemiştir. Aynı çalışmada sol ventrikül kitle indeksi ile egzersiz sırasında kan basıncındaki artış arasında ilişki gözlenmiş ve egzersiz sırasındaki kan basıncı kontrolünün sol ventrikül hipertrofinin önlenmesinde istirahat kan basıncı kontrolünden daha değerli olduğu bulunmuştur (156). Demir ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada esansiyel hipertansiyon tanısı ile izlenmekte olan ve antihipertansif olarak beta bloker, kalsiyum antagonisti, diüretik ya da ACE inhibitöründen herhangi biri ile istirahat kan basıncı kontrol altında olan 125 hastanın maksimal egzersizde kan basıncı değişimleri değerlendirilmiştir. Beta bloker grubunda maksimal egzersizde ortalama sistolik kan basıncı cevabı diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (157). Bizim çalışma sonuçlarımız da Arita ve ark. ile Demir ve ark.'nın çalışmaları ile paralellik arz ediyordu. Biz de çalışmamız da metoprolol ve nebivolol ile efor testi sırasında iyi kan basıncı kontrolü sağlandığını gözlemledik. Beta bloker dışı bir antihipertansif ajan ve plasebo ile karşılaştırma yapamamış olmamız çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Fakat çalışmadaki ana amacımız her ikisi de selektif beta bloker olan metoprolol ile nebivololün istirahat ve egzersiz sırasında kan basıncı üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Yapılan çalışmalarda RAAS blokerlerinin maksimum egzersizde arteriyel kan basıncını kontrol etmede yetersiz kaldığı vurgulanmıştır. Losartanın egzersiz testi sırasındaki kan basıncı kontrolünü değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada evre 1-2 hipertansiyon tanısı olan 40 erkek hasta çalışmaya alınmış, losartan tedavisi öncesi, tedaviye başladıktan sonraki 1, 3 ve 6. aylarda treadmill egzersiz testi uygulanmış, istirahat ve maksimal egzersizde kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile

double product değişimleri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda losartanın yalnızca istirahat kan basıncı kontrolünde başarılı olduğu, egzersiz sırasında yeterli kan basıncı kontrolü sağlayamadığı gösterilmiştir (158). Carreira ve ark tarafından yapılan başka bir çalışmada ise antihipertansif olarak bir beta bloker, kalsiyum antagonisti, diüretik veya ACE inhibitörü kullanan ve kan basıncı kontrol altında ( $\leq 140/90$  mmHg) olan 49 hasta çalışmaya alınmış ve egzersiz sırasında kan basıncı değişiklikleri incelenmiştir. Egzersiz sırasında diyastolik kan basınçları dört grupta da benzer saptanırken, sistolik kan basıncındaki artış beta blokerler kullanan grupta belirgin olarak daha düşük gözlenmiştir. Egzersiz sırasındaki en zayıf sistolik kan basıncı kontrolü ise ACE inhibitörü grubunda gözlenmiştir (159). Bizim çalışma popülasyonumuzda egzersiz sırasında diyastolik kan basıncı değerleri istirahat fazına göre egzersiz sırasında metoprolol ve nebivolol grubunda azalmış olarak bulundu. Bu etki nebivolol grubunda daha belirgindi, egzersizin 3. evresi diyastolik kan basınçları iki grup arasında karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak sınırda anlamlıydı ( $p=0.06$ ). İstirahate göre zirve egzersiz dönemine kadar metoprolol grubunda ortalama 8 mmHg, nebivolol grubunda ise ortalama 11 mmHg diyastolik kan basıncında düşme gözlemledik. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bulgular daha önce bu konuda yapılan çalışmalarla da uyumludur (158,159).

Kostis ve ark. kaptopril ve nadololün egzersiz sırasındaki farklı etkilerini incelemişler ve egzersiz sırasındaki diyastolik kan basıncı artışı üzerinde her iki ilaçla da kontrol sağlandığı ancak kaptopril ile istirahat sistolik kan basıncı daha düşükken, egzersiz sırasında nadolol ile sistolik kan basıncının kaptoprile göre daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir (160). Egzersiz sırasında farklı cevapların gözlenmesi her ilacın tansiyon düşürücü mekanizmasının farklı olmasına bağlanabilir. ACE inhibitörleri kardiyak outputta değişiklik olmaksızın periferik damar rezistansını azaltarak kan basıncı düşüşü sağlarken, beta blokerler kardiyak outputu azaltarak kan basıncı düşüşü sağlarlar. Sonuçta beta blokerlerin egzersiz sırasında daha iyi kan basıncı sağlamaı şaşırtıcı değildir. Bu çalışmamızda da hem metoprolol hem de nebivolol grunda egzersiz sırasında sistolik ve diyastolik kan basıncının iyi kontrol edilmiş olması da bu düşüneyi desteklemektedir.

Beta-blokerler; hipertansiyon tedavisinde uzun süre diüretikler ile birlikte en sık kullanılan ilaçlar olmuştur ve JNC 7 tarafından 2003'te ve ESH/ESC tarafından

2007'de yayımlanan hipertansiyon ile ilgili kılavuzlarda birinci basamak tedavi seçeneklerinden biri olarak önerilmektedirler (7,8). Beta bloke edici ajanların düşük dozlarda bile birkaç saat içinde kan basıncını düşürücü etkileri başlar. Beta reseptör blokajının ardından kan basıncında görülen düşüş genel olarak hastanın başlangıçtaki kan basıncıyla ilişkilidir. Evre II hipertansiyonu olan hastalarda bu ilaçlarla kan basıncında 7-16/6-10 mmHg düşüşler sağlandığı bildirilmiştir. Başlangıçta kan basıncındaki azalma belirgin olmayabilir, çünkü beta reseptör blokajına bağlı kalp debisinde azalma periferik damarda direnç artışıyla dengelenir. Bu etki özellikle selektif olmayan beta bloke edici ilaçlarda daha belirgindir. Sempatik aktivitenin göreceli artışının saatler içinde azalmasıyla birlikte periferik damarda direnç artışı normale döner ve kan basıncındaki düşüş belirginleşir. Beta 2 reseptör blokajı antihipertansif etkiye katkı sağlamaz aksine dolaşımdaki katekolaminlerin beta-1 reseptör üzerine agonistik etkisini artırarak antihipertansif etkiyi kısmen baskılar. İSA aktivitesi ise kalp debisini kısmen artırarak antihipertansif etkiyi azaltır. O halde antihipertansif olarak seçilecek beta bloker, İSA aktivitesi olmayan ve beta 1 reseptörüne seçici özellikte olmalıdır. Biz de bu nedenle çalışma planımızı beta-1 selektif olan ve aynı zamanda da İSA aktivitesi negatif olan metoprolol ve nebivolol ile yaptık. Çalışmaya başlamadan önce hastaların bir kısmı metoprolol ya da nebivolol almakta olan hastalar oldukları için tedaviye başladıktan sonra hastalardaki kan basıncı düşüş miktarları değerlendirilemedi. Bu nokta çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak kaldı. Fakat hastaların büyük kısmında kan basıncı kontrol altına alınabilmişti. İlaç tedavisine başladıktan sonra hastaların ortalama sistolik KB: 136.4 mmHg iken diyastolik KB: 81.8 mmHg idi.

Beta blokerlerin egzersiz sırasında kan basıncı cevabı üzerine olumlu etkileri konusunda son zamanlarda yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Fakat beta bloker ajanların kendi aralarında bu faydalı etki açısından fark olup olmadığı konusu ise yeterince irdelenmemiştir. Biz iki etkili molekül olan metoprolol ile nebivololu egzersiz sırasında kan basıncı cevabına etkileri açısından karşılaştırdık. Bu konuda Madden ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada diyastolik kan basıncı 90 ile 110 mmHg arasında olan hastaların bir kısmına selektif olmayan bir beta bloker olan propranolol, bir kısmına selektif bir beta bloker olan atenolol başlanmış, çalışmanın üçüncü koluna da plasebo verilmiştir. Hastalara tedavi öncesi ve tedaviden 2 hafta

sonra uygulanan efor testi sonuçları karşılaştırıldığında istirahat ve maksimal egzersizde kalp hızı plasebo grubunda değişiklik göstermezken, beta bloker kullananlarda anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Sistolik kan basıncı plasebo grubunda değişmezken, propranolol ve atenolol ile azalmış; diastolik kan basıncı ise atenolol grubunda propranolol ve plaseboya göre daha fazla azalmış olarak saptanmıştır (161). Başka bir çalışmada hipertansiyonu ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan 26 hastada 6 aylık nebivolol ve atenolol tedavisi sonrası istirahat ve egzersiz hemodinamikleri karşılaştırılmıştır. Hem atenolol hem de nebivolol grubunda istirahat ve zirve egzersiz kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları, A/E oranları ve sol ventrikül kitlelerinde anlamlı azalma olduğu ancak bu etkinin nebivolol grubunda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. İki ilaç grubu arasındaki bu farklılığın nedeni olarak üç mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan biri nebivololün artmış NO salınımına bağlı meydana gelen vazodilatasyonun bu ajanın antihipertansif etkisine katkı sağlayabileceği, ikincisi iskelet kaslarındaki damarlarda artmış NO salınımına bağlı vazodilatasyonun egzersiz sırasında kas perfüzyonunun daha iyi olmasını sağlayacağı ve son olarak NO'nun güçlü endojen lusitropik ajanlardan biri olması nedeniyle sol ventrikül basınç-volüm eğrisini aşağı ve sağa kaydırmasıdır. Bu mekanizmalar sayesinde nebivololün hipertansiyonu ve diyastolik disfonksiyonu olan hastaların tedavisinde potansiyel yararlı etkiye sahip olabileceği savunulmuştur (162). Biz de mevcut literatür bilgisi ışığında çalışmamız sonucunda nebivolol grubunda egzersize hemodinamik cevapların daha iyi olacağını düşünmüştük. Ancak elde edilen veriler sonuçlarında egzersiz sırasında sadece diyastolik KB değerleri nebivolol grubunda metoprolol grubuna göre daha düşük saptandı. Bunun dışında egzersiz sırasında sistolik KB cevabı, kalp hızı ve double product sayısı açısından iki grup arasında fark bulunmadı. Egzersiz sırasında ve toparlanma fazında tüm hemodinamik parametreler her iki grupta da arzu edilen sınırlardaydı. Bu sonuçlar egzersiz sırasında KB kontrolü açısından metoprololün de nebivolole benzer etkilere sahip olabileceğini düşündürdü.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipertansiyon tedavisinin etkinliğinin belirlenmesinde antihipertansif ilacın egzersiz sırasında da kan basıncını kontrol altında tutabilmesi istenir. Efor testi egzersiz sırasında kan basıncı cevabının değerlendirilmesi için kolay uygulanabilir, ucuz ve tekrarlanabilir ideal bir yöntemdir. Çalışmamızın sonucunda;

1) Hipertansiyon tedavisinde kardiyoselektif beta blokerler olan metoprolol ve nebivololün her ikisinin de hem istirahat hem de egzersiz sırasında iyi kan basıncı kontrolü sağladığı bulundu.

2) Metoprolol ve nebivololün her ikisinin de egzersize kan basıncı ve kalp hızı cevabı üzerine benzer etkinlikte olduğu bulundu.



## KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-1442.
2. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571–1576.
3. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713–1724.
4. Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 1992; 268(21):3085-91.
5. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22:11–19.
6. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291-7
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo L Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, National Heart, Lung, Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
8. Guidelines Committee. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1015–1118

9. Bitigen A, Türkyılmaz E, Özdemir N. Egzersiz testine kan basıncı yanıtı. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2006; 34(6): 376-381
10. Oigman W, Neves MFT. Hipertensão arterial. *Rev Bras Med* 1998; 54: 97-111
11. Abacı A. Hipertansiyon tedavisinde beta-blokerler: Kral gerçekten çıplak mı? *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33:241-247
12. De Groot AA, Mathy MJ, Van Zwieten PA, Peters SLM, Involvement of the 3-adrenoreceptor in nebivolol-induced vasorelaxation in the rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42:232-6
13. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 1 prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774.
14. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360: 1903-1913.
15. Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, Valentini M, Tessari F, Ambrosioni E. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens* 2006;24: 837-843.
16. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005;45:1072-1077.
17. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005;112:3384-3390.
18. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group Relationship between baseline risk factors coronary heart disease total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Prev Med* 1986;15:254-273.

19. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998;16: 1407–1414.
20. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601–1610.
21. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramal-hinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in portugal: the PAP study. *Journal of Hypertension* 2005;23:1661-1666
22. Ramachandran S. Vasan, MD; Alexa Beiser, PhD; Sudha Seshadri, MD; Martin G. Larson, ScD; William B. Kannel, MD; Ralph B. D'Agostino, PhD; Daniel Levy, MD Residual Lifetime Risk for Developing Hypertension in Middle-aged Women and Men The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-1010.)
23. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–223.
24. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part I: Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006;24:413–422.
25. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and United States. *JAMA* 2003;289:2363-2369.
26. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Cruz Troca JJ, Guallar-Castillon P, Rey Calero J. Blood Pressure in Spain Distribution, Awareness, Control and Benefits of a Reduction in Average Pressure. *Hypertension* 1998; 32:998-1002

27. Jo I, Ahn Y, Lee J, Shin KR, Lee HK, Shin C. Prevalence, awareness, treatment, control and risk factors of hypertension in Korea:the Ansan study. *Journal of Hy-pertension* 2001,19:1523-1532.
28. İbrahim MM, Rizk H et al. Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment and Control in Egypt. *Hyper-tension* 1995;26:886-890.
29. Onat A, Şenocak M, Örnek E, Gözükaray Y, Şurdum-Avcı G, Karaaslan Y, Taşkın V, Tabak F, Öz Ö, Özcan R. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1991;19:169-77.
30. Onat A, Ceyhan K, Erer B, Baflar Ö, Uysal Ö, Sansoy V: Systolic, diastolic and pulse pressures as coronary risk factors in a population with low cholesterol levels: A prospective 10-year evaluation. *Clin Cardiol* 26;2003:91-97.
31. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23:1817-23.
32. METSAR araştırmacıları. Türk erişkinlerinde metabolik sendrom prevalansı. TKD XX. Ulusal kongresi 2004 Antalya
33. Hunt SC, Hopkins PN, Lalouel JM. Hypertension. In: King RA, Rotter JI, Motulsky AG, eds. *The Genetic basis of Common Diseases*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002. pp. 127-54.
34. Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE. Avrupa Hipertansiyon Derneği Hipertansiyon El Kitabı (Erdine S; Çev).1.Baskı.İstanbul:Informa Healthcare;2009
35. Schut AF, Sayed-Tabatabaei FA, Wittman JC, et al. Smokingdependent effects of the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism on blood pressure.*J Hypertens* 2004; 22:313-9.
36. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Result for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*1988; 297:319-928.

37. Berlung g, Wilhelmsen L. Factors related to blood pressure in a general population sample of Swedish men. *Acta Med Scand* 1975; 198:291-8.
38. Appel LJ, Brands MW, Daniel SR, Karanja N, Emler PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension. A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47:296-308
39. 2005 Dietary Guidelines Advisory Committee Report. [www.health.gov/dietary-guidelines/dga2005/report/](http://www.health.gov/dietary-guidelines/dga2005/report/)
40. Türk hipertansiyon ve böbrek hastalıkları derneği. Türk toplumunda Tuz Tüketimi ve Kan Basıncı Çalışması (SALTürk Çalışması). [http://www.turkhipertansiyon.org/pdf/salt\\_160608.ppt](http://www.turkhipertansiyon.org/pdf/salt_160608.ppt)
41. Cappuccio FP, MacGregor GA. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens* 1991; 9: 465-73
42. Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277: 1624-32.
43. Xin X, He J, Fronti MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; 38:1112-7.
44. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. For the DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336:1117-24.
45. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136:493-503.
46. Halpert JA, Silagy CA, Finucane P, et al. The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials of 4 weeks or longer.

47. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Mancia G. Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 1994; 23:294-301.
48. Hepsel P, Lijnen P, Van Hoof R, et al. Effects of physical endurance training on the plasma renin-angiotensin-aldosterone system in normal man. *J Endocrinol* 1988; 116: 443-9.
49. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, et al. Effects of exercise training of 8 wk and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci* 2001; 69: 1005-16
50. MacMahon S, Cutler J, Brittain E, et al. Obesity and hypertension: epidemiological and clinical issues. *Eur Heart J* 1987; 8:57-60.
51. Must A, Spadano J, Coakley EH, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282:1523-9.
52. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42:878-84.
53. Groppelli A, Omboni S, Parati G, et al. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha-1 inhibition. *J Hypertens* 1990; 8 suppl 5:s35-40.
54. Berglund G, Wilhelmsen L. Factors related to blood pressure in a general population sample of Swedish men. *Acta Med Scand* 1975;198:291-8.
55. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am heart J* 1974; 87:558-64.
56. Mann SJ, James GD, Wang RS, et al. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers: a case-control study. *JAMA* 1991; 265:2226-8.
57. Shinn EH, Poston WS, Kimball KT, St Jeor ST, Foreyt JP. Blood pressure and symptoms of depression and anxiety: a prospective study. *Am J Hypertens* 2001; 14:660-4.

58. Bunker SJ, CColquhoun DM, Esler MD. "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors. National Heart Foundation of Australia position statement update. *Med J Aust* 2003; 178:272-6.
59. Nakao M, Yano E, Nomura S. Blood pressure-lowering effects of biofeedback treatment in hypertension: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res* 2003; 26:37-46.
60. Roselund M, Berlind N, Pershagen G, et al. Increased prevalence of hypertension in a population exposed to aircraft noise. *Occup Environ Med* 2001; 58:769-73.
61. Van Kepmen EE, Kruize H, Hendriak C, et al. The association between noise exposure and blood pressure and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2002; 10:307-17.
62. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG. Seasonal variation in arterial blood pressure. *BMJ* 1982; 285:919-23.
63. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile. Effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47:155-61.
64. Goodwin G, Pearce VR, Taylor RS, et al. Seasonal cold and circadian changes in blood pressure and physical activity in young and elderly people. *Age Ageing* 2001; 30:311-7.
65. Strand AH, Gudmundsdottir H, Os I, et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. *J Hypertens* 2006; 24:905-13.
66. Heagerty AM. Structural changes in resistance arteries in hypertension. In: Zanchetti A, Mancia G, editors. *Handbook of hypertension*, vol. 17: Pathophysiology of hypertension. Amsterdam: Elsevier Science; 1997, p. 426-37.
67. Cohn JN. Relationship of plasma volume changes to resistance and capacitance vessel effects of sympathomimetic amines and angiotensin in man. *Clin Sci* 1966; 30:267-78.

68. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62:347-504.
69. Babalik E. Hipertansiyon patofizyolojisi. *Klinik Gelişim* 2005; 18 (2): 25-32
70. Cohuet G, Struijker-Boudier H. Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2006; 111:81-98.
71. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996; 97:1916-23.
72. Yamazaki T, Komuro I, Yazaki Y. Role of the renin-angiotensin-system in cardiac hypertrophy. *Am J Cardiol* 1999; 83:53H-7.
73. Wilkins BJ, Molckentin JD. Dual roles of histone deacetylases in the control of cardiac growth. *Novartis Found Symp* 2004;259:132-41.
74. Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:20-3.
75. Yamazaki T, Shiojima I, Komuro I, Nagai R, Yazaki Y. Involvement of the renin-angiotensin system in the development of left ventricular hypertrophy and dysfunction. *J Hypertens* 1994; 12:S153-7.
76. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system. Molecular and functional aspect. *Am J Med* 1988;84: 22-7.
77. Krum H, Viskoper RJ, Lacourcière Y, Budde M, Charton V. The effect of an endothelin receptor antagonist, Bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension investigators. *N Eng J Med* 1998; 338:784.
78. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med* 1999;107:479-87.
79. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992; 10:1111.



80. Fluckiger JP, Waeber B, Matsueda G, Delaloye B, Nussberger J, Brunner HR. Effect of atriopeptin III on Hematocrit and volemia of nephrectomized rats. *Am J Physiol.* 1986; 251(4 Pt 2):H880.
81. Volpe M, Odell G, Kleinert HD, et al. Effects of atrial natriuretic factor (ANF) on blood pressure, renin and aldosterone in Goldblatt hypertension. *Hypertension* 1985; 7 Suppl 1:43.
82. John SWM, Krege JH, Oliver PM, et al. Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *Science* 1995; 267:679.
83. Lopez MJ, Wong SKF, Kishimoto I, et al. Salt-resistant hypertension in mice lacking guanyl cyclase-A receptor for atrial natriuretic peptide. *Nature* 1995; 378:65.
84. Jin H, Chen YF, Yang RH, et al. Impaired release of atrial natriuretic factor in NaCl-loaded spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1988; 11:739.
85. Ferrari P, Weimann P, Ferrier Cl, et al. Dysregulation of atrial natriuretic factors in hypertension-prone man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:944.
86. Nasjletti A. The role of eicosanoids in angiotensin-dependent hypertension. *Hypertension* 1997; 31:194.
87. Harris RC. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *Am J Cardiol* 2002; 89:10D.
88. Harris RC, McKanna JA, Akai Y, Jacobson HR, Dibois RN, Breyer MD. Cyclooxygenase-2 is associated with macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 1994; 94: 2504.
89. Cinotti GA, Pugliese F. Prostaglandins and hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2:10S.
90. Hornych A, Safar M, Bariety J, et al. Thromboxane A<sub>2</sub> in borderline and essential hypertensive patients. *Prostagland Leukot Med* 1983; 10: 145.
91. Eliot AH, Nuzum FR. The urinary excretion of a depressor substance (kallikrein of Frey and Kraut) in arterial hypertension. *Endocrinology* 1934; 18:462.

92. Alfie ME, Sigmon DH, Pomposiell SI, et al. Effect of high salt intake in mutant mice lacking bradykinin-B2 receptors. *Hypertension* 1997; 29: 483.
93. Zinner SH, Margolius HS, Rosner B, et al. Familial aggregation of urinary kallikrein in childhood. *Am J Epidemiol* 1976; 104:124.
94. Berry TD, Hassted SJ, Hunt SC, et al. A gene for high urinary kallikrein may protect against hypertension in Utah kindreds. *Hypertension* 1989; 13: 3.
95. Share L. Role of vasopressin in cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 1988; 68: 1248.
96. Weber R, Pechère-Bertschi A, Hayoz D, et al. Effects of SR-49059, a new orally active and specific vasopressin V1 receptor antagonist, on vasopressin-induced vasoconstriction in humans. *Hypertension* 1997; 30: 1121.
97. Thibonnier M, Kilani A, Rahman M, et al. Effects of the nonpeptide V(1) vasopressin receptor antagonist SR-49059 in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 1293.
98. Ribeiro A. Sequential elimination of pressor mechanisms in severe hypertension in humans. *Hypertension* 1986; 8 Suppl 1:I-169.
99. Papadoliopoulou-Diamandopoulou N, Papagalanis N, Gavras I, Gavras H. Vasopressin in end-stage renal disease: relationship to salt, catecholamines and renin activity. *Clin Exp Theory Practice* 1987; A9:1197.
100. Liao Y Cooper RS, McGee DL, Mensah G, Ghali JK. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults *JAMA* 1995; 273: 1529-7.
101. Prasad N, Isles C. Ambulatory blood pressure monitoring: a guide for general practitioners *BMJ* 1996; 313:1535-41.
102. Prisant LM. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of hypertension. *Cardial Clin* 1995; 13:479-90.
103. Mancia G, Sega R, Bravi C et al: Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 12: 1377-90

104. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1997;15:1493–1502.
105. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997;95:1464–1470.
106. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997;29:22–29.
107. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81: 528–536.
108. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001;19:1981–1989.
109. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996;55:S81–S84.
110. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji II, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K. 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 Press Monit* 1996;1:251–254.
111. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282: 539–546.

112. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med* 2003;348:2407–2415.
113. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005;111:1777–1783.
114. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004;22:1663–1666.
115. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension* 2005;46:156–161.
116. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005;19: 801–807.
117. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension* 2005;45:499–504.
118. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005;45:240–245.
119. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *New Engl J Med* 2006;354:2368–2374.
120. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31:712–718.

121. Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992;10:385–391.
122. Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994;12:469–473.
123. 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;7:597–601.
124. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995;8:311–315.
125. Staessen JA, Thijs L, Clement D, Davidson C, Fagard R, Lehtonen A, Mancia G, Palatini P, O'Brien ET, Parati G, Webster J, Amery A. Ambulatory blood pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1994;12: 1035–1039.
126. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated Office, ambulatory or Office hypertension. *Circulation* 2001; 104:1385-92.
127. Clement DL, De Buyzere M, De Bacquer D, for the Office versus Ambulatory Blood Pressure (OvA) Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in treated hypertension. *NEJM* 2003; 348:2407-15.
128. Verdecchia P, Schillachi G, Borgioni C et al. Altered circadian blood profile and prognosis. *Blood Pres Monit*; 2: 247-52, 1997
129. Kario K, Pickering TG, Matsuo T et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*; 38: 852-57, 2001
130. Kario K, Shimada K. Risers and extreme dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hypertens*; 26: 177-89, 2004

131. Bitigen A, Türkyılmaz E, Özdemir N. Egzersiz testine kan basıncı yanıt. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2006; 34:376-381
132. Gibbons RJ, Blady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation* 1997;96: 345-54.
133. Tzemos N, Lim PO, Farquharson CA, Struthers AD, MacDonald TM. Dundee Step Test predicts vascular endothelial dysfunction in subjects with mild to moderate essential hypertension [Abstract]. *Circulation* 2000; 102 Suppl 2):606.
134. Miyai N, Arita M, Miyashita K, Moriaka I, Shiraishi T, Nishio I. Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future hypertension. *Hypertension* 2002; 39:761-6.
135. Singh JP, Larson MG, Manolio TA et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension:the Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99:1831-6.
136. Cornelissen VA, Fagard RH. Exercise intensity and postexercise hypotension. *J Hypertens* 2004; 22:1859-61.
137. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and Hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:533-53.
138. Rondon MUPB, Alves MJNN, Brada AMFW, et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:676-82.
139. Pescatello LS, Guidry MA, Blanchard BE, et al. Exercise intensity alters postexercise hypotension. *J Hypertens* 2004; 22:1881-8.
140. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *The International*

Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.

141. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
142. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422-7.
143. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
144. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106:1883-92
145. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-8
146. Rudd P, Hagar W. Hypertension: mechanisms, diagnosis and therapy. In: Topol EJ. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven.1998: 109-44.
147. Gottdiener JS, Brown J, Zoltick J, Fletcher RD. Left ventricular hypertrophy in men with normal blood pressure: relation to exaggerated blood pressure response to exercise. *Ann Intern Med* 1990;112:161-6.

148. Mahoney LT, Schieken RM, Clarke WR, Lauer RM. Left ventricular mass and exercise responses predict future blood pressure. The Muscatine Study. *Hypertension* 1988;12: 206-13.
149. Ren JF, Hakki AH, Kotler MN, Iskandrian AS. Exercise systolic blood pressure: a powerful determinant of increased left ventricular mass in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1985;5: 1224-31.
150. Devereux RB, Pickering TG. Relationship between ambulatory or exercise blood pressure and left ventricular structure: prognostic implications. *J Hypertens Suppl* 1990;8: 125-34
151. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989;256:132-41.
152. Acanfora D, De Caprio L, Cuomo S, Papa M, Ferrara N, Leosco D, et al. Diagnostic value of the ratio of recovery systolic blood pressure to peak exercise systolic blood pressure for the detection of coronary artery disease. *Circulation* 1988;77: 1306-10.
153. Daida H, Allison TG, Squires RW, Miller TD, Gau GT. Peak exercise blood pressure stratified by age and gender in apparently healthy subjects. *Mayo Clin Proc* 1996;71: 445-52.
154. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen R, Lakka TA, Rauramaa R, Salonen JT. Systolic blood pressure during recovery from exercise and the risk of acute myocardial infarction in middle-aged men. *Hypertension* 2004;44: 820-5.
155. Kurl S, Laukkanen JA, Rauramaa R, Lakka TA, Sivenius J, Salonen JT. Systolic blood pressure response to exercise stress test and risk of stroke. *Stroke* 2001;32: 2036-41.
156. Arita M, Hashizuma T, Wanaka Y, Handa S, Nakamura C, Fujiwara S et al. Effects of antihypertensive agents on blood pressure during exercise. *Hypertens Res* 2001 Nov;24(6):671-8.
157. Demir İ, Yılmaz H, Başarıcı İ, Ermiş C, Ersel Tüzüner F. Hipertansif hastalarda beta bloker, diüretik ve anjiyotensin konvertan enzim inhibitörlerinin maksimal



egzersizde kan basıncı kontrolündeki etkinliği. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2001;54(4):293-300.

158. Paterna S, Parrinello G, Amato P, Bologna P, Fornaciari E, Follone G et al. Can losartan improve cardiac performance during the treadmill exercise test in hypertensive subjects? *Drugs Exp Clin Res.* 2002;28(4):155-9.
159. Carreira Q, Ribeiro JC, Caldas JA, Tavares LR, Nani E. Response of blood pressure to maximum exercise in hypertensive patients under different therapeutic programs. *Arq Bras Cardiol* 2000;75:285-288.
160. Kostis JB, Shindler DM, Moreyra AE, Ruddy MC, Schneider S, Cosgrove N. Differential exercise effects of captopril and nadolol in patients with essential hypertension. *Angiology.* 1992 Aug;43(8):647-52.
161. Madden DJ, Blumenthal JA, Ekelund LG. Effects of beta-blockade and exercise on cardiovascular and cognitive functioning. *Hypertension* 1988;11: 470-476.
162. Nodari S, Metra M, Cas LD. b-Blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol.

