



T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



**AFYONKOCATEPE ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA
BİLİM DALI**

**KALSİYUM KANAL BLOKERİ KULLANAN HASTALARDA
KORONER ANJİYOĞRAFİ SONRASI RENOPROTEKTİF ETKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Burçin Meryem ATAK

DANIŞMAN

Doç. Dr. Memnune Sena ULU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AFYONKOCATEPE ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA
BİLİM DALI
KALSİYUM KANAL BLOKERİ KULLANAN HASTALARDA
KORONER ANJİYOGRAFİ SONRASI RENOPROTEKTİF ETKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Burçin Meryem ATAK

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Memnune Sena ULU**

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KALSİYUM KANAL BLOKERİ KULLANAN HASTALARDA KORONER
ANJİYOGRAFİ SONRASI RENOPROTEKTİF ETKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Burçin Meryem ATAK

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Memnune Sena ULU

AFYONKARAHİSAR 2016

T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı :Kalsiyum Kanal Blokeri Kullanan hastalarda Koroner Anjiyografi Sonrası Renoprotektif Etkinin Değerlendirilmesi

Tezi Hazırlayan :Arş.Gör. Dr. Burçin Meryem ATAK

Tez Savunma Tarihi :4.11.2016

Tez Kabul Tarihi :8.11.2016

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Memnune Sena ULU

İş bu çalışma, jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI 'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Doç. Dr. M. Sena ULU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Mükremin UYSAL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Erim GÜRCAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

DEKAN

Prof. Dr. Adem ASLAN

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini hiç usanmadan benimle paylaşan, saygı ve sevgisiyle bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, desteğini bizlerden hiç esirgemeyen değerli hocalarım tez danışmanım sayın Doç. Dr. Memnune Sena ULU'a ve Dr. Sinan Kazan'a teşekkür ederim. Eğitimime büyük katkı sağlayan, engin bilgi ve becerileri ile bizlere her zaman doğru yolu gösteren, İç hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde tecrübelerinden birçok kez faydalandığım anabilim dalındaki tüm değerli hocalarıma, birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, anabilim dalı çalışanlarına teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bu günlere gelmem için birçok fedakarlık yapan, desteklerini benden hiç esirgemeyen, en zor anımda her zaman yanımda olan canım anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dr. Burçin Meryem ATAK
AFYONKARAHİSAR / 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
İÇİNDEKİLER	2
SİMGE VE KISALTMALAR	4
TABLolar LİSTESİ	6
ŞEKİLLER LİSTESİ	6
I. GİRİŞ VE AMAÇ	7
II. GENEL BİLGİLER	10
2.1 KONTRAST MADDE NEFROPATİSİNİN TANIMI	10
2.3 KONTRAST NEFROPATİ RİSK FAKTÖRLERİ	11
2.4 KONTRAST MADDE TİPLERİ	12
2.5 KONTRAST NEFROPATİ PROFİLAKSİ	13
2.6 HİPERTANSİYON	15
2.7 HİPERTANSİYON KLİNİK BULGULARI.....	18
2.8 HİPERTANSİYONDA BAŞLANGIÇ DEĞERLENDİRME.....	19
2.8.1 Kan Basıncının Doğru Ölçülmesi.....	21
2.8.2 Kardiyovasküler Riskin Derecelendirmesi.....	22
2.8.3 Sekonder Hipertansiyonun Belirlenmesi.....	22
2.9 PRİMER HİPERTANSİYONUN TEDAVİSİ VE ÖNLENMESİ	28
2.9.1 Farmakolojik Tedavi	28
2.10 HANGİ HASTAYA HANGİ İLAÇ?	31
2.10.1 Komplike Olmayan Hipertansiyon Hastalarında İlaç Seçimi	31
2.10.2 Tedavi Uyumu	33
2.10.3 Afrika Kökenli Amerikalılarda Hipertansiyon	34
2.10.4 Hipertansif Nefrosklerozlu Hastalar	34
2.10.5 Diyabetik Hipertansif Hastalar	34
2.10.6 Koroner Arter Hastalığı Olan Hipertansif Hastalar	35
2.10.7 Yaşlılarda İzole Sistolik Hipertansiyon	35
2.10.8 İnmede Sekonder Korunma İçin Kan Basıncının Azaltılması.....	36
2.10.9 OKS ve Östrojen Replasman Tedavisi ile İlgili Hipertansiyon	36
2.10.10 Gebelikte Hipertansiyon.....	36
2.10.11 Dirençli Hipertansiyon	36
2.10.12 Akut Cddi Hipertansiyon	37
2.10.13 Hipertansif Aciller.....	38

III. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA VE ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ:	39
3.2 İSTATİSTİK	39
IV. BULGULAR.....	41
V. TARTIŞMA	51
VI. SONUÇLAR.....	55
VII. ÖZET.....	56
VIII. SUMMARY	58
IX. KAYNAKLAR.....	60



SİMGE ve KISALTMALAR

%	Yüzde
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACEİ	Anjiyotensin Converting Enzym Inhibitör
ACTH	Adreno Kortiko Tropik Hormon
AF	Atriyal Fibrilasyon
AIDS	Acquired Immune Defficiency Syndrome
ALLHAT	AntihypertensiveLipidLowering Treatment PreventHeart
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DM	Diabetes Mellitus
EF	Ejejksiyon Fraksiyonu
ET-1	Endotelin-1
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GFR	Glomerular Filtration Rate
GRA	Glukokortikoide Yanıt Veren Hiperaldosteronizm
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KC	Karaciğer

KKB	Kalsiyum Kanal Blokeri
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KMN	Kontrast Madde Nefropatisi
IV	İntra Venöz
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MI	Miyokard İnfarktüsü
MM	Multiple Miyelom
NHYA	New York Heart Association
OD	Otozomal Dominant
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PG	Prostaglandin
RAS	Renin Anjiyotensin Sistemi
WHO/ISH	World 13 Health Organization / International Society of Hy- pertension

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1:Kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörleri.....	12
Tablo 2:ESH-ESC 2013 Hipertansiyon Kılavuzuna Göre KB Tanımlamaları ve Sınıflandırılması	20
Tablo 3:Kan basıncı seviyelerinin JNS 8'e göre tanım ve sınıflaması.....	21
Tablo 4:Sekonder HT nedenleri, klinik özellikleri ve tanı testler	23
Tablo 5:HT tedavisinde kullanılan ilaçların sınıfları, dozları ve mutad doz sayısı	30
Tablo 6:KKB veya ACEİ kullanan hastaların cinsiyet dağılımı	41
Tablo 7:KKB veya ACEİ kullanan hastaların demografik verileri	42
Tablo 8:Çalışmaya alınan tüm hastaların sigara içme oranları	43
Tablo 9:KKB veya ACEİ kullanan grupların laboratuvar değerleri	44
Tablo 10:KKB veya ACEİ kullanan hasta gruplarının kontrast öncesi kreatinin, BUN, üre, GFR değerleri.....	45
Tablo 11:KKB veya ACEİ kullanan hasta gruplarının kontrast sonrası kreatinin, BUN, üre, GFR değerleri.....	46
Tablo 12:KKB veya ACEİ kullanan gruplardaki KMN gelişme oranları	46
Tablo 13:Dihidropiridin veya nondihidropiridin KKB kullanan hastaların KMN gelişme oranları	48
Tablo 15:Hasta guruplarının JNS 8 bildirgesine göre dağılımları.....	50

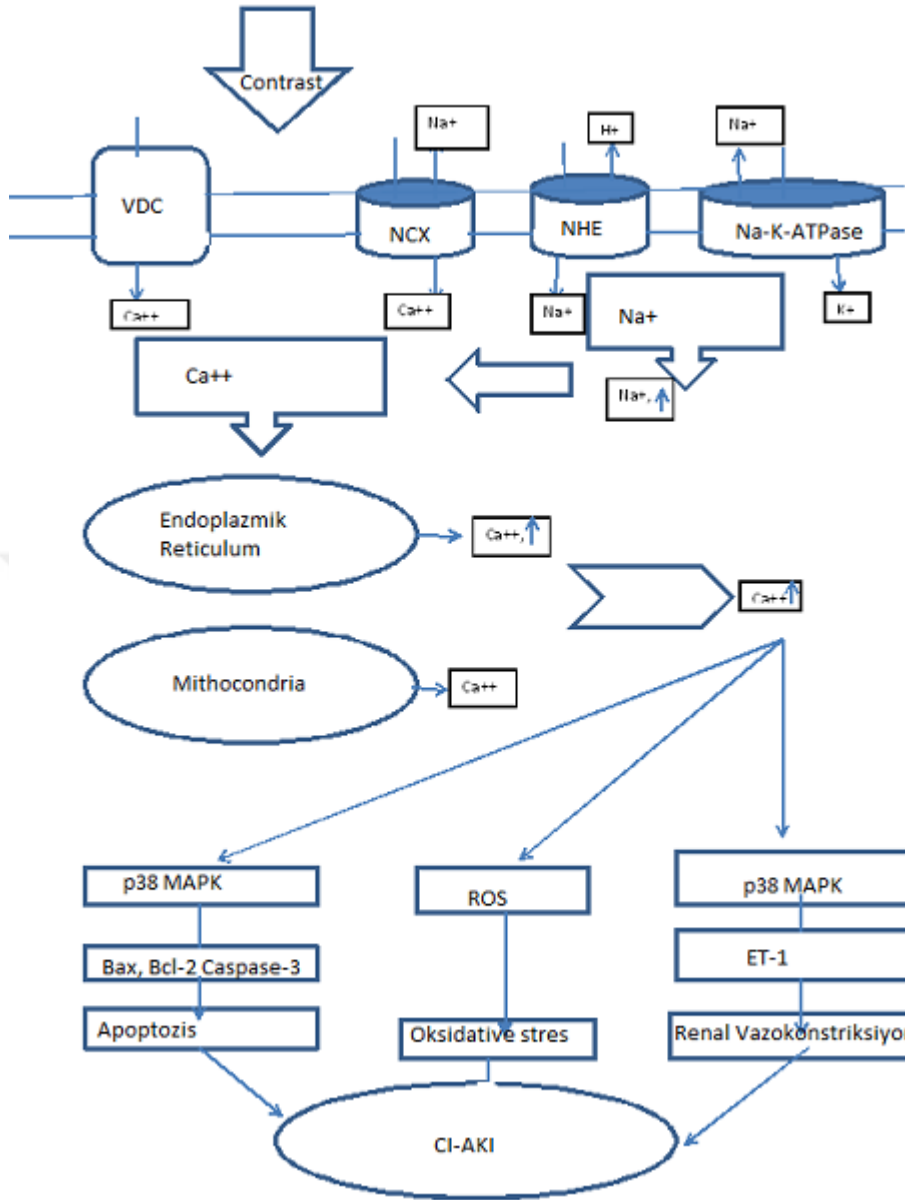
ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:Kontrast sonrası akut börek hasarının patofizyolojisi	8
Şekil 2:Hastaların ilaç grubuna göre yaş dağılımı	43
Şekil 3:KKB veya ACEİ kullanan hasta gruplarının KMN gelişme oranları; KMN, kontrast madde nefropatisi; HT, hipertansiyon.....	47
Şekil 4:Dihidropiridin veya nondihidrodropiridin KKB kullanan hastalarda KMN gelişme oranları; KMN, kontrast madde nefropatisi.....	49

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde tıbbın gelişimiyle birlikte görüntüleme ve tedavi yöntemlerinde kontrast kullanımı hızla artmaktadır. Hastanede gelişen akut böbrek hasarları arasında %10-12 ile kontrast ilişkili nefropati ilk üç arasında bulunmaktadır. Genel popülasyonda ise bu değer %1-6 arasındadır. Koroner arter hastalığı (KAH), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve sınırda böbrek yetmezliği olanlarda bu oran %20 ila 50'ye kadar ulaşabilmektedir. Kontrast madde nefropatisi (KMN) patogenezinde en önemli mekanizmalardan birisi böbrekte meydana gelen iskemidir (1). Sonuçta serbest oksijen radikalleri artmakta ve buna bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres nedeni ile iskemik ve nefrotoksik hasar meydana gelmektedir. KMN sepsis, kanama, solunum yetersizliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları artırır. Hastanede kalış süresini uzatarak hastane masraflarının artışına yol açar. Bu kadar önemli olan bir komplikasyonun önlenmesi ve tedavisi hem hekim, hem hasta, hem de ülke ekonomisi açısından çok önemlidir.

Kontrast madde renal tübül epitel hücrelerinde sodyum/kalsiyum exchange pompa ekspresyonunu uyarır. Bununla birlikte intraselüler kalsiyum miktarı artar. Kalsiyum ise endoplazmik retikulum ve mitokondriyal yükü artırır. Sonucunda reaktif oksijen molekülleri ve oksidatif stres artar. P-38 mitojen aktivated protein kinaz üzerinden apoptoz yolağı aktive olur. Renal tübüler toksisite görülür. Yine kontrast madde endotelin -1 (ET-1) üzerinden renal arter vazokonstriksiyonunu tetikler ve renal iskemi riskini artırır (Şekil 1). Kalsiyum kanal blokeri kullanan kişilerde bu mekanizmaların bozulması nedeniyle kontrast öncesi veya maruziyet anında ve sonrasında kalsiyum kanal blokerleri (KKB) kullanımının KMN riskini azaltması beklenir.



Şekil 1: Kontrast sonrası akut böbrek hasarının patofizyolojisi; NCX, Na⁺/Ca²⁺ exchange pompası; VDC, voltaj bağımlı Ca²⁺ kanalı; NHE, Na/Ca değişimi; p38 MAPK, p38 Mitogen Activated Protein Kinases; ROS, reaktif oksijen radikalleri; ET-1, endotelin-1; ATP, Adenozin Trifosfat; CI-AKI; Kontrastla indüklenen akut böbrek hasarı.

Günümüzde artan bu kontrast maruziyetine sekonder oluşan böbrek yetmezliği öncelikle gereksiz tetkiklerin önüne geçilmesi, salin infüzyonu, asetilsistein, KKB, Anjiyotensin converting Enzim inhibitörleri (ACEİ) kullanımı gibi yöntemlerle önlenmektedir. Bu çalışmamızda daha öncesinde dihidropiridin (amlodipin 10 mg) ve nondi-

hidropiridin (diltiazem 60 mg) KKB'leri ve ACEİ kullanan hastalarda Afyon Kocatepe Üniversitesi'nde koroner anjiyografi yapılmış olup koroner anjiyografi öncesi ve sonrasındaki 3-15 gün arasındaki Cr, BUN, Üre ve Glomeruler Filtrasyon Oranı (GFR) değerlerindeki değişimleri demografik veriler de göz önüne alarak incelemeyi planladık.



II. GENEL BİLGİLER

2.1 Kontrast Madde Nefropatisinin Tanımı

Kontrast madde kullanımı sonrası, herhangi bir klinik semptom veya hemodiyaliz gereksiniminin olup olmamasına bakılmaksızın serum kreatininin değerindeki artışa bağlı olarak gelişen nefropatiye KMN denir. KMN teşhisi için en sık kullanılan tanımlama, kontrast madde kullanımı sonrası 48 saat içinde serum kreatininin değerinin 0.5 mg/dl ve daha fazla yükselmesidir. Serum kreatininin değerinde bazal kreatininin değerine göre %25 veya %50 artış olması da sıklıkla KMN tanısında kullanılmaktadır. Tipik olarak serum kreatininin değeri kontrast madde verildikten 24-72 saat sonra yükselmeye başlar. En yüksek seviyeye 3-5. günlerde ulaşır ve 3-5 gün sonra normal aralığa döner (1,2).

2.2 Kontrast Madde Nefropatisi Patogenez

KMN'e yol açan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Ancak yapılan çalışmalarda nefrotoksisite gelişiminde, renal medüller hipoksi ve direkt hücresel toksisitenin iki önemli mekanizma olarak rol aldığı gösterilmiştir (3,4). Renal medüller hipoksiye, glomerüler hemodinamik değişikliklerin neden olduğu gösterilmiştir. Glomerüler filtrasyon yüzeyinin azalmasına neden olan renal arter vazokonstrüksiyonu, kontrast maddenin renal arter üzerinde direkt vazokonstrüktör etkisiyle ilişkili olabileceği gibi hormonal değişikliklere bağlı da gelişmektedir. Kontrast madde, böbrekte başlangıçta vazodilatasyona neden olur. Takiben böbrek kan akımının ve GFR'nin düşmesine neden olan vazokonstrüksiyona sebep olur. Kontrast alımını takiben hormonal faktörlerden vazokonstriktör etkili endotelin, anjiyotensin, vazopresin düzeyleri yüksek saptanırken, vazodilatasyon yapan prostaglandin ve nitrik oksit sentezinde inhibisyon tespit edilmiştir.

Kontrast madde alımı sonucunda artan kan vizkozitesi, distal tübüllerde artan ozmotik yük ve tübüloglomerüler “feedback” mekanizmasında bozukluk hipoksi gelişimine katkıda bulunmaktadır . Kontrast madde aynı zamanda böbrek tübül hücreleri üzerinde direkt olarak sitotoksik etki göstermektedir. Reaktif oksijen radikallerinin, tübüllerde Tamm-Harsfall proteinlerinin oluşturduğu obstrüksiyon ve sıkı bağlantı bölgelerindeki protein hasarının direkt sitotoksik etki gelişiminde rol oynadığı ve böbreğin distal segmentlerinde apoptoza yol açtığı gösterilmiştir (5,6).

2.3 Kontrast nefropati risk faktörleri

Yapılan bir çalışmaya göre KMN riski komorbiditelerle beraber artmaktadır. GFR<60 ml/dk/1,73 olanlarda, DM, ileri yaş, Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY), Multiple myelom (MM) gibi komorbiditelerle beraber dehidratasyon da bilindiği üzere KMN riskini artırmaktadır. Bununla beraber yakın zamanda kontrast madde uygulanması ve miktarının fazla olması da diğer faktörler arasındadır (7-10). Basit kontrast madde kullanıldığında KMN riski düşük olsa bile kolesterol embolizasyon riski yüksek olup yine tekrarlayan kontrast maruziyeti tek seferde olan yüksek doz maruziyete göre daha riskli bulunmuştur (11-13). ACEİ’ inin DM olan hastalarda anjiyografi sonrası kullanımında KMN riskini artırdığı gösterilmiştir (Tablo 1), (Özellikle uzun etkililer) (14-15).

Tablo 1: Kontrast madde nefropatisi gelişimi için risk faktörleri

KMN gelişimi için Kesin risk faktörleri	KMN gelişimi için Olası risk faktörleri	KMN gelişimi için kesinleşmemiş diğer risk faktörleri
DM ve böbrek yetmezliği birlikteliği	Renal ve periferik arter hastalığı	Obezite
Önceden var olan böbrek yetersizliği	Renal fonksiyonların bozulmadığı DM	Erkek cinsiyet
Kontrast maddenin tipi, miktarı ve verilmiş sıklığı (iyonik yüksek osmolar, 125cc üzerinde ve 72 saat içinde ikinci bir kontrast kullanımı)	Nefrotoksik ajan kullanımı	AIDS
NYHA evre 3-4 KKY ve düşük EF(<%50)	Hipertansiyon	Düşük serum albümin düzeyi
Azalmış intravasküler volüm ve dehidratasyon	Hiperürisemi	Sigara içimi
Kardiyojenik şok ve hipotansiyon	KC yetmezliği Hipertansiyon Nefrotik sendrom Hiperlipidemi İleri yaş(70) Tek böbrek Akut veya geçirilmiş MI Renal transplant hastaları	Hipoksi

KMN; Kontrast Madde Nefropatisi, DM; Diabetes Mellitus, AIDS; Acquired Immune Defficiency Syndrome NHYA; New York Heart Association, EF; Ejejsiyon Fraksiyonu, MI; Miyokard İnfarktüsü

2.4 Kontrast Madde Tipleri

KMN önlenmesinde tercih edilecek kontrast tipleri; noniyonik, düşük osmolaritede ve mümkün olan en düşük miktarda kontrast madde olmalıdır (11-12). Yüksek osmolar ve iyonik kontrast maddeler arasında Diatrizoate, Iothalmate, Metrizoate, Ioxithalmate vardır. Osmolariteleri 1500-2076 mosmol/kg arasında değişir. Düşük osmolariteli ve iyonik kontrast madde Ioxaglatedir. Düşük osmolar ve aynı zamanda non iyonik olan kontrast maddeler arasında Iopamidol, Iohexol, Ioversol, Ioxilan, Iobitridol, Iopromide vardır. Düşük osmolar kontrast maddelerin osmolariteleri 600-796 mosmol/kg arasındadır. İzo-osmolar ve noniyonik kontrast maddeye örnek olarak Iodixanol verilebilir. Osmolaritesi 290 mosmol/kg dır. Kanın viskozitesi suyun viskozitesinin yaklaşık 5

katıdır ve bu viskozite kontrast madde kullanımıyla daha da artar. Bu nedenle kontrast madde kullanılmadan önce viskozitenin azaltılması için kontrast maddenin vücut sıcaklığına kadar ısıtılması önerilmektedir. Non iyonik kontrast maddeler yüksek riskli hastalarda kontrast madde nefropatisi gelişim riskini azaltırlar. Ancak trombotik olay gelişim riskleri iyonik olan kontrast maddelere göre daha fazladır (1,16,17).

2.5 Kontrast Nefropati Proflaksi

KMN'i önlemek için volüm eksikliğinden kaçınılması, agresif salin hidrasyonu ve az miktarda, düşük osmolar özellikte kontrast madde kullanımı ana unsurlardır (18). Risk faktörlerinin sayısı ile KMN gelişimi arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmaktadır.

Dehidratasyon varlığında KMN riski artabilir. Hastanın idrar çıkışının en azından 150 ml/saat hızında tutulacak şekilde i.v. salin infüzyonu KMN'ye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bir diğer yöntem de 1 ml/kg/saat olacak şekilde işlemden 12 saat önce infüzyona başlayıp, işlemden 12 saat sonrasına kadar buna devam edilmesidir. KKY ve volüm yükü olanlarda dikkatli olunmalıdır. Gerekirse diüretikle birlikte verilmelidir (19).

Kontrast maddelerin renal kan akımında ve GFH'da hızlı ve ilerleyici bir düşmeye yol açtığı ve bunun kontrast maddenin osmolaritesi ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Mc Cullough ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kontrast madde volümü 100 ml den az olanlarda KMN riskinin düşük olduğu gösterilmiştir. Kontrast maddenin miktarı 125 cc'den fazla ise KMN sıklığı yaklaşık %20'dir. Eğer doz 125 cc'den düşük ise, KMN riski %2'dir (11-13,20). Aslında güvenli kontrast madde miktarını tanımlamak mümkün değildir. Çünkü hastanın risk seviyesi, hastaya ait vücut kitle indeksi (BMI) gibi spesifik karakterler bunda etkilidir. Yetmiş iki saat içerisinde ikinci kez kontrast madde kullanılırsa yine KMN riski artar. Bazı yayınlarda ise bir hafta içinde tekrar kontrast madde kullanımı risk olarak belirtilmiştir (11,12,20,21). Genel prosedür ise iki kontrast madde uygulaması arasında mümkünse 5 günlük bir sürenin olmasıdır.

Yapılan birçok göreceli olarak küçük randomize çalışmada N-asetilsitein kullanımının klinik yararından bahsetmişler ancak meta-analizler sonuçsuz kalmıştır. Ancak düşük yan etki profili nedeniyle güvenilir bir ajandır (14,22)

Fenoldopam, bir dopamin a-1 spesifik agonisti olup parantral antihipertansif olarak kullanımı önerilmiştir, bir çok klinik çalışmada test edilmiş ve kontrast nefropati insidansını azaltmadığı görülmüştür. Üstelik sistemik hipotansiyon gibi anlamlı yan etkilerinin olması kullanma isteğini azaltmıştır (19,22).

Neumayer ve arkadaşlarının 35 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, kontrast öncesi 3 gün boyunca 20 mg/gün verilen nitrendipinin KMN'yi önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. İnülin klirensi nitrendipin grubunda azalmazken, kontrol grubunda %27 azalmıştır (23). Russo ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, işlem öncesi 10 mg sublingual nifedipinin renal kan akımında ve GFR'de kontrol grubuna göre artışla yol açtığını göstermiş. Khoury ve arkadaşları, 111 kişilik bir çalışmada, noniyonik kontrast madde, sıvı tedavisi ve 10 mg nifedipin ile nifedipinsiz kontrol grubunu karşılaştırmış ve çalışma sonunda her iki grup arasında KMN gelişimi açısından anlamlı bir fark oluşmamıştır. Tüm bu sonuçlara göre, KKB ile yapılan çalışmalar genelde düşük riskli hastalarda yapılmıştır ve çalışma grupları küçüktür (1,14,15). Dolayısıyla, bu ilaçların KMN profilaksisinde rutin olarak önerilebilmesi için daha geniş ve özellikle de KMN için riskli hastalarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

ACEİ özellikle orta ve ileri derece kronik böbrek yetersizlikli veya bilateral renal arter stenozu olan hastalarda akut böbrek yetersizliğine neden olabilmektedir. Kini ve arkadaşları, ACEİ kullanan hastalarda işlem sonrası serum kreatininin değerlerinin kullanmayanlara göre belirgin şekilde yükseldiği sonucuna varmış. Louis ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada, diyabetik hastalarda ACEİ kullanımı ile KMN riskinin artabileceğini göstermişler (1,2,14,15). Gupta ve arkadaşlarının 71 diyabetik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise kaptopril tedavisi ile KMN gelişiminde %79 risk azalması bildirilmiştir. Kontrol grubunda GFR'da yaklaşık 10 ml/dk azalma olmasına karşın, kaptopril grubunda filtrasyon oranında yaklaşık 13ml/dk artış saptanmış (24). Bu ko-

nyula ilgili olarak yapılan bir başka çalışmada ise, kaptoprilin diyabetik hastalarda kontrast madde nefropatisini önlemede etkili bir ajan olduğu ama diyabetik olmayanlarda kontrast madde nefropatisi gelişimi için bir risk oluşturduğu saptandı (25-26). Kaptoprille ilgili olarak daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Adenozin reseptör antagonistleri (teofilin), prostaglandinler (PGE1), endotelin antagonistleri, taurin, L-Arginin ve allopurinol ile yapılmış bazı çalışmalarda bunların KMN profleksisinde etkili olabileceği gösterilmiş (1,2,14,17,19).

Sonuç olarak kontrast madde uygulanması öncesinde yüksek riskli hastaların tespit edilmesi, yeterli hidrasyonun sağlanması, işlem esnasında düşük osmolar kontrast madde kullanılması, kontrast madde miktarının kısıtlanması ve işlemden 48-72 saat sonra serum kreatininin düzeyinin takibi KMN'nin önlemesi ve takibindeki en önemli noktalarıdır. Yine bazı çalışmaların sonuçlarına göre, asetilsistein (direkt oksidatif doku hasarını önleyerek) ve fenoldopam (selektif intrarenal vazodilatör) profilaktik olarak kullanılabilir.

2.6 Hipertansiyon

Toplum içinde sistolik ve diyastolik kan basıncının 115/75 mmHg ve üzerinde olmasıyla, kalp hastalığı ve inme riski devamlı ve logaritmik bir artış gösterir (27) . Günümüzde randomize kontrollü ilaç çalışmalarının ışığında hipertansiyon sınırı 140/90 mmHg kabul edilmekte çünkü bu sınırın üzerindeki insanlara tedavi verilmesi ile sağlanan fayda, tedaviye bağlı risklerden daha fazladır (28). Prehipertansiyon 120/80 mmHg ve 139/89mmHg arasında hafif yükselmiş kan basıncı değeri olup, 120/80mmHg'a göre bu düzeyde hipertansiyon gelişimi 2 kat fazladır.

2.7 Hipertansiyon epidemiyoloji

En sık neden olmasının yanında, inme, miyokard infarktüsü (MI), KKY, periferik arter hastalığı (PAH), aort diseksiyonu, atrial fibrilasyon (AF) ve son dönem böbrek hastalığı için bilinen en yaygın, tedavi edilebilir risk faktörüdür.

Hipertansiyon vakalarının çoğunda kür sağlanamayacağı için, kan basıncı kontrolünü sağlamak için hayat boyu ilaç kullanımı gereklidir, bu ise hem pahalı olup, hem de altta yatan hastalıktan çok daha fazla semptoma neden olabilmektedir. Hipertansiyonun etkili yönetimi, düzenli aralıklarla hekim kontrolünü ve hasta işbirliğini gerektiriyor.

Elli yaş altında, hipertansiyonu olan az sayıda insanda tipik olarak kombine sistolik ve diyastolik hipertansiyon görülür; sistolik basınç 140 mmHg, diyastolik basınç 90 mmHg üstündedir. Koroner arter hastalığı (KAH) ve inme riski hem sistolik, hem de diyastolik kan basıncının artmasıyla hiperbolik olarak artar. Buradaki temel hemodinamik bozukluk, arteriyol düzeyinde vazokonstriksiyon olmasıdır. Bunun aksine, 50 yaşın üzerinde hipertansiyon gelişen hastaların çoğunda izole sistolik hipertansiyon bulunur, yani sistolik basınç 140 mmHg üzerinde, diyastolik basınç ise 90 mmHg altındadır. İzole sistolik hipertansiyonda temel hemodinamik bozukluk, büyük taşıyıcı arterlerin esnekliğini kaybetmesidir. İlerleyen yaşın yanında arteroskleroz ve hipertansiyonun hızlandırıcı etkisi ile aortun elastik laminasında olan elastin, yerini kollojen ve fibroz dokuya bırakır. İzole hipertansiyondaki kardiyovasküler risk perifere iletilen nabız dalgasının daha hızlı geri dönmesi ve arteriyel atımların hipertansiyona katkısıyla gerçekleşir. Sol ventrikülün artmış yükü oksijen ihtiyacını artırıp hızlı diyastolik kaçış miyokard perfüzyonunu bozmaktadır. Artmış nabız basıncı aralığı ile KAH riski doğru orantılıdır (29).

50 yaş altında, östrojenin koruyucu etkisi nedeniyle hipertansiyon prevalansı erkeklere göre kadınlarda daha azdır. Menopoz sonrasında ise kadınlardaki HT prevalansı artarak erkeklerdeki oranı geçer (30) . ABD’de Afrika kökenli Amerikalılarda HT %25 iken Meksikalı ve beyazlarda bu oran %20 olarak saptanmıştır (31) .

Hastaların %90-95'inde hipertansiyon oluşmasına neden olan tek ve düzeltilebilir neden saptamak mümkün olmayıp, bu nedenle primer hipertansiyon ifadesi kullanılır. Ancak bu gruba giren kişilerin çoğu yüksek kalori, tuz ya da alkol tüketimi gibi alışkanlıkları mevcuttur. Diğer %5 lik kısımda ise neden saptanabilip sekonder hipertansiyon olarak tanımlanır. Nöral, hormonal ve vasküler mekanizmalar suçlanmaktadır. Özellikle nörohormonal aktivasyonun, prehipertansiyon döneminde görülen vasküler fonksiyon ve yapısal bozuklukların patogenezinin katkısı saptanmıştır.

Kan basıncını belirlemede en etkili davranış özellikleri, kalori ve tuz tüketimi ile ilgilidir (32). Fiziksel egzersizin kan basıncını iyi yönde etkilediği bilinmektedir (33,34). Yine kan basıncı yüksekliği ile artan BMI birbiri ile ilişkilidir (35). Metabolik sendrom, hipertansiyonla birlikte abdominal yağlanma, insülin direnci ve dislipidemi oluşur, buradaki dislipidemi genellikle trigkiserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü şeklindedir. Kilo artışı ile birlikte, plazma hacmi ve sempatik aktivite artmaktadır. Yağı yakmak için artan sempatik aktiviteye bağlı olarak ise periferik vazokonstriksiyon gelişip böbrekte su ve tuz tutulumu sonucu hipertansiyon ortaya çıkmaktadır. Yine obezite sonucu görülen uyku apnesine bağlı olarak ortaya çıkan desaturasyon sonucunda karotis cisimciklerindeki duyarlılık artar ve sürekli sempatik aktivite artışı görülür.

Tüm dünyada yapılan Intersalt çalışmasında diyetle alınan sodyum miktarı ile hipertansiyon arasında doğrusal ilişki bulunmuştur. Ancak hem normotansif insanlarda hem de hipertansiflerde sodyum kısıtlandığında ya da yüklendiğinde verilen kan basıncı yanıtı değişken bulunmuştur. Bu değişkenlik ise genetik etkinin var olduğunu düşündürmüştür (36-38).

Aileler içinde karşılaştırılan kan basınçlarının aile dışı insanlarla yapılan karşılaştırmadan daha uyumlu olduğunun görülmesi, aynı çevrede yaşamaktan ziyade %70 oranda genetik nedenlere yorulur. Diğer yandan, genel toplum içinde kan basıncı değişkenliğini belirleyen genler çok az bilinmekte ve özel genetik bölgelerle bunların etkilerine ilişkin bilgiler varsayımsal düzeydedir. Mendelyen kalıtımla geçen hipertansiyon hastalıklarının sekizinde, hipotansiyon hastalıklarının ise dokuzunda mutasyonlar belir-

lenmiştir. Mutasyonlar, böbrekte su ve tuz mekanizmalarını etkilemekte ve renin – anjiyotensin-aldesteron sisteminin önemini ortaya koymaktadır (28) .

2.7 Hipertansiyon Klinik Bulguları

Hipertansiyon aterosklerozun KKY, KAH, inme ve PAH gibi tüm klinik sonuçları için risk faktörüdür. Kalp hastalığı hipertansif hastaların en sık ölüm nedenidir. Hipertansif kalp hastalığı sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik disfonksiyon, KKY, KAH'a bağlı kan akımındaki bozukluklar, mikrovasküler hastalık ve kardiyak aritmilere ilerleyen yapısal ve işlevsel adaptasyonlardır. Hipertansiyonun agresif kontrolü sol ventrikül hipertrofisini geriletebilir ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir.

Hipertansiyon beyin infarktüsü ve hemorojisi için önemli bir risk faktörüdür. İnmelerin yaklaşık %85'i infarktüse geri kalanı da intraserebral ya da subaraknoid hemorajiye bağlıdır. İnme 65 yaş üstü bireylerde özellikle sistolik kan basıncı ile ilişkilidir. Hipertansiyon ayrıca yaşlanan popülasyonda bozuk kognitif fonksiyon ile ilişkilidir.

Serebral kan akımı geniş bir arteriyel basınç altında (ortalama 50-150 mmHg) otoregülasyon denen bir süreçle sabit tutulur. Malign hipertansiyonun klinik semptomu olan ensefalopati otoregülasyonun üst sınırı aşması sonucu ortaya çıkan vazodilatasyon ve hiperperfüzyondan kaynaklanır. Hipertansif ensefalopatinin bulguları arasında ciddi baş ağrısı, bulantı ve kusma, fokal nörolojik bulgular ile mental durum değişimi bulunur. Tedavi edilmezse stupor, koma, inme ve ölüme kadar ilerleyebilir.

Primer renal hastalık sekonder hipertansiyonun en sık etiyolojisidir. Yine HT da renal hasar ve son dönem böbrek hastalığı için risk faktörüdür. Renal risk diyastolik kan basıncından ziyade sistolik kan basıncıyla ilişkili olup, siyah ırkta beyaz ırka göre böbrek yetmezliğine ilerleme riski daha fazladır. Hipertansiyon ilişkili vasküler lezyonlar ön planda preglomeruler arteriyelleri etkilerler ve glomeruller ile postglomeruler yapılarda iskemik hasara yol açarlar. Glomeruler patoloji glomeruloskleroza ilerler ve sonunda renal doku iskemik ve atrofik hal alır. Malign HT ile ilişkili renal lezyon affe-

rent arteriollerin fibrinoid nekrozu, bunun bazen glomerule uzaması ve glomerullerde fokal nekroz ile karakterizedir. Klinik olarak mikroalbuminüri veya makroalbuminüri renal hasarın erken bulgularıdır.

Alt ekstremitte arteriyel hastalığı olan hipertansif hastalar ileride kardiyovasküler hastalık açısından risk altındadırlar. İntermittan kladikasyo PAH'nın klasik semptomudur. Yürürken kalça ve baldırlarda gelişen künt ağrı şeklindedir ve istirahatle geçer. Ayak bileği-kol indeksi PAH'nı değerlendirmede faydalıdır ve brakiyal sistolik basıncın ayak bileğindeki ölçüme oranıdır. İndeksin $<0,9$ olması tanısaldır ve en az bir ana alt ekstremitte arterinde $>50\%$ stenoza işaret eder.

2.8 Hipertansiyonda Başlangıç Değerlendirme

Hipertansiyonda ilk değerlendirmede öncelikle 3 temel hedefe öncelik verilmelidir. Bu hedefler; kan basıncı evrelemesi, hastanın genel kardiyovasküler riskinin belirlenmesi ve sekonder nedenlerin belirlenmesidir.

JNC 7 bildirisine göre 18 yaş ve daha ileri yaştaki erişkinler için, 2 ya da daha çok sayıdaki ofis viziti (muayenehane ziyareti) sırasında, uygun şekilde ve oturarak ölçülmüş, 2 ya da daha çok sayıdaki kan basıncı değerlerinin ortalamasına dayanılarak yapılan kan basıncı sınıflandırması yer almaktadır (39). Kişinin sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin farklı evrelere uyması halinde yüksek olan evre kabul edilir. JNC 6 bildirisinden farklı olarak bu sınıflandırma sistemine prehipertansiyon olarak tanımlanan yeni bir kategori eklenmiş ve sınıf 2 ve 3 hipertansiyon birleştirilmiştir. Prehipertansiyonlu hastalarda hipertansiyon gelişme riski artmıştır; kan basıncı 130/80 değerleri olanlara göre 2 kat yüksektir (40,41). Takip sıklığı ilk muayenede ölçülen kan basıncına göre belirlenir. Prehipertansiyonu olan hastalar en az yılda bir, evre 1 hipertansiyonu olanlar 2 ay sonra, evre 2 hipertansiyonu olanlarsa klinik duruma göre 1 ay içinde yeniden görülmelidir (28).

Yaklaşık 35 yıl önce, hipertansiyonun, araştırma ve tedavinin zarardan çok fayda sağladığı düzeyin üzerinde bir kan basıncı olarak tanımlanması gerektiğini öne süren Rose ayrıca riskle birlikte etkili ve iyi tolere edilen ilaçların varlığından ötürü herhangi bir sayısal tanımlamanın esnek olması gerektiğini belirtmiştir (42). Tablo 3’de Avrupa Hipertansiyon Topluluğu - Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (European Society of Hypertension – European Society of Cardiology: ESH-ESC) 2003 arteriyel hipertansiyonun yönetimi kılavuzuna göre kan basıncı düzeylerinin tanımlamaları ve sınıflandırılması verilmiştir (43). Bu sınıflandırmada, 1999 Dünya Sağlık Örgütü / Uluslararası Hipertansiyon Topluluğu (World Health Organization / International Society of Hypertension: WHO/ISH) sınıflandırmasında belirtilen, hipertansiyon için gerçek eşik, her bir bireyin toplam kardiyovasküler risk profili temelinde daha yüksek veya düşük şekilde esnek olarak hesaba katılması gerektiği fikri korunmuştur (44). Benzer şekilde buradaki yüksek normal kan basıncının tanımı yüksek riskli öznelerde ‘yüksek’ (örn. hipertansiyon) ya da düşük riskli bireylerde kabul edilebilir olarak düşünülen değerler içerir ve bir sonuç olarak da 1999 WHO/ISH kılavuzunda olan sınırdaki (borderline) hipertansiyon alt grubu burada alınmamıştır (44). Hastanın sistolik ve diyastolik kan basınçlarının farklı kategorilere uyması halinde yüksek olan kategori uygulanmalıdır. Ayrıca izole sistolik hipertansiyon da, diyastolik kan basıncı değerlerinin 90 mmHg’nin altında olması koşuluyla Tablo 2’de belirtilen aralıklardaki sistolik değerlere göre evrelenebilir (evre 1,2,3).

Tablo 2:ESH-ESC 2013 Hipertansiyon Kılavuzuna göre KB tanımlamaları ve sınıflandırılması.

Kategori	Sistolik KB		Diyastolik KB
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	veya	80-84
Yüksek normal	130-139	veya	85-89
Evre 1 HT (hafif)	140-159	veya	90-99
Evre2 HT (orta)	160-179	veya	100-109
Evre 3 HT (şiddetli)	≥180	veya	≥110
İzole sistolik HT	≥140	ve	<90

HT: Hipertansiyon

JNC 8 kılavuzunda ise yaşlı hipertansifler konusunda, ≥ 60 yaş hastalarda tedaviye SKB ≥ 150 mm ve/veya DKB ≥ 90 mmHg ise başlanması ve tedavi hedefinin de kan basıncının bu değerler altına düşürülmesi olduğu belirtilmiştir. Ancak tedavi ile elde edilen SKB seviyesi ≤ 140 mmHg ise ve hasta tolere ediyorsa tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Diyabet, kronik böbrek yetersizliği, kardiyovasküler hastalık ya da hedef organ hasarı olan ve yüksek riske sahip hipertansiyonlu hastalara ilaç başlama sınırları da farklılıklar göstermektedir. Eski kılavuzlarda yüksek riskli hastalarda kan basıncı yüksek normal (130-139/85-89 mmHg) seviyelerinde, ya da kardiyovasküler hastalığı, böbrek yetersizliği varsa 120/80 mmHg üzerindeki kan basıncı düzeylerine bile ilaç başlanması önerilmiştir. Son Avrupa kılavuzunda tüm bu gruplarda ilaç başlama sınırı $>140/90$ mmHg olarak belirlenmiş, yüksek normal düzeylerde ise ilaç önerilmemiştir (45). Diğer yandan 2013 ESC klavuzunda diyabetik hastaları için diyastolik kan basıncı (KB) hedefi <85 mmHg olması önerilmektedir.

Tablo 3: Kan basıncı seviyelerinin JNS 8'e göre tanım ve sınıflaması.

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diyastolik(mmHg)
Normal	<120	Ve <80
Prehipertansiyon	120-139	Veya 80-89
Evre 1 HT	140-159	Veya 90-99
Evre 2 HT	≥ 160	Veya ≥ 100

HT: Hipertansiyon

2.8.1 Kan Basıncının Doğru Ölçülmesi

Yirmidört saatlik süre içerisinde normal kan basıncını belirlemek için birden fazla ölçüm yapılması gereklidir. Kan basıncı ölçümü en az iki kez, beş dakika dinlendikten sonra, oturtulup ve kol kalp hizasında duracak şekilde yapılmalıdır. Manşon kola göre çok küçük olmamalı ve son 30-40 dk içinde sigara içilmemiş ya da kafein alınmamış olmalıdır. Yaşlılarda dinlemekle bir boşluk olması nedeniyle kan basıncı ölçülürken radyal nabız bakılmalı ve nabzın kaybolduğu değer 20 mmHg üzerine çıkılmalıdır ve saniyede 3-5 mmHg hızla gevşetilmelidir. Postural kan basıncı düşüşünü belirlemek için

DM ve Parkinson gibi hastalıkları olan yaşlı hastaların ölçümleri her iki koldan ve ayakta 5 dk bekletildikten sonra da yapılmalıdır.

Doktora gitmekten kaynaklı anksiyete ile muayene esnasındaki kan basıncı ölçümleri evdeki ölçümlerden daha yüksek bulunur. Evde yapılan ölçümler daha objektif sonuçlar oluşturacaktır.

Ambulatuvar kan basıncı takibi, hastanın 24 saat süresince rutin aktivitesi sırasındaki kan basıncı ölçümlerini temin etmektedir. Ambulatuvar kan basıncı ölçümünün MI ve inme riskini ön görebileceği saptanmıştır. Ambulatuvar monitörizasyonla normal değerlerin üst sınırı olarak ortalama kan basıncı 135/85 mmHg, gece boyunca ortalama kan basıncı 120/70 mmHg ve 24 saatlik ortalama kan basıncı 130/80 mmHg altında olmalıdır.

2.8.2 Kardiyovasküler Riskin Derecelendirmesi

Prehipertansif ya da hipertansif evrede kan basıncı değerine sahip hastaların çoğunda ateroskleroz açısından birçok risk faktörü mevcuttur. Artan sistolik kan basıncı değeri ve kardiyovasküler risk arasındaki fark, ek risk faktörleri eklendiğinde progresif olarak daha keskinleşir.

2.8.3 Sekonder Hipertansiyonun Belirlenmesi

İki durumda önem kazanır; ilk değerlendirmede sekonder hipertansiyon düşündürdüren bulguların olması ve dirençli veya ciddi hipertansiyonun olması.

Tablo 4: Sekonder HT nedenleri, klinik özellikleri ve tanı testleri.

Düşünülen tanı	Klinik özellikler	Tanı testleri
Renal parankimal HT	Kreatininin yüksekliği, idrar tahlilinde bozukluk	Üriner sistem USG, 24 saatlik idrarda kreatininin ve protein
Renovasküler HT	Kreatinininde yeni yükselme, ACEİ ve ARB ile kreatinininde belirgin yükselme, refrakter HT, flash akciğer ödemi, batında üfürüm	Kaptopril renogram, dopler USG ,BT ya da MR anjiyografi, konvansiyonel anjiyografi
Aort koarktasyonu	Kol nabızı ve kan basıncının bacak nabızı ve kan basıncından yüksek olması, üfürüm	MR, aortografi
Primer aldosteronizm	Hipokalemi, refrakter HT	Plazma renin, aldosteron, 24saatlik idrar K, tuz yüklemesi sonrası 24 saatlik idrarda K ve aldosteron, adrenal BT
Cushing sendromu	Santral obezite, mor stria ve kaslarda güçsüzlük	Plazma kortizolü, deksametazon sonrası idrar kortizolü, adrenal BT
Feokromasitoma	Taşikardi, baş ağrısı, terleme, solukluk ve anksiyete atakları	Plazma metanefrin, normetanefrin, 24 saat idrar katekolamin, adrenal BT
Obstruktif uyku apnesi	Gürültülü horlama, gündüzleri uyuklama ve obezite	Polisomnografi

HT; Hipertansiyon

2.8.3.1 Renal Parankimal Hipertansiyon

Sekonder böbrek yetmezliğinin en sık nedeni kronik böbrek yetersizliğidir. Hipertansiyonu oluşturan başlıca mekanizmalar plazma hacminin artması, vazokonstriktör yolların aktifleşmesi (renin anjiyotensin ve sempatik sinir sistemi) ve vazodilatör yolların inhibe olmasıdır (nitrik oksit). Kreatinin düzeyinin hipertansif kadınlarda 1,2mg/dl'nin, erkeklerde 1,4mg/dl'nin üzerinde olması, ya da proteinüri bulunması halinde böbrek yetersizliği düşünülmelidir. Kreatininin klirensinin 60ml/dk'nın altında bulunması, ya da protein atılımının 150mg/gün'den fazla olması veya mikroalbuminüri olması tanıyı doğrular. Hafif-orta şiddette böbrek yetersizliği olan hastalarda son dönem böbrek yetersizliğine gidişatı yavaşlatmak ve kardiyovasküler riski azaltmak için sıkı

kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır. Hipertansiyon kontrolünün genellikle zor olduğu ileri böbrek yetersizliği hastalarında loop diüretikler veya potent vazodilatörler (örn. minoksidil), b-blokerler, santral sempatolitik ilaçlarla ileri tedavi ya da plazma hacmini azaltmak için etkili tek yöntem olan hemodiyalize başlatılması gerekli olabilir.

2.8.3.1 Renal Vasküler Hipertansiyon

Hipertansif hastalar arasında tek taraflı ya da bilateral renal arter stenozu sıklığı %2 iken dirençli hipertansiyon olan hastalarda bu oran %30 civarındadır. Renal arter stenozunun başlıca nedenleri arasında bulunan ateroskleroz (%85) özellikle yaşlı hastalarda görülür ve bunların ateroskleroza bağlı başka bulguları da mevcuttur. Fibromusküler displazi ise (%15) özellikle 15-50 yaş arası kadınlarda görülür. Tek taraflı stenozda jukstaglomeruler kanlanma bozukluğuna bağlı renin düzeyi artar ve karşı böbrete normal kan akımı olsa da hipertansiyon görülür. Çift taraflı renal arter stenozu ya da tek böbrekli hastalarda renal arter stenozu varlığında ise hipertansiyon volüm yüklenmesine bağlıdır. Hipertansif acil olarak yatırılan hastalar, tekrarlayan flaşing, akciğer ödemi, refrakter HT, genç erişkinde ya da 50 yaş sonrası çıkan HT, ACEİ ya da ARB kullanımıyla birlikte ani ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı, radyolojik incelemede tek taraflı küçük böbrek görülmesi, yaygın periferik ateroskleroz ya da karında üfürüm duyulması gibi kliniklerde renovasküler HT olma olasılığı yüksektir. HT tanısını yeni alan genç bayan hastada fibromusküler displazi öncelikle düşünülmesi gereken bir hastalık olup doppler USG, kaptopril renografi, BT ya da MR anjiyografi gibi noninvazif incelemelerle tanısı konulabilir. Anjiyografik görüntülemelerde ipte boncuk manzarası görülmesi tipiktir. Anjiyoplasti ile hastaların %40'ında HT tamamen düzelirken kalanlarda kontrol kolaylaşır. Restenoz oranları ise %10 civarındadır. Yaşlı hastalarda primer ve renovasküler hipertansiyon çoğu zaman beraberdır ve renal arter stenozu önemli bir HT nedeni olmaksızın da var olabilir. Bu nedenle bu hastalarda revaskülarizasyon ile %30 gibi küçük bir hasta grubunda kan basıncında kısmen düzelme olur, tam düzelme nadirdir. Cerrahi revaskülarizasyon eş zamanlı aortik rekonstrüksiyon uygulanacak hastalara yapılmalıdır.

2.8.3.2 Primer Aldosteronizme Bağlı Mineralokortikoid Hipertansiyon

Primer aldosteronizmin en sık nedenleri, hastaların 2/3'ünde tek taraflı aldosteron üreten adenom, 1/3'ünde bilateral adrenal hiperplazi olarak bildirilmiştir. Aldosteronun aşırı üretimine bağlı fazla miktarda sodyum – potasyum değişimi olması sonucu hipokalemi ortaya çıkar. Hipertansiflerde herhangi bir sebebe bağlanmayan hipokalemi olması, diüretik tedaviyle kısa sürede belirgin hipokalemi gelişmesi ya da aşırı refrakter hipertansiyon olması bu tanıyı düşündürmelidir. Ancak hastaların üçte birlik kısmında başlangıçta hipokalemi yoktur. Laparoskopik cerrahi ve eplerenon ile mineralokortikoid reseptör blokajı efektif tedavi sağlamaktadır.

Kalıtımsal tüm hipertansiyon türleri mineralokortikoidlerle ilişkili olup genellikle epitelyal sodyum kanalı (ENaC) ile bağlantılıdır, bu kanal ise distal nefronda sodyum reabsorpsiyonunu sağlayan son ortak yoldur. Sonuç olarak tuza bağlı hipertansiyon, ENaC kanalında ya da mineralokortikoid reseptöründe fonksiyon artıran mutasyonlar nedeniyle ve mineralokortikoid reseptör ligandlarının artması ve ya klirensinin bozulması nedeniyle olur, bu ligandlar öncelikle aldosteron, deoksikortikosteron ve kortizoldür.

Glikokortikoide yanıt veren hiperaldosteronizm (GRA), OD olarak kalıtılan bu hastalık aldosteron üreten bir adenom gibi davranır, hipokalemi, aldosteron yüksekliği ve plazma renin aktivitesinde düşüklükle birlikte giden ağır mineralokortikoid hipertansiyonu yapar.

Normal böbrek üstü bezinde anjiyotensin 2, zona glomerulozada bulunan aldosteron sentaz üzerine etki göstererek aldosteron üretimini artırır, ACTH ise, 11-b hidroksilaz enzimini transkripsiyon düzeyinde ayarlayarak zona fasciculatada kortizol üretimini sağlar. GRA ise aldosteron sentaz ve 11b hidroksilaz enzimlerinin yanlış çaprazlaşması nedeniyle ortaya çıkan bir gen duplikasyonu sonucu olur. Ortaya çıkan gen aldosteron sentaz aktivitesi gösterip aktivite anjiyotensin 2 yerine ACTH tarafından düzenlenir. Bunun sonucunda aldosteron üretimi, uygun olmayan bir şekilde kortizol üretimine bağımlı hale gelmiş olur. Kortizol üretiminin devamlı olması gerektiği için de, devamlı

fazla miktarda aldosteron üretimi ve buna bağlı volüm hipertansiyonu görülür. Plazma hacmindeki artış, plazma renin aktivitesini baskılasa da anjiyotensinin azalması aldosteron üretimini engellemez. Tanı için önemli klinik bulgu HT'un ailevi olması ve 20 yaş öncesinden başlamasıdır. Primer hiperaldosteronizm ise bunun aksine sporadiktir ve genellikle 30-60 yaş civarında ortaya çıkar. GRA tanısı, kimerik gen analizi ile konur. Tedavi dexametazon kullanılarak ACTH baskılanması ile sağlanır.

2.8.3.3 Deoksikortikosterona Bağlı Hipertansiyon

11 b hidroksilaz ya da 17 alfa hidroksilaz eksikliğine bağlı kortizol üretimi dururken geri besleme yoluyla ACTH artışına sekonder potent mineralokortikoid olan deoksikosteron salgısının artmasına neden olur. Bu hastalar pediatri kliniklerinde hipertansiyon ve cinsel gelişim bozukluğu ile saptanır.

2.8.3.4 Kortizole Bağlı Hipertansiyon

Kortizol glukokortikoid olsa da mineralokortikoid reseptörlerini aktifleştirebilir, sonucunda ise hipertansiyon ve hipokalemi görülür. Mineralokortikoid reseptöre olan etkisi ise 11b hidroksisteroid dehidrogenaz sayesinde düşük düzeydedir. Gliserinik asit, meyan kökü, değişik bitkisel ilaçlar ve enfiyede bulunan madde olup bu enzimin etkinliğini azaltır. İdrarda serbest kortizol yüksek saptanır. Konjenital enzim eksikliği spironolakton ile tedavi edilirken kazanılan fenotipik özellik için diyet verilir.

2.8.3.5 Progesterona Bağlı Hipertansiyon

Mineralokortikoid reseptör mutasyonu ile oluşan OD geçişli erken yaşta başlayan bir hipertansif hastalıktır. Sonuçta renin ve aldosteronun baskılandığı için mineralokortikoid etkisine bağlı bir hipertansiyon görülür. Normalde antagonist etki gösteren spironolakton ve progesteron da agonist etki gösterir. Gebelerde progesteron düzeyi normalin 100 katına çıktığı için gebelerde nadir görülen akselere hipertansiyon nedenidir. Tedavi de amilorid kullanılırken spironolakton kontrendikedir.

2.8.3.6 Liddle Sendromu

OD geçişli ENaC'ta fonksiyon artışına neden olan mutasyonlar sonucu gençlerde tuza bağlı aşırı hipertansiyon görülür. Plazma renin ve aldesteron baskılanır. T gen analizi kullanılır. Bu hastalıkta bozukluk aldesteron etki yolunda reseptörün ilerisinde olduğu için spironolakton işe yaramaz. Tedavi de tiyazidler, triamteren ya da amilorid verilebilir.

2.8.3.7 Psödohipoaldesteronizm Tip2 (Gordon Sendromu)

OD geçişli WNK1 ve 4 genlerine bağlı NaCl transporterlarının duyarlılığının artmasıyla renin düzeyinin düşük olduğu bir hastalıktır. Hiperkalemi, hafif derecede hiperkloremik metabolik asidoz bulunur. Tedavide tiyazid diüretikler oldukça etkilidir.

2.8.3.8 Bilginturan Sendromu (Ailevi Brakidaktili Ve Hipertansiyon)

Kısa boy, brakidaktili ve hipertansiyonun beraber olduğu OD geçişli 12. kromozomla kalıtılan hastalıktır. Renin, aldesteron düzeyleri normaldir.

2.8.3.9 Feokromasitomalar

Adrenal bezden, bazen de adrenal dışı kromafin hücrelerden kaynaklanan katekolamin üreten tümörler olan feokromasitomalar, hipertansiyonun yanında sık veya refrakter baş ağrıları ya da baş ağrısı, çarpıntı, solukluk, terleme atakları olması halinde düşünülmelidir. Ailede erken yaşta hipertansiyon öyküsü olması da Multipl Endokrin Neoplazi(MEN) sendromu üzerinden feokromasitoma düşündürülebilir.

Sempatomimetik (kokain, amfetaminler) kullanımı, baroreflaks yetersizliği, tiroid ya da paratiroid hastalıkları ve bazı immünosupresif ilaçlar (siklosporin) sekonder hipertansiyonun tanımlanabilen diğer nedenleri arasında bulunmaktadır.

2.9 Primer Hipertansiyonun Tedavisi ve Önlenmesi

Hipertansiyona yönelik uygun bir yaşam tarzının kabullenilmesi hipertansiyonun hem önlenmesi hem de tedavisinde etkili bir yöntemdir. Bu girişimler genel kardiyovasküler hastalık riskini azaltmayı hedeflemelidir. Kan basıncını etkin bir şekilde düşüren diyet modifikasyonları arasında kilo kaybı, azaltılmış NaCl alımı, artmış potasyum alımı, alkol tüketiminin azaltılması bulunmaktadır. Vücut ağırlığında ortalama 9.2 kilo azalma ile kan basıncında 6.3/3.1 mmHg ortalama azalma gözlenmiştir (46-48). Kan basıncının NaCl'ye duyarlılığında bireysel farklılık mevcuttur ve bu değişkenliğin genetik temeli olabilir. Metaanaliz sonuçlarına göre NaCl alımını 4.4-7.4g'a (75-125 meq) sınırlayarak hipertansif hastalarda 2.7-4.9/0.9-2.9mmHg, normotansif hastalarda daha az kan basıncı düşüşü oluşturulabilir. Potasyum, kalsiyum ve magnezyumdan fakir diyet yüksek kan basıncı ve yüksek hipertansiyon prevalansı ile ilişkilidir. Potasyum ve kalsiyum destekleri tutarsız, ılımlı antihipertansif etkiler göstermiştir ve kan basıncından bağımsız olarak potasyum desteği, inme sıklığını azaltmıştır.

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) çalışması 8 haftalık bir süreçte meyve, sebzeden zengin besinlerin ve düşük yağlı beslenmenin yüksek-normal kan basıncı olanlarda veya hafif hipertansiyonu bulunanlarda kan basıncını düşürdüğünü inandırıcı biçimde göstermiştir (49). Günlük NaCl alımının <6g/gün'e indirilmesi bu diyetin kan basıncı üzerine etkisini artırmıştır(50,51).

Kan basıncı yine ortalama 30 dakikalık, haftada 6-7 gün sıkı yürüyüş gibi orta şiddette fiziksel aktivite ile ya da daha az sıklıkta yoğun aktivite ile azaltılabilir (52-54).

2.9.1 Farmakolojik Tedavi

Kan basıncı $\geq 140/90$ olan bireylerde ilaç tedavisi önerilir. Sistolik kan basıncının 10-12 mmHg, diyastolik kan basıncının 5-6 mmHg azaltılması tedaviye başlanılır.

masının ilk 5 yılında inme riskini %35-40, KAH riskini %12-16 azaltır. KKY >%50 azalır. Antihipertansif ilaç seçimi kişiye özgü olmalıdır.

Sonlanım denemelerinin çoğunda antihipertansif tedavinin temelini tiazid tipi diüretikler oluşturmaktadır. Tedaviye düşük doz kombinasyonla başlama şeklindeki eğilim giderek artmaktadır.

JNC 7 kılavuzu, hipertansif hastaların çoğunda başlangıç tedavisi olarak, tek başına ya da randomize kontrollü sonlanım denemelerinde yararlı olduğu gösterilmiş diğer sınıflardan (ACEİ, ARB, KKB, β -bloker) bir ilaçla kombinasyon şeklinde bir tiazid diüretiği kullanılmasını önermektedir (55-60).

İlk tedavide seçim olarak bir antihipertansif ilaç sınıfının tercih edilmesini zorunlu kılan endikasyonlar bulunmaktadır. İlaç tolere edilemez veya kontrendikasyon mevcut ise onun yerine kardiyovasküler olayları azalttığı kanıtlanmış başka bir sınıftan ilaç kullanılmalıdır. Bu zorunlu endikasyonlar için ilaç seçimi, klinik denemelerden elde edilen olumlu sonlanım verilerine dayanılarak yapılır ve ilaç kombinasyonlarının kullanılması gerekebilir. Ayrıca hastaya yaklaşımla ilgili olarak, önceden kullanılmakta olan ilaçlar, ilacın tolere edilmesi ve arzulanan kan basıncı hedefleri gibi diğer konulara da önem verilmelidir.

ESC 2013 kılavuzunda 2007 yılındaki kılavuza benzer bir şekilde hipertansiyonlu hastalarda gerek ilk başlanacak, gerekse idame tedavisinde kullanılmak üzere 5 grup ilaç belirtilmiş ve herhangi bir gruba öncelik verilmemiştir. Bu beş ilaç grubu diüretikler (tiazidler, klortalidon, indapamid), beta blokerler, kalsiyum antagonistleri, ACEİ ve anjiyotensin reseptör blokerleridir(ARB). Burada vurgulanması gereken beta bloker ilaçların da bu kategoride yer alıyor olmasıdır. JNC 8 kılavuzunda ise beta blokerler ilk seçilecek ilaçlar arasında değildir. Bunun nedeni beta blokerlerin özellikle yaşlı hastalarda başta inme olmak üzere kardiyovasküler son noktalar açısından daha olumsuz olması, merkezi kan basıncını yeterince düşürememeleri ve özellikle diüretikler ile kombine edildiğinde yeni diyabet sıklığını artırmalarıdır. ESC/ESH 2013 kılavuzu ise yeni kuşak özellikle de vazodilatör özelliği olan(karvedilol, nebivolol, seliprolol) beta blokerlerin avantajlarını vurgulayarak kullanımını sınırlamazken özellikle kardiyolo-

vasküler son noktalar konusunda çalışmaların ve metaanalizlerin bu konuda farklı sonuçlar verdiğini, olumsuz etkilerin özellikle bu çalışmalarda sık kullanılan atenolole bağlı olabileceğini belirtmiştir. Özellikle Evre 2-3 hipertansiyonda ve çok yüksek KV riske sahip bireylerde kombinasyon tedavisi önerilmektedir, kombinasyon tedavisinde ise ACEİ/ARB kombinasyonu kesinlikle önerilmemektedir.

Tablo 5:HT tedavisinde kullanılan ilaçların sınıfları, dozları ve mutad doz sayısı

SINIF	İLAÇ	MUTAD DOZ ARLIĞI(MG/GÜN) /GÜNLÜKDOZ SAYISI	İLAÇ	MUTAD DOZ ARLIĞI(MG/GÜN) /GÜNLÜKDOZ SAYISI
Tiyazid grubu diüretikler	Klortiyazid	125-500/1-2	Politiyazid	2-4/1
	Klortalidon	12,5-25/1	İndapamid	1,25-2,5/1
	Hidroklorotiyazid	12,5-50/1	Metolazon	0,5-1/1 2,5-5/1
Loop diüretikler	Bumetanid	0,5-22/2	Torsemid	2,5-20/1-2
	Furosemid	20-80/2	Etakrinik a.	25-100/2
K-tutucular	Amilorid	5-10/1-2	Triamteren	50-100/1-2
Aldesteron antagonistleri	Eplerenon	50-100/1	Spirolakton	25-50/1
B-blokerler	Atenolol	25-100/1	Nadolol	40-120/1
	Betaksolol	5-20/1	Timolol	20-40/2
	Metoprolol	25-200/1-2	Propranolol	40-160/2
	Bisoprolol	2,5-10/1	Penbutolol	10-40/1
	Asebutolol	200-800/2	Pindolol	10-40/2
A ve B-blokerler	Karvedilol	12,5-50/2	Labetolol	200-800/2
ACE İnhibitörleri	Benazepril	10-40/1-2	Perindopril	2-8/1
	Kaptopril	25-100/2	Kinapril	10-40/1
	Enalapril	5-40/1-2	Ramipril	2,5-10/1
	Fosinopril	10-40/1	Moeksipril	7,5-30/1
	Lisinopril	10/40/1	Silazapril	1-5/1
	Trandolapril	1-4/1	Zofenopril	15-30/1
Anjiyotensin antagonistle-ri	Kandesartan	8-32/1	Olmesartan	20-40/1
	Eprosartan	400-800/1-2	Telmisartan	20-80/1
	İrbesartan	15-300/1	Valsartan	80-320/1
	Losartan	25-100/1-2		
Nondihidropridin KKB	Verapamil	120-360/1	Diltiazem	180-420/1

Dihidropridin KKB	Amlodipin	2,5-10/1	Nikardipin	60-120/2
	Felodipin	2,5-20/1	Nifedipin	30-60/1
	Isradipin	2,5-10/2	Nisoldipin	10-40/1
A1 –blokerler	Doksazosin	1-16/1-2	Terazosin	1-20/1-2
	Prazosin	2-20/2-3		
Santrala2 agonistleri ve diğer santral etkili ilaçlar	Klonidin	0,1-0,8/2	Metildopa	250-1000/2
	Rilmenidin	0,2-0,4/1	Rezerpin	0,05-0,25/1
	Moksonidin	25-100/2	Guanfasin	0,5-2/1
Direkt vazodilatörler	Hidralazin	25-100/2	Minoksidil	2,5-80/1-2

KKB; Kalsiyum Kanal Blokeri

2.10 Hangi Hastaya Hangi İlaç?

HT tedavisi için en uygun tedaviyi seçmek iki esasa dayanır: 1. kan basıncını etkin düşürmek ve en az hasarla hipertansif komplikasyonlardan korunmak ve 2. beraberinde bulunan kardiyovasküler hastalıkları tedavi etmektir (61,62).

2.10.1 Komplike Olmayan Hipertansiyon Hastalarında İlaç Seçimi

JNC-7, HT hastalarının çoğunda tiazid tipi diüretikleri ucuz ilk ajan olarak önermektedir. Evre 2 HT varlığında iki ilaç başlanması uygun görülmüştür. Tersine, Avrupa HT derneği, spesifik ilaç önermemekte ve en uygun ilacın hastanın kullanabilip tolere ettiği ilaç olduğunu vurgulamaktadır. İngiliz HT derneği, genellikle yüksek renin düzeylerine sahip 55 yaş altındaki hastalara ACEİ, ARB ya da β bloker, düşük renin düzeyi saptanan ileri yaş grup için KKB ya da diüretik tedavisini önermektedir (63-65).

Klinik çalışmaların sonuçları tek ajan yerine kombinasyon olarak tedavinin hedef kan basıncına ulaşmakta daha başarılı olduğunu göstermiştir. Fakat ideal çalışma koşullarında dahi sistolik kan basıncı hedefine % 50-60 ulaşılabilir. Sinerjistik kombinasyonlar ile hem yan etkiler azalmakta hem de ilaç ihtiyacı ve maliyeti düşürülmektedir.

Tedaviye, HT ciddiyeti ile ilişkili olarak, 2 ya da 3 ilaç grubu ile başlanabilir. Her yeni ajan eklenilmesi ile sistolik kan basıncında 10 mmHg düşüş sağlanması beklenir. ACEİ ve ARB'ler düşük doz hidroklorotiyazid ile sabit doz kombinasyonları şeklinde mevcuttur benzer şekilde ACEİ ve KKB' leri de mevcuttur. ACEİ/ARB' ler diüretiklerde ve KKB' lerinde aktif olan nörohormonal aktivasyon üzerine etkilidir. Dihidropiridin KKB 'leri venlerden ziyade arterlerde dilatasyona bağlı olarak hidrostatik basınç artışı neticesinde doz bağımlı gelişen bilek ödemi; arterler kadar venleri de dilate edebilen tiazid diüretik, ACEİ ve ARB eklenmesi ile düzelebilir. Yüksek riskli ya da dirençli vakalarda, α ya da β blokerler selektif α bloker ya da santral sempatolitik diüretikler ve KKB' lerine bağlı gelişen refleks sempatik aktivasyonu bloke etmek için dördüncü ajan olarak tedaviye eklenebilir. Sadece β blokerler komplike olmamış HT'da, zayıf antihipertansif etkinlikleri ve muhtemel diyabetojenik etkileri nedeniyle ilk ajan olarak önerilmemektedir.

- 1- Kan basıncını düşürmenin kardiyovasküler etkilerinin yanında, ilacın sınıf etkisi.** ACEİ ve ARB'lerle ilişkili olarak, anjiyotensin 2'nin vasküler sistemdeki etkisini bloke etmeleri nedeniyle, bu ve diğer antihipertansif ilaç sınıflarının kardiyovasküler faydalarının ortaya çıkmasında, kan basıncı düşürücü etkilerinin çok daha ortaya çıktığı düşünülmektedir (66,67). Ancak, klinik çalışmalara dahil edilen kişilerin çoğunun 60 yaş üzeri olması, beraberinde kesinleşmiş HT ve KAH bulunması, renin sistemi bloke edicilerin, anjiyotensin 2'nin etkilerini çok daha iyi bloke etmesi ile ilişkilendirilebilir (68) . İlaç gruplarından, hastaların demografik özelliklerinden bağımsız olarak, kan basıncını diğerine göre daha iyi düşüren gruptaki kişilerde daha az inme, kalp krizi ve kardiyovasküler ölüm izlenmiş. Sistolik kan basıncının güçlü ve kantitatif risk faktörü olduğu, 5 mmHg düşüşün 5 yıl boyunca miyokard infarktüsü (MI)'de %20, inmede %30 risk azalması sağladığı yapılan klinik çalışmalarda görülmüş. Diğer tüm antihipertansiflerle kıyaslandığında α 1 ve KKB ile KKY alevlenme riski en yüksek saptanmış. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonunda bu ilaçlardan kaçınılmalıdır.

- 2- Antihipertansif ilaç grubu ve yeni başlangıçlı diyabet.** Obezite ve HT, DM için güçlü risk faktörleridir. Yüksek doz tiazid diüretikler, standart doz β blo-

kerler ile DM gelişme riski artar, özellikle kombinasyon ile risk artar. KKB ile etkilenme olmazken ACEİ, ARB ve α blokerler ile azalır. Ancak kardiyovasküler koruma negatif yöne kaymamaktadır (ALLHAT).

3- Kan basıncını düşürmede daha hızlı yaklaşımın faydaları. Yaşlı izole sistolik HT olan kişilerde, gecikmeden erken tedavi ile çok sayıda kardiyovasküler olaylar ve inme engellenebilir.

4- HT hastalarında lipid düşürücü tedavinin genişletilmiş rolü (ASCOTT-LA).

Antihipertansif tedavi ve hayat tarzı değişikliklerinin yanında, düşük doz aspirin (81 mg) ve lipid düşürücü ilaçlar ile kardiyovasküler risk azaltılması tedavinin önemli bir bileşeni olarak düşünülmektedir. Tedavi edilen hastalarda, düşük doz aspirin intraserebral kanama riskini artırmadan MI'nü %36 oranında azaltmaktadır. Orta dereceli HT hastalarında, ek kardiyovasküler risk faktörleri varlığında, ortalama LDL kolesterol düzeyi 130 mg/dl iken, antihipertansif tedaviye 10 mg atorvastatin eklenmesi, öldürücü ve öldürücü olmayan MI'da %36, öldürücü ve öldürücü olmayan SVO'da %27 azalma sağlamaktadır. Bu nedenle hedef LDL 100mg/dl ve daha altı olmalıdır.

2.10.2 Tedavi Uyumu

Hastalara hedef kan basıncı öğretilerek tedavinin evde takip edilmesi, günde tek doz kullanılabilir şekilde uzun etkili ilaçların tercih edilmesi, yan etkilerden korunup sinerjistik etkilerden faydalanmak için kombine tedavi, maliyeti azaltmak için sabit doz kombinasyonları sağlanabilir (69,70).

Erkek hastalar erektil disfonksiyondan korktukları için ilaç kullanımından kaçınılmaktadırlar. Fakat yapılan çalışmalarda ilaç ile kan basıncı kontrolü sağlanan hastaların yaşam kalitesinde artış saptanırken erektil disfonksiyonun diğer komorbiditelere bağlı olduğu düşünülmüş (71).

2.10.3 Afrika Kökenli Amerikalılarda Hipertansiyon

Afrika kökenli Amerikalılarda renin düzeyini düşük olması, volüme bağlı hipertansiyon olduğunu ve tedavide diüretiklerin daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Renin düzeyinin düşük olma nedeni ise daha uzun süreli ve yüksek HT ve nefroskleroz sıklığına bağlıdır. Yüksek doz ARB, ACEİ ya da β bloker yanında diüretik verildiğinde antihipertansif etki daha çok ortaya çıkmaktadır. ALLHAT'da Afrika kökenli Amerikalılarda, diüretik klortalidona göre lisinopril ile randomize edilenlerde öldürücü inme riski kan basıncı daha yüksek olduğu için daha fazla saptanmıştır (72,73).

2.10.4 Hipertansif Nefrosklerozlu Hastalar

Afferent arteriyolde aşırı vazokonstriksiyon nedeniyle glomerulde iskemi olduğu için nefroskleroz gelişmektedir. Proteinüri hafiftir (<0.5 g/gün); daha ağır proteinüri olması ve başka hedef organ hasarı olmaması halinde tanıya şüpheyle bakılmalıdır. Diyabet olmaksızın hafif orta böbrek yetersizliği olması ACEİ kullanımı için zorunlu endikasyondur. ACEİ afferent arteriyolde vazodilatasyon yaparak glomerül içi basıncı azaltır. Dihidropiridin KKB'ler gibi arter genişletici ilaçlar, beraberinde ACEİ veya ARB kullanılmazsa afferent arteriyolü efferente göre daha fazla genişleterek glomerül içi basıncı artırmaya meyillidir. Ayrıca sempatik sistem aktifleşmesi ve renin salgısının artması sonucu glomerül hipertrofisi artabilir (74).

2.10.5 Diyabetik Hipertansif Hastalar

Tip 1 DM ve böbrek yetmezlikli hastalarda, ACEİ, tip 2 DM ve renal yetmezlik durumunda ise ARB tercih edilmelidir. Buna rağmen tek başına ACEİ ya da ARB ile hedef kan basıncına nadiren ulaşırlar, lü diüretikler genellikle artmış plazma volümünü kontrol etmek için gereklidirler, antihipertansif sinerji içinse KKB'e ihtiyaç duyulmaktadır. KKY ve DM var ise, hastada KAH riski yüksek olup, β blokerler bu durumda

tercih edilmelidir. Saf β blokerlere göre α ve β bloker olan karvedilol daha iyi metabolik profile sahiptir (75).

2.10.6 Koroner Arter Hastalığı Olan Hipertansif Hastalar

Miyokard oksijen tüketimini azaltmak için kullanılacak antihipertansif rejimin refleks taşikardiye neden olmadan kan basıncını düşürmesine dikkat edilmelidir. β blokerler ve KKB'ler antihipertansif ve antianjinal etkilidirler, ancak dihidropiridin KKB'ler β blokerler olmadan kullanılmamalıdır. Stabil KAH olan ve kan basıncı prehipertansif olan hastalarda KAH progresyonu enalapril kullananlara göre amlodipin ile daha iyi yavaşlatılabilir. MI geçirmiş hipertansiflerde ve KKY olanlarda β bloker kullanılmamalıdır (76). ACEİ sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan kişilerde endikedir. Çok yüksek kardiyovasküler risk profili olan ancak bilinen sol ventrikül disfonksiyonu olmayan hastalarda ramipril kullanımı kardiyovasküler olayları azaltır (77-79).

2.10.7 Yaşlılarda İzole Sistolik Hipertansiyon

Çok sayıda büyük randomize çalışmaya göre, düşük doz tiazid diüretik ve dihidropiridin KKB'ler, izole sistolik HT'da son derece etkili ilaçlar olup tercih edilmelidir. Hipertansif hastaların çoğu için, özellikle beraberinde DM bulunuyorsa, hedef kan basıncı değerlerine ulaşmak için, tedaviye ACEİ ya da ARB eklenmelidir.

Yaşlılarda ilaç metabolizması daha yavaş olduğu için, postural otonom refleksler daha yavaş olduğundan ve KAH daha yaygın olduğundan tedaviye düşük dozlarla başlanmalıdır ve doz yavaş yavaş artırılmalıdır. Ortostatik hipotansiyon gelişimini azaltmak için ilaçlar ayakta ölçülen kan basıncına göre ayarlanmalıdır. Bazı yaşlı hastalarda tiazid diüretikler ciddi düzeyde hiponatremi sebebi olabilmektedirler. β blokerler ise egzersiz toleransında azalma, depresyon ya da kalp bloğu gibi etkileri olabileceği için sadece KAH varsa kullanılmalıdırlar (80).

2.10.8 İnmede Sekonder Korunma İçin Kan Basıncının Azaltılması

Pek çok nörolog, trombolitik tedavi planlanmadığı sürece, akut inme sırasında kan basıncının düşürülmesini önermez. İnme ya da geçici iskemik atağın stabilizasyonunun ardından indapamid ve ACEİ kullanılarak kan basıncının azaltılması ile tekrar inme riskinini hipertansif olan veya olmayanlarda %43 azaldığı görülmüş.

2.10.9 OKS ve Östrojen Replasman Tedavisi ile İlişkili Hipertansiyon

Özellikle düşük doz östrojen içeren preparatlar, kadınların kan basıncını az miktarda yükseltmekle birlikte nadiren hipertansif düzeylere çıkarırlar. Mekanizması bilinmemekle birlikte yaşı 35' in üzerinde olanlarda, sigara içenlerde ve kilolu olanlarda risk yüksektir. Hipertansiyon gelişmesi halinde oral kontraseptif tedavisi kesilerek başka kontrasepsiyon yöntemine geçilmelidir (81,82).

2.10.10 Gebelikte Hipertansiyon

Hipertansiyon, gebelikte görülen en sık obstetrik dışı komplikasyondur ve tüm gebeliklerin yaklaşık %10' unda görülür. Bu olguların üçte biri kronik iken üçte ikisi preeklampsi kaynaklıdır. Gebelikte kronik hipertansiyon için α metildopa, preeklampsi için ise hidralazin ilk seçilecek ilaçlardır (83,84).

2.10.11 Dirençli Hipertansiyon

Üç ilaçla yeterli dozda antihipertansif tedavi verilmesine rağmen, kan basıncının 140/90 mmHG üzerinde seyretmesi olarak tanımlanır. Pratikte sorun, genelde; yalancı

direnç, yetersiz ilaç, tedaviye uyumsuzluk, sekonder HT'dir. İlaç diencinin en sık nedeni ise, uygunsuz diüretik kullanımımıdır. Böbrek fonksiyonu iyi olan hastada furosemid, böbrek fonksiyonu kötü olan bir hastada tiyazid diüretiğın kullanımımı gibi.

Dirençli hipertansiyonun sık görülen nedenlerinden pek çoğı da hastalarla ilişkilidir; ilaçları düzenli kullanmama, yaşam biçimi değışikliklerini uygulamama (şışmanlık, diyetle aşırı tuz tüketimi, aşırı alkol kullanımımı), semptomimetik (tütün, kokain, amfetamin, fenilefrin içeren bitkisel ilaçlara) madde ya da NSAİİ kullanımımı gibi (85).

2.10.12 Akut Cddi Hipertansiyon

Hipertansif aciller, kan basıncında akut, ciddi yükselmeler ve beraberinde progresif hedef organ hasarı bulunmasıdır. Hastaya yaklaşımı belirleyen temel ölçüt hastanın klinik durumudur. Kronik yüksek tansiyon acil tedavi gerektirmez.

Tam hipertansif acil Tablosu, kan basıncı 220/140 mmHg üstünde olan, bunun yanında baş ağrısı, konfüzyon, görmede bulanıklık, bulantı, kusma, nöbet, 3.-4. Derece retinopati, KKY ve oligüri ile gelen genel durumu bozuk hastadır. Hastaların yoğun bakım ünitesine alınarak parantal tedavi verilmesi ve devamlı kan basıncı takibi gereklidir. Sık görülen kardiyak hipertansif aciller arasında; aort diseksiyonu, koroner arter bypass sonrası hipertansiyon, akut MI, karasız anjina pectoris bulunur. Diğer hipertansif aciller arasında eklampsi, kafa travması, ağır yanıklar, sutur hattında damarda post op kanama, tamponla durdurulamayan burun kanaması bulunur.

Kan basıncına müdahale edilirken ilk bir saat içinde %10 ve daha sonraki 3-12 saat içinde %15 civarı bir düşüş hedefleyerek, 170/110 mmHg civarında bir kan basıncı düzeyi yakalamaktır. Devam eden 48 saat içinde kan basıncı daha normal değerlere de düşürülebilir. Ancak aort diseksiyonu veya kanama durumlarında daha hızlı bir düşüş sağlanmalıdır. Bunun dışındaki durumlarda kan basıncı hızlı düşürüldüğünde hedef organlarda iskemi gelişme riski artar. Kronik hipertansiyonu olan hastalarda, beyindeki otoresülasyon sistemi daha yüksek bir kan basıncını sınır olarak kabul eder. Bu kompanzasyon sayesinde, yüksek kan basıncı zemininde dokularda aşırı perfüzyon olması engellenir. Hızlı müdahale edilirse iskemi riski artar. KAH olanlarda, diyastolik kan

basıncının hızlı ve gereğinden fazla düşürülmesi miyokard iskemi ya da infarktüsüne neden olabilir.

2.10.13 Hipertansif Aciller

Sodyum nitroprussid, nitrikoksit vericisi olup, venöz ve arteryel dilatasyon sağlayan bir ilaçtır. Dozu titre edilerek kan basıncı kontrolünü sağlayabildiği için bu durumlarda en çok tercih edilen ajandır. Bir başka nitrik oksit vericisi olarak ıv nitrogliserin, MI ya da infarktüs zeminindeki orta düzey kan basıncını düşürmekle birlikte etkisi tahmin edilebilir değildir. IV labetolol özellikle MI sırasında ve korunmuş sol ventrikül fonksiyonları varlığında, hipertansif kriz tedavisinde oldukça etkindir. Nikardipin paranteral KKB olup özellikle post op kardiyak hastalarda sık tercih edilir. Kan basıncı kontrol altına alındıktan sonra paranteral tedavi ardından oral labetolol ve dihidropiridin KKB kullanılabilir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ocak 2014-Haziran 2016 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji servisinde koroner anjiyografi yapılmış olan 4027 hastadan, ayrı ayrı dihidropridin, nondihidropridin ve ACEİ kullanan 80 hasta dahil edildi. Hastalar ile ilgili bilgilere hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile ulaşıldı. Çalışma öncesinde ilgili etik kurul onayı alındı (No;29-5-2016).

3.1 Çalışmaya Alınma ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

Çalışma Ocak 2014-Haziran 2016 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji servisinde, koroner anjiyografi yapılmış olan ve koroner anjiyografi öncesinde monoterapi şeklinde dihidropridin (amlodipin 10 mg), nondihidropridin (diltiazem 60 mg) veya ACEİ kullanan 80 hasta dahil edildi. Hastalar ile ilgili bilgilere hasta dosyalarının retrospektif olarak taranmasıyla ulaşıldı. Hastalar kayıt verilerinin yeterli olması durumunda çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya 18 yaşın altındaki ve 85 yaşın üstündeki bireyler alınmadı. Koroner anjiyografi ile tetkik edilmemiş hastalar, monoterapi şeklinde dihidropridin, nondihidropridin ve ACEİ kullanmamış, 3-15 gün içinde BUN, Üre, Cr bakılmamış, dış merkez takipli olanlar ve dosya verileri yetersiz olan hastalar dahil edilmedi.

3.2 İstatistik

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyeti, yaşı, sigara içme durumu, vücut kitle indeksi (BMI) hipertansiyon yılı, sistolik/diastolik kan basıncı, ek hastalıkları, hemogram, kontrast öncesi ve sonrası BUN, Üre, Cr, GFR değerleri, elektrolit, lipid analizleri veri tabanına kayıt edildi. Çalışma verileri IBM SPSS 22.0 kullanılarak değerlendirildi. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçları aritmetik ortalama \pm standart sap-

ma olarak ifade edildi. Gruplar değerlendirilirken hasta dağılımları frekanslar şeklinde verildi. Elde edilen veriler öncelikle tanımlayıcı istatistikler ile değerlendirildi. Verilerin parametrik koşullara uygunluğu Kolmogorow-Smirnov testi ile değerlendirilerek, KKB ve ACEİ grupları arasındaki niceliksel değerlendirmede Mann-Whitney U testi, iki bağımlı grubun ortanca değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi ve gruplar ile kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Uygulanan istatistiksel testlerden elde edilen sonuçlarda, %95 güvenlik aralığı ile p değerinin 0.05 (% 5)'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri değerlendirildiğinde 55'i erkek (%68.8), 25'i kadındı (%31.2). KKB kullanan hasta grubunda 29 erkek (%56), 22 (%44) kadın, ACEİ grubunda ise 26 erkek (%89), 3 (%11) kadın mevcuttu. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark mevcuttu ($p=0.002$; Fischer's Exact Test), (Tablo 6). Hastaların yaş ortalaması 60.4 ± 12.5 olarak bulundu. KKB ve ACEİ grupları olarak incelendiğinde, KKB kullanan hastaların yaş ortalaması 62.6 ± 12.6 , ACEİ kullanan hasta grubunun yaş ortalaması 56.5 ± 11.5 olarak tespit edildi. İki grubun yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu ($p=0.01$), (Şekil 1). KKB grubuyla ACEİ grubu arasında BMI benzerdi ($p=0.222$). Sistolik kan basınçları değerlendirildiğinde KKB grubunda ortalama sistolik kan basıncı 132.9 ± 15.3 (aralık: 110-180) mmHG, ACEİ kullanan grupta ise 119.1 ± 10.6 (aralık: 86-140) mmHg saptandı. KKB grubunda sistolik kan basıncı ACEİ grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.0001$). Yine KKB ve ACEİ kullanan gruplar karşılaştırıldığında diyastolik kan basınçları benzerdi ($p=0.663$). KKB ve ACEİ kullanan grupların ilaç dozları anlamlı derecede farklı idi ($p<0.0001$). Her iki grubun ilaç kullanım süresi benzer saptandı ($p<0.233$), (Tablo 7).

Tablo 6:KKB veya ACEİ kullanan hastaların cinsiyet dağılımı

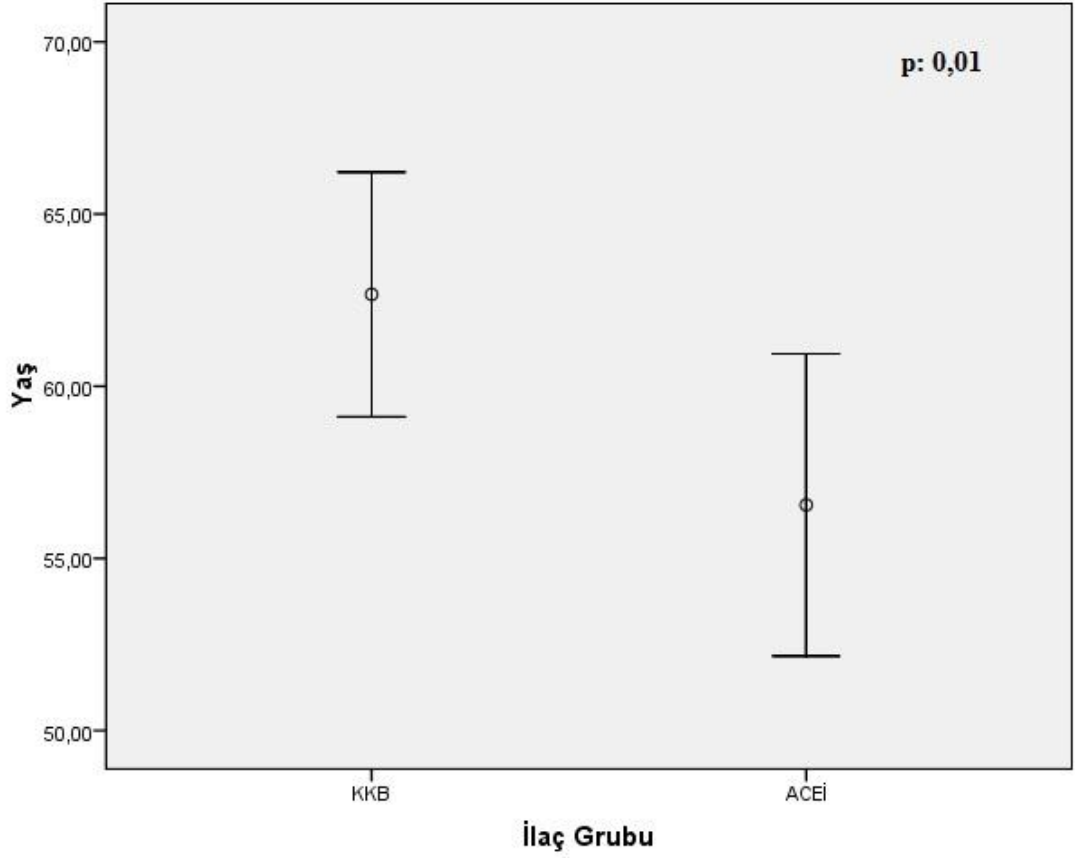
Parametre	KKB grubu	ACEİ grubu	Toplam	P
Erkek	29 (%56)	26 (%89)	55	0.002
Kadın	22 (%44)	3 (%11)	25	
Toplam	51	29	80	

ACEİ; Anjiyotensin Converting Enzym İnhibitör, KKB; Kalsiyum Kanal Blokeri

Tablo 7:KKB veya ACEİ kullanan hastaların demografik verileri.

Parametre	KKB Grubu		ACEİ Grubu		P
	Min-Max	Ortalama	Min-Max	Ortalama	
Yaş	20-80	62.6±12.6	34-83	56.5±11.5	0.01
BMI (kg/m2)	22-44	31.6±6.2	22-38	29.7±4.7	0.224
SKB (mmHg)	110-180	132.9±15.3	86-140	119.1±10.6	0.001
DKB (mmHg)	60-100	78.1±8.8	52-95	76.9±10.3	0.663
İlaç dozu (mg)	5-120	40.7±41.1	0.5-0.5	0.5	<0,0001
Kullanım Süresi (gün)	8-670	54.2±104	4-360	83.5±125	0.233

BMI; Vücut kitle indeksi, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı, ACEİ; Anjiyotensin Converting Enzym İnhibitör, KKB; Kalsiyum Kanal Blokeri



Şekil 2: Hastaların ilaç grubuna göre yaş dağılımı, ACEİ; Anjiyotensin Converting Enzim İnhibitör, KKB; Kalsiyum Kanal Blokeri

Hastaların sigara içme oranlarına bakıldığında KKB grubunun sigara içen hasta sayısı 19 (%37.2) içmeyen hasta sayısı 32 (%62.7), ACEİ grubunun sigara içen hasta sayısı 5 (%17.2), sigara içmeyen hasta sayısı 24 (%82) saptandı (p=0.78), (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışmaya alınan KKB grubu ve ACEİ grubu sigara içme oranları

	KKB grubu	ACEİ grubu	P
Sigara içenler	19 (%37.2)	5 (%17.2)	0.78
Sigara içmeyenler	32 (%62.7)	24 (%82)	
Total	51	29	

ACEİ; Anjiyotensin Converting Enzim İnhibitör, KKB; Kalsiyum Kanal Blokeri

İki grubun laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında Hb değerleri birbirine benzer bulundu; sırasıyla KKB grubu için 12,7±2 g/dl, ACEİ grubu için 13,07±2,01 (p=0.5) g/dl idi. KKB grubuyla ACEİ grubu arasında Htc, Plt, açlık kan şekeri, ürik asit, kalsiyum (Ca), AST, ALT, lipid paneli (LDL, VLDL, HDL, total kolesterol, trigliserid) değerleri benzer saptandı (p değerleri sırasıyla=0.641, 0.944, 0.597, 0.768, 0.864, 0.222, 0.980, 0.572, 0.663, 0.676, 0.420, 0.890). İki grup arasında fosfor ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı. KKB grubunda serum fosfor düzeyi 2.6-4.5 (ort 3.51±0.5) mg/dl, ACEİ kullanan grupta 1.5-4.2 (ort 3.1±0.6) mg/dl saptandı (p=0,043). KKB grubunda HbA1c düzeyi % 5,3-12 (ort 7.8±1.8), ACEİ kullanan grupta %9-13 (10.4±1.6) saptandı (p=0,017). KKB grubunda serum potasyum düzeyi 4.2±0.5mEq/dl, ACEİ grubunda, 4.4±0.4 mEq/dl bulundu. İki grup arasında potasyum düzeyleri arasında anlamlı fark mevcuttu (p=0,02).

Tablo 9:KKB veya ACEİ kullanan grupların laboratuvar değerleri

Parametre	KKB Grubu		ACEİ Grubu		P
	Min-Max	Ortalama	Min-Max	Ortalama	
Hb(g/dl)	9-17	12.7±2.0	9.6-17	13.07±2.1	0.538
Htc (%)	28-57	40.3±6.5	29-50	40.6±6.1	0.641
Plt (x10 ³)	66-369	232.3±64.3	177-352	239.4±55	0.944
AKG (mg/dl)	60-377	142.6±65.9	74-358	158.5±76.5	0.597
Ürik Asit (mg/dl)	2.8-27	5.8±3.5	2.8-12	5.6±2	0.768
Ca (mg/dl)	7.9-10	9.1±8.7	7.8-10	9.1±0.5	0.864
P (mg/dl)	2.6-4.5	3.51±0.5	1.5-4.2	3.1±0.6	0.043
K (mEq/l)	3.1-5.5	4.4±0.5	3.2-5.1	4.4±0.4	0.028
HbA1c %	5.3-12	7.8±1.8	9-13	10.4±1.6	0.017
AST (U/L)	13-78	26.7±12.5	12-206	40.4±38.7	0.222
ALT (U/L)	5-167	28.8±31.4	8-61	22.8±12.08	0.980
LDL (mg/dl)	25-228	114.2±46.3	51-212	108.5±40.9	0.572
VLDL (mg/dl)	9-106	31.8±17.5	9-63	29.2±14.2	0.663
HDL (mg/dl)	14-68	37.7±12.4	16-61	36.4±10.1	0.676

Total kolesterol (mg/dl)	120-324	168.1±58.8	84-284	161.1±48.6	0.420
Trigliserid(mg/dl)	85-531	151.4±94.0	48-316	147.5±72.3	0.890

ACEİ; Anjiyotensin Converting Enzym İnhibitör, KKB; Kalsiyum Kanal Blokeri, AKG; Açlık Kan Glukozu, LDL; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, VLDL; Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Kontrast öncesi serum Cr, BUN, Üre ve GFR benzer bulundu (sırasıyla p değerleri=0.359, 0.904, 0.707, 0.426).

Tablo 10:KKB veya ACEİ kullanan hasta gruplarının kontrast öncesi kreatinin, BUN, Üre, GFR değerleri

Kontrast öncesi	KKB Grubu		ACEİ Grubu		P değerleri
	Min-Max	Ortalama	Min-Max	Ortalama	
Kreatinin (mg/dl)	0.5-1.7	0.86±0.25	0.4-1.2	0.88±0.18	0.359
BUN (mg/dl)	8-38	17.6±6.5	8-97	21.8±18.4	0.904
Üre (mg/dl)	17-82	38.3±14.5	17-130	40.8±24.2	0.707
GFR (ml/dk/1.73m²)	29-139	85.3±24.7	60-138	94.8±34.2	0.426

ACEİ; Anjiyotensin Converting Enzym İnhibitör, KKB; Kalsiyum Kanal Blokeri, GFR; Glomeruler Filtrasyon Oranı

Kontrast maruziyeti sonrası KKB kullanan grubun ortalama Üresi 43.1±23.0 mg/dl, ACEİ grubunun 38.9±23.6 (p=0,08) mg/dl saptandı. KKB grubunun Cr değeri 1.06±1.4 mg/dl, ACEİ 1.0±0.4 mg/dl saptandı (p=0,11). Kontrast maruziyeti sonrası KKB grubu için GFR 85.9±27.9 (ml/dk/1.73m²), ACEİ grubu için 88.9±33.9

(ml/dk/1.73m²), bulundu. İki grup kontrast madde sonrası GFR düzeyleri açısından karşılaştırıldığında birbiriyle benzer bulundu (p=0.818).

Tablo 11:KKB veya ACEİ kullanan hasta gruplarının kontrast sonrası kreatinin, BUN, Üre, GFR değerleri

Kontrast sonrası	KKB Grubu		ACEİ Grubu		P
	Min-Max	Ortalama	Min-Max	Ortalama	
Kreatinin (mg/dl)	0.4-1.1	1±0.2	0.5-2.6	1±0.39	0.119
BUN (mg/dl)	8-64	20.1±10.7	7-53	18.1±11.5	0.066
Üre (mg/dl)	18-137	43.1±23	16-109	38.9±23.6	0.081
GFR (ml/dk/1.73m²)	36-157	85.9±27.9	24-190	88.8±33.9	0.818

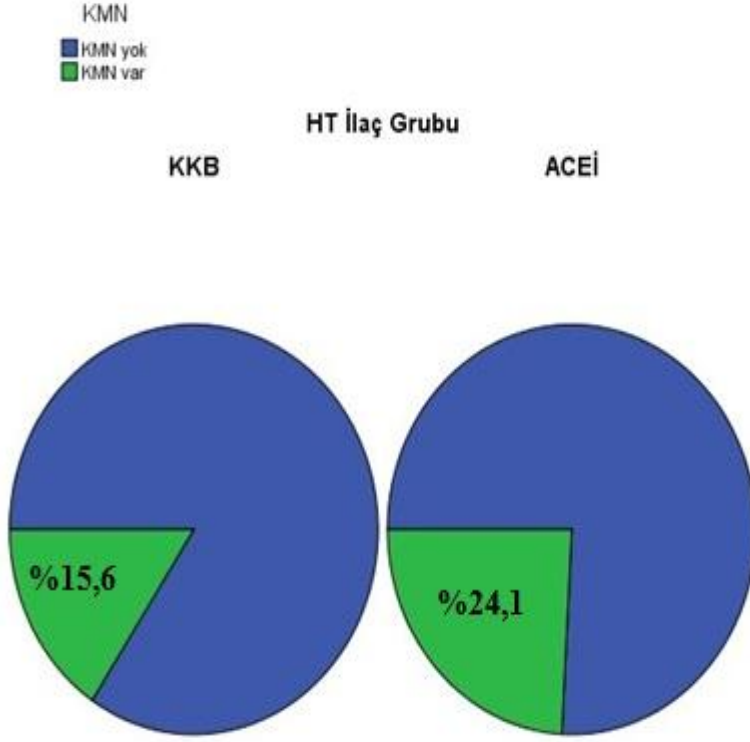
ACEİ; Anjiyotensin Converting Enzym İnhibitör, KKB; Kalsiyum Kanal Blokeri, GFR; Glomeruler Filtrasyon Oranı

KKB ve ACE inhibitörü grubunda KMN gelişim oranları sırası ile %15.7 (n: 8) ve %24.1 (n: 7) olarak tespit edildi. İki grup KMN gelişimi açısından benzer bulundu (p=0.383; Fisher's exact test), (Tablo 12), (Şekil 2).

Tablo 12:KKB veya ACEİ kullanan gruplardaki KMN gelişme oranları.

Parametreler	KMN Grup		Total	P değeri
	KMN (-)	KMN (+)		
KKB	43	8	51	

ACEİ	22	7	29	0.383
Toplam	65	15	80	
ACEİ; Anjiyotensin Converting Enzym Inhibitör, KKB; Kalsiyum Kanal Blokeri, KMN; Kontrast Madde Nefropatisi				



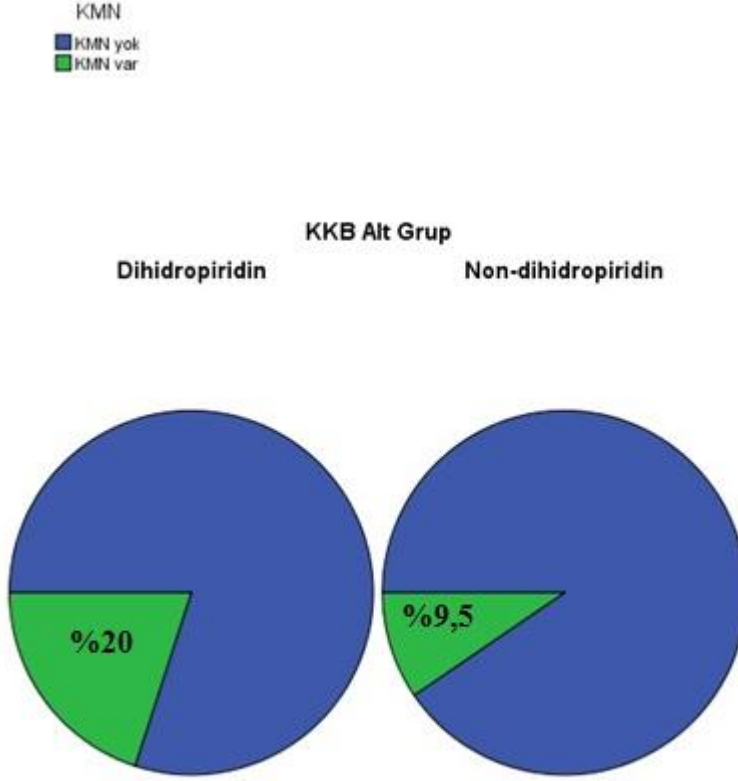
Şekil 3:KKB veya ACEİ kullanan hasta gruplarının KMN gelişme oranları; KMN, Kontrast Madde Nefropatisi; HT, Hipertansiyon

KKB grubu kendi içerisinde dihidropiridin ve nondihidropiridin grubu olarak değerlendirildiğinde KMN gelişim oranları benzer bulunmuştur($p=0,445$; Fisher's exact test), (Tablo 13), (Şekil 3).

Tablo 13:Dihidropiridin veya nondihidropiridin KKB kullanan hastaların KMN gelişme oranları.

Parametreler	KMN Grup		Total	P değeri
	KMN (-)	KMN (+)		
Dihidropridin	24	6	30	0,445
Nondihidropridin	19	2	21	
Toplam	43	8	51	

KMN; Kontrast Madde Nefropatisi



Şekil 4: Dihidropiridin veya nondihidrodropiridin KKB kullanan hastalarda KMN gelişme oranları; KMN, kontrast madde nefropatisi.

Özgeçmiş sorgulanmış 80 hastanın yaklaşık 25'i sistemik hastalık anamnezi vermezken, 31'inde (%38.8) DM, 5'inde (%6.3) serebrovasküler hastalık, 7'sinde (%8.8) KKY, 3'ünde %3.8) PAH, 15'inde (18.8) HL, 10'unda (12.5) kronik akciğer hastalığı öyküsü vardı. Hastalık dağılımları KKB ve ACEİ gruplarının benzer saptandı ($p>0.5$).

Kardiyoloji bölümünde interne edilen hastaların kullandığı ilaçlar sorgulandığında, 21 kişi nondihidrodropiridin (diltiazem 60 mg), 30 kişi dihidropiridin (amlodipin 10), 29 kişi ACEİ kullanmaktaydı. Dihidropiridin, nondihidrodropiridin KKB kullanan hastaların kan basınçları sistolik ve diyastolik olarak JNS8 bildirisine göre evrelendi-

ğinde monoterapi şeklinde dihidropiridin, nondihidropiridin KKB ve ACEİ kullanan hastaların 80' inden sadece 10 kişinin sistolik ve diyastolik kan basıncı optimal düzeyde kontrol altında saptandı. Dihidropiridin veya nondihidropiridin kullanmasına rağmen hastaların 5'inin kan basıncı düzeyleri evre 2 hipertansiyon olarak saptandı. Trandolopril kullanan hastaların kan basıncı KKB kullanan hastalarla karşılaştırıldığında daha etkin şekilde kontrol altına alındığı saptandı (Tablo15).

Tablo 14:Hasta guruplarının JNS 8 bildirgesine göre dağılımları

Sistolik/diastolik KB (mm/Hg)	Dihidropiridin	nondihidropiridin	ACEİ
<120/80	4	0	6
120-139/80-89	16	13	22
140-159/90-99	8	5	1
≥160/100	2	3	0
Toplam	30	21	29

KB; Kan Basıncı, ACEİ; Anjiyotensin Converting Enzym İnhibitör

V. TARTIŞMA

Çalışmamızda günümüzün önemli problemlerinden biri olan KMN'nin profilaksisi ile ilgili yöntemleri değerlendirdik. Sonuç olarak; çalışmamız KKB grubu ilaç ile ACEİ kullanan hastalar arasında KMN gelişimi açısından fark olmadığını göstermektedir. Ancak çalışmamızda KKB kullanan hasta yaş ortalamasının ACEİ kullanan gruba göre anlamlı derecede yüksek olması sonucu etkilemiş olabilir.

Günümüzde sık olarak kullanılan koroner anjiyografi ve /veya anjiyoplasti işlemleri ve bilgisayarlı tomografi KMN gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır. Kontrast ajana bağlı gelişen renal hemodinamide bozulma, oksidatif stres, renal tübüler hasar, medüller kan akımının vazokonstriksiyona bağlı azalması temel nedenler arasında düşünülmektedir. Biz de günümüzün önemli problemlerinden biri olan KMN'nin profilaksisi ile ilgili yöntemleri değerlendirdik.

Dingping Yang ve Dinwei Yangı'nın ratlarda yaptığı bir çalışmada Na/Ca exchange pompasının inhibisyonu ile kontrastla indüklenen ET-1'in ekspresyonunu ve renal vazokonstriksiyonu engellediği gösterilmiştir (85). Yu-Yan Fan ve ark KKB grubu iki ilacın renoprotektif etkinliğini metabolik sendromlu sıçanlarda araştırmışlar. Bu çalışmada klindipin ve amlodipinin renoprotektif olduğu gösterilmiş ve amlodipin klindipine göre daha etkili bulunmuştur (86). Aritomi ve ark'nın yaptığı prospektif bir çalışmada adriamisin ile hipertansif hale getirilen ratlar amlodipin ve klindipinin renoprotektif etkisi değerlendirilmek üzere iki gruba ayrılmış. Ratlara 3 hafta boyunca oral yoldan 3mg/kg/gün amlodipin veya 20mg /kg/gün klindipin verilmiş. Klindipin verilen grupta renoprotektif etki görülürken amlodipinde bu saptanmamıştır (87).

Kontrast madde kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği genellikle geçici olmakla birlikte, diyaliz gerektirecek kadar ciddi de olabilir ve hatta kalıcı böbrek yetmezliğine bile sebep olabilir. KMN günümüzde ilerleyen tetkik yöntemlerinin bir sonucu olarak önemli bir sorun haline gelmiştir. Yine sebep olduğu sepsis, kanama, solunum yetersizliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları artırır ve hastanede kalış süresini uzatarak hastane masraflarının artışına yol açar. Bu kadar önemli olan bir komplikasyonun önlenmesi ve tedavisi hem hekim, hem hasta, hem de ülke ekonomisi açısından çok önemlidir.

Bu çalışmaların da gösterdiği gibi KMN gelişiminde intraselüler kalsiyumun önemli bir rolü mevcuttur. Yine kontrast maruziyeti ile kalsiyum fizyolojisindeki değişimin direk renal vazokonstriksiyonda etkisi olduğu gibi lokal adenozin ve ET-1 artışına bağlı bir etkisi olabilir (87,88).

KMN tedavisinden ziyade proflaksisi etkin ve önemli bir yer taşımaktadır. KMN proflaksi yöntemleri arasında KKB kullanımı ile ilgili literatürde çalışmalar mevcuttur. Russo ve ark. ek risk faktörü olmayan 30 yatan hastada intravenöz piyelografi çekimi sırasında bir kalsiyum kanal blokleri olan nifedipinin renal hemodinamikler üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada hiperosmolar kontrastlara bağlı renal hemodinamik değişikliklerin KKB ile önlenebileceği sonucuna ulaşılmıştır (89). Duan ve ark yaptıkları çalışmada diatrizoata bağlı kontrast madde nefropatisi gelişme riskinin bir KKB olan amlodipin ile azaltılabileceğini göstermişlerdir (90). Neumayer ve ark yaptıkları prospektif randomize çift kör kontrollü çalışmada 35 kontrast madde verilecek hastayı iki gruba ayırmışlar. Bir bölüme KKB grubu bir antihipertansif olan nitrendipin diğer bölüme plasebo verilmiş. Nitrendipin grubuna kontrast madde maruziyetinden 1 gün önce başlanarak toplamda 3 gün 20 mg oral yolla nitrendipin verilmiş. Plasebo kolunda kontrast madde maruziyetinden 2 gün sonra ölçülen GFR nitrendipin koluna göre anlamlı şekilde düşük saptanmış. Sonuç olarak da KKB grubu bir ilaç olan nitrendipinin KMN gelişim riskini azaltabileceği vurgulanmıştır (91). Hui ve ark yaptıkları çalışmada bir KKB olan amlodipinin yaşlı hastalarda KMN gelişim riskini azaltabileceğini göstermişlerdir (92).

Biz de çalışmamızı KKB grubu antihipertansif kullanan hastalarda KMN'nin ACEİ kullanan hastalara göre daha az geliştiğini varsayarak tasarladık. Ancak çalışmamız KKB ile ACEİ kullanan gruplarda KMN gelişim oranlarının benzer olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması bu sonuçta etkili olmuş olabilir. Bizim çalışmamızda KKB grubunun ortalama yaşı ACEİ grubundan anlamlı şekilde yüksekti. Burada tedavi kılavuzlarının yaşlı hastalarda KKB kullanımına yönlendiren önerilerinin etkili olduğunu düşünüyoruz. Yaşlı hastalarda KMN gelişim riskinin arttığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (8). Çalışmamızda KKB

grubunun daha yaşlı olmasına rağmen ACEİ grubuna benzer oranda KMN gelişimi göstermesi belki de KKB grubu ilaçların KMN gelişim riskini azaltması ile ilişkili olabilir.

Oğuzhan ve ark yaptıkları çalışmada evre 2 KBY hastalarında koroner anjiyografi olacak hastalarda hidrasyon ile valsartan/amlodipin kombinasyon+hidrasyon tedavilerini karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak amlodipin/valsartan tedavisinin KMN gelişim riskini azaltmadığını göstermişlerdir (93). Davidson ve ark kardiyak kateterizasyon yapılacak olan 1144 hastayı prospektif olarak incelemişler. Çeşitli KKB grubu ilaç kullanan hastalarda KMN gelişim riskinin azalmadığını göstermişlerdir (94). Arıcı ve ark yaptıkları prospektif randomize çalışmada 29 ayaktan koroner anjiyografi yapılacak hastayı amlodipin (n:15) ve plasebo (n:14) kolu olmak üzere ikiye ayırmışlar. Hastalarda KMN gelişim oranları karşılaştırılmış. Sonuç olarak amlodipin grubu ile plasebo grubu arasında KMN gelişim riski benzer bulunmuş (95). Khuory ve ark prospektif ve randomize bir çalışma yapıp görüntüleme amaçlı radyokontrast madde maruziyetine uğramış 42 hastaya işlemden 1 saat öncesinden başlayıp iki gün 10 mg nifedipin vermiş ve bir başaka kontrol grubu ile karşılaştırmış. Nifedipin verilen grup ile kontrol grubunun 24 ve 48 saat sonraki en yüksek serum kreatininleri ve yüzdeleri karşılaştırılmış ve iki grup arasında fark saptanmamış (96). Madsen ve ark prospektif, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlar. Periferik arter hastalığı nedeni aortofemoral anjiyografi yapılacak 26 hastaya 1 hafta boyunca günde iki defa 10 mg nitrendipin ya da plasebo verilmiş. Tedavinin beşinci gününde anjiyografi yapıp, işlemden 1 gün öncesi ve 2 gün sonrasındaki GFR, lityum klirensi değerlendirilmiş ancak anlamlı bir değişim saptanamadığı için KKB olan nitrendipin ile ilişkilendirilememiş (97).

Bizim çalışmamızda da Oğuzhan ve ark, Davidson ve ark ile Arıcı ve ark'nın yaptıkları çalışmalara benzer şekilde KKB grubu ilaç kullanan hastalar ile ACEİ kullanan hastalarda KMN gelişim oranları benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmış olsa da bu üç prospektif çalışma ile benzer sonuçlar göstermesi önemlidir.

Çalışmamızın retrospektif olması, hasta sayısının az olması, verilen kontrast miktarının bilinmemesi ve KKB grubu ile ACEİ grubunda yaş açısından anlamlı farklılık olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

Sonuç olarak; Sonuç olarak; çalışmamız KKB grubu ilaç ile ACEİ kullanan hastalar arasında KMN gelişimi açısından fark olmadığını göstermektedir. Ancak çalışmamızda KKB kullanan hasta yaş ortalamasının ACEİ kullanan gruba göre anlamlı derecede yüksek olması sonucu etkilemiş olabilir. KKB grubu ilaçların KMN gelişim riskini azaltabileceği yönünde çalışmaların olduğu gibi, literatürde bizim verilerimizi destekleyen, KKB grubu ilaçlar ile KMN gelişim riskinin azaltılabileceğinin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur. KKB grubu ilaçların KMN gelişimini önlediği yönündeki çalışmalar bu grup ilaçların kontrast madde verilecek hastalarda özellikle tercih edilmesini sağlayabilir. KKB grubu ilaçların KMN gelişimi üzerine etkilerini inceleyen, yaş grubu birbirine benzer kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri incelendiğinde ACEİ grubunda erkek cinsiyetin KKB kullanan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Grupların yaş dağılımı değerlendirildiğinde ise KKB kullanan grup ACEİ kullanan gruba göre anlamlı derecede daha yaşlı hasta popülasyonuna sahipti. BMI, diyastolik kan basıncı dağılımı benzerken sistolik kan basıncı ACEİ kullanan grupta daha düşük saptandı. Yine sigara içme oranları ve komorbidite dağılımları her iki grup arasında benzer saptandı.

Laboratuvar verileri incelendiğinde ise KKB kullanan grubun potasyum ve fosfor düzeyleri ACEİ kullanan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Diğer laboratuvar bulguları arasında (Cr, BUN, Üre, GFR de dahil) anlamlı fark saptanmadı.

ACEİ grubu ile KKB grubunun Cr, BUN, Üre ve GFR değerleri kontrast maruziyeti öncesinde ve sonrasında benzer bulunmuştur.

Yüzde 25' lik kreatinin artışı kontrast nefropati olarak kabul edildi. KKB kullanan grup daha yaşlı hasta popülasyonu içermekteydi. Bu nedenle KMN gelişme riskinin daha yüksek olmasını bekliyorduk. Buna rağmen KKB kullanan grup ile ACEİ kullanan grupta KMN oranları benzer saptandı.

KKB kullanan grup kendi içinde değerlendirildiğinde (dihidropridin ve nondihidropridin olarak) KMN gelişme oranları yine benzer saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması gibi kısıtlılıkları olsa da literatürde bizim verilerimizi destekleyen çalışmalar mevcuttur. Diğer taraftan KKB grubu ilaçların KMN gelişim riskini azaltabileceği yönünde de çok sayıda çalışma vardır. Bu konuda yapılacak kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

Giriş ve Amaç: Günümüzde tıbbın gelişimiyle birlikte görüntüleme ve tedavi yöntemlerinde kontrast kullanımı hızla artmaktadır. Hastanede gelişen akut böbrek hasarları arasında %10-12 ile kontrast madde nefropatisi ilk üç arasında bulunmaktadır. KMN patogenezinde en önemli mekanizmalardan birisi böbrekte meydana gelen iskemidir. Sonuçta serbest oksijen radikalleri artmakta ve buna bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres nedeni ile iskemik ve nefrotoksik hasar meydana gelmektedir. KMN sepsis, kanama, solunum yetersizliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları artırır ve hastanede kalış süresini uzatarak hastane masraflarının artışına yol açar. Bu kadar önemli olan bir komplikasyonun önlenmesi ve tedavisi hem hekim, hem hasta, hem de ülke ekonomisi açısından çok önemlidir. Kontrast nefropati profilksisi ile bu harcamaların önüne geçilebilmektedir. Kontrast maruziyetine sekonder oluşan böbrek yetmezliği elbette öncelikle gereksiz tetkiklerin önüne geçilmesi, salin infüzyonu, asetilsistein, KKB, ACEİ kullanımı gibi yöntemlerle önlenebilmektedir.

Bu çalışmamızda ki amaç, kontrast nefropati profilksisindeki etkinliği birçok çalışma ile hala aydınlatılmamış olan kontrast maruziyeti öncesi ve sonrası KKB kullanımının sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Ocak 2014-Haziran 2016 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji servisinde, koroner anjiyografi yapılmış olan ve koroner anjiyografi öncesinde monoterapi şeklinde dihidropridin (amlodipin 10 mg), nondihidropridin (diltiazem 60 mg) veya ACEİ kullanan 80 hasta dahil edildi. Hastalar ile ilgili bilgilere hasta dosyalarının retrospektif olarak taranmasıyla ulaşıldı. Hastalar kayıt verilerinin yeterli olması durumunda çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya 18 yaşın altındaki ve 80 yaşın üstündeki bireyler alınmadı. Koroner anjiyografi ile tetkik edilmemiş hastalar, monoterapi şeklinde dihidropridin, nondihidropridin ve ACEİ kullanmamış, 3-15 gün içinde bun, üre, kreatininin bakılmamış, dış merkez takipli olanlar ve dosya verileri yetersiz olan hastalar dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri incelendiğinde KKB kullanan hasta grubunun cinsiyet dağılımı benzerken ACEİ kullanan grubun kadın sayısı oldukça düşüktü. Grupların yaş dağılımı değerlendirildiğinde ise KKB kullanan grup ACEİ kullanan gruba göre anlamlı derecede daha yaşlı hasta popülasyonuna sahipti. BMI, diyastolik kan basıncı dağılımı benzerken sistolik kan basıncı ACEİ kullanan grupta daha düşük saptandı. Yine sigara içme oranları ve komorbidite dağılımları her iki grup arasında benzer saptandı.

Laboratuvar verileri incelendiğinde ise KKB kullanan grubun potasyum ve fosfor düzeyi ACEİ kullanan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Diğer laboratuvar bulguları arasında (Cr, BUN, Üre, GFR de dahil) anlamlı fark saptanmadı.

Yüzde 25'lik kreatinin artışı kontrast nefropati olarak kabul edildi. KKB kullanan grup daha yaşlı hasta popülasyonu içermekteydi. Bu nedenle KMN gelişme riskinin daha yüksek olması beklendi. Buna rağmen KKB kullanan grup ile ACEİ kullanan grupta KMN oranları benzer saptandı. KKB kullanan grup dihidropridin ve nondihidropiridin kullanan grup olarak karşılaştırıldı. KMN gelişme oranları yine benzer saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak; çalışmamız KKB grubu ilaç ile ACEİ kullanan hastalar arasında KMN gelişimi açısından fark olmadığını göstermektedir. Ancak çalışmamızda KKB kullanan hasta yaş ortalamasının ACEİ kullanan gruba göre anlamlı derecede yüksek olması sonucu etkilemiş olabilir. KKB grubu ilaçların KMN gelişim riskini azaltabileceği yönünde çalışmaların olduğu gibi, literatürde bizim verilerimizi destekleyen, KKB grubu ilaçlar ile KMN gelişim riskinin azaltılabileceğinin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur. KKB grubu ilaçların KMN gelişimini önlediği yönündeki çalışmalar bu grup ilaçların kontrast madde verilecek hastalarda özellikle tercih edilmesini sağlayabilir. KKB grubu ilaçların KMN gelişimi üzerine etkilerini inceleyen, yaş grubu birbirine benzer kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kalsiyum Kanal Blokerleri, Kontrast Nefropati, Renoprotektif Etki

VIII. SUMMARY

Introduction and Purpose: Today, with the development of medicine, the use of contrast in imaging and treatment methods is increasing rapidly. Among the acute kidney injury in the hospital, between 10% and 12% are found in the first three. One of the most important mechanisms in the pathogenesis of contrast induced nephropathy is ischemia that occurs in the kidneys. As a result, free oxygen radicals are increasing and the resulting oxidative stress causes ischemic and nephrotoxic damage. Contrast Induced nephropathy increases life-threatening complications such as sepsis, bleeding, respiratory failure, and prolongs hospital stay leading to increased hospital costs. The prevention and treatment of a complication that is so important is very important in terms of physician, patient and country economy. With the contrast nephropathy prophylaxis the economical damage can be avoided. Renal failure secondary to contrast exposure can be avoided by methods such as avoidance of unnecessary investigations, saline infusion, acetylcysteine, CCB, ACEI.

Our aim in this study was to retrospectively evaluate the outcome of use of CCB before and after contrast exposure, whose efficacy in the prophylaxis of contrast nephropathy is still unclear with many trials.

Material and Method: This study was performed between January 2014 and June 2016 in Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, in which coronary angiography was performed and dihydropyridine (amlodipine 10 mg), nondihidropyridine (diltiazem 60 mg) Eighty patients using ACEI were included. Patient information was obtained by retrospective screening of patient files. Patients were included in the study if their registries were sufficient.

Individuals under the age of 18 and above 80 were not included in the study. Patients not undergoing coronary angiography, monotherapy in the form of dihydropyridine, nondihid-ropridine, and ACEI were excluded. Patients who did not take Urea, Cr, BUN and inadequate files were excluded within 3-15 days.

Findings: When the demographic data of the patients studied were examined, the number of women in the group using ACEI was very low while the group of patients using CCB was similar in gender distribution. When the age distribution of the groups was evaluated, the group using CCB had a significantly older patient population than the group using ACEI. BMI, diastolic blood pressure distribution were similar, but lower in the systolic blood pressure group using ACEI. Smoking rates and co-morbidities were similar between the two groups.

When the laboratory data were examined, the potassium and phosphorus levels of the group using CCB were significantly higher than the group using ACEI. There was no significant difference between the other laboratory-tubal findings (including Cr, BUN, Urea, GFR).

Increase in creatinine by 25% was considered as contrast nephropathy. The CCB use group included older patient populations. For this reason, it is expected that the risk of developing contrast induced nephropathy is higher. Nonetheless, the rates of contrast induced nephropathy were similar in the group using CCB and in the group using ACEI. The group using CCB was compared as the group using dihydropyridine and nondihydropyridine. The development rates of contrast induced nephropathy were again similar.

Conclusion: As a result; There are also studies that show that drugs in the CCB group may reduce the risk of developing contrast induced nephropathy and that the CCB group of drugs that support our data in the literature may reduce the risk of developing contrast induced nephropathy. Studies in which the CCB group drugs prevent the development of contrast induced nephropathy may provide that these group of drugs are especially preferred for patients receiving contrast media. However, our study suggests that there is no difference in the development of contrast induced nephropathy between the drug group and patients using ACEI. There is a need for comprehensive prospective studies that examine the effects of drugs in the CCB on the development of contrast induced nephropathy.

KEY WORDS: Calcium Channel Blockers, Contrast Nephropathy, Renoprotective Effect

IX. KAYNAKLAR

1. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9:1602-1613.
2. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: result of PRINCE Study. *Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. J Am Coll Car.*
3. Persson PB, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: The pathophysiology. *Kidney Int* 2006;69:8-10.
4. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003;76:513-8.
5. Schnackenberg CG. Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:335-42.
6. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, et al. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: A role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990;258: 115-120.
7. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143.
8. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990 ve 150:1237-42.
9. Paiva H, Thelen KM, Van Coster R, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: A randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:60-8.
10. Attallah N, Yassine L, Musial J, et al. The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin Nephrol* 2004;62:273-8.
11. Rosovsky MA, Rusinek H, Berenstein A, et al. High dose administration. of nonionic contrast media: a retrospective review. *Radiology* : s.n., 1996; 200:119-122. .
12. Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, et al. Nephrotoxicity of nonionic. low osmolality versus ionic high osmolality contrast media: : s.n., a prospective double blind randomized comparison in human, Cilt beings. *Radiology* 1993; 186:183-187.
13. . Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from. contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic : s.n., agents. *Radiology* 1991; 179:849-852.
14. Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45:493-503.

15. *Lepor NE. A review of contemporary prevention strategies for radiocontrast nephropathy: a focus on furosemide and N-acetylcysteine. Rev Cardiovasc Med 2003; 4:15-20.*
16. *Hill JA, Lambert CR, Pepine CJ. Radiographic contrast agents. In: Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR. Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization. (2nd Ed) , Cilt Baltimore, Williams & Wilkins, 1994; 192-235.*
17. *Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 : oplasty. Arch Intern Med 2002; 162:329-36.*
18. *Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics : s.n., and nephrotoxicity. Radiology 1997; 204(2): 297-312.*
19. *Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. Am J Roentgenol : s.n., 1981; 136:859-61.*
20. *Barret BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low osmolality iodinated contrast media. Radiology : s.n., 1993; 188:171-178.*
21. *Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. Eur J Vasc Endovasc. Endovasc : s.n., Surg. 2003; 25:296-304.*
22. *Brown RS, Ransil B, Clark BA. Prehydration protects against contrast nephropathy in high risk patients undergoing cardiac catheterization : s.n., J Am Soc Nephrol 1990; 1:330.*
23. *Neumayer HH, Junge W, Kufner A, et al. Prevention of radiocontrast media induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker : 1989; 4:1030-6., nitrendipine: a prospective clinical trial. Nephrol Dial Transplant.*
24. *Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, et al. Captopril for preventing of contrast induced nephropathy in diabetic patients: a randomised : s.n., study. Indian Heart J 1999; 51:521-526.*
25. *Toprak Ö, Cirit M, Bayata S ve ark. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda. ifllem öncesi verilen kaptoprilin kontrast madde nefropatisi : s.n., üzerine etkisinin araştırılması. Anadolu Kardiyol Derg 2003; 3:98-103.*
26. *Toprak Ö, Cirit M, Bayata S ve ark. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda işlem öncesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile : Derg 2003; 23:104-107., kontrast madde nefropatisi arasında ilişki var mıdır? T Klin Tıp Bil.*
27. *National High Blood Pressure Working Group. Arch Intern Med, 1993;153:186-208 .*
28. *Cecil Textbook of Medicine, 22nd edition, Ch.63. Arterial Hypertension:346-363 .*
29. *Franklin S, Khan SA, Wong DH, Larson MG, Levy D, Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? Circulation, 1999;100:354-360 : s.n.*
30. *Crawford Kardiyoloji 1.Baskı+ 2.Cilt, Michael H Crawford, John P DiMarco, Bölüm 3: Hipertansif Kalp Hastalıkları, Sayfa:1.1-11.16 : s.n.*

31. Laragh J: *Laragh's lesson in pathophysiology and clinical pearls for treating*. Hypertension. Am J Hypertens, 2001;14:84-86 : s.n.
32. Siebenhofer, A; Jeitler, K, Berghold, A, Waltering, A, Hemkens, LG, Semlitsch, T, Pachler, C, Strametz, R, Horvath, K (2011-09-07). Siebenhofer, Andrea. ed. "Long-term effects of weight-reducing diets in hypertensive patients". *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 9: CD008274. DOI:10.1002/14651858.CD008274.pub2. PMID 21901719. : s.n.
33. Arch. Intern. Med. 170 (2): 126–35. DOI:10.1001/archinternmed.2009.470. PMID 20101007.
34. Rainforth MV, Schneider RH, Nidich SJ, Gaylord-King C, Salerno JW, Anderson JW (December 2007). "Stress Reduction Programs in Patients with Elevated Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis". *Curr. Hypertens. Rep.* 9 (6): 520–8. DOI:10.1007/s1.1906-007-0094-3. PMC =pmcentrez 2268875. PMID 18350109. : s.n.
35. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A ve diğ. (January 2010). "Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study". *Arch. Intern. Med.* 170 (2): 126–35. DOI:10.1001/archinternmed.2009.470. PMID 20101007. : s.n.
36. Dyer AR, Elliott P. *The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure.* INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens.* 1989 Oct;3(5):299-308.
37. Elliott P, Dyer A, Stamler R. *The INTERSALT study: results for 24 hour sodium and potassium, by age and sex.* INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens.* 1989 Oct;3(5):323-30.
38. Rose G, Stamler J. *The INTERSALT study: background, methods and main results.* INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens.* 1989 Oct;3(5):283-8.
39. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: *The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the : s.n., JNC 7 report.* JAMA, 2003;289 (19):2560-2572.
40. *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.* The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, : Med, 1997;157:2413-2446, *Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 6 report.* Arch Intern.
41. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al: *Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in The Framingham Heart Study.* Lancet : s.n., 2001;358:1682-1686.
42. Evans JG, Rose G. *Hypertension.* Br Med Bull, 1971;27:37-42.
43. *Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension.* J Hypertens, : s.n., 2003;21:1011-1053.
44. *Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension.* J Hypertens, 1999;17:151-183 : s.n.

45. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Denni. 8). JAMA 2013 Dec 18, sonHimmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence : Pressure in Adults: Report From the Panel Members , Based Guideline for the Management of High Blood , Cilt Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC .
46. *The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of . weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence : s.n., in overweight people with high-normal blood pressure. Arch Intern Med, 1997;157:657-667 .*
47. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. *Long-term effects of weight loss . and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. Hypertension, 2000;35:544-549 : s.n.*
48. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al: *Sodium reduction and weight loss in the . treatment of hypertension in older persons – A randomized controlled trial of : s.n., nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). JAMA, 1998;279:839-846 .*
49. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al, for the DASH-Sodium Collaborative. Research Group. *Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary : s.n., Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N Engl J Med, 2001;344:3-10 .*
50. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, et al. *Effects of diet and sodium intake on blood. pressure. Ann Intern Med, 2001;135:1019-1028 : s.n.*
51. Chobanian AV, Hill M. *National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on. Sodium and Blood Pressure: a critical review of current scientific evidence. Hypertension, : s.n., 2000;35:858-863 .*
52. Kelley GA, Kelley KS. *Progressive resistance exercise and resting blood pressure. . Hypertension, 2000;35:838-843 : s.n.*
53. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. *Effect of aerobic exercise on blood pressure. Ann. Intern Med, 2002;136:493-503 : s.n.*
54. Taylor-Tolbert N, Dengel D, Brown M, et al: *Ambulatory blood pressure after acute. exercise in older men with essential hypertension. Am J Hypertens, 2000;13:44-51 : s.n.*
55. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. *Principal results of the Controlled Onset . Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. JAMA, : s.n., 2003;289:2073-2082 .*
56. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. *Cardiovascular morbidity and mortality . in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE). Lancet, : s.n., 2002;359:995-1003 .*
57. *The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research . Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin : Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA, , converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and , Cilt 2002;288:2981-2997.*

58. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE) Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk : s.n., patients. N Engl J Med, 2000;342:145-153 .*
59. *PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient : s.n., ischaemic attack. Lancet, 2001;358:1033-1041 .*
60. *Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al, for Second Australian National Blood Pressure . Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and : s.n., diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med, 2003;348:583-592 .*
61. *Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials .BMJ 2003;126:1404-1427.*
62. *Bangalore S, Kammalakkannan G, Parkar S, Messerli F. Fixed dose combinations improve medications compliance: A meta analysis. Am J Med 2007;120:713-719.*
63. *Klarenbach, SW; McAlister, FA, Johansen, H, Tu, K, Hazel, M, Walker, R, Zarnke, KB, Campbell, NR, Canadian Hypertension Education, Program (2010 May). "Identification of factors driving differences in cost effectiveness of first-line pharmacological therapy for uncomplicated hypertension.". The Canadian journal of cardiology 26 (5): e158-63. PMID 20485695. : s.n.*
64. *Wright JM, Musini VM (2009). Wright, James M. ed. "First-line drugs for hypertension". Cochrane Database Syst Rev (3): CD001841. DOI:10.1002/14651858.CD001841.pub2. PMID 19588327.*
65. *Sever PS, Messerli FH (October 2011). "Hypertension management 2011: optimal combination therapy". Eur. Heart J. 32 (20): 2499–506. DOI:10.1093/eurheartj/ehr177. PMID 21697169.*
66. *. Rodgers JE, Patterson JH. Angiotensin II-receptor blockers. clinical relevance and therapeutic role. Am J : s.n., Healthy Syst Pharm 2001, 58(8):671-683.*
67. *Schmieder RE, Martus P, Klingbeil AU, Martus P. Update. on reversal of left ventricular hypertrophy in essential : s.n., hypertension. Nephrol Dial Transplant 1998, 13:564-569.*
68. *Horl MP, Horl WH. Hemodialysis-associated hyperten. sion: pathophysiology and therapy. Am J Kidney Dis : s.n., 2002, 39(2):227-244.*
69. *Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. (February 2010). "Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association". Circulation 121 (7): e46–e215. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667. PMID 20019324.*
70. *Alcocer L, Cueto L (June 2008). "Hypertension, a health economics perspective". Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease 2 (3): 147–55. DOI:10.1177/1753944708090572. PMID 19124418. Erişim tarihi: 2009-06-20.*

71. Della Chiesa A, Pffiffner D, Meier B, Hess OM. *Sexual activity in hypertensive men.* J. Hum Hypertens, 2003;17:515-521 : s.n.
72. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM (2009). Musini, Vijaya M. ed. "Pharmacotherapy for hypertension in the elderly". *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD000028. DOI:10.1002/14651858.CD000028.pub2. PMID 19821263.
73. *Recruitment of African-American patients for clinical trials--the Allhat challenges. Antihypertensive and Lipid-lowering Trial to Prevent Heart Attack.* **E, Saunders.** J Natl Med Assoc. 1995 Aug;87(8 Suppl):627-9. : s.n.
74. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW et al. *The effects. of dietary protein restriction and blood pressure control* N Engl J Med. : 1994, 330:877-884,
75. . Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. *Prevention Project.* Diabetes Care 2001, 24(12):2091-2096.
76. \-Blocker Heart Attack Trial Research Group. *A randomized trial of propranolol in. patients with acute myocardial infarction, I: mortality results.* JAMA, 1982;247:1707-1714 : s.n.
77. *The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial. infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial.* : s.n., Lancet, 2001;357:1385-1390 .
78. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. *Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in . patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.* N Engl J Med, : s.n., 2003;348:1309-1321.
79. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al, for the SAVE Investigators. *Effect of . captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after : s.n., myocardial infarction.* N Engl J Med, 1992;327:669-677 .
80. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM (2009). Musini, Vijaya M. ed. "Pharmacotherapy for hypertension in the elderly". *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD000028. DOI:10.1002/14651858.CD000028.pub2. PMID 19821263.
81. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. *Conventional and ambulatory blood . pressure and menopause in a prospective population study.* J Hum Hypertens, 1997;11:507- : s.n., 514.
82. *pressure and menopause in a prospective population study.* J Hum Hypertens, 1997;11:507-. *estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women.* JAMA, 2002;288:321-333 : s.n.
83. O'Brien, Eoin; Beevers, D. G.; Lip, Gregory Y. H. (2007). *ABC of hypertension.* London: BMJ Books. ISBN 1-4051-3061-X.
84. Gibson, Paul (July 30, 2009). "Hypertension and Pregnancy". *eMedicine Obstetrics and Gynecology. Medscape.* 15 Kasım 2015 tarihinde kaynağından arşivlendi. Erişim tarihi: 2009-06-16.
85. D.W. Yang, D. P. Yang, R.H. Jia, and J. Tan, "Na⁺/Ca²⁺ exchange. inhibitor, KB-R7943, attenuates contrast-induced acute kidney : s.n., injury," *Journal of Nephrology*, vol. 26, pp. 877–885, 2013.

86. Suwarni Diahb, Naro Ohashid, Hirofumi Hitomib, Katsuhiko Asanumae, Takahisa Nomaa. Yu-Yan Fana, Masakazu Kohnoa, Daisuke Nakanob, Hiroyuki Ohsakic, Hiroyuki Koborid. Published in final edited form as: Yasuhiko Tominoe, Toshiro Fujitaf, and Akira Nishiyamab : metabolic syndrome rats: possible involvement of N-type calcium, Cilnidipine suppresses podocyte injury and proteinuria in, Cilt channel in podocyte. *J Hypertens*. 2010 May ; 28(5): 1034–1043..
87. Aritomi S1, Harada E, Sugino K, Nishimura M, Nakamura T, Takahara A. Comparison of the cardioprotective and renoprotective effects of the L/N-type calcium channel blocker, cilnidipine, in adriamycin-treated spontaneously-hypertensive rats : s.n., *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015 Apr;42(4):344-52. doi: 10.1111/1440-1681.12360.
88. J. Karstoft, L. B^oa^aath, I. Jansen, and L. Edvinsson, "Vasoconstriction. of isolated arteries induced by angiographic contrast : iso-osmolar with plasma," *Acta Radiologica*, vol. 36, no. 3, pp., media. A comparison of ionic and non-ionic contrast media, Cilt 312–316, 1995.
89. C. Bagnis, J. M. Idee, M. Dubois et al., "Role of endotheliumderived. nitric oxide-endothelin balance in contrast mediuminduced : vol. 4, no. 5, pp. 343–348, 1997., acute renal vasoconstriction in dogs," *Academic Radiology*,.
90. D. Russo, A. Testa, L. Della Volpe, and G. Sansone, "Randomised. prospective study on renal effects of two different : blocker," *Nephron*, vol. 55, no. 3, pp. 254–257, 1990., contrast media in humans: protective role of a calcium channel.
91. S.B.Duan, F. Y. Liu, J. A. Luo et al., "Nephrotoxicity of high- and. low-osmolar contrast media: the protective role of amlodipine : 2000., in a rat model," *Acta Radiologica*, vol. 41, no. 5, pp. 503–507,.
92. H. H. Neumayer, W. Junge, A. Kufner, and A. Wenning,. "Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by : clinical trial," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol., the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised, Cilt 4, no. 12, pp. 1030–1036, 1989.
93. Hui H, Li K, Li Z, Wang J, Gao M, Han X. [Protective effect of amlodipine against contrast agent-induced renal injury in elderly patients with coronary heart disease]. : s.n., *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2012 Nov;32(11):1580-3.
94. Oguzhan N1, Cilan H, Sipahioglu M, Unal A, Kocyigit I, Kavuncuoglu F, Arikan T, Akpek M, Elcik D, Sahin O, Gulme E, Pala C, Tokgoz B, Utas C, Oguzhan A, Oymak O. The lack of benefit of a combination of an angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker on contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. : s.n., *Ren Fail*. 2013;35(4):434-9.
95. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN,. Schwab SJ, Bashore TM. Cardiovascular and renal toxicity of : ization. *Ann Intern Med* 1989; 110: 119–124.
96. Arici M, Usalan C, Altun B, Erdem Y, Yasavul U, Turgan C, Kes S, Cağlar S. Radiocontrast-induced nephrotoxicity and urinary alpha-glutathione S-transferase levels: effect of amlodipine administration. : s.n., *Int Urol Nephrol*. 2003;35(2):255-61.

97. *Khoury Z, Schlicht JR, Como J, Karschner JK, Shapiro AP, Mook WJ, Weber RJ.* The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. : s.n., *Pharmacotherapy.* 1995 Jan-Feb;15(1):59-65.

98. *Madsen JK1, Jensen JW, Sandermann J, Johannesen N, Paaske WP, Egeblad M, Pedersen EB.* Effect of nitrendipine on renal function and on hormonal parameters after intravascular iopromide : s.n., *Acta Radiol.* 1998 Jul;39(4):375-80.

