



**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**HİPERTANSİF HASTALARDA KAPTOPRİL VE OLMESARTAN 'IN**  
**ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ülkü ÖZUĞUR**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**

**2010**



**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**HİPERTANSİF HASTALARDA KAPTOPRİL VE OLMESARTAN 'IN**  
**ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ülkü ÖZUĞUR**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Yrd. Doç. Dr. Fatma Mutlu KUKUL GÜVEN**  
**TEZ DANIŞMANI**

**SİVAS**  
**2010**

**Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi,Cumhuriyet Üniversitesi Senatosunun  
10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.**

## ONAY SAYFASI

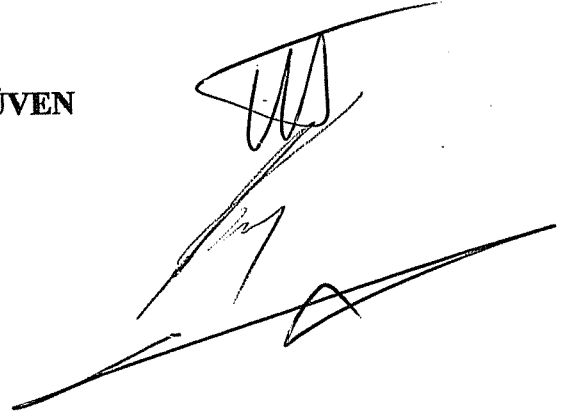
Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye:Yrd. Doç. Dr. Fatma Mutlu KUKUL GÜVEN

Üye:Yrd. Doç. Dr. İlhan KORKMAZ

Üye:Yrd. Doç. Dr. Şevki Hakan EREN



Bu tez, <sup>17/06/2010</sup>.....tarih ve <sup>210/8</sup>.....sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

...../...../2010

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her zaman ilgi, anlayış ve desteğini gördüğüm, değerli hocalarım Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Fatma Mutlu Kukul GÜVEN'e, Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Şevki Hakan EREN'e, Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. İlhan KORKMAZ'a, Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve Göğüs Cerrahi Uzmanı Yrd. Doç. Dr. Şule KARADAYI'ya;

Tezimin düzenlenmesinde büyük özveri ve fedakarlık gösteren Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet Birhan YILMAZ'a;

Tezimin istatistiksel analiz bölümünde fedakarlık ve samimiyetle katkıda bulunan Yrd. Doç. Ziyet ÇINAR'a;

Hasta takibimde yardımlarını esirgemeyen Dr. Gülay AYDIN ve Dr. Ali ZORLU'ya,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, Acil Tıp Anabilim Dalı'nda fedakarca ve üstün gayretle çalışan asistan, hemşire, acil tıp teknikerleri ve tüm acil servis personeline;

Asistanlık eğitimim süresince yoğun çalışma temposu ve nöbetlerime destek, ilgi ve sabırla karşılık veren sevgili anne babama ve gönül yoldaşıma sonsuz teşekkür ederim.

En içten duygularıyla;

Teşekkür ederim.

**Dr. Ülkü ÖZUĞUR**

## ÖZET

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Acil Servise Hipertansiyon ile başvuran hastalarda Kaptopril ve Olmesartan'ın etkinliğinin araştırılması

Dr.Ülkü ÖZUĞUR, Acil Anabilim Dalı ,SİVAS, 2010

Acil servisler aniden hastalanan ya da yaralananların ilk başvurdukları ve sorgusuz olarak yardım aldıkları yerlerdir.Acil servislere başvuru sayısı sınırlandırılmaz ve hastalar çok geniş bir yelpazedeki medikal, cerrahi veya davranışsal sorunları nedeniyle acil servislere başvurabilirler..

Bu çalışmada, hastanemiz Acil Tıp bölümüne hipertansiyon tanısı ile başvuran hastalar 5 dk dinlendirilerek kan basıncı ölçümü yapıldı.Kan basıncı 180/100 mmHg ve üzerinde olup uç organ hasarı bulguları olmayan; hastalardan yapılacak çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra Renin anjiotensin aksı üzerinden etki gösteren ilaçlara aşırı duyarlılık öyküsü olmayan ve onam veren hastalar monitörize edilerek sağ koluna tansiyon manşonu takıldı.40 hastaya Kaptopril 25 mg sublingual (dilaltı) olarak uygulanıp dil altında erimesi beklenildi.Diğer 40 hastaya Olmesartan 40 mg verildi ve az suyla yuttuğu teyit edildi.Sonrasında 3 saatlik monitör takibi yapıldı (tansiyon ve nabız) 5 dk'lık aralıklarla kan basıncı ölçümü yapıp nabız kayıt edildi.

Kaptopril verilen hastaların yaşları 60.70 +/- 11.43, olmesartan verilen hastaların yaşları 57.02 +/- 13.86 olarak bulunmuştur.Kaptopril alan bireylerin 19' u (%47.5) erkek,21'i (%52,5) kadın; olmesartan alan bireylerin 17'si (%42.5) erkek , 23'ü (%57.5) kadındır.

Yaptığımız çalışmada kaptopril ve olmesartan verilen hastalar 3 saatlik süreyle izlenerek nabız ve kan basıncı ölçümleri arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir. Sistolik kan basınçları değerleri karşılaştırıldığında 10.dk'daki farklılık önemli bulunurken diğer dakikalar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur. Diastolik ve nabız değerleri arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:**Acil Servis, Hipertansiyon, Kaptopril. Olmesartan

## ABSTRACT

Research of Kaptopril and Olmesartan's efficacy in patients, who applied to Sivas Cumhuriyet University's Emergency Service with hypertension.

Dr. Ülkü ÖZÜĞÜR, Emergency Department, Sivas, 2010

Emergencies are the places, to which people, who suddenly get sick or injured, first apply and where they receive help without question. Application number to emergencies can not be limited and patients can apply to emergencies on the occasion of various medical, surgery or behavioral problems. In this research, patients, who applied to our hospital's emergency service with hypertension, are tested for blood pressure after resting 5 minutes. After taking research informed consent of the patients, whose blood pressure were 180/100 mmHg and over, and who didn't have end organ damage; patients, who weren't very sensitive to medicines affecting through Renin angiotensin axe and who gave the consent, put on tension cuff by right arm by being monitored. 40 patients took Kaptopril 40 mg as sublingual, they were expected to melt it under tongue. Other 40 patients took Olmesartan 40 mg and it was confirmed to swallow with little water. Then they were monitored (tension and pulse) during 3 hours, pulse was recorded by measuring blood pressure at 5 minutes intervals.

It was found that Patients, who took Kaptopril, were 60.70 years old +/- 11.43, the patients, who took olmesartan, were 57.02 years old +/- 13.86. 19 (42.5%) of the persons, who took Kaptopril, were men, 21(52.5%) of them were women; 17(42.5%) of the persons, who took olmesartan, were men, 23(57.5%) of them were women.

In this research, the patients, who took kaptopril and olmesartan, were monitored during 3 hours and differences between blood pressure measurements were assessed. When we compare systolic blood pessure values, difference in ten minutes was imporant but difference during the other minutes wasn't important. Diffeence between diastolic and pulse values wasn't important.

Key Words: Emergency Service, Hypertension, Kaptopril, Olmesartan

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	VIII
KISALTMALAR.....	IX
TABLolar.....	X
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Hipertansiyon .....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2.Epidemiyoloji.....	2
2.1.3.Etyoloji.....	5
2.2..Esansiyel Hipertansiyonun Oluşmasında Etkili Faktörler.....	5
2.3. Hipertansiyonun Fizyopatolojisi.....	10
2.4. Klinik Tanı.....	16
2.5. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu.....	18
2.6. Hipertansiyonun Komplikasyonları.....	19
2.7. Sekonder Hipertansiyon.....	24
2.8. Tedavi.....	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4.BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA.....	43
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
7.KAYNAKLAR.....	48



**KISALTMALAR**

**ACE** : Angiotensin Converting Enzyme

**AKBM**: Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu

**AKS**: Akut Koroner Sendrom

**AT**: Anjiyotensin

**c-GMP**: Siklik Guanozin Monofosfat

**DKB**: Diastolik Kan Basıncı

**ET**: Endotelin

**HT**: Hipertansiyon

**KAH**: Koroner Arter Hastalığı

**KKY**: Konjestif Kalp Yetmezliği

**METSAR**: Türk Erişkinlerde Metabolik Sendrom Prevalansı Araştırması

**NÖ**: Nitrik Oksit

**PDGF**: Platelet –Derived Hyperpolarizing Factor

**RAAS**: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

**SKB**: Sistolik Kan Basıncı

## TABLÖLAR

**Tablo 1.** JNC Tye Göre Hipertansiyon Sınıflandırılması

**Tablo 2:**Hipertansif hastalarda kullanılan ilaçlar

**Tablo 3:** Grup I ve Grup II in sistolik kan basıncı yönünden karşılaştırılması

**Tablo 4:** Grup I ve Grup II in diastolik kan basıncı yönünden karşılaştırılması

**Tablo 5:** Grup I ve Grup II nin nabız yönünden karşılaştırılması

**Tablo 6:** Hipertansif bireylerin ilaç kullanan ve kullanmayanların sistolik kan basıncı yönünden karşılaştırılması.

**Tablo 7:** Hipertansif bireylerin ilaç kullanan ve kullanmayanların diastolik kan basıncı yönünden karşılaştırılması.

**Tablo 8:**Grup I deki bireylerin ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması.

**Tablo 9:** Grup II deki bireylerin ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması.

**Tablo 10:** Grup II deki bireylerin ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre diastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması.

**Tablo 11:** Grup I deki bireylerin ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre diastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması.

## 1.GİRİŞ

Koroner arter hastalığı ve inme; sanayileşmiş ülkelerde en başta gelen ölüm nedenlerindedir (1).Her iki hastalık için de iyi bilinen risk faktörleri arasında hipertansiyon yer almaktadır. Hipertansiyon özellikle erişkin popülasyonu etkileyen önemli bir sağlık sorunudur.Epidemiyolojik çalışmalar otuzlu yaşlarda %20-25 olan hipertansiyon prevalansının yaşla birlikte belirgin artış göstererek 60 yaş ve üzerinde %50'lere çıktığını göstermektedir (2). Ülkemizde hipertansiyon prevalansının erişkin erkeklerde %36.3, erişkin kadınlarda %49.1 olduğu bulunmuştur (3).

Hem erkeklerde hem de kadınlarda hipertansiyon hafif derecede dahi var olsa bile hipertansif olmayan kişilere göre kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler mortalite insidansında artışa yol açmaktadır (4).

Hipertansiyon arterlerde ölçülen kan basıncının normal kabul edilen değerlerin üzerinde olmasıdır. Anormal sayılması gereken kan basıncı düzeyi konusunda tartışmalar sürmektedir. Pickering 1972 yılında normal ve anormal kan basıncı arasında bir sınır olmadığını, mortalite ve arteryel basınç ilişkisinin nicel olduğunu ve kan basıncı arttıkça prognozun kötüleştiğini belirtmiştir. Hipertansiyonun, inme, koroner kalp hastalığı gibi major komplikasyon risklerinde artışı beraberinde getiren kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanması da mümkündür. Bugün sistolik kan basıncının (SKB) 140 mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB) da 90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanır. Tüm dünyada ve ülkemizde hastaların doktora başvurmalarına yol açan en spesifik hastalık sebebi; özellikle erişkin popülasyonu etkileyen önemli bir sağlık sorunudur.Hipertansiyonda bölgesel değişkenliğin nedenleri iyi bilinmemektedir. Üstelik, uluslararası çerçevede hipertansiyonun prevalansını standart biçimde özetleyen veritabanları da oluşturulmamıştır. Yeryüzünde ekvatorun uzaklaştıkça hipertansiyonun sıklanması, muhtemelen ekonomik kalkınma ve sanayileşme sürecini, diğer bir deyişle lokal sosyokültürel etkenleri yansıtmaktadır.

## 2-GENEL BİLGİLER

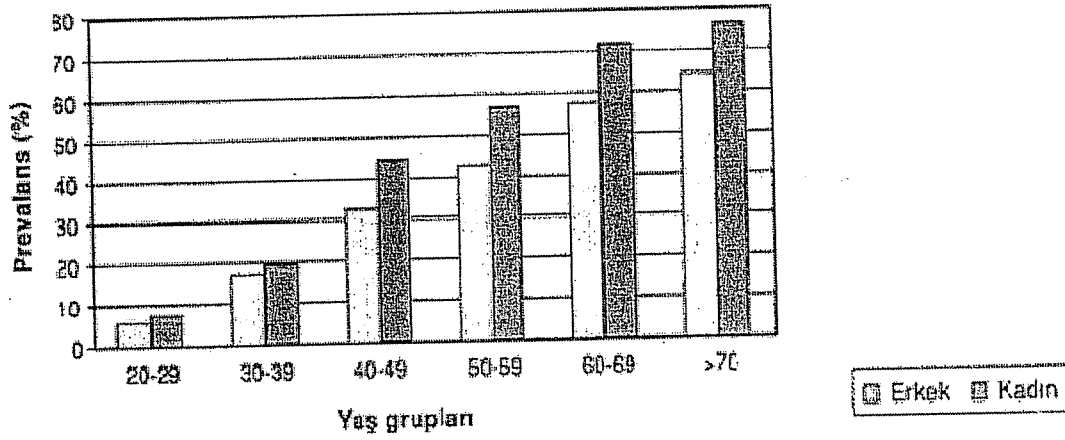
### 2.1.Hipertansiyon

#### 2.1.1.Tanım

Kan basıncı çok değişken olabilen kantitatif bir özelliktir.(5) "Kan basıncı =kardiyak basıncı hafifçe sağa eğilen normal bir dağılım gösterir. Kan basıncı ve kardiyovasküler hastalık (felç, miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği), böbrek hastalığı ve mortalite arasında normotansif sınırlarda bile güçlü pozitif vesürekli bir korelasyon vardır. Normal kan basıncının kardiyovasküler komplikasyonların oluşacağı spesifik bir üst sınırı yoktur. Bu nedenle, hipertansiyonun tanımı görecelidir, ama hastanın değerlendirilmesi ve tedavisinde klinik kullanım için gereklidir. Hipertansiyonu, müdahalenin yararlarının maliyetten fazla olduğuna karar verilen kan basıncı düzeyi olarak tanımlarız. Esansiyel (primer, idiyopatik) hipertansiyon renovasküler hastalık, böbrek yetersizliği, feokromasitoma ve aldesteronizm gibi sekonder nedenlerin bulunmadığı yüksek kan basıncı olarak tanımlanır ve tüm hipertansiyon nedenlerinin %95'inden sorumludur.(7)

#### 2.1.2.Epidemiyoloji

Kan basıncı, toplumda sürekli ve normal olarak dağılım gösteren bir değişkendir. Bu nedenle, hipertansiyon, anormallik tanımının keyfi ve pragmatik olduğu kantitatif bir fenomendir. A. B. D' in de, erişkin nüfusun %24'nün günümüzde hipertansiyonun uluslararası olarak kabul edilmiş tanı kriterlerine uyduğu hesaplanmıştır. 70 yaş ve üzerindeki popülasyonda prevalans %70'e yaklaşmaktadır.(8) Antihipertansif ilaçlarla ilgili prospektif gözlemsel çalışmaların ve randomize kontrollü çalışmaların verileri, genel kan basıncı düzeyleri ile koroner kalp hastalığı ve felç riski arasında sabit, sürekli lineer bir ilişki göstermiştir.(9,10) Kalp hastalığı ve felcin, gelişmiş ülkelerin çoğunda birinci ve üçüncü önde gelen ölüm nedeni olması önemlidir.(11)



**Şekil:** Türk Erkek ve kadınında yaş guruplarına göre hipertansiyon prevalansı

Yüksek kan basıncı, kalp yetersizliği ve son safha böbrek yetersizliğinin de majör bir prediktördür. Ayrıca hipertansiyonda temel problem, kan basıncının yaşla yükselme eğiliminde olmasıdır. Yaşla kan basıncı artışının derecesi ve hipertansiyonun oluşması, dünya genelinde ve zaman içinde (12) popülasyonlar arasında ve aynı popülasyon içinde büyük ölçüde değişkenlik gösterir. Bu nedenle hipertansiyon kişilerin olduğu kadar toplumlarında bir hastalığıdır. Hipertansiyonun gelişmesinin, genetik ve çevresel nedensel faktörler arasında karmaşık ve dinamik bir etkileşimi yansıttığı kabul edilmektedir. Genetik duyarlılık farklılıkları, büyük ölçüde benzer bir ortamda bulunan bir popülasyon içindeki kan basıncı varyasyonunun büyük kısmından sorumlu iken, çevresel faktörlerdeki farklılıklar büyük ölçüde popülasyonlar arasındaki kan basıncı düzeyi varyasyonunu belirler.(13) Siyah ırkta hipertansiyon prevalansının ergenlik dönemi sonrası her yaşta beyaz ırka kıyasla daha yüksek olduğu ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir.(14) Toplumda hipertansiyonun insidansı ile ilgili veriler yetersizdir.

Tanımlardaki ve ölçüm tekniklerindeki değişiklikler, farklı toplumlarda hipertansiyonun insidansının karşılaştırmalı olarak incelenmesini engellemiştir.

Hipertansiyon insidansı yaşın ilerlemesi ile birlikte keskin bir şekilde artar ve yaşamın erken dönemlerinde erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranlar görülürken, yaşamın geç dönemlerinde bunun tam tersi söz konusu olur .(15) Framingham Kalp çalışması" nın verileri, 5209 denekte; 30 yıllık takip esnasında, kesin hipertansiyonun insidansında eğilimlerin ve insidansın analizine olanak sağlamıştır.(16) Hipertansiyon insidansı, 30-39 yaşları arasındaki erkeklerde %3.3'den ve kadınlarda %1.5'den, 70-79 yaş arası erkeklerde %6.2'e ve kadınlarda %8.63'ye yükselmiştir.

Türkiyede hipertansiyon prevalansı %31,8'tir. Hipertansiyon prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Erkeklerde hipertansiyon prevalansı %27,5 iken kadınlarda %36,1 dir. Hipertansiyon prevalansı yaş ile birlikte artmaktadır. Hipertansiyon prevalansı 65 yaşından sonra %75,1'e yükselmektedir. Bu yaş grubunda hipertansiyon prevalansı erkeklerde %67,2 kadınlarda ise %81,7 dir .(17)

Özet olarak hipertansiyon majör global bir toplum sağlığı problemidir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte kan basıncında artış 'esansiyel' olarak kabul edilmelidir. Bu durum, toplum sağlığı stratejilerinin birleştirilmesi ve risk altındaki kişilerin tanımlanması ve tedavisine dayalı 'yüksek risk' yaklaşımı yoluyla büyük ölçüde önlenabilir. Dünya genelinde, toplumlarda, kan basıncı kontrolünde önemli ilerlemeler, toplum politikasındaki gelişmelere bağlıdır. Günümüzde çocuklar ve erişkinlerde obezite prevalansını düşürmeye yönelik toplum politikalarının, tuz alımının azaltılmasının (özellikle işlenmiş besinlerde), sebze ve meyve tüketiminin özendirilmesinin, alkol tüketiminin düşük düzeyde tutulmasının ve düzenli egzersizin, toplumda ortalama kan basıncını ve hipertansiyon prevalansını azaltacağını gösteren çok miktarda bulgu vardır. Gelecekte, hipertansiyon epidemiyolojisinde etyoloji ile ilgili çalışmalar hipertansiyonun önlenmesinde diyet müdahalelerinin pragmatik çalışmalarını, bu hastalığın oluşmasında intrauterin faktörlerin önemi ve mekanizmalarının aydınlatılmasını ve yaşın ilerlemesi ile kan basıncında artışta gen-çevre etkileşimlerinin ortaya çıkarılmasını içerecektir .(18)

### 2.1.3.Etyoloji

Hipertansiyon farklı hasta gruplarında yüksek kan basıncına yol açan değişik predispozan faktörlerin rol oynadığı heterojen bir hastalıktır. İnsanda kan basıncı varyasyonunun %25-40'ı genetik olarak belirlenir; bu süreçte kan basıncını hem yükselten, hemde düşüren genler rol oynar.

Bir insanda kan basıncı fenotipi, yüksek düzeyde alkol tüketimi, tuz içeriği yüksek ve potasyum ve kalsiyum içeriği düşük diyetler, yaşlanma, sedanter yaşam tarzı, sosyoekonomik durum ve stres gibi çevresel ve demografik faktörlerle etkileşen ve kan basıncını yükselten ve düşüren gen gruplarının ekspresyonuna bağlıdır .(19)

Psikolojik stresle ilişkili olarak sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, endotelin ve tromboksan gibi vazokonstriktörlerin ve sodyum tutucu hormonların aşırı üretimi, potasyum ve kalsiyum alımının yetersiz olması, artmış ve uygunsuz renin sekresyonu, prostoglandinler ve nitrik oksit gibi vazodilatatörlerin eksiklikleri, direnç damarlarında konjenital anomaliler, diabetes mellitus, insülin direnci, obezite, damar büyüme faktörlerinde aktivite artışı ve hücrel iyon transportunda değişme gibi birçok patofizyolojik faktör, esansiyel hipertansiyonun oluşmasında rol oynar.(20)

## 2.2..Esansiyel Hipertansiyonun Oluşmasında Etkili Faktörler

### 2.2.1. Genetik

Kan basıncı varyasyonunun kalıtsal özelliği, kan basıncının ailesel agregasyonu, monozigot ve dizigot ikizlerde kan basıncı karşılaştırması ve biyolojik ve evlat edinilmiş kardeşlerin kan basıncını karşılaştıran epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalar, akrabalar arasında kan basıncı korelasyonunun, kan basıncı sınırları boyunca görüldüğünü (yüksek kan basıncı olan anne-babaların ; düşük kan basıncına sahip anne babaların düşük kan basıncına sahip çocukları olma eğilimleri ile aynı derecede yüksek kan basıncına sahip çocukları olma eğilimleri vardır) ortaya koymuştur.

Bu bulgular, bir insanda kan basıncının, her birisi kan basıncını yükseltme etkisine sahip bir dizi gen ile belirlendiği kavramını destekler. Kan basıncı varyasyonundan sorumlu olan spesifik genlerin araştırılması halen devam etmektedir.

Hipertansiyonla ilişkili genetik çalışmalarda majör bir problem, kan basıncının biyolojik varyabilitesidir. Ayrıca, kan basıncında diüurnal, mevsimsel ve postural varyasyonlar ve diyet ve uyanklık durumu ile ilişkili varyabilite, optimal ölçüm tekniklerine rağmen fenotip belirlenmesinde zorluklar oluşturmaktadır. Hipertansiyonun moleküler ve genetik heterojenitesine ek olarak mevsimsel ve postural varyasyonlar ve diyet ve uyanklık durumu ile ilişkili varyabilite, optimal ölçüm tekniklerine rağmen fenotip belirlenmesinde zorluklar oluşturmaktadır. Hipertansiyonun moleküler ve genetik heterojenitesine ek olarak fenotip belirlenmesindeki bu zorluklar nedeniyle hipertansiyondan sorumlu majör genler henüz tanımlanamamıştır. Fizyolojik hipertansiyon çalışmaları ve kromozomal/genomik harita çalışmaları, yüksek kan basıncı ile ilişkilendirilen bazı aday genleri ortaya çıkarmıştır. Hipertansiyonun patofizyolojisinde rol oynamak açısından en güçlü göstergeler, anjiyotensinojen, anjiyotensin konverting enzim (ACE) beta2 adrenarjik reseptör ve G-proteini beta3 alt ünitesi için anjiyotensin-2 tip 1 reseptörü gibi renin anjiyotensin sisteminin öğelerini kodlayan genlere aittir (21). Hipertansif hastalarda ve daha da ilginç olarak hipertansif bireylerin çocuklarında plazma anjiyotensinojen seviyesi artmıştır. Fakat anjiyotensinojen geninin regülasyonu ve bu genin çeşitli dokulardaki var olan ekspresyonunun fizyolojik anlamı tam olarak anlaşılamadığı için; bu gendeki polimorfizmin hipertansiyon fizyopatolojisinde ki yeride tam olarak aydınlatılamamıştır (22). Böbreklerde ekspresse olan alfa aducin genindeki polimorfizmin hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Alfa aducin genindeki mutasyonun hangi mekanizmalar ile hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabileceği tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat olası mekanizmanın alfa aducin genindeki polimorfizmin, hücre iskeletinin önemli yapıtaşlarından biri olan aktin polimerinin yapısında değişikliklere yol açarak böbrekte tuzun tutulumunu arttırdığı düşünülmektedir. (23)



## **2.2.2. Çevresel Faktörler**

### **2.2.2.1 Obezite**

Erişkinlerde, çocuklarda ve adölesanlarda diğer potansiyel karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak obezite ve hipertansiyon arasında bir ilişki ortaya konmuştur. Vücut ağırlığında çocukluktan genç erişkinlik dönemine kadar bir artış, erişkin dönemi hipertansiyonunun majör bir göstergesidir. Prospektif çalışmalarda, vücut kitle indeksi (BMI), nisbi ağırlık, deri kıvrımı kalınlığı veya bel kalça oranı olarak ifade edilen obezite, hipertansiyonun önemli bir göstergesi olarak ortaya çıkmıştır. Ağırlığın sürekli olarak düşürülmesinin, kan basıncı üzerindeki etkilerin gözden geçirildiğinde, en az 6 ay takip süresi olan sadece sekiz adet randomize kontrollü çalışma tanımlandı (24).Hipertansif ve normotansif katılımcılarda, sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı derecede toplu net değişiklikler, sırası ile 5.2 mmHg ve 2.8 mmHg olarak saptandı. Ancak bu çalışmalarda, tuz ve alkol tüketimindeki ve fiziksel aktivitedeki değişikliklerin katkısı üzerinde durulmamıştır.

### **2.2.2.2 Fiziksel aktivite**

Egzersiz kan basıncı üzerindeki etkilerini değerlendiren iyi planlanmış çalışmaların sayısı azdır. Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarda, fiziksel aktivitenin kalp krizi ve felç riskini azalttığını gösteren bariz bulgular vardır (25) Egzersizin kan basıncı üzerindeki etkileri, tamamen vücut ağırlığındaki değişiklikler yoluyla kontrol ediliyor olabilir. Klinik ve toplum sağlığı bakış açılarına göre, egzersizin kan basıncı üzerindeki bağımsız etkileri konusunun pratik önemi sınırlıdır.

### **2.2.2.3.Alkol**

Yatay kesit çalışmalarda alkol tüketimi ve kan basıncı arasında, yaş, obezite, sigara tüketimi, sosyal sınıf ve sodyum atılımından bağımsız olan sabit bir ilişki gözlenmiştir.

Günde 35 gramdan daha fazla alkol tüketen kadınlarda alkol kullanmayanlara kıyasla risk iki kat daha fazladır. Günlük 20 gram alkol tüketimi olan kadınlarda hipertansiyon riski yükselmezken, bu düzeyin üzerindeki alkol tüketimi, riski progresif olarak yükselttiği klinik çalışmayla ortaya konmuştur. Alkolün kan basıncı üzerinde potansiyel etkileri belirsiz olmakla beraber muhtemel etkileri şunlardır:

- Alkolün direkt presör etkisi
- Direnç damarlarının presör maddelere karşı duyarlaşması
- Sempatik sinir sisteminin uyarılması
- Adrenokortikoid hormonlarının üretiminde artış (26)

#### **2.2.2.4. Kalsiyum ve Magnezyum**

Kalsiyum alımının kan basıncı üzerindeki etkisi ile ilgili klinik çalışmaların verileri çelişkilidir ve genel etki minimal düzeydedir. Yine de klinik çalışma verileri, hamileliğin indüklediği hipertansiyon ve preeklamsi riski üzerinde yararlı bir etkiyi desteklemektedir.

Gözlemsel çalışmalarda, magnezyum alımı ile kan basıncı arasında zayıf bir ilişki vardır.

#### **2.2.2.5.Sodyum**

Tuz gibi diyetler faktörlerin yaşın ilerlemesi ile birlikte kan basıncında yükselmeye ve esansiyel hipertansiyonun gelişimine katkısının aydınlatılması zor olmuştur, çünkü özgür yaşayan deneklerde diyetle alınan maddelerin ölçümü doğru yapılamaz. Ancak bu zorluklara rağmen, günümüzde tuz alımının kan basıncı regülasyonunda çok önemli bir rol oynadığına dair bulgular şaşırtıcıdır. INTERSALT çalışmasında, idrarda sodyum atılımı (tuz alımının bir göstergesi) ve kan basıncı arasında pozitif ilişkiler gözlemlendi (popülasyon içinde ve popülasyonlar arasında). Popülasyon içinde daha yüksek sodyum atılımı olanlarda, daha yüksek kan basıncı olma eğilimi vardı: daha yüksek ortalama sodyum atılımı olan popülasyonlarda, daha yüksek ortalama kan basınçları saptandı.

Tüm yaşlardaki erkek ve kadınlarda sodyum alımında 100 *mmollgün* (yaklaşık 6 gram) artış, sistolik kan basıncında 6 mmHg'lık ortalama bir artışla ilişkili bulundu. İlişki oranları daha yaşlı kişilerde (40-59 yaş), daha genç kişilere göre daha yüksekti. Bu çalışmanın ana bulgusu, popülasyonlarda sodyum atılımı ve yaşın ilerlemesi ile kan basıncında yükselme arasında sabit ve yüksek düzeyde bir ilişki olmasıdır. 50-59 yaşları arasındaki kişilerde, günlük tuz alımında 3 gram azalmanın (diyetle orta derecede tuz kısıtlaması ile elde edilebilecek olan), sistolik kan basıncını ortalama olarak 5 mmHg azaltacağı hesaplanmıştır. Batı ülkelerinin çoğunda, kan basıncında toplum genelinde bu miktarda ortalama bir azalma, felç insidansını %25 ve iskemik kalp hastalığı insidansını %15 oranında azaltır. Bu nedenle, nispeten az miktarda tuz kısıtlamasının potansiyel klinik etkisi ve toplum sağlığı açısından etkisi önemli düzeydedir. Özetle, tanı konmuş hipertansiyonu olan ve yüksek-normal kan basıncı olan hastalara tuz alımını kısıtlamaları önerilebilir. Diyetimizdeki tuzun çoğu, ekmekek, bisküvi ve mısır gevreği gibi işlenmiş besinlerde gizlidir (27).

#### 2.2.2.6. Potasyum

Sodyum alımı, potasyum alımı ve kan basıncı arasındaki ilişki karmaşıktır ve tam olarak çözümlenememiştir. Sodyum ve potasyumun birbiri ile ilişkili olma olasılığı, INTERSALT gibi çalışmalarda, sodyum/potasyum oranı ve kan basıncı arasında sabit bir ilişkinin ortaya konması ile vurgulanmıştır (27)

#### 2.2.2.7. Psikososyal Faktörler

Psikososyal faktörlerin, hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunduğunu gösteren bulgular olmasına rağmen, bu faktörlerin diğer diyet ve çevre faktörlerine göre önemi belli değildir.

Araştırmalar, psikososyal stresin kan basıncı üzerindeki muhtemel direkt etkileri üzerinde odaklanmış olmasına rağmen, fakirlik, işsizlik ve eğitimsizlik gibi "stressör"lerin, hipertansiyonla bağlantılı olan aşırı yemek, yüksek düzeyde tuz içerikli diyet ve fiziksel inaktivite gibi yaşam tarzı özellikleri üzerindeki etkileri de göz önünde tutulmalıdır. Milli Sağlık ve Beslenme İnceleme Epidemiyolojik Takip çalışmasında, anksiyete ve depresyonun hipertansiyon açısından risk faktörü olarak rolleri incelenmiştir

.(28) Başlangıçta hipertansiyon bulgusu olmayan 2992 erkek ve kadından oluşan bir kohort 7-16 yıl boyunca takip edilmiş. Hipertansiyonu etkileyen diğer tüm risk faktörlerinin ayarlandığı analizlerde hem beyaz ırkta hem de siyah ırkta, anksiyete ve depresyonun hipertansiyon için bağımsız belirleyiciler olduğu ortaya konmuştur.

## 2.3. Hipertansiyonun Fizyopatolojisi

### 2.3.1. Sempatik Aktivasyon

Kalp, böbrek ve periferik nedenlerle sempatik sinir sistemi aktivitesinin artması hem normotansif hem de hipertansif kişilerde vasküler direnç artışı, sıvı retansiyonu ve kardiyak output artışına sebep olarak kan basıncının yükselmesine neden olur. Artmış sempatik aktivite hipertansiyon gelişmesinin olası nedenidir.

Norepinefrin (noradrenalin) ve epinefrin (adrenalin) farklı hedef organlardaki hücre yüzey reseptör molekülleri ile etkileşen postgangliyonik sempatik sinir uçlarından ve böbrek üstü bezinden salgılanan endojen katekolaminlerdir. Klasik olarak adrenerjik reseptörler  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki farklı tiptedir. Bu reseptörlerde  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  olmak üzere alt gruplara ayrılırlar. Dokuların çoğunda birden fazla alt tip vardır ve hücrenin yanıtı dokudaki norepinefrin ve epinefrin konsantrasyonuna, alt tiplere, hücredeki reseptörlerin kinetiğine ve reseptörlerin kullanım süresi ile değiştirilmiş sekonder uyarın sistemlerine bağlıdır. Hücrelerin norepinefrin ve epinefrine karşı farklı affiniteleri olmakla birlikte genel olarak tüm adrenerjik reseptör alt tipleri için agonist etki gösterirler .(29,30)

Alfa 1-adrenerjik reseptörler: Düz kas, kalp, vas deferens ve beyindeki postsinaptik hücrelerde bulunurlar.

Alfa2-adrenerjik reseptörler: Genellikle norepinefrin sentezi yapan postgangliyonik sinir uçlarının membranlarında bulunurlar. Katekolaminler tarafından aktive edildiklerinde norepinefrin salınımını inhibe ederek negatif feedback'i (geri bildirim) kontrol ederler. Bundan başka hafif vazokonstrüksiyona neden oldukları postsinaptik alanda da yerleşmişlerdir.

$\beta_1$ -adrenerjik reseptörler: Bu reseptörlerin stimülasyonu kalp hızı artışını ve kontraksiyon gücünü, yağ hücrelerinde lipolizi ve böbreklerden renin salınımını uyarır.

.Beta2-adrenerjik reseptörler: Bu reseptörler bronşlardaki kan damarlarında, uterus, barsak ve mesaneki düz kaslarda bulunurlar. Dolaşımdaki norepinefrin düzeyi hipertansif

kişilerde normotansiflere göre %30 daha fazla bulunmuştur (31). Bu ilişki özellikle 40 yaşının altındaki hipertansiyonlu kişilerde vardır ve yaşın artması ile azalma eğilimi gösterir. Uzamış sempatik aktivite artışı ile uyarılan düz kas hipertrofisi gibi vasküler değişiklikler kan basıncını daha da arttırır. Venöz plazma norepinefrin düzeyi artmış sempatik aktiviteyi tam olarak göstermez, bununla birlikte dolaşımdaki nörotransmitter seviyesinin düşmesiyle değişen kan basıncı dengesi ve katekolaminlerin metabolizması arasında bir ilişki vardır. Norepinefrin spillover (sempatik aktivite indeksi) norepinefrin salınımını ölçen bir tekniktir. Bu teknik dolaşımdaki plazma norepinefrin düzeyinin ölçülmesine göre daha duyarlıdır. Genç hipertansiflerde tüm vücut epinefrin spillover düzeyi normotansiflere göre yüksek bulunmuştur .(32)

Dopamin, norepinefrin ve epinefrinin öncülüdür. Kendi izlediği yolla Nörotransmitter olarak görev yapan bir katekolamindir. Dopamin postgangliyonik sempatik nöronlardan ve dopaminerjik nöronlardan salınır. Proksimal renal tubulus hücreleri ve gastrointestinal epitelyum gibi kromafin yapıda olmayan hücrelerde de sentez edilir. Dolaşımdaki dopaminin çoğu böbreklerde sentez edilir.

Periferik dokularda dopaminerjik reseptörler sempatik sinir sistemi, hipofiz bezi, kardiyovasküler sistem, böbrek ve adrenal kortekste bulunur. Dopaminerjik reseptörlerin D1 ve D2 olmak üzere başlıca 2 alt grubu vardır. D2 reseptörleri kalpte (miyokard ve koroner arterler), arterlerde (vasküler düz kas hücreleri), böbrek üstü bezi korteksinde (zona glomerulosa) ve böbrekte (proksimal tubulus, Henle kulbunun çıkan kolu, kortikal toplayıcı kanallar ve vasküler düz kaslar) postsinaptik bölgelerde yerleşmiştir.

### **2.3.2 Vasküler Reaktivite**

Stres sırasında sempatik aktivite artar ve stresin tekrarlanması ile ortaya çıkan vazokonstriksiyon vasküler hipertrofi ile sonuçlanır. Buna bağlı olarak periferik direnç artar ve kan basıncı yükselir. Ailesinde hipertansiyon öyküsü olanlarda yapılan soğuk su testi, mental stres testi gibi laboratuvar çalışmalarında hipertansiyonun gelişeceği öngörülebilir .(33)

### 2.3.3.. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

RAAS hem normotansiflerde hem de hipertansiflerde çok önemli bir düzenleyicidir. Anjiyotensin II güçlü bir vazokonstriktördür. Böbreklerdeki juxtaglomerular apparatus hücrelerinde üretilen ve salgılanan renin anjiyotensinojenden anjiyotensin I'in oluşumunda katalizör rol oynar. Anjiyotensin I, anjiyotensin konverting enzim ile anjiyotensin II'ye döner. Bu yolun başlıca fizyolojik ve patofizyolojik etkileri anjiyotensin II ile gerçekleşir.(34) Direnç damarların vazokonstrüksiyonu aldosteron sentezini uyarır, böbrek tubuluslarından sodyum reabsorbsiyonu meydana gelir, renin salınımı inhibe olur ve nöral yolla susuzluk hissi uyarılır, antidiüretik hormon salgılanır ve katekolaminler artar. Ayrıca anjiyotensin II güçlü bir büyüme hormonu uyarıcısıdır ve hücrelerde hipertrofi ve hiperplaziye neden olarak mitojen etki gösterir. Anjiyotensin II'nin 2 farklı reseptörü vardır. Anjiyotensin II endotel hücrelerinde AT1 reseptörlerine bağlanarak fosfolipaz c aktivasyonu yapar. Böylece intrasellüler kalsiyum mobilize olur.

AT1 reseptörlerinin uyarılması yukarıda anlatılan fizyolojik yanıtlara neden olarak vazokonstrüksiyon meydana getirir. Nitrik oksit (NO) ve prostaglandinler artar ve anjiyotensin II'nin doğrudan vazokonstriktör etkisini azaltır. AT2 reseptörlerinin uyarılması AT1 reseptörlerinin etkisine zıt etki yapar, vazodilatasyon yapar ve antiproliferatif etki gösterir. Anjiyotensin II damar düz kas hücrelerinde katekolaminlere yanıtı artırır, süper oksit anyon yapımını artırır, NO yapımını azaltır, Endotelin- 1 (ET-1) sekresyonunu artırır. Ayrıca anjiyotensin II PDGF, basic fibroblast GF, insulin like GF, heparin binding epidermal GF ve transforming GF~1 (vasküler düz kas proliferasyon modulatörü) sentez ve salınımını uyarır. Dolaşımdaki RAS sistemi haricinde, anjiyotensin II lokal olarak kalp, beyin, kan damarları, adrenal bez gibi değişik dokularda da üretilir. Özellikle patolojik şartlarda, lokal anjiyotensin II üretimi anjiyotensin konverting enzime bağımlı değildir. Serin proteaz kimaz belirli durumlarda kalp ve damarlarda anjiyotensin II oluşumuna yardım eder. Lokal RAS'nin aktivitesi hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği ve ateroskleroz dahil kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine ya da ilerlemesine katkıda bulunur .(35)

Böbreklerin hipoperfüzyonu güçlü bir renin uyarıcısıdır. Bununla beraber renal arter darlığı olan hastaların çoğunda plazma renin ve anjiyotensin II düzeyi ya normaldir ya da hafifçe artmıştır. Bu durum yüksek anjiyotensin II düzeyine karşı artmış bir direnç oluşması ile açıklanmaktadır. Buna karşılık anjiyotensin II düzeyinin daha düşük

seviyelerinde kan basıncında artış olur. Primer hipertansiyonda plazma renin düzeyi heterojendir ve kan basıncı ile arasında zayıf bir korelasyon vardır.

#### 2.3.4. Endotel Disfonksiyonu

Nitrik Oksit: NO endotel hücrelerinden salgılanan ve yarı ömrü birkaç dakika olan, kararsız bir maddedir. L-argininin guanidin N terminalinden NO sentetaz tarafından sentez edilir.

NO sentetazın 3 izoformu vardır eNO-sentetaz endotele özgüdür. nNO-sentetaz ve eNO-sentetaz kardiyovasküler fizyolojide rol oynayan hücrelerde yer alırlar. Bu izoformlar kalsiyuma ( $Ca^{+2}$ /kalmodulin) bağımlıdır. NO sentetaz aktivasyonu hücre içi kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır.(36) NO, damar endotel hücrelerinde ve trombositlerde çözünmüş guanil siklazı aktive eder. Enzimden ayrılan NO, önce plazmaya ve sonra eritrositlere geçer. Eritrositlerde oksihemoglobin ile reaksiyona girerek nitrata dönüşür. Plazmaya nitrat olarak geçer ve idrarla atılır. NO güçlü bir vazodilatör maddedir. Ayrıca trombositlerin adezyonunu ve agregasyonunu inhibe eder, hücre göçünü ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu baskılar(37) . Endotel hücrelerinden kan basıncı değişiklikleri gibi değişik uyarılara yanıt olarak serbest bırakılır. NO kan basıncının düzenlenmesinde, trombus oluşumunda ve ateroskleroz gelişiminde rol oynar. Artmış kan basıncı NO salınımını uyarır ve kan basıncının düşmesi NO salınımını inhibe eder. Hayvan çalışmaları NO salınımının damar tonusuna bağlı olduğunu göstermiştir. NO salınımını uyarıcı fiziksel etkenler arter duvarında kan akımının oluşturduğu shear stres, kimyasal etkenler dolaşımdaki hormonlar (katekolaminler, vazopressin), damar duvarındaki otokoidler (bradikinin, histamin), trombositlerden salgılanan medyatörler (serotonin, ADP), koagülasyon sırasında oluşan maddeler (trombin)'dir(38) NO'nun primer hipertansiyonda endotelial disfonksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir (39). Bazı araştırmacılar da endotelial disfonksiyonun hipertansiyonun sebebi değil sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir.(40) Prostaglandin ve adenosin gibi kan basıncını düşüren ajanlar NO salınımını azaltır. Kan basıncının arttığı durumlarda da salınımı artar.(41) İnsan kan basıncının homeostazı için bazal NO salınımı gereklidir. NO salınımının inhibisyonu kan basıncının artmasına neden olur. ACE normal kan basıncını NO salınımının bir medyatörü olan bradikininin yıkımını artırarak düzenler. Yapılan son

çalışmalar, hipertansiyonda kardiyak NO yapımının arttığını göstermiştir. Artan eNO-sentetaz özellikle sol ventrikülde saptanmıştır.

Bu kan basıncının en yüksek sol ventrikülde olmasına bağlıdır. Normotansif kan basıncı aralığında ise eNO-sentetaz aktivitesi değişmez. Artmış kan basıncı sol ventrikül hipertrofisi, fibrozis ve sol kalp yetersizliğine neden olur. NO artışı kalbi hipertrofiye karşı koruyan bir mekanizmadır. Aynı zamanda yüksek kan basıncında dolaylı olarak böbrekler aracılığı ile de NO etkili olur. NO, AT-II'nin fizyolojik bir antagonistidir. NO natriürezisi düzenleyerek tuza duyarlı hipertansiyonda kan basıncını düşürür. Böbreğin medullası basınca bağımlı natriürezisten ve NO'e bağımlı cGMP yapımından sorumludur .(42)

Prostasiklin: Endotel hücrelerinde shear strese, hipoksiye ve NO salınımında Rol oynayan bazı medyatörlere yanıt olarak yapılır. NO den farklı olarak vazodilatatör aktivitesini damar düz kaslarında bulunan spesifik reseptörleri vardır. Bu reseptörlerin bulunmadığı arter yataklarında endotele bağlı vazodilatasyonda prostasiklin rol oynamaz (43).Damar düz kaslarında prostasiklin reseptörü ile birleşerek adenil siklazı aktive eder, cAMP düzeyi yükselerek ATP'ye bağlı potasyum kanallarını uyarır ve kontraksiyon inhibe olur. Prostasiklin aynı zamanda NO salınımını da artırır .(44)

### **2.3.5. Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EDHF)**

Koroner arterler dahil olmak üzere çeşitli arterlerde yapılan asetilkolin ve diğer endotel e bağlı medyatörler damar duvarında vazodilatasyona sebep olurlar. Bu EDHF'le bağlıdır. EDHF, NO ve prostasiklinden farklıdır. Endotele bağımlı hiperpolarizasyonda, vazodilatasyonda, periferik vasküler direnç ve lokal hemodinaminin düzenlenmesinde rol oynar. Koroner arterlerde çap azaldıkça EDHF'nin önemi artar. Damar düz kaslarında EDHF değişik potasyum kanallarını etkiler. Sentetik potasyum kanallarını açan maddelerle yaratılan hiperpolarizasyon kalsiyuma duyarlı voltaj kanallarını kapatarak vazokonstrüksiyonu inhibe eder. NO'in yüksek olması cGMP aracılığı ile EDHF yolunun bozulmasına neden olur. EDHF'nin NO tarafından azaltılması sadece NO çok fazla yapıldığında (örn; proinflamatuvar şartlarda) olabilir.



Büyük arterlerde hem NO hem de EDHF endotel e bağlı vazodilatasyon yapar, bununla birlikte NO'in etkisi daha belirgindir. Eğer bu arterlerde NO inhibe olmuşsa EDHF vazodilatasyonu normale yakın şekilde tutmaya çalışır .(45,46)

**Bradikinin:** Bradikinin bir doku hormonudur. Kallikrein tarafından aktive edilir, ACE ile inaktive edilir. Kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda önemli rol oynarlar. Endotel hücrelerinde bradikinin reseptörleri ( $P_1$  reseptörleri) vardır. Uyarı geldiğinde bradikinin reseptörleri ile bradikinin birleşir. Hücre içine kalsiyum girişi artar, NO sentezi uyarılır. Böylece bradikinin dolaylı olarak vazodilatasyona neden olur .(47,48)

Ayrıca bradikinin  $P_1$  reseptörleri aracılığı ile damar düz kas relaksasyonunu, permeabilite artışını, mast hücrelerinden histamin salınımı, doku inflamasyonu, sempatik sinir sisteminin uyarılması ile katekolamin salınımını, membranlarda glukoz transportu ile insülin duyarlılığını doğrudan artırır. Bradikinin reseptörlerini uyaran maddeler NO, PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>1u</sub>, adrenalin, noradrenalin, histamin, PAF ve bazı interlökinlerdir.

**Endotelin:** Endotelinler 21 aminoasitli peptidlerdir. ET-1, ET-2 ve ET-3 olmak üzere 3 alt grubu vardır. Bilinen en güçlü endojen vazokonstriktör maddelerdir. ET-1 endotel hücreleri için spesifiktir. ET-1'in büyük çoğunluğu damar duvarına doğrudan salınır. Bu nedenle ET-1'in plazma düzeyi lokal doku miktarını tam olarak göstermez .(49) ET-1 endotel hücrelerinden başka epitel hücreleri, alveolar makrofajlar, polimorf nüveli lökositler ve fibroblastlar tarafından da sekrete edilir. ET-1'in plazma yarı ömrü 2 dakikadır. Splanik ve renal vasküler yataklar tarafından hızla emilir. Akciğerler ET-1'in eliminasyonunda önemli rol oynar. ET-2 ve ET-3'ün damar açısından önemi yoktur. ET-2 başlıca böbreklerde ve barsaklarda, ET-3 ise beyinde ve nöronlarda sentez edilir(50) . Hücreler endotelin depolayamaz. Endotelin sentezi için gerekli gen ekspresyonu trombin, adrenalin, AT-2, sitokinler ve büyüme faktörü ile artar

ET-1'in yapımı ve salınımı için en güçlü düzenleyici kan akımı (shear stres)'dir. Kan akımındaki artış NO sentezini artırarak vazodilatasyona sebep olur. ET-1 yapımı ve salınımı azalır. Endotelin sadece doğrudan bir vazokonstriktör etki göstermez, ayrıca norepinefrin ve serotonin gibi diğer vazokonstriktör maddelere karşı eşik ve eşik altı kontraktıl yanıtları güçlendirir. ETI'in insan koroner arterlerindeki aterosklerotik plaklarda, özellikle aktif lezyonlarda makrofajların ve intimal düz kas hücrelerinin üzerinde biriktiği gösterilmiştir .

ET-1 reseptörleri ETA ve ETB olmak üzere 2 tiptir. Vasküler düz kasların kasılması ETA reseptörleri aracılığı ile olur. Bu kasılma ETA reseptörlerinin uyarılması ile endotelden salınan gevşetici faktörler tarafından azaltılır. ETA ve ETB reseptörlerinin vazokonstriksiyon üzerindeki etkileri damar tipine göre değişir. Büyük arterlerde ETA reseptörleri bulunurken, ETB daha çok düşük basınçlı venöz dolaşımda yer alır. Her iki reseptör de düz kas hücrelerinde bulunur ve vazokonstriksiyona aracılık ederler. ETB ise ayrıca endotelyumda da bulunur ve dolaşan endotelin klirensi, endotelin sentezinin inhibisyonu, vazokonstriktörlerin ve vazodilatatörlerin yapımı gibi roller de üstlenmiştir. Endotelinlerin vazokonstriktör etkilerinin yanında hafif mitojenik ve hipertrofik etkileri de vardır. ET-1 düz kas hücrelerindeki ETA reseptörlerini etkileyerek vazokonstriksiyona neden olur. ETB reseptörleri endotel üzerinde bulunup NO ve prostasiklin salınımını uyararak vasküler dilatasyon yaparlar. İnsanlarda yapılan çalışmalar ET-1 düzeyindeki artışın böbrek klirens bozukluğuna bağlı olarak meydana geldiğini göstermiştir. Endotelin sistemi renal klirens bozukluğunda tuza duyarlı hipertansiyon gelişmesine neden olur. ET-1 seviyesi tüm hipertansif hastalarda artmaz, fakat ETA ve ETB reseptör antagonistleri hafif hipertansiyonda kan basıncını düşürebilir (51,52). Esansiyel hipertansiyonda ET-1'e karşı vasküler reaktivite artmıştır. ET-1'in rezistan arterlerde etkisi inhibe olur. Bu ET reseptörlerinin down regülasyonuna bağlıdır. Ayrıca venöz sistemdeki ET-1'e bağlı vazokonstriksiyon artmıştır (53).

Bundan başka ET-1 sempatik aktiviteye bağlı vazokonstriksiyon da artırır. Bu kişilerde ET-1 düzeyi ile kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon vardır. Hipertansiyonun erken döneminde venöz sistem, yüksek kardiyak output oluşumuna katkıda bulunur. ET-1'in bu evrede rolü olduğu saptanmıştır (54)

#### 2.4. Klinik Tanı

Hipertansiyonun genellikle uzun yıllar asemptomatik seyretmesi ve baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu gibi nonspesifik semptomlar sergilemesinden dolayı hipertansiyonun klinik tanısı, sfingomanometre kullanılarak yapılan doğru kan basıncı ölçümüne dayanır. Ancak, bu ölçüm, şu dört soruyu yanıtlamak için planlanan dikkatli anamnez, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirme içine dahil edilmelidir.

- 1-Kan basıncı yüksekliği kronik mi?
- 2-Hedef organ hasarı var mı, varsa hangi derecede?
- 3-Prognoz ve tedavi seçimini etkileyen diğer komorbideteler ve/veya kardiyovasküler risk faktörleri var mı?
- 4-Hipertansiyonun tanımlanabilen sekonder nedenleri var mı?

**Tablo 1. JNC Tye Göre Hipertansiyon Sınıflandırılması**

Kan Basıncı Klasifikasyonu	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)
Normal	<120 ve	<80
Prehipertansiyon	120-139 veya	80-89
Safha-1 Hipertansiyon Safha-2 Hipertansiyon	140-159 veya >160 veya	90-99 >100

Erişkin kan basıncı klasifikasyonu, bir anlamda isteğe bağlıdır, çünkü sistolik ve diyastolik kan basıncı ile kardiyovasküler risk arasında güçlü, sürekli, dereceli bir ilişki vardır. Ancak normal ve yüksek kan basıncı düzeylerinin sayısal ayrımı yararlıdır, çünkü klinisyene yüksek riskli kişileri ve tedavi hedeflerini belirlemek açısından yardım eder. Yukarıda tablo-I' de kan basıncı değerlerinin JNC-7 klasifikasyonu gösterilmiştir. Bu klasifikasyon, antihipertansif ilaç kullanmayan ve akut olarak hasta olmayan 18 yaş ve üzerindeki kişiler için geçerlidir. Kan basıncında değişkenlik bilindiği için, hipertansiyonun tanısı ve klasifikasyonu, doğru ölçüm teknikleri kullanılarak iki ayrı zamanda ve iki dakika ara ile yapılan kan basıncı ölçümlerinin ortalamasına dayanmalıdır. Bir hastanın sistolik ve diyastolik kan basınçları farklı safhalara uyuyorsa, yüksek olan safha geçerli olarak kabul edilir.

Bu klasifikasyon sistemine dayanarak hipertansiyon, sistolik kan basıncının 140 mmHg veya daha yüksek ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya daha yüksek olması veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlanır. Tablo-I' de gösterilmemesine rağmen, izole sistolik hipertansiyon, sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha yüksek olması ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması şeklinde tanımlanır.

Doğru bir şekilde kan basıncı ölçümü yapabilmek için, ölçüm en son tüketilen kahve ve sigaradan 30 dakika sonra ve sessiz bir şekilde en az 5 dakika oturduktan sonra yapılmalıdır. Manşonun uygun büyüklükte olduğundan emin olmak için, manşonun kolun en az %80'ini kavradığını görmek gerekir. Manşon küçük olduğunda kan basıncı ölçümü yalancı bir şekilde yüksek olacaktır. Manşonun basıncı, palpabl radyal nabızın kaybolması ile belli olan sistolik düzeyden 20 mmHg daha yüksek düzeye çıkarılmalıdır. Manşon indirilirken sesin ilk ortaya çıkışı sistolik kan basıncını belirler ve kaybolması diyastolik kan basıncını belirler. Aort koarktasyonu ve diğer vasküler malformasyonları atlamamak için ilk muayenede kan basıncı her iki koldan ölçülmelidir. Yine ilk muayenede ortostatik hipotansiyonu atlamamak için, kan basıncı sırt üstü yatar ve ayakta durur vaziyette ölçülmelidir.(55)

## 2.5. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu

Ambulatuvar ölçümle elde edilen kan basıncı değerlerinin klinikte konvansiyonel yöntemle elde edilen kan basıncı değerleriyle karşılaştırıldığında hipertansiyon komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi ön görme de çok daha değerli olduğu bilinmektedir.

AKBM 'nun en sık kullanıldığı ve faydalı olduğunun düşünüldüğü hastalar, beyaz önlük hipertansiyonu şüphesi bulunanlar, noktürnal kan basıncı değişikliklerinin önemli olduğu düşünülen hastalar, yaşlı hipertansifler, dirençli hipertansiyonlular, antihipertansif kullanan ve hipotansiyona bağlı olduğu düşünülen semptomları olan hastalar ve gebe hipertansifler olarak sayılabilir.

Normal popülasyon çalışmaları erişkinlerde kan basıncının noktürnal düşüş gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Gece kan basıncında meydana gelen düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmekle birlikte popülasyonun büyük çoğunluğunda %10-20

arasında değişmektedir. Gece düşüşünün bu değerler arasında izlendiği kişilere "dippers", düşüşün %10'dan az olduğu kişilere ise "nondippers"denilmektedir .(56)

## 2.6. Hipertansiyonun Komplikasyonları

Hipertansiyon zaman içinde ilerler ve pek çok organda hasara neden olur. Bir milyondan fazla hastayı içeren 61 çalışmanın metaanalizinde hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı artışının koroner arter hastalığı ve inme mortalitesinde bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyon birçok organ üzerinde komplikasyonlara sebep olmakla birlikte başlıca 3 organda en büyük hasarı yapar. Bu organları kalp, böbrekler ve beyin olarak sıralayabiliriz.

### 2.6.1. Hipertansiyonun Kardiyak Komplikasyonları

Hipertansiyon ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki Framingham çalışması'nda gösterilmiştir. Normotansif kişilerde de sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği ve aritmiler görülebilir fakat hipertansiflerde hem daha fazla görülür hem de daha ölümcül seyredir. Hipertansiyonun başlıca kardiyak komplikasyonları: Sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği, diyastolik disfonksiyon ve diyastolik kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, aritmi gelişimi, ani kardiyak ölümdür. Sol ventrikül hipertrofinin sadece koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, ani kardiyak ölüm için değil aynı zamanda inme ve böbrek yetersizliği içinde risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Hipertansiyonlu hastalarda yaş hariç bırakıldığında sol ventrikül hipertrofisi diğer kardiyak risk faktörlerinden daha fazla kardiyak olayları öngörür .

Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi eksantrik hipertrofiye göre daha fazla ölüm ve yüksek hastalık riski taşır. Kronik volüm ve basınç yüklenmesine kardiyak yanıt miyosit hipertrofisidir. Hipertansiyonda hemodinamik, mekanik ve nörojenik faktörler gen ekspresyonunu ve kardiyak proteinlerin sentezini uyarırlar. Hemodinamik yüklenmeye yanıt olarak sistolik duvar gerilimi artar, hipertansiyonla ilişkili büyüme faktörleri aktive olur (57). Kardiyak renin-anjiyotensin sisteminin de aktive olması ile birlikte intramiyokardiyal kollagen artışı meydana gelir. Zaman içinde miyosit hipertrofisi ve interstisyum hacmindeki artış sol ventrikülde esneklik azalması, diyastolik doluşta

bozulma ve ilerleyerek sol ventrikülün yeniden biçimlenmesine yol açar . Bununla beraber kan basıncının yüksekliği ile sol ventrikül hipertrofinin derecesi arasında korelasyon yoktur. Koroner arter hastalığı veya kalp yetersizliğinin eklenmesi tabloyu belirler. Sol ventrikül hipertrofisi ekokardiyografi ile doğru olarak saptanır. Elektrokardiyografi daha az duyarlıdır. Ekokardiyografi ile sol ventrikül hipertrofisi saptanmış hafif hipertansiyonlu erkeklerin %13-24'ünde, kadınların %20-45'inde elektrokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi bulguları yoktur .(58) SHEP çalışmasında (59) sol ventrikül hipertrofisi hipertansif hastalarda %26, normotansiflerde %10 bulunmuştur. Obezite ve yüksek tuz alımı sol ventrikül hipertrofinin gelişmesini kolaylaştırır. Sol ventrikül hipertrofisi kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. Sol atriyumda değişiklik meydana gelmesi hipertansiyonda seyrek görülür.

Hipertansiyonda sol atriyum çapında ve duvar kalınlığında değişiklikler olur. Kronik hipertansiyonlu hastalarda özellikle diyastolik fonksiyon bozulmuştur. Atriyal fonksiyonların bozulması sol ventrikül disfonksiyonunun ve buna bağlı olarak kalp yetersizliğinin gelişmesini kolaylaştırır. Tabloya sol ventrikül hipertrofisi de eşlik ediyorsa ve sol atriyum kontraksiyonu bozulmuş sa (örn; atriyal fibrilasyondan dolayı) kalp yetersizliği daha hızlı gelişir. Elektrokardiyografide P dalgasında değişiklikler görülebilir. Ekokardiyografi daha doğru sonuç verir (59).

Sol ventrikül hipertrofinin sadece koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, ani kardiyak ölüm için değil aynı zamanda inme ve böbrek yetersizliği içinde risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyonlu hastalarda yaş hariç bırakıldığında sol ventrikül hipertrofisi diğer kardiyak risk faktörlerinden daha fazla kardiyak olayları öngörür.

Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi eksantrik hipertrofiye göre daha fazla ölüm ve yüksek hastalık riski taşır. Kronik volüm ve basınç yüklenmesine kardiyak yanıt miyosit hipertrofisidir. Hipertansiyonda hemodinamik, mekanik ve nörojenik faktörler gen ekspresyonunu ve kardiyak proteinlerin sentezini uyarırlar. Hemodinamik yüklenmeye yanıt olarak sistolik duvar gerilimi artar, hipertansiyonla ilişkili büyüme faktörleri aktive olur . Kardiyak renin-anjiyotensin sisteminin de aktive olması ile birlikte intramiyokardiyal kollagen artışı meydana gelir. Zaman içinde miyosit hipertrofisi ve interstisyum hacmindeki artış sol ventrikülde esneklik azalması, diyastolik doluşta bozulma ve ilerleyerek sol ventrikülün yeniden biçimlenmesine yol açar . Bununla

beraber kan basıncının yüksekliği ile sol ventrikül hipertrofinin derecesi arasında korelasyon yoktur. Koroner arter hastalığı veya kalp yetersizliğinin eklenmesi tabloyu belirler. Sol ventrikül hipertrofisi ekokardiyografi ile doğru olarak saptanır. Elektrokardiyografi daha az duyarlıdır. Ekokardiyografi ile sol ventrikül hipertrofisi saptanmış hafif hipertansiyonlu erkeklerin %13-24'ünde, kadınların %20-45'inde elektrokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi bulguları yoktur .

SHEP çalışmasında sol ventrikül hipertrofisi hipertansif hastalarda %26, normotansiflerde %10 bulunmuştur. Obezite ve yüksek tuz alımı sol ventrikül hipertrofinin gelişmesini kolaylaştırır. Sol ventrikül hipertrofisi kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. Sol atriyumda değişiklik meydana gelmesi hipertansiyonda seyrek görülür. Hipertansiyonda sol atriyum çapında ve duvar kalınlığında değişiklikler olur. Kronik hipertansiyonlu hastalarda özellikle diyastolik fonksiyon bozulmuştur. Atriyal fonksiyonların bozulması sol ventrikül disfonksiyonunun ve buna bağlı olarak kalp yetersizliğinin gelişmesini kolaylaştırır. Tabloya sol ventrikül hipertrofisi de eşlik ediyorsa ve sol atriyum kontraksiyonu bozulmuşsa (örn; atriyal fibrilasyondan dolayı) kalp yetersizliği daha hızlı gelişir. Elektrokardiyografide P dalgasında değişiklikler görülebilir. Ekokardiyografi daha doğru sonuç verir. Hipertansiyon tek başına kalp yetersizliğine neden olmasından başka koroner arter hastalığı risk faktörü olarak da rol oynar ve miyokard infarktüsü gibi nekroza yol açan olaylar kalp yetersizliğinin gelişmesini kolaylaştırır veya ağırlaştırır. Hipertansif hastalarda sol ventrikül fonksiyonları bazı aşamalardan geçerek kalp yetersizliğine neden olur .(60) Bu aşamalar;

- Konsantrik remodeling sonucu diyastolik fonksiyon bozukluğu
- Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi ile beraber asemptomatik sistolik fonksiyon bozukluğu
- Eksantrik sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte asemptomatik sol ventrikül dilatasyonu
- Eksantrik sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte asemptomatik sistolik disfonksiyonu ve tedricen sol ventrikülün daha fazla genişlemesidir. Klinik olarak diyastolik disfonksiyon kalp yetersizliğinin tipik bulgularını verir.

Hipertansiyon koroner arter hastalığı risk faktörlerinden biridir. Hipertansif hastalarda ister sistolik ister diyastolik kan basıncı yüksek olsun, yaş ve cinsiyet göz önüne alınmaksızın kardiyovasküler olay riski ikiye katlanmıştır.

Kronik angina pectorisi olan 5.000 hasta ile yapılan bir çalışmada hipertansiyonun %50'den fazla olduğu görülmüştür. Koroner arter hastalığı tüm dünyada ölümlerin en başta gelen nedenidir. Framingham çalışmasından beri sigara, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve diyabetin koroner arter hastalığı risk faktörleri olduğu bilinmektedir. Aterosklerotik plakların ilerlemesinde vasküler endotel hasarı, vazokonstriktör mediatörlerin salınımı önemli rol oynar. Nitrik oksit endotelden salınan en önemli vazodilatör faktördür, hipertansiyon endotel disfonksiyonuna sebep olarak nitrik oksit salınımını etkiler.

Yine endotel disfonksiyonuna bağlı olarak trombositlerin agregasyonu ve adezyonu kolaylaşır, damar düz kas hücrelerinde proliferasyon meydana gelir ve lökosit adezyonu olur ve aterosklerozun gelişmesi kolaylaşır .(61)

Hipertansiyon atriyal-ventriküler aritmilerin gelişmesinde ve kardiyak ölümlerde en başta gelen nedendir. Aritmi riskini neden arttırdığı kesin olarak bilinmemektedir. Sol ventrikül hipertrofinin, aterosklerotik kalp hastalığının ve mikrovasküler disfonksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Hipertansiyonda kalp boşlukları normal boyutlarda olsa bile aritmi riski fazladır(62)

### **2.6.2.Hipertansiyonun Serebrovasküler Komplikasyonları**

Hipertansiyon inmeye kardiyovasküler olaylardan daha çok neden olur(63) .Klasik olarak inme fokal veya global serebrovasküler bozukluk sonucu gelişen bir olaydır. Semptomları hızlı gelişir ve 24 saat içinde ölüme neden olabilir. Gerek serebral infarktüs (iskemik inme) gerek ise serebral hemorajiye benzer olaya yol açar. Serebrovasküler hastalıklar batı ülkelerinde ölüm nedenleri içinde üçüncü sırayı alır. Serebrovasküler olaylarda ölüm ilk 3 ay içinde primer olaya bağlıdır, fakat daha sonra iskemik kalp hastalığı ve inmenin yinelenmesi ön plana çıkar(64). Kan basıncının artması serebrovasküler yapıda değişikliklere neden olur. Vasküler hipertrofi ve serebral arter ve arteriollerde remodeling olur. Bu değişiklikler vasküler lümeni daraltır ve serebrovasküler damarlarda direnç artar. Hipertansiyon sadece yapısal değişikliklere değil serebral kan akımında da değişikliklere yol açar. Serebral infarktüslerin inmelerin %80-85'inin oluşturur, %10'u ise kanamaya bağlıdır. İnme farklı 2 olayla meydana geliyor gibi görünse de altta yatan patogenezi aynıdır ve hipertansiyon önemli rol oynar. Geri kalan inmeler



subaraknoid kanamaya bağlıdır ve bu da hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur. Hipertansiyon ateroskleroz gelişmesinde risk faktörüdür. Ateroskleroz kan damarlarının duvar stresinin ve endotelial disfonksiyonun gelişmesine neden olur.

Özellikle büyük ve orta boy arterleri tutar, aterosklerotik plaklar damarların bifurkasyon yerlerine ve kan akımında turbülans olan yerlere yer alır. Bu nedenle en çok karotislerde, vertebral arterlerde basiler arterlerde, Willis çemberinde ve arkus aortada rastlanır. Nekroze veya ülsere plaklar emboliye veya üzerlerine trombus oturması ile tıkanmaya sebep olurlar. Hipertansiyon laküner infarktlarla ile ilişkilidir. İlk inmelerin %25'inde görülür. Tek küçük bir damarın tıkanması ile meydana gelir. Bazen ele mikroanevrizmaların rüptüründe laküner infarktüsle sonuçlanır. Atriyal fibrilasyonun varlığı inme riskini belirgin olarak artırır . Kan basıncında 9/5 mmHg azalma inme riskini %30, 18/10 mmHg azalma ise %50 azaltır.(65) İnme riski açısından optimal kan basıncı 123/76 mmHg olarak bildirilmiştir .

### 2.6.3. Hipertansiyonun Böbrek Komplikasyonları

Hipertansiyona bağlı böbrek hasarı yükselmiş serum kreatinin düzeyi, kreatinin klirensinin düşmesi veya idrarda makro veya mikroalbuminin saptanması ile konulur. Hafif böbrek yetersizliği kriterleri olarak serum kreatinin düzeyinin erkeklerde 1.5 mg/dl ve kadınlarda 1.4 mg/dl olması veya yaşa, cinsiyete ve vücut yüzeyine göre hesaplanmış kreatinin klirensinin 60-70 mu/dak'nin altında olması alınmıştır (66,67). Hiperürisemi serum ürik asit düzeyinin 7 mg/dl'nin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır ve sıklıkla tedavi edilmemiş hipertansiyonla birlikte görülür. Bu korelasyon nefrosklerozun bir bulgusu olabilir . Mikroalbuminüri renal parankim harabiyetinin bulgusudur ve diyabetik olmayanlarda bile kardiyovasüler hastalıklarla hem morbitide hem de mortalite ile yakın ilişkisi gösterilmiştir .Bundan başka hipertansiyon göz dibinde de değişikliklere neden olur. Kanamalar, eksüda birikmesi (Grade 3) ve nadiren papilla ödemi (Grade 4). görülebilir. Sekiz yüz hipertansif hastanın değerlendirildiği bir çalışmada Grade 1 ve Grade 2 göz dibi değişiklikleri ciddi olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada karotis arter plakları %43, sol ventrikül hipertrofisi %22 ve mikroalbuminüri %14 olarak saptanırken Grade 1 ve 2 göz dibi bulguları %78 oranında görülmüştür. (68) Sekonder hipertansiyon, hastalığın nedeninin bilindiği hipertansiyon vakalarını kapsar.

## **2.7. Sekonder Hipertansiyon**

Sekonder hipertansiyon, hastalığın nedeninin bilindiği hipertansiyon vakalarını kapsar. Nedenlerinin çoğu böbrek fonksiyonu ve nöroendokrin fonksiyonlardaki bozuklukla ilişkilidir.

### **2.7.1 Sekonder Hipertansiyonun Nedenleri: Sistolik ve Diyastolik**

#### **2.7.1.1.Hipertansiyon**

##### **a-Böbrek Hastalıkları**

- Böbreğin parankimal hastalıkları (glomerülonefrit, pyelonefrit, diyabetik nefropati, obstrüktif üropati, neoplazmalar, radyasyon nefriti)
- Renovasküler hastalık
- Renal arter stenozu
- Renal arter trombozu
- Renal arter embolisi
- Renal arter basısı
- İntrarenal vaskülit
- Renal arter basısı
- Primer sodyum retansiyonu
- Liddle sendromu
- Gordon sendromu
- Renin üreten tümörler

##### **b-Endokrin Bozukluklar**

- Akromegali
- Hipotroidi
- Hipertroidi
- Hiperparatroidi
- Cushing sendromu
- Primer hiperaldosteronizm
- Feokromositoma
- Ekzojen hormon alım
- Oral kontraseptif kullanımı

### **c-Nöropsikolojik Bozukluklar**

#### **d-Beyin tümörü,ensefalit,respiratuvar asidoz**

- Uyku apnesi
- Kuadripleji
- Akut porfiri
- Polinevrit
- Diensefalik sendrom,ailesel disotonomi
- Akut stres (Postoperatif,yanıklar,ağrı,hipoglisemi.)
- Aort Koarktasyonu
- Gebeliğin indüklediği Hipertansiyon
- Polistemia Vera
- ilaçlar
- Siklosporin
- Eritrapoetin
- Fenilpropanolamin
- Alkol
- Madde Bağımlılığı (kokain, amfetaminler) (69)

## **2.8. Tedavi**

### **2.8.1. Nonfarmakolojik Tedavi**

Hipertansiyonu olan herhangi bir yaştaki hastanın tedavisinde ilk basamak, sodyum alımının azaltılması (9 gram/gün'den 6 gram/gün'e) olmalıdır. Sebze, meyve ve baklagillerin tüketiminin artırılması ile birlikte potasyumdan zengin bir diyet önerilir. Kilo vermek, düzenli ritmik egzersiz ve alkol tüketiminin kısıtlanması (<20gram/gün), hipertansiyon prevansiyonu ve nonfarmakolojik tedavi planları içine dahil edilmelidir (JNC 92, 95, 97).

### **2.8.2.Farmakolojik Tedavi**

Hipertansiyonun prevansiyonu ve tedavisinin hedefi, morbidite ve mortaliteyi mümkün olan en kolay yollarla azaltmaktır. Bu, sistolik kan basıncını 140mmHg'nin

altında ve diyastolik kan basıncını 90 mmHg'nin altında tutarak ve kardiyovasküler hastalık açısından diğer modifiye edilebilir risk faktörlerini kontrol ederek başarılabılır.

Diyabetik hipertansif hastalarda ise ideal kan basıncı hedefi 130/80 mmHg'nin altı olmalıdır. İdeal bir antihipertansif ilaç şu özelliklere sahip olmalıdır:

-Sistemik kan basıncını düşürmek açısından günde tek dozla uzun süreli olarak (24 saat) etkili olmalıdır,

-Yan etkileri ve istenmeyen metabolik etkileri olmamalıdır.

-Hedef organ hasarının geri dönüşmesini kolaylaştırabilmelidir.

Antihipertansif ilaçlar özet olarak, sodyumun böbrekten atılımını artırarak, kalp debisi veya sistemik damar direncini modifiye ederek etkilerini gösterirler. Aşağıda en sık kullanılan antihipertansif ilaç gruplarının endike ve kontrendike olduğu durumlar ile etki mekanizmalarına değinilecektir.

### **2.8.2.1. Tiyazid ve Tiyazid Benzeri Diüretikler**

Bu ilaçlar dilüe edici segmentin ötesinde ve aldosterona duyarlı bölgenin proksimalinde etki ederek sodyum ve su kaybına neden olurlar. Uzun vadede kalp debisinde azalma ve aynı zamanda sistemik damar direncinde anlamlı bir düşüşe yol açarlar. Bu ilaçların antihipertansif etkisi günde tek dozla 24 saat sürer ve günde 25- 50 mg hidroklorotiyazid kan basıncını kontrol etmek için yeterlidir. Daha yüksek dozlarda yan etkilerinde anlamlı derecede artış gözlenir. Bu ilaçlar kombinasyon tedavilerinde sıkça tercih edilen bir gruptur. Tiyazid gurubu ilaçlar, hipertansiyonu olan yaşlılar, siyah ırka mensup hastalarda veya izole sistolik hipertansiyonu olan hastalar için uygun bir seçimdir. Tek zorunlu kontrendikasyonu gut hastalığıdır. Yan etki olarak, hipokalemi, hiperkalsemi, hiperürisemi, glukoz toleransında bozulma ve serumda total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyinde yükselme görülebilir.

### **2.8.2.2 Loop Diüretikleri**

Loop diüretikleri, henle kulpunun kalın çıkan kolunun lüminal membranın sodyum-potasyum-klor kotransport sistemini inhibe ederek primer olarak klor reabsorbsiyonunu bloke ederler. Bu nedenle, tiyazid gurubuna göre çok daha güçlüdür ve daha hızlı etki ederler. Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu ya da kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılırlar. Ayrıca kalsiyum atılımını arttırdıkları için hiperkalsemi

tedavisinde de kullanılırlar. Eğer yüksek dozlarda kullanılırlarsa hipokalemi, hipokalsemi gibi metabolik yan etkiler görülebilir.

### **2.8.2.3. Potasyum Tutucu Diüretikler**

Potasyum tutucu diüretikler, sodyum reabzorbsiyonunu bozarlar ama potasyum atılımını sınırlarlar. Spironolakton aldosteron reseptörleri için spesifik bir antagonisttir ve bu nedenle etkisi aldosteron varlığına bağlıdır. Buna karşılık, amilorid ve triamteren potasyum sekresyonunun direkt inhibitörleri olarak etki ederler. Bu üç ilaç da, diğer diüretiklere bağlı gelişen potasyum kaybını önlemek açısından faydalıdır. Potasyum tutucu diüretikler, ACE inhibitörleri ile birlikte ya da böbrek yetersizliği olan hastalarda kullanıldığında ciddi hiperkalemiye sebep verebilirler. Spironolakton kullanımı, gastrointestinal semptomlar, yorgunluk, jinekomasti ve impotans gibi doza bağlı yan etkilere yol açabilir.

### **2.8.2.4. Beta-Adrenerjik Reseptör Antagonistleri**

Beta-adrenerjik reseptör antagonistleri, kalpte ve jukstaglomerüler aparatusta, agonistin beta-reseptörlere bağlanmasını selektif ve kompetitif olarak inhibe ederek sempatik etkiyi azaltırlar. Sonuç olarak kan basıncını kalp debisi ve renin sekresyonunu azaltarak düşürürler.

Anjina, post-miyokard enfarktüsü, taşiaritmiler ve kalp yetersizliği beta-blokerler için zorunlu endikasyonlardır. Zorunlu kontrendikasyonlar, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve ikinci-üçüncü derece atriyoventriküler kalp bloğudur. Muhtemel kontrendikasyonlar dislipidemi, diyabet, atlet hastalar ve periferik damar hastalığıdır. Yan etki olarak lipit profilinin bözülmesi ve glukoz toleransında azalma görülebilir.

### **2.8.2.5. Alfa Adrenerjik Reseptör Antagonistleri**

Alfa-adrenerjik reseptör antagonistleri, nöronlardan salınan norepinefrinin etkisini inhibe ederek arteriyolar düzeyde sistemik damar direncini azaltır. Bu sınıfın farklı üyeleri arasında majör farklar etki süresi ile ilişkilidir. Bu anlamda günde bir kez kullanılan doksazosin önerilebilir. Prostat hipertrofinin bulunması alfa blokörlerin kullanımı için zorunlu bir endikasyondur. Muhtemel endikasyonlar dislipidemi ve glukoz intoleransdır. Ortostatik hipotansiyonun varlığı tek muhtemel kontrendikasyondur .

### 2.8.2.6. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Günümüzde üç tip kalsiyum kanal blokeri (benzotiyazepinler, fenilakilaminler ve dihidropiridinler) vardır. Bu üç tipin hepsi aynı kalsiyum kanalı ile etkileşime girer (L tipi voltaj-gated plazma membranı kanalı). Kan basıncını kontrol etmek açısından etkinlikleri aynıdır ancak etki mekanizmaları farklıdır. Nondihidropiridin ilaçlar olan verapamil ve diltiazem kalp dokusunda etki eder ve kalp kontraktilesini, sinüs düğümü iletimini ve atriyoventriküler iletimi azaltır. Aynı zamanda arteryel vazodilatatörlerdir. Buna karşılık, dihidropiridinler, kan basıncını primer olarak sistemik damar direncini azaltarak düşürürler. Kalsiyum kanal blokörü ayrıca natriüresi de kolaylaştırır. Bu da antihipertansif etkiyi artırır. Kalsiyum kanal blokörü, yaşlı hipertansiflerde, izole sistolik hipertansiyonu ve anjinası olan hastalarda kullanılabilir. Birlikte atriyal fibrilasyon varsa, verapamil ve diltiazem gibi hız azaltıcı ilaçlar yararlıdır.

Özellikle dihidropiridinler için periferik vasküler hastalık muhtemel bir endikasyondur. Kalp bloku ve kalp yetersizliği nondihidropiridin gurubu için kontrendikasyon oluştururken, iskemik kalp hastalığı olanlarda nifedipin gibi kısa etkili dihidropiridin gurubu ilaçlar refleks taşikardiye yol açtıkları için kontrendikasyon oluşturur.

Yan etki olarak konstipasyon ve atriyoventriküler blok verapamilin en önemli yan etkileridir. Dihidropiridin gurubunda ise yan etki olarak daha çok baş ağrısı, flushing ve ödem görülür.

### 2.8.2.7. Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri

ACE' nin aktivitesinin inhibisyonu, kininlerin yarı ömrünü uzatırken anjiyotensin-2 oluşumunu engeller.

Dolaşımda anjiyotensin-2 düzeylerinin azalması, bu peptid tarafından oluşturulan direkt vazokonstriksiyonu ortadan kaldırır. Bu ilaçlar, kalp, beyin, böbrek ve damar duvarları gibi değişik dokularda ACE'nin aktivitesini inhibe ederler. Antihipertansif etki, kalp debisinde değişiklik olmaksızın sistemik damar direncinde düşüşe bağlıdır ve daha önceki sodyum azalması ile artar. Kan basıncındaki düşüşün önemli bir bölümü kininlerin vazodilatatör etkilerine bağlıdır. Ayrıca, aldosteron sekresyonunda azalma, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun baskılanması, endojen endotelin sekresyonunun baskılanması ve

endotel fonksiyonunda düzelme gibi diğer birçok etki, kan basıncının düşmesinde etkili olur. ACE inhibitörleri, kan basıncını iki vital organ olan kalp ve böbreklerin fonksiyonunu korumaya eğilimli bir şekilde düşürür. Kalp yetersizliği, sol ventrikül disfonksiyonu, postmiyokard enfarktüs durumu ve diyabetik nefropati, ACE inhibitörlerinin kullanımı için zorunlu endikasyonlardır. Hamilelik, bilateral renal arter stenozu ve hiperkalemi zorunlu kontrendikasyonlardır. Öksürük ve hiperkalemi ACE inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri iken anjioödem nadir olmasına rağmen yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur.

#### **2.8.2.8. Anjiyotensin -2 Reseptör Blokörleri**

Anjiyotensin-2 reseptör blokörleri, anjiyotensin-2'yi spesifik reseptöründen ayırır ve bilinen tüm etkilerini antagonize ederek sistemik damar direncinde azalmaya neden olur. ACE inhibitörlerinin tersine, kinin düzeylerinde artış olmaz ve bu ilaçlar öksürüğü provoke etmez. ACE inhibitörlerini tolere edemeyen kalp yetersizliği olan hastalarda bu ilaçlar ilk seçilecek ilaç gurubudur. Ayrıca mikroalbuminürisi bulunan diyabetik hastalarda da tercih edilebilir. Kontrendikasyonları, ACE inhibitörleri için kontrendike olarak kabul edilen durumlar ile aynıdır. Bu ilaç gurubunda yan etki profili oldukça düşük olmakla beraber, hiperkalemi ve hipotansiyon görülebilmektedir.

#### **2.8.2.9. Diğer İlaçlar**

Metildopa, merkezi alfa-2 agonist olarak etki eder. Hipertansiyon tedavisinde, hamilelikte ve diğer ilaçlarla kombine olarak güvenli bir şekilde kullanılabilir. İmidazol reseptör antagonisti olarak etki eden moksonidin merkezi sempatik aktiviteyi azaltarak etki gösterir. Yan etki profili düşük olduğu için güvenle kullanılabilir. Hidralazin ve minoksidil güçlü arteriyolar vazodilatatörlerdir. Refleks taşikardi, sodyum tutulumuna bağlı kalp debisinde artış ve anjina gelişme olasılığı nedeniyle günümüzde pek tercih edilmezler. Guanetidin gibi periferik norepinefrin nöronlarını boşaltan ilaçlar, hastalar tarafından iyi tolere edilmedikleri için günümüzde pek kullanılmazlar. Zorlayıcı endikasyonlar olmadığı sürece hipertansiyon tedavisine istenilen herhangi bir ilaçla başlanabilir. Fakat tablo da gösterildiği gibi hastada hipertansiyona eşlik eden yüksek

riskli hastalıklar varsa yani zorlayıcı endikasyonlar mevcut ise tablo de gösterilen ilaç ya da ilaç grupları hipertansiyon tedavisinde kullanılmalıdır .

**Tablo 2:**Hipertansif hastalarda kullanılan ilaçlar

ZORLAYICI ENDİKASYONLAR	ÖNERİLEN İLAÇLAR					
	DIÜRETİK	BB	ACE	ARB	KKB	ALDO AANT
KALP YETERSİZLİĞİ	*	*	*	*		*
MI SONRASI		*	*			*
YÜKSEK KORONER ARTER HASTALIĞI RİSKİ	*	*	*		*	
DIYABET	*	*	*	*	*	
KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ			*	*		
İNMEDE İKİNCİL KORUMA	*		*			



### 3-GEREÇ VE YÖNTEM

#### Hasta grubu:

Çalışmaya , Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalına başvuran 80 hasta alınmıştır.Bu hastalardan 40' ına sublingual Kaptopril (Grup I) ve diğer 40 'ına da oral Olmesartan (Grup II) verilmiştir.Çalışma prospektif olarak yürütülmüştür.HT tanısı için çalışma grubumuzdaki hastaların kan basıncı Erka sfigmomanometre marka cihaz ile ölçüldü.Aynı zamanda ULTRAVIEW SL adlı otomatik ölçüm cihazıyla teyit edildi.Bu şekilde çalışma grubundaki 80 hastanın kan basıncı ölçülerek 180/100 mmHg ve üzerindeki değere sahip hastalar çalışma grubuna alındı. Hastaların tümü akut hipertansif kriz semptomları ile acil servise alındı ve mevcut çalışmada yer almaya karar verdiler.Gruplar sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, nabız, daha önceden ilaç kullanıp kullanmadıkları ve koroner arter hastalığı ile ilişkisi yönünden karşılaştırıldılar ve anlamlı bulunanların odds oranları hesaplandı.

Cumhuriyet Üniversitesi Acil Polikliniğine Tansiyon yüksekliği ile gelen hastalar 5 dk dinlendirilerek tansiyon ölçümü yapıldı.Kan basıncı 180/100 mmHg ve üzerinde olup uç organ hasarı bulguları olmayan hastalardan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra . Renin-anjiyotensin aksı üzerinden etki gösteren ilaçlara karşı bilinen aşırı duyarlılık öyküsü olmayan ve onam veren hastalar monitörize edilerek sağ koluna tansiyon manşonu takıldı Grup I'deki hastalara . Kaptopril 25 mg sublingual (dil altı) olarak uygulanıp dil altında erimesi beklendi. Diğer gruba (Grup II) , Olmesartan 40 mg verilerek ve az suyla yuttuğu teyit edildi. Sonrasında, 3 saatlik monitör takibi yapılarak.(tansiyon ve nabız) 5 dk'lık aralıklarla kan basıncı ölçülüp nabız kayıt edildi.Kaptopril ve Olmesartan dozajlamalarından sonra 5,10,15,20,25,30,35,40,45,50,55,60,75,90,105,120,150,180. dakikalarda kan basıncı ve nabız ölçümleri yapılarak kayıt edildi.

Bu süreç içerisinde hastalar sedyede yatar pozisyonda takip edildi. Tüm hastalar olası yan etkiler açısından süreç boyunca Kardiyolog gözetiminde izlendi.

Hastaların monitör takibi süresince anamnez bilgileri sorgulandı (yaş. Koroner arter hastalığı varlığı, diabetes mellitus ..gibi) .Sık aralıklarla fizik muayeneleri yapılarak olası yan etkiler açısından kontrol edildi.Hastalara oluşabilecek yan etkiler ayrıntılı bir şekilde anlatılarak herhangi bir şikayet olması durumunda derhal haber vermeleri söylendi.

Çalışma için İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü etik kurulundan 8 Mayıs 2010 tarih ve 235484/1599 sayısı ile onay alındı. İstatistiksel değerlendirme için veriler SPSS (ver;14) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Mann Whitney U testi ve Ki-Kare testi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama +/- Standart Sapma (SD) şeklinde belirtilerek ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Acil servise başvuran toplam 80 hastanın 40'ına kaptopril (grup I) diğer 40'ı hastaya olmsertan (grup II) verildi.. Grup I deki hastaların 19'u erkek (%47,5) 21'i kadın (%52,5). Grup II deki hastaların ise 17'si erkek (%42,5) 23'ü kadın(%57,5) olup cinsiyet yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur. ( $\chi^2=0,20$ ;  $p=0,653$ ;  $p>0,05$ )

Grup I deki hastaların yaş ortalamaları 60,70+/-11,43. grup II deki hastaların ise 57,02+/-13,86 dır. Yaş yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur. ( $t = 1,29$ ;  $p = 0,20$ ;  $p>0,05$ )

Grup I ve Grup II deki bireylerin değişik dakikalarda ölçülen sistolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında onuncu dakikadaki farklılık önemli bulunurken ( $p<0,05$ ) diğer dakikalar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ )

**Tablo 3:** Grup I ve Grup II in sistolik kan basıncı yönünden karşılaştırılması

SKB	Kaptopril x +/- s	Olmesartan x +/- s	SONUÇ
Bessistolik	193,95+/-13,04	188,17+/-16,95	t=1,70 p=0,092
Onsistolik	177,25+/-24,77	166,07+/-20,50	t=2,19 p=0,031
onbeşistolik	169,52+/-27,22	161,30+/-20,53	t=1,52 p=0,131
Yirmisistolik	166,97+/-29,83	157,17+/-21,51	t=1,68 p=0,096
Yirmibeşistolik	163,15+/-30,65	155,17+/-20,05	t=1,37 p=0,173
Otuzsistolik	160,12+/-28,75	152,25+/-20,42	t=1,41 p=0,162
Otuzbeşistolik	155,50+/-35,25	153,35+/-19,81	t=0,33 p=0,738
Kırksistolik	153,40+/-26,69	152,40+/-21,93	t=0,18 p=0,855
Kırkbeşistolik	153,10+/-30,63	149,62+/-18,82	t=0,61 p=0,543
Ellisistolik	151,40+/-29,90	151,72+/-17,97	t=0,06 p=0,953
Ellibeşistolik	148,00+/-29,37	149,82+/-19,50	t=0,32 p=0,744
Altmışistolik	149,92+/-28,82	146,82+/-21,85	t=0,54 p=0,589
Yetmişbeşistolik	147,70+/-28,29	147,83+/-20,28	t=0,03 p=0,978
Doksansistolik	149,45+/-26,63	148,72+/-20,72	t=0,13 p=0,892
Yüzbeşistolik	147,30+/-24,33	145,17+/-19,41	t=0,43 p=0,667
Yüzyirmisistolik	147,30+/-28,36	143,55+/-19,30	t=0,69 p=0,492
Yüzellisistolik	146,77+/-26,10	143,95+/-20,56	t=0,53 p=0,592
Yüzseksensistolik	144,50+/-26,23	144,62+/-19,27	t=0,02 p=0,981

Grup I ve Grup II kullanan bireylerin değişik dakikalarda ölçülen diastolik kan basınçları değerleri karşılaştırıldığında ondakikaki farklılık önemli ( $p < 0,05$ ) bulunurken diğer dakikalar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur. ( $p > 0,05$ )

**Tablo 4:** Grup I ve Grup II in diastolik kan basıncı yönünden karşılaştırılması

DKB	Kaptopril x/- s	Olmesartan+/- s	SONUÇ
Beşdiastolik	115,32+/-12,09	114,12+/-10,14	t=0,48 p=0,632
Ondiastolik	105,65+/-15,30	95,85+/-20,49	t=2,42 p=0,018
Onbeşdiastolik	100,77+/-15,28	98,05+/-15,02	t=0,80 p=0,424
Yirmidiastolik	99,22+/-16,63	97,27+/-16,05	t=0,53 p=0,595
Yirmibeşdiastolik	99,85+/-17,23	94,92+/-15,07	t=1,36 p=0,178
Otuzdiastolik	97,35+/-16,00	92,72+/-19,28	t=1,15 p=0,254
Otuzbeşdiastolik	93,60+/-18,03	93,52+/-14,04	t=0,02 p=0,983
Kırkdıastolik	93,07+/-18,85	89,62+/-18,64	t=0,82 p=0,413
Kırkbeşdiastolik	91,75+/-19,57	92,87+/-16,21	t=0,28 p=0,780
Ellidiastolik	90,00+/-17,81	92,75+/-16,06	t=0,72 p=0,471
Ellibeşdiastolik	90,95+/-20,14	88,32+/-19,45	t=0,59 p=0,555
Altmışdiastolik	91,35+/-17,60	90,82+/-17,01	t=0,13 p=0,892
Yetmişbeşdiastolik	88,25+/-18,65	89,90+/-15,27	t=0,43 p=0,666
Doksandıastolik	87,70+/-17,57	92,47+/-16,93	t=1,23 p=0,220
Yüzbeşdiastolik	88,25+/-18,90	89,60+/-15,36	t=0,35 p=0,727
Yüzyirmidiastolik	88,72+/-15,41	88,02+/-13,26	t=0,21 p=0,828
Yüzellidiastolik	88,30+/-17,81	87,80+/-14,27	t=0,13 p=0,890
yüzseksendiastolik	86,65+/-17,32	85,02+/-17,79	t=0,41 p=0,860

Grup I ve Grup II kullanan bireylerin değişik dakikalarda ölçülen nabız değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ )

**Tablo 5:** Grup I ve Grup II nin nabız yönünden karşılaştırılması

Nabız	Kaptopril	Olmestartan	Sonuç
Beşnabız	80,42+/-13,10	78,92+/-14,06	t=0,49 p=0,623
Onnabız	78,85+/-13,06	77,05+/-12,88	t=0,62 p=0,537
Onbeşnabız	76,75+/-12,32	76,37+/-14,73	t=0,12 p=0,901
yirminabız	76,40+/-12,49	74,57+/-13,68	t=0,62 p=0,535
Yirbeşnabız	76,07+/-12,74	73,32+/-13,19	t=0,94 p=0,346
Otuznabız	75,62+/-13,23	74,10+/-12,89	t=0,52 p=0,603
Otuzbeşnabız	74,95+/-11,90	72,95+/-12,69	t=0,72 p=0,47
Kırknabız	74,82+/-11,57	72,92+/-13,21	t=0,68 p=0,496
Kırbeşnabız	74,72+/-13,75	72,72+/-12,05	t=0,69 p=0,491
Ellinabız	73,77+/-13,74	72,20+/-11,36	t=0,55 p=0,578
Ellibeşnabız	74,20+/-12,79	75,47+/-20,68	t=0,33 p=0,741
Altmışnabız	74,25+/-13,16	72,55+/-12,59	t=0,59 p=0,557
Yetmişbeşnabız	74,85+/-14,01	70,85+/-12,08	t=1,36 p=0,176
Doksannabız	73,80+/-12,83	70,62+/-10,75	t=1,19 p=0,234
Yüzbeşnabız	72,57+/-13,02	71,75+/-11,69	t=0,29 p=0,767
Yüzyirminabız	73,60+/-12,84	70,95+/-11,55	t=0,97 p=0,335
Yüzellinabız	73,30+/-13,26	71,30+/-11,03	t=0,73 p=0,466
Yüzseksenabız	72,25+/-14,41	70,27+/-11,08	t=0,68 p=0,494

$p < 0,05$  önemli olmak üzere ilaç alan ve almayan bireylerin değişik dakikalardaki sistolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında onuncu dakikadaki farklılık önemli bulunurken ( $p < 0,05$ ) diğer dakikalar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p > 0,05$ )

**Tablo 6:** Hipertansif bireylerin ilaç kullanan ve kullanmayanların sistolik kan basıncı yönünden karşılaştırılması.

SİSTOLİK KAN BASINCI DEĞERİ	İLAÇ ALAN	İLAÇ ALMAYAN	SONUÇ
Beşsistolik	190,96+/-13,69	191,26+/-18,52	t=0,08 p=0,934
Onsistolik	176,66+/-22,41	162,30+/-22,66	t=2,58 p=0,012
Onbeşsistolik	167,51+/-24,66	161,03+/-23,43	t=1,11 p=0,267
Yirmisistolik	163,66+/-26,54	158,76+/-26,03	t=0,77 p=0,439
Yirmibeşsistolik	159,66+/-27,45	158,11+/-23,35	t=0,24 p=0,805
Otuzsistolik	157,46+/-26,61	153,51+/-21,85	t=0,65 p=0,516
Otuzbeşsistolik	155,90+/-30,93	151,34+/-22,61	t=0,67 p=0,505
Kırksistolik	155,09+/-24,83	148,34+/-22,82	t=1,16 p=0,247
Kırkbeşsistolik	153,79+/-26,65	146,30+/-21,92	t=1,24 p=0,218
Ellisistolik	152,74+/-25,54	149,11+/-22,52	t=0,61 p=0,539
Ellibeşsistolik	150,42+/-25,58	145,76+/-23,20	t=0,78 p=0,435
Altmışsistolik	150,53+/-26,37	143,88+/-23,31	t=1,09 p=0,277
Yetmişbeşsistolik	150,62+/-25,08	141,84+/-22,44	t=1,51 p=0,133
Doksansistolik	151,70+/-23,14	143,65+/-24,40	t=1,43 p=0,156
Yüzbeşsistolik	149,37+/-20,57	139,73+/-23,51	t=1,87 p=0,065
Yüzyirmisistolik	147,75+/-24,45	140,57+/-23,32	t=1,24 p=0,216
Yüzellisistolik	147,77+/-23,81	140,34+/-22,09	t=1,33 p=0,185
Yüzseksensistolik	146,03+/-22,38	141,50+/-23,99	t=0,82 p=0,409

P<0,05 önemli olmak üzere ilaç alan ve almayan bireylerin değişik dakikalardaki diastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05)

**Tablo 7:** Hipertansif bireylerin ilaç kullanan ve kullanmayanların diastolik kan basıncı yönünden karşılaştırılması.

<b>DİASTOLİK KAN BASINCI</b>	<b>İLAÇ ALAN</b>	<b>İLAÇ ALMAYAN</b>	<b>SONUÇ</b>
Beşdiastolik	113,16+/-9,99	117,96+/-12,72	t=1,83 p=0,070
Ondiastolik	102,07+/-15,14	98,00+/-24,49	t=0,91 p=0,363
Onbeşdiastolik	98,31+/-14,59	101,69+/-16,22	t=0,93 p=0,353
Yirmidiastolik	98,29+/-16,14	98,15+/-16,86	t=0,03 p=0,971
Yirmibeşdiastolik	95,92+/-16,26	100,42+/-16,20	t=1,16 p=0,250
Otuzdiastolik	95,27+/-15,81	94,53+/-22,28	t=0,17 p=0,865
Otuzbeşdiastolik	93,33+/-16,37	94,03+/-15,70	t=0,18 p=0,855
Kırkdıastolik	91,48+/-19,77	91,07+/-16,64	t=0,09 p=0,929
Kırkbeşdiastolik	91,85+/-17,07	93,26+/-19,72	t=0,33 p=0,742
Ellidiastolik	91,42+/-16,00	91,26+/-18,99	t=0,03 p=0,969
Ellibeşdiastolik	91,18+/-17,55	86,42+/-23,64	t=1,01 p=0,315
Altmışdiastolik	91,68+/-16,67	89,84+/-18,53	t=0,44 p=0,657
Yetmişbeşdiastolik	88,77+/-17,10	89,69+/-16,98	t=0,22 p=0,823
Doksandiastolik	90,24+/-15,99	89,76+/-20,13	t=0,11 p=0,910
Yüzbeşdiastolik	89,09+/-16,80	88,57+/-18,11	t=0,12 p=0,901
Yüzyirmidiastolik	88,77+/-14,23	87,53+/-14,65	t=0,36 p=0,719
Yüzellidiastolik	88,98+/-15,93	86,11+/-16,39	t=0,74 p=0,458
Yüzseksendiastolik	85,79+/-18,14	85,92+/-16,31	t=0,03 p=0,976

Acil poliklinikde kaptopril tedavisi uygulanan hipertansif bireylerin ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre sistolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında hastanede kaptopril tedavisi verilen bireylerin daha önce ilaç kullanıp kullanmama durumlarına göre sistolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında 75 inci ve 90 ıncı dakikalarında gruplar arasındaki farklılık önemli bulunurken, diğer dakikalar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur.

**Tablo 8:** Grup I deki bireylerin ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması.

KAPTOPRİL	İLAÇ ALAN n=30	İLAÇ ALMAYAN n=10	SONUÇ
Beşsisstolik	193,43+/-13,53	195,50+/-11,99	p=0,488
Onsisstolik	179,63+/-24,60	170,10+/-25,16	p=0,414
Onbeşsisstolik	171,23+/-28,30	164,40+/-24,30	p=0,590
Yirmisistolik	167,20+/-31,01	166,30+/-27,51	p=0,939
Yirmibeşsisstolik	161,93+/-32,81	166,80+/-24,16	p=0,770
Otuzsisstolik	161,90+/-31,00	154,80+/-21,04	p=0,450
Otuzbeşsisstolik	156,60+/-39,89	152,20+/-15,51	p=0,301
Kırksistolik	155,76+/-28,43	146,30+/-20,17	p=0,331
Kırkbeşsisstolik	155,26+/-32,63	146,60+/-23,92	p=0,528
Ellisistolik	154,66+/-31,06	143,10+/-25,79	p=0,286
Ellibeşsisstolik	151,60+/-30,96	137,20+/-21,79	p=0,272
Altmışsisstolik	153,90+/-30,16	138,00+/-21,39	p=0,123
Yetmişbeşsisstolik	153,06+/-28,72	131,60+/-20,66	p=0,039
Doksansistolik	154,66+/-26,53	133,80+/-21,00	p=0,020
Yüzbeşsisstolik	151,60+/-23,58	134,40+/-22,94	p=0,089
Yüzyirmisistolik	150,76+/-29,65	136,90+/-22,20	p=0,246
Yüzellisistolik	150,26+/-26,56	136,30+/-22,70	p=0,155
Yüzseksensistolik	148,06+/-27,14	133,80+/-20,91	p=0,184



Acil poliklinikte olmesartan tedavisi uygulanan hipertansif bireylerin ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre sistolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında onuncu dakikadaki değer için gruplar arasındaki farklılık önemli bulunurken diğer dakikalar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur.

**Tablo 9:** Grup II deki bireylerin ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması.

OLMERSARTAN	İLAÇ ALAN n=24	İLAÇ ALMAYAN n=16	SONUÇ
Beşsistolik	187,87±/-13,54	188,62±/-21,58	p=0,723
Onsistolik	171,83±/-18,94	157,43±/-20,24	p=0,002
Onbeşsistolik	162,87±/-18,73	158,93±/-23,42	p=0,649
Yirmisistolik	159,25±/-19,32	154,06±/-24,77	p=0,204
Yirmibeşsistolik	156,83±/-19,08	152,68±/-21,83	p=0,399
Otuzsistolik	151,91±/-19,04	152,75±/-22,99	p=0,956
Otuzbeşsistolik	155,04±/-14,04	150,81±/-26,59	p=0,629
Kırksistolik	154,25±/-20,06	149,62±/-24,89	p=0,507
Kırkbeşsistolik	151,95±/-16,97	146,12±/-21,39	p=0,257
Ellisistolik	150,95±/-16,76	152,87±/-20,17	p=0,945
Ellibeşsistolik	148,95±/-17,19	151,12±/-23,07	p=0,956
Altmışsistolik	146,33±/-20,54	147,56±/-24,36	p=0,868
Yetmişbeşsistolik	147,58±/-19,78	148,25±/-21,66	p=0,668
Doksansistolik	148,00±/-17,91	149,81±/-24,95	p=0,868
Yüzbeşsistolik	146,58±/-16,09	143,06±/-23,97	p=0,415
Yüzyirmisistolik	144,00±/-15,56	142,87±/-24,42	p=0,740
Yüzellisistolik	144,66±/-19,96	142,87±/-22,05	p=0,828
Yüzseksensistolik	143,50±/-14,61	146,31±/-25,06	p=0,793

Acil poliklinikte olmesartan tedavisi uygulanan hipertansif bireylerin ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre diastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur.

**Tablo 10:** Grup II deki bireylerin ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre diastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması.

OLMERSARTAN	İLAÇ ALAN n=24	İLAÇ ALMAYAN n=16	SONUÇ
Beşdiastolik	112,58+/-8,81	116,43+/-11,79	p=0,330
Ondiastolik	98,95+/-13,25	91,18+/-28,00	p=0,333
Onbeşdiastolik	97,04+/-13,19	99,56+/-17,78	p=0,562
Yirmidiastolik	97,50+/-13,56	96,93+/-19,68	p=0,923
Yirmibeşdiastolik	92,95+/-11,64	97,87+/-19,16	p=0,472
Otuzdiastolik	93,54+/-12,06	91,50+/-27,22	p=0,836
Otuzbeşdiastolik	92,50+/-11,90	95,06+/-17,07	p=0,740
Kırkdiastolik	88,91+/-19,94	90,68+/-17,09	p=0,836
Kırkbeşdiastolik	91,70+/-12,27	94,62+/-21,14	p=0,868
Ellidiastolik	93,00+/-13,61	92,37+/-19,67	p=0,847
Ellibeşdiastolik	90,33+/-13,38	85,31+/-26,32	p=0,477
Altmışdiastolik	91,12+/-15,03	90,37+/-20,13	p=0,498
Yetmişbeşdiastolik	88,50+/-14,40	92,00+/-16,76	p=1,00
Doksandiastolik	90,50+/-15,48	95,43+/-19,04	p=0,490
Yüzbeşdiastolik	88,08+/-13,46	91,87+/-18,07	p=0,553
Yüzyirmidiastolik	87,83+/-12,54	88,31+/-14,70	p=0,945
Yüzellidiastolik	88,00+/-13,08	87,50+/-16,34	p=0,879
Yüzseksendiastolik	83,37+/-19,27	87,50+/-15,58	p=0,751

Acil poliklinikte kaptopril tedavisi uygulanan hipertansif bireylerin ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre diastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur.

**Tablo 11:** Grup 1 deki bireylerin ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre diastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması.

KAPTOPRİL	İLAÇ ALAN n=30	İLAÇ ALMAYAN n=10	SONUÇ
Beşdiastolik	13,63+/-10,98	120,40+/-14,39	p=0,140
Ondiastolik	104,56+/-16,28	108,90+/-12,01	p=0,426
Onbeşdiastolik	99,33+/-15,77	105,10+/-13,51	p=0,332
Yirmidiastolik	98,93+/-18,14	100,10+/-11,73	p=0,731
Yirmibeşdiastolik	98,30+/-19,04	104,50+/-9,32	p=0,382
Otuzdiastolik	96,66+/-18,36	99,40+/-10,07	p=0,731
Otuzbeşdiastolik	94,00+/-19,40	92,40+/-13,94	p=0,563
Kırkdiastolik	93,53+/-19,73	91,70+/-16,79	p=0,876
Kırkbeşdiastolik	91,96+/-20,33	91,10+/-18,08	p=1,00
Ellidiastolik	90,16+/-17,82	89,50+/-18,75	p=0,876
Ellibeşdiastolik	91,86+/-20,50	88,20+/-19,83	p=0,574
Altmışdiastolik	92,13+/-18,11	89,00+/-16,60	p=0,542
Yetmişbeşdiastolik	89,00+/-19,23	86,00+/-17,62	p=0,639
Doksandiaastolik	90,03+/-16,65	80,70+/-19,31	p=0,184
Yüzbeşdiastolik	89,90+/-19,25	83,30+/-17,79	p=0,381
Yüzyirmidiastolik	89,53+/-15,62	86,30+/-15,29	p=0,595
Yüzellidiastolik	89,76+/-18,08	83,90+/-17,10	p=0,408
Yüzseksendiastolik	87,73+/-17,24	83,40+/-17,98	p=0,628

Grup I deki hastaların 30' u (%75' i) medikal tedavi alırken, 10' u (%25'i) medikal tedavi almamıştır. Grup II' deki hastaların 24' ü (%60 'ı) medikal tedavi alırken, 16' sı (%40) medikal tedavi almamıştır.

Grup I ' deki bireylerin 14 (%35) 'inde KAH öyküsü Grup II' deki bireylerin 16 (%40) 'ında KAH öyküsü vardır. KAH öyküsü yönünden iki ilaç arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur. ( $\chi^2 = 0.21$  ; 0.644 ;  $p > 0.05$ )

## TARTIŞMA

Hipertansiyon arteriyel kan basıncının normal sayılan sınırların üstüne çıkmasına denir. Anormal sayılması gereken kan basıncı düzeyi konusunda tartışmalar sürmektedir.

Pickering 1972 yılında normal ve anormal kan basıncı arasında bir sınır olmadığını, mortalite ve arteriyel basınç ilişkisinin nicel olduğunu ve kan basıncı arttıkça prognozun kötüleştiğini belirtmiştir. Biz çalışmamızda toplam 80 hastaya sublingual kaptopril ve oral olmesartan vererek kan basıncı değerlerini karşılaştırma olanağı bulduk. Türkiyede hipertansiyon sıklığı konusunda bilgi verecek 3 büyük çalışma vardır. Bunlardan en eski ancak izlem süresi olarak en uzun olanı TEKHARF çalışmasıdır. Bu çalışmanın 2003 verilerine göre, Türkiye’de hipertansiyon prevalansının %33.7 olduğu anlaşılmaktadır.. Bu oran bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Güney Anadolu’da %30’un altına inerken, kuzey Anadolu’da %40’ın üzerine çıkmaktadır. Erişkin toplum 10 yıllık yaş dilimleri ile cinsiyete göre değerlendirildiğinde, hipertansiyon sıklığının yaşla birlikte arttığı ve her yaş diliminde kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü saptanmıştır.

TEKHARF çalışmasının 10 yıllık izlem süresi içinde görülen bir başka gerçek, kan basıncı ortalamalarının giderek artmasıdır. Erkeklerde ortalama sistolik basınç 4.4, diyastolik basınç 2.7 mmHg yükselirken, kadınlarda bu artış sırasıyla 6.4 ve 4.2 mmHg olduğu saptanmıştır. İki yıl önce yapılan ve sonuçları bu yıl sonuna doğru yayımlanacak olan Türkiye Hipertansiyon Prevalans çalışması (Patent çalışması) sonuçlarına göre, hipertansiyonun yaşla ve cinsiyete göre düzeltilmiş prevalansı %31.8’dir. Sıklık kadınlarda %36.1 ile genelden yüksek, erkeklerde ise %27.5 ile düşük bulunmuştur. Türkiye genelinde yapılan ve örneklem büyüklüğü 4261 olan Türk Erişkinlerde Metabolik Sendrom Prevalansı Araştırmasında (METSAR) hipertansiyon sıklığı öncekilerden daha yüksek bulunmuştur.

Erişkin toplulukta ortalama %41.7 oranında görülürken, kırsal kesimde %44.3, kentlerde ise %40.4 oranında bulunmuştur .Bizim çalışmamızda hipertansif kadın sayısı erkek sayısından daha fazla bulunmuştur.

Patent çalışmasına göre, ancak %40.7’si hastalıklarının farkında idi. İlaç kullanan hipertansiyonlu oranı %31.1 iken, kan basınçları kontrol altında olanların oranı %8.1’de kalmaktaydı. Tek başına ilaç kullanan olgular incelendiğinde, kontrol altında tutulma oranı %20.7’ye yükselmekteydi. TEKHARF çalışmasındaki sonuçlar, Türkiye’deki hipertansiyon kontrolü konusuna daha iyimser bakılmasını sağlamaktadır. Kan basıncı yüksek olan olgular

içinde kadınların %46.6 erkeklerin ise %38.5 oranında ilaç kullandığı anlaşılmaktadır. Bu çalışmada kontrol altında olan olgu oranı hem erkekler hem de kadınlar için %13 düzeyindedir. METSAR çalışması sonuçları ise hiç de iç açıcı değildir. Buna göre, tedavi ile kontrol altında bulunan olguların oranı %6'dır. METSAR ile ortaya çıkan bir başka sonuç ise diyabetli olgulardaki durumdur. Bilindiği gibi diyabetli olgularda hedeflenen kan basıncı düzeyi 130/80 mmHg'nin altıdır. Bu açıdan bakıldığında, kan basıncı kontrol altındaki diyabetli olgu oranı %1 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kan basıncının yüksek olduğunu bilip ilaç kullanan hasta sayısı ilaç kullanmayanlara göre daha azdır. OPTIMAAL çalışmasında ACE ve ARB lerinin kullanımına bağlı gelişen alerjik reaksiyonlar ve relatif riskler karşılaştırılmış ve ARB lerde % 1.8 risk daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda yan etkiler bakımından hastalar izlenilmiştir. Ancak hastaların hiçbirinde yan etkiye rastlanmamıştır.

VALIANT çalışmasında Kaptopril ve ARB arasında doza göre kan basıncı düşüşü etkileri kıyaslanmış; Kaptoprilin etkinliği daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 3 saatlik monitör takibiyle her 5 dakikada ölçülen kan basıncı değerlerinde Kaptoprilin 10. dk'daki düşüşü daha belirginken daha sonraki dakikalarda Kaptopril ve Olmesartan arasında fark tespit edilmemiştir.

VALIANT çalışmasında akut MI sonrası Kaptopril, ARB ve ikili kombinasyon uygulanmış ve ikili kombinasyonların mortaliteyi düşürdükleri saptanmıştır. SAVE çalışmasında mortalite için relatif risk oranları karşılaştırılmış ve kombine ilaç kullanımlarının mortaliteyi azalttıkları tespit edilmiştir.

TRACE çalışmasında relatif risk oranları kombine kullanımlarla placebo arasında yapılmış ve kombine ilaç kullanımlarının daha yararlı olduğu tespit edilmiştir.

AIRE çalışmasında placebo , ACE ve ARB arasında etkinlik çalışması yapılmış ve yine kombine kullanımların etkinliğinin fazla olduğu tespit edilmiştir.

ACC/AHA çalışmasında ACE inhibitörüne toleransı olmayan STEMI hastalara ve klinik veya radyolojik olarak KKY bulgusu olana veya LVEF < %40 olan STEMI hastalara angiotensin receptor blocker (ARB) tedavisi kullanılabilir. ((Valsartan ve kandesartanın bu durum için etkinliği gösterilmiştir) ACE inhibitörüne tolerans edebilen STEMI hastalara ARB, klinik veya radyolojik olarak KKY bulgusu veya LVEF < %40 varsa, yararlı bir alternatif olabilir (Valsartan ve kandesartan)

Val-HeFT çalışmasında Kalp yetmezlikli hastalara ACE ve ARB uygulanmış ve etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Aynı çalışmada dekompanse kalp yetmezlikli hastalara uygulanan ARB 'nin birleşik mortalite/morbidite üzerine etkileri kıyaslanmış ve relatif riskin % 13.2 azaldığı gözlemlenmiştir.

CHARM çalışmasında Kalp yetmezlikli hastalara placebo ve ARB uygulanmış ve kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyon ARB verilen hastalarda %23 oranında azalmıştır.

MOSES çalışmasında ARB ile Ca kanal blokörlerinin serebrovasküler olay sıklığını azaltmadaki rolleri karşılaştırılmış ve ARB 'nin etkinliğinin fazla olduğu gözlemlenmiştir.

SCOPE çalışmasında ARB'lerin kardiyovasküler olay ve stroke sıklığını azalttıkları görülmüştür.

LIFE çalışmasında beta blokörler ile ARB'lerin stroke üzerine etkinliği karşılaştırılmış ve ARB'lerin stroke sıklığını azalttıkları görülmüştür.

JIKEİ HEART çalışmasında ARB'lerin mortalite ve morbiditeyi azalttıkları gösterilmiştir. (%39) İnme ve TIA'yı azaltmada %40 'lık bir başarı tespit edilirken, KKY'ye bağlı hospitalizasyonu %47 oranında azalttıkları gösterilmiştir. Anginaya bağlı hospitalizasyonu %67 oranında başarıyla azalttıkları tespit edilmiştir.

Val-PREST çalışmasında 6 aylık stent içi restenoz ve yeniden girişim oranları karşılaştırıldığında ARB uygulananlarda placeboya göre restenoz gelişme riski %50 azalma saptanırken yeniden girişim oranları %58 oranında azalmıştır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipertansiyon acile başvurunun sık sebeplerindedir. Kan basıncının etkin ve güvenilir bir biçimde düşürülmesi hayati öneme sahiptir. Bu noktada, geçmişten günümüze pek çok ilaç denenmiştir. Ancak, nifedipin gibi bazı ilaçlar, güvenlik konusundaki bir takım sorunlar nedeniyle bu uygulamaların dışına çıkarılmıştır. Hipertansif acil durumlarda intravenöz yoldan pek çok ilaç uygulanabilirken, hipertansif ivedi durumlarda (hypertensive urgency), kılavuz önerileri, oral yoldan ilaçların uygulanması yönündedir. Acil pratiğinde bu konuda güvenilirliğini ispatlamış tek molekül, dil altı uygulanan kaptoprildir. Hızlı ve kademeli etkisi sayesinde kendine yer bulmuştur. Bu moleküle alternatif arayışları son yıllarda güncel konudur. Öte yandan olmesartan, ARB ailesinin en yeni üyesidir ve bu ailede ilginç bazı özelliklere sahiptir. Olmesartan, özellikle sistolik kan basıncını kısa sürede düşürebilmektedir. Hatta bu hızlı kan basıncı düşürücü etki, yan etki olarak da kendini gösterebilmektedir. Olmesartanın oral yoldan uygulanması, hipertansif ivedi durumdaki hastalarda kaptoprile alternatif olabilir. Yapmış olduğumuz çalışmada şu konular hakkında bilgi elde ettik.

1. Sistolik kan basıncı düşüşü yönünden 10. dk'daki düşüş dışında Kaptopril ve Olmesartanın sistolik kan basıncı üzerine etkileri aynıdır.

2. 10.dk 'da sistolik kan basıncını düşürmede Kaptopril Olmesartana göre daha etkin bir düşüş sağlamaktadır.

3. Diastolik kan basıncı düşüşü yönünden 10. dk'daki düşüş dışında Kaptopril ve Olmesartanın diastolik kan basıncı üzerine etkileri aynıdır.

4. 10.dk 'da diastolik kan basıncını düşürmede Kaptopril Olmesartana göre daha etkin bir düşüş sağlamaktadır.

5. Kaptopril ve Olmesartanın nabız üzerine etkileri aynıdır.

6. Kaptopril ve Olmesartanın nabız üzerine etkileri incelendiğinde herhangi bir yan etki saptanmamıştır.

7. Daha öncesinde antihipertansif ilaç kullanan ve hiç ilaç kullanmayan bireylerin sistolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında 10. dk'daki düşüş anlamlı bulunmuş diğer dakikalardaki düşüşler benzer bulunmuştur.

8. Daha öncesinde antihipertansif ilaç kullanan ve hiç ilaç kullanmayan bireylerin diastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında düşüş arasında anlamlı fark izlenmemiştir.



9. Daha öncesinde antihipertansif ilaç kullanan ve hiç ilaç kullanmayan bireylere Kaptopril tedavisi uygulandığında daha öncesinde ilaç kullanma öyküsü bulunan hastaların 75. ve 90. dakikalardaki sistolik kan basıncı düşüşü ilaç kullanmayan bireylere göre daha fazla olmuştur.

10. Daha öncesinde antihipertansif ilaç kullanan ve hiç ilaç kullanmayan bireylere Olmesartan tedavisi uygulandığında daha öncesinde ilaç kullanma öyküsü bulunan hastaların 10. dakikalardaki sistolik kan basıncı düşüşü ilaç kullanmayan bireylere göre daha fazla olmuştur.

11. Daha öncesinde antihipertansif ilaç kullanan ve hiç ilaç kullanmayan bireylere Kaptopril tedavisi uygulandığında diastolik kan basıncı düşüşü açısından fark gözlenmemiştir.

12. Daha öncesinde antihipertansif ilaç kullanan ve hiç ilaç kullanmayan bireylere Olmesartan tedavisi uygulandığında diastolik kan basıncı düşüşü açısından fark gözlenmemiştir.

13. Sublingual kaptoprilin sistolik kan basıncı düşürücü etkisi ile Olmesartanın etkisi benzerdir.

14. Sublingual kaptoprilin diastolik kan basıncı düşürücü etkisi ile Olmesartanın etkisi benzerdir.

## KAYNAKLAR

- 1-McGovern PG,Pankow JS,Shahar E,Doliszny KM,Folsom AR,Blackburn H,Luepker RV.Recent trends in acute coronary heart disease-mortality ,morbidity,medical care and risk factors.The Minnesota Heart Survey Investigators.N Engl J Med 1996;334:884-90.
- 2- Burt VL,Whelton P,Roccella EJ,Brown C,Cutler JA,Higgins M,HoraN MJ,Labarthe D.Prevalance of hypertension in the US adult population.Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey,1988-1991.Hypertension 1995;25:303-304.
- 3- Onat A,Sansoy V,Soydan İ,Tokgözoğlu L,Adalet K.TEKHARF,oniki yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı.İstanbul Türkiye,2003.
- 4-Chobanian AV,Bakris GL,Black HR,Cushman WC,Gren LA,Izzo JL Jr,Jones DW,Materson BJ,Oparil S,Wright JT Jr,Roccella EJ,;The National Heart,Lung and Blood Institute Joint National Committeeon Prevention,Detection,Evaluation and Treatment of High Blood Pressure;National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee.The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention,Detection,eevaluation and Treatment of High Blood Pressure ;The JNC-7 Report . JAMA 2003;289;2560-71.
5. Carretera OA, Oparil S. Essential hypertension: part 1: definition and etiology. Circulation 2000; 101: 329-35 96. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 6th Edition Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Norman M. Kaplan. Chapter 28. Page 941-972
- 6.. Crawford Kardiyoloji 1. Baskı 2. Cilt, Michael H Crawford, John P DiMarco, Bölüm 3: HipertansifKalp Hastalığı, Sayfa: 1. 1-1 1. 16 98. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence ofhypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991
7. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence ofhypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991
8. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressme, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences

- in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990 Mar 31; 335 (8692): 765-74. PMID: 1969518
9. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990 Apr 7; 335 (8693): 827-38. PMID: 1969567
10. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hominid sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1988 Jul 30; 297 (6644): 319-28. PMID: 3416162
11. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension*. 1995 Jul; 26 (1): 60-9. PMID: 7607734
12. Dyer AR, Liu K, Walsh M, Kiefe C, Jacobs DR Jr, Bild DE. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults*.
13. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1988 Jun; 78 (6): 676-9. PMID: 3259405
14. Türk Hipertansiyon Prevalans
15. Harrap SB. Genetics. In: Oparil S, Weber MA, eds. *Hypertension: companion to Brenner and Rector's The kidney*. Philadelphia, PA: WB Saunders,
- 16.. Woolfson RG, de Wardener HE. Primary renal abnormalities in hereditary hypertension. *Kidney Int*. 1996 Sep; 50 (3): 717-31. PMID: 8872945
- 17.. Tamura K, Umemura S, Sumida Y, Nyui N, Kobayashi S, Ishigami T, Kihara M, Sugaya T, Fukamizu A, Miyazaki H, Murakami K, Ishii M. Effect of genetic deficiency of angiotensinogen on the renin-angiotensin system. *Hypertension*. 1998 Aug; 32 (2): 223-7. PMID: 9719046
18. Grant FD, Romero JR, Jeunemaitre X, Hunt SC, Hopkins PN, Hollenberg NH, Williams GH. Low-renin hypertension, altered sodium homeostasis, and an alpha-adducin polymorphism. *Hypertension*. 2002 Feb; 39 (2): 191-6. PMID: 11847182

19. Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *J Public Health Med.* 1998 Dec; 20 (4): 441-8. PMID: 9923952.
- 20.. Shaper AG, Wannamethee G, Weatherall R. Physical activity and ischaemic heart disease in middle-aged British men. *Br Heart J.* 1991 Nov; 66 (5): 384-94. PMID: 1747302
21. Witteman JC, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Kok FJ, Sacks FM, Speizer FE, Rosner B, Hennekens CH. Relation of moderate alcohol consumption and risk of systemic hypertension in women. *Am J CardioL.* 1990 Mar 1; 65 (9): 633-7. PMID: 2309634
22. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey i Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fa114.* Goldstein DS.: *The autonomic Nervous System in Health and Disease.* New York, NY: Marcel Dekker, Inc.: 2001
23. Cooper JR, Roth R, Bloom EE.: *Biochemical Basis of Neuropharmacology.* New York, NY: Oxford University Pres; 1996
24. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens.* 1998 Dec; 16 (12 Pt 2): 1979-87. PMID: 9886886m *Med.* 1997 Jan-Feb; 6 (1): 43-9. PMID: 9003169
25. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens A.* 1989; 11 Suppl 1: 75-89. PMID: 2743607
- 26.. Calhoun DA, Mutinga ML. Race, family history of hypertension, and sympathetic response to cold pressor testing. *Blood Press.* 1997 Jul; 6 (4): 209-13. PMID: 9296307
- 27.. Goodfriend TL, Elliort ME, Cart KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med.* 1996 Jun 20; 334 (25): 1649-54. PMID: 8628362
28. Urata H, Boehm KD, Philip A, Kinoshita A, Gabrovsek J, Bumpus FM, Husain A. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest.* 1993 Apr; 91 (4): 1269-81. PMID: 7682566
29. Onder MR, Barutcuoglu B.: *EndoteL. iyi işler matbaasi,* Istanbul, 2005. 30. Nava E, Lüscher TF. Endothelium-derived vasoactive factors in hypertension: nitric oxide and endothelin. *J Hypertens Suppl.* 1995 Aug; 13 (2): S39- 48. PMID: 8576787

31. Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO 3rd, Panza JA. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. *Circulation*. 1998 Mar 10; 97 (9): 851-6. PMID: 9521333
32. Luscher TF.: The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator? *J Hypertens* 1994; 12 (suppl): S105-16. PMID: 8456214
33. Nava E, Wiklund NP, Salazar FJ. Changes in nitric oxide release in vivo in response to vasoactive substances. *Br J Pharmacol*. 1996 Nov; 119 (6): 1211-6. PMID: 8937725
34. Webb D, Vallance P.: Endothelial function in hypertension. Role of nitric oxide. Eds. Vallance P, Moncada S, Springer, New York, 1997
35. Webb D, Vallance P.: Endothelial function in hypertension. Nitric oxide and hypertension: Physiology and pathophysiology. Eds: Val-Ianve P, Moncada S.. Springer NY, 1997
36. Tokunaga O, Fan J, Watanabe T, Kobayashi M, Kumazaki T, Mitsui Y. Endothelin. Immunohistologic localization in aorta and biosynthesis by cultured human aortic endothelial cells. *Lab Invest*. 1992 Aug; 67 (2): 210-7. PMID: 1501447
37. Webb D, Vallance P.: Endothelial function in hypertension. Endothelin in hypertension: A role of vascular hypertrophy? Ed: Schiffrin EL. Springer NY, 1997
38. Kohno M, Yasunari K, Murakawa K, Yokokawa K, Rorio T, Fukui T, Takeda T. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. *Am J Med*. 1990 Jun; 88 (6): 614-8. PMID: 2189304
39. Raynes WG, Strachan FE, Webb DJ. Endothelin ETA and ETB receptors cause vasoconstriction of human resistance and capacitance vessels in vivo. *Circulation*. 1995 Aug 1; 92 (3): 357-63. PMID: 7634449
40. Claude Lenfant, Aram V. Chobanian, Daniel W. Jones, and Edward J. Roccella Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure *Circulation*, Jun 2003; 107:2993 - 2994.
41. Liao Y, Cooper RS, McGee DL, Mensah GA, Ghali JK. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults. *JAMA*. 1995 May 24 31; 273 (20): 1592-7. PMID: 7745772

- 42.. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990 May 31; 322 (22): 1561-6. PMID: 2139921
- 43.. Semeri GG, Modesti PA, Boddi M, Cecioni I, Paniccia R, Coppo M, Galanti G, Simonetti I, Vanni S, Papa L, Bandinelli B, Migliorini A, Modesti A, Maccherini M, Sani G, Toscano M. Cardiac growth factors in human hypertrophy. Relations with myocardial contractility and wall stress. *Circ Res.* 1999 Jul 9; 85 (1):57-67. PMID: 10400911
44. Mann D.: Mechanisms and models in heart failure: a combinational approach. *Circulation* 1999; 100: 999, 1008 PMID: 6874126
45. Phillip s RA. Significance of increased left ventricular mass in isolated systolic hypertension of the elderly. *J Am Coll Cardiol.* 1991 Feb; 17 (2): 431-2. PMID: 1825096
46. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol.* 1999 Oct 1; 84 (7): 829-32. PMID: 10513783
47. L6pez Send6n J. Regional myocardial ischaemia and diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. *Eur Heart J.* 1993 Nov; 14 Suppl J: 110-3. Review. PubMed PMID: 8281954
48. Pepine CJ, Abrams J, Marks RG, Morris JJ, Scheidt SS, Handberg E. Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. TIDES Investigators. *Am J Cardiol.* 1994 Aug 1; 74 (3): 226-31. PMID: 8037126
49. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation.* 1995 May 1; 91 (9): 2488-96. Review. PubMed PMID: 7729036
- 50.. Brune S, Gonska BD, Fleischmann C, Belles B, Belles G, Kreuzer H. Prevalence of late ventricular potentials in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991; 17 Suppl 2: S146-7. PubMed PMID: 1715466
51. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Press.* 2001; 10 (4): 190-2. PMID: 11800055
- 52.. Dennis MS, Bum JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke.* 1993 Jun; 24 (6): 796-800. PMID: 8506550

53. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF). Investigators. *Stroke*. 1999 Jun; 30 (6): 1223-9. PMID: 10356104
54. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990 Mar 31; 335 (8692): 765-74. PMID: 1969518
- 55.. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16; 130 (6): 461-70. PubMed PMID: 10075613
- 56.. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE; Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND). Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. PMID: 12356629
57. Cuspidi C, Macca G, Salemo M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, Corti C, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J*. 2001 Sep; 2 (9): 702-6. PMID: 11666100
- 58.. Norman M. Kaplan: Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2005: 959
59. Norman M. Kaplan: Systemic Hypertension: Therapy In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2005: 989
60. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003 May 14; 289 (18): 2363-9. PMID: 12746359

61. Taguchi JF, Freis ED: Partial reduction of blood pressure and prevention of complications in hypertension. *N Engl J Med* 1974; 291: 329-31.
62. Isles CG, Walker LM, Beevers GD et al: Mortality in patients in the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens* 1986; 4: 141-56.
63. Burt VL, Whelton P, Rocello EJ, et al: Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305-13.
64. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, Short term reduction in blood pressure overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-39.
65. Collins R, MacMahon S: Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-98.
66. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46
67. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-83
68. Ramsay LE, Wallis EJ, Yeo WW, Jackson PR: The Rational for differing national recommendations for the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: Part 2, 79S-88S.
69. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL: The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-62.
70. Moser M, Hebert PR: Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214-8.
71. Colhoun HM, Dong W, Poulter NR: Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England 1994. *J Hypertens* 1998; 16: 747-52.
72. Moser M: *Clinical Management of Hypertension*. Professional Communications Inc. Second edition 1997, pp. 13-7.
73. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ for the Evidence-based Medicine Working Group: Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading Health Care Recommendations. *JAMA* 1995; 274: 1800-4.



74. Fahey T, Griffiths S, Peters TJ: Evidence based purchasing: understanding results of clinical trials and systematic reviews. *BMJ* 1995; 311: 1056-9.
75. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: Five-year findings of the HDFP: I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562-72.
76. Tyroler HA: Socioeconomic status in the epidemiology and treatment of hypertension. *Hypertension* 1989; 13(Suppl1): 194-7.
77. Jönsson B: Measurement of health outcome and associated costs in cardiovascular disease. *Eu Heart J* 1996; 17: 2-7
78. Ambrosioni E, Costa FV: Cost-effectiveness calculations from trials. *J Hypertens* 1996; 14(Suppl2): S47-S54
79. Chalmers J, Zanchetti A: Reply to a critique of the 1996 World Health Organization expert committee report on hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 684-5.
80. Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A: Blood pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; 349: 454-7
81. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Menard J et al: For the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
82. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
83. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al: for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
84. Medical Research Council Working Party. MRC trial of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291: 197-204
85. Flack J, Neaton J, Grimm R, Shih J, Cutler J, Ensrud K, et al: for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 2437-45.

86. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-12.
87. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: The effect of treatment on mortality in "mild" hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307: 976-80.
88. Kaplan N: Measurement of blood pressure. *Clinical Hypertension*. Williams and Wilkins, USA 7th ed. 1998, p. 19-39 ve 181-248
89. Haynes RB, Lacourcière Y, Rabkin SW: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: Diagnosis of hypertension in adults. *Canadian Medical Association Journal* 1993; 149: 409-18
90. Mancia G, Sega R, Bravi C et al: Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 12: 1377-90
91. National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Working Group Report on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. National Institutes of Health National Heart, Lung, And Blood Institute NIH Publication No. 92-3028 reprinted February 1992
92. Graettinger W, Lipson J, Cheung D, Weber M: Validation of portable noninvasive blood pressure monitoring devices: Comparisons with intra-arterial and sphygmomanometer measurements. *Am Heart J* 1988; 116: 1155-60
93. Zanchetti A: The role of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1069-80
94. Fagard R, Brauljan J, Thijs L, Staessen J: Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24h pressure analysis. *J Hypertens* 1996; 14: 557-563
95. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5: 93-8
96. Perloff D, Sokolow M, Cowan R: The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA* 1983; 249: 2792-8
97. White WB, Dey HM, Schulman P: Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild to moderate hypertension. *Am Heart J* 1989; 118: 782-95
98. Pickering TG: Blood pressure monitoring outside the office for the evaluation of patients with resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11: II96-II100

99. Omboni S, Parati G, Zanchetti A, Mancia G: Calculation of trough: peak ratio of antihypertensive treatment from ambulatory blood pressure: methodological aspects. *J Hypertens* 1995; 13: 1105-12
100. Cooper RS: Geographic patterns of hypertension: a global perspective. Izzo JL, Black HR(eds ): *Hypertension Primer: The essentials of high blood pressure (2 nd ed)*. Am Heart Assn, Dallas TX, 1999 p 224-5
101. Onat A, Şenocak M, Örnek E ve ark: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 1991; 19: 169-77
102. Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V ve ark: Türk erişkinlerinde kan basıncında yeni eğilimler: TEKHARF çalışması 1990 ve 1995 verilerinin analizi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 1996; 24: 73-81
103. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B ve ark: Erişkinlerimizde kan basıncı: 8-yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile bazı etkenlerle ilişkileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 1999; 27: 136-43
104. Mulrow PJ: Hypertension-a worldwide epidemic. Izzo JL, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The essentials of high blood pressure (2 nd ed)*. Am Heart Assn, Dallas TX, 1999 p 271-73
105. Calhoun DA, Oparil S: Gender and blood pressure. Izzo JL, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The essentials of high blood pressure (2 nd ed)*. Am Heart Assn, Dallas TX, 1999p 229-32
106. Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V: Relatively high coronary death and event rates in Turkish women: Relation to three major risk factors in five-year follow-up of cohort. *Int J Cardiol* 1997; 61: 69-77
107. Onat A, Sansoy V: Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: Strong correlation with relative weight. *Int J Cardiol*, 1998; 63: 295-303
108. Pickering G: Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972; 52: 570-83.
109. Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G: Difference between clinic and day time blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; 31; 1185-9
1100. Nalbantgil İ, Kılıçcioğlu B, Önder R, Boydak B, Terzioğlu E, İşler M: "Beyaz Gömlek" hipertansiyonuna yaş ve cinsiyetin etkisi. *Türk Kardiyol Dem Arş* 1993; 21; 182-3

111. Nalbantgil İ, Kılıçcıoğlu B, Önder R, Yılmaz H, Terzioğlu E: Ambulatory blood pressure monitoring must be employed for twenty-seven hours instead of twenty-four hours. *J Ambulat Monit* 1994; 7; 247-52
112. Nalbantgil İ, Önder R, Nalbantgil S, Yılmaz H, Boydak B: The prevalence of silent myocardial ischemia in patients with white-coat hypertension. *J Human Hypertens* 1998; 12; 337-41
113. Rudnick JV, Sackett DL, Hirst S, and Holmes C: Hypertension in family practice. *Can Med Assoc J* 1977; 3: 492.
114. Sinclair AM, Isles CG, Brown I et al: Secondary hypertension in blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1289.
115. Cutler JA, Stamler J: Prevention of hypertension. Izzo JL, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The essentials of high blood pressure* (2th ed). Am Heart Assn, Dallas TX, 1999 p. 274-8.
116. Stamler J, Caggiula A, Grandits GA, Kjelsberg M: Cutler JA for the MRFIT research group: Relationship to blood pressure of combinations of dietary macronutrients: findings of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *Circulation* 1996; 94: 2417-23.
117. Stamler R, Stamler J, Gorch FC et al: Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means: final report of a randomized, controlled trial. *JAMA* 1989; 262: 1801-7.
118. Hypertension Prevention Trial Research Group: The Hypertension Prevention Trial: three-year effects of dietary changes on blood pressure. *Arch Intern Med* 1990; 150: 153-62.
119. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group: The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase I. *JAMA* 1992; 1213-20.
120. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group: Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure: the trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997; 157: 657-67.
121. Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 1993; 24; 1844 -9
122. National Institutes of Health: Working Group report on primary prevention of hypertension. NIH Pub. no: 93-2669, 1993
123. Swales JD: *Manual of Hypertension*. Blackwell Science Ltd. London, 1995; pp 153-60.