



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**HİPERTANSİYON NEDENİYLE KARDİYOLOJİ
KLİNİĞİNDE TAKİPTE OLAN HASTALARDA
POTASYUM/SODYUM SEVİYELERİ İLE
ANTIHTİPERTANSİF DİÜRETİK DOZLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

MUNİSE VURUCU

**DİSİPLİNLERARASI KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. M. DOĞU NEBİOĞLU**

2014- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HİPERTANSİYON NEDENİYLE KARDİYOLOJİ
KLİNİĞİNDE TAKİPTE OLAN HASTALARDA
POTASYUM/SODYUM SEVİYELERİ İLE
ANTIHTİPERTANSİF DİÜRETİK DOZLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

MUNİSE VURUCU

**DİSİPLİNLERARASI KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. M. DOĞU NEBİOĞLU**

2014- ANKARA

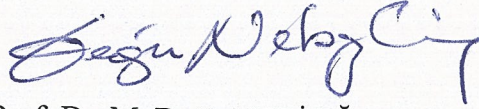
Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Disiplinlerarası Klinik Eczacılık Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28 / 08 / 2014



Prof. Dr. M. Doğu NEBİOĞLU

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

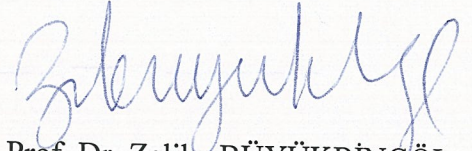
(Jüri Başkanı)



Prof. Dr. Ahmet ALPMAN

Ankara Üniversitesi

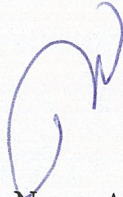
Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Zeliha BÜYÜKBİNGÖL

Ankara Üniversitesi

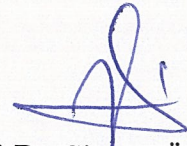
Eczacılık Fakültesi



Prof. Dr. Nuray ARI

Ankara Üniversitesi

Eczacılık Fakültesi



Prof. Dr. Sinan SÜZEN

Ankara Üniversitesi

Eczacılık Fakültesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	x
Çizelgeler	xi

1. GİRİŞ	1
1.1. Hipertansiyon	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Epidemiyoloji	3
1.1.3. Etiyoloji ve Etiyolojik Sınıflandırma	5
1.1.3.1. Primer Hipertansiyon	5
1.1.3.2. Sekonder Hipertansiyon	6
1.1.4. Klinik Değerlendirme ve Tanı	7
1.1.4.1. Kan Basıncı	9
1.1.4.2. Kan Basıncı Ölçümü	9
1.1.4.3. Kan Basıncı Ölçüm Yöntemleri	11
1.1.5. İzlem Parametreleri ve Laboratuvar İncelemeleri	13
1.1.6. Hipertansiyonda Tedavi	14
1.1.6.1. Non-Farmakolojik Tedavi	15
1.1.6.2. Farmakolojik Tedavi	17
1.1.6.2.1. Monoterapi	18
1.1.6.2.2. Kombine Tedavi	19
1.1.7. Antihipertansif İlaçlar	21
1.1.7.1. Diüretik İlaçlar	21
1.1.7.1.1. Tiyazid ve Tiyazid benzeri Diüretikler	22
1.1.7.1.2. Kıvrım Diüretikleri	25
1.1.7.1.3. Potasyum Tutucu Diüretikler	26
1.1.7.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ADEİ)	29
1.1.7.3. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB)	30

1.1.7.4. β -Adrenerjik Reseptör Blokerleri	31
1.1.7.5. Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB)	32
1.1.8. Hipertansiyon Tedavisinde Kullanılan Diüretik İlaçların Yan Etkileri	33
1.1.8.1. Diüretik İlaçların Sıvı-Elektrolit Dengesi Üzerine Etkileri	35
1.1.8.1.1. Hipokalemi	35
1.1.8.1.2. Hiperkalemi	36
1.1.8.1.3. Hiponatremi	36
1.1.8.1.4. Hipomagnezemi	37
1.1.8.1.5. Hiperkalsemi ve Hipokalsemi	37
1.1.8.1.6. Hiperürisemi	38
1.1.8.2. Diüretik İlaçların Metabolik Etkileri	38
1.1.8.2.1. Hiperglisemi	38
1.1.8.2.2. Hiperlipidemi	39
1.1.8.3. Diüretik İlaçların Diğer Yan Etkileri	39
1.1.8.4. İlaç-İlaç Etkileşimleri	40
1.1.9. Sodyum/Potasyum Düzeyleri ve Vücuttaki Önemi	41
1.1.9.1. Potasyum Düzeyleri	41
1.1.9.1.1. Potasyum Eksikliğinin Yol Açtığı Klinik Sorunlar	41
1.1.9.1.2. Potasyum Fazlalığının Yol Açtığı Klinik Sorunlar	41
1.1.9.2. Sodyum Düzeyleri	42
1.1.9.2.1. Sodyum Eksikliğinin Yol Açtığı Klinik Sorunlar	42
1.1.9.2.1. Sodyum Fazlalığının Yol Açtığı Klinik Sorunlar	42
1.1.10. Hipertansiyonda Hasta Takibi	43
1.2. Klinik Eczacılık, Farmakoretapi ve Farmasötik Bakım	44
1.2.1. Klinik Eczacılık Günümüzdeki Yeri ve Önemi	44
1.2.2. Klinik Eczacılık ve Farmakoterapi	45
1.2.3. Farmasötik Bakımda Klinik Eczacının Rolü ve Farmakoekonomi	46
1.2.4. Hipertansiyonlu Hastaların Farmasötik Bakımında Klinik Eczacılık	48
1.2.5. Hasta Profili Oluşturma ve Uygulama	49
1.2.5.1. İlaç- İlaç, İlaç-Besin, İlaç-Hastalık Etkileşimleri	49
1.2.5.2. İlaç Etkileşimlerinin Önlenmesi	50

2. GEREÇ VE YÖNTEM	51
2.1. Çalışma Merkezi	51
2.2. Hastalar	51
2.3. Gereçler	51
2.4. Çalışmanın Yöntemi	51
2.5. İstatistiksel Analiz	52
3. BULGULAR	53
3.1. Çalışmada Yer Alan Hastaların Genel Özellikleri	53
3.2. Çalışmada Yer Alan Hastaların İlaç Tedavileri İle İlgili Bulgular	54
4. TARTIŞMA	62
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
ÖZET	71
SUMMARY	72
KAYNAKLAR	73
EKLER	83
ÖZGEÇMİŞ	88

ÖNSÖZ

Hipertansiyon (HT) tüm dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Kıtalar ve bölgeler arasında farklılıklar olmakla birlikte 2000 yılı itibariyle dünya genelinde 20 yaş üzerindeki erişkin nüfusun % 26,4'ün de HT mevcuttur ve bu oranın 2025 yılında % 29,2'ye çıkacağı öngörülmektedir (Altun ve ark., 2005; Kearney ve ark., 2005). Başka bir ifade ile, halen 972 milyon insanın HT'si vardır ve 25 yıl sonra bu rakamın 1,5 milyarı geçeceği tahmin edilmektedir (Ünal ve ark., 2013).

Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışmasına göre HT prevalansı % 24'dür ve ülkemiz için halen önemli bir kronik sağlık sorunu ve bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyon insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Hastalığın farkında olma oranında önceki yıllara göre bir artış olmakla birlikte, farkında olmama durumu halen yüksektir. Hipertansiyonu olan gruptaki kişilerin yaklaşık üçte birinin kan basıncı (KB) kontrol altında değildir. Kadınlarda kontrolde olmama hali, erkeklerde ise farkında olmama önemli bir sorun olarak görülmektedir (Ünal ve ark., 2013).

Hipertansiyon, kardiyovasküler (KV) mortalite ve morbidite için en önemli risk faktörüdür. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, KV hastalıklarına (inme, koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, periferik damar hastalığı) ve kronik böbrek hastalığına yol açan nedenler arasında birinci sıradadır (Kabakcı, 2013).

Hipertansif hastalarda tedavinin birincil hedefi, KV morbidite ve mortaliteye ilişkin uzun dönemdeki toplam riskte en yüksek düzeyde düşüş sağlamak olmalıdır. Bu da sigara, dislipidemi, abdominal obezite veya diyabet gibi belirlenen tüm geri dönüşlü risk faktörlerinin tedavisini ve ilişkili klinik durumlara uygun şekilde yaklaşılmasını ve yüksek kan basıncının kendisinin tedavisini gerektirir (Mancia ve ark., 2007).

Kan basıncının kontrol altına alınması ve KV mortalitenin azaltılmasında ilaç tedavisinin önemi kanıtlanmıştır (ALLHAT, 2002). Avrupa Hipertansiyon ve Kardiyoloji derneklerinin ortaklaşa yayımladığı HT kılavuzu (ESH/ESC 2013) ve JNC VIII kılavuzları, komplikasyonsuz HT'de beş temel grup ilacın (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, β -Adrenerjik reseptör blokerleri, diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri) ilk tercih olarak kullanılabileceğini bildirmektedir. Ancak, HT'nin neden olduğu ya da eşlik eden hedef organ hasarının varlığında bazı ilaç grupları özellikle kullanılmalıdır (Mancia ve ark., 2013; James ve ark., 2014).

Diüretik ilaçlar 50 yıldan uzun bir süredir HT tedavisinde kullanılmaktadır (Duarte ve M Cooper-DeHoff, 2010). Uzun süreli klinik çalışmaların sonuçları düşük doz diüretik kullanımının HT tedavisinde etkili olduğunu, hatta KV morbidite ve mortaliteyi azaltma açısından üstün olabileceğini göstermiştir. Özellikle tiyazid grubu diüretikler ucuz, etkin ve güvenilir olmaları nedeniyle HT'nin uzun dönem tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçların başında gelmektedir (Gül, 2007).

İlaçların yan etkileri sonucu bazı hastalıklar ve sistemik bozukluklar ortaya çıkabilir ve hatta ölümle sonuçlanabilmektedir. Eczacılar, özellikle klinik eczacılara ilaçların yan etkilerinin izlenmesi, bunların en aza indirilmesi ve önlenmesinde önemli görev

düşmektedir. Hastaların günlük laboratuvar değerlerini takip etmek şartıyla ilaçların yol açabileceği bazı yan etkiler önceden saptanabilmektedir (Demirkan, 2003).

Klinik eczacıların da etkin görev almasının planlandığı bu tür çalışmalarda, tedavinin başarılı olması ve hastaların yaşam kalitelerinin artırılması yanında, hastaneye yatış sıklığının, iş gücü ve iş günü kaybının ve dolayısıyla sağlık harcamalarının en aza indirilmesine yardımcı olunması da hedeflenmektedir.

Biz de tez çalışmalarımız kapsamında kardiyoloji kliniğinde yeni HT tanısı konmuş, diüretik içeren antihipertansif tedavi başlanan hastalarda, ilaçların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek elektrolit dengesizliğini araştırmayı planladık. Her hasta için ortalama bir aylık izlem sonucunda ortaya çıkabilecek elektrolit değerlerindeki değişiklikleri gözlemlemeye çalıştık.

Araştırmalarımız için, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı ve İbni Sina Hastanesi kliniklerinde çalışmalarımıza olanak sağlayan, her konuda destek olan Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sayın Çetin EROL' a

Bu alana yönelmemi sağlayıp çalışmalarımı organize eden ve her türlü desteği veren Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Sayın Ahmet ALPMAN' a

Tez konumun belirlenmesiyle birlikte, tezimin yürütülmesi için Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda gerekli koşullarının sağlanması ile tezimin tamamlanmasında bilgilerini benimle paylaşan, manevi desteğini yanımda hissettiğim Saygıdeğer Hocam tez danışmanım Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Sayın Doğu NEBİOĞLU' na

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinden tezimin bitimine kadar her türlü bilgi ve deneyiminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, onunla birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca çalışmalarım sırasında göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı Kardiyoloji Anabilim Dalının değerli elemanlarından Uzm. Dr. Sayın Demet Menekşe GEREDİ' ye

Poliklinikte zor çalışma şartlarına ve hasta yoğunluğuna rağmen hipertansiyon hastası bulmamda, hastalarımı ilgilenmemde bana yardımcı olan, kliniğin asistan doktorlarından Sayın Dr. Hacer ER, Dr. Ruslan KOBOEV, Dr. Nurten KERİMLİ ve Dr. Bahar TEKİN' e

Disiplinlerarası Klinik Eczacılık Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sayın Serpil NEBİOĞLU ve değerli öğretim üyelerine,

Tezimin tamamlanma aşamasında bilgilerinin ve deneyimlerini aktaran Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Sayın Nuray ARI' ya

İstatistiksel verilerin oluşturulması bölümünde bana yardım eden hastanemizin çalışma hemşirelerinden Sayın Selda YILDIRIM'a,

Poliklinikte bulunduğum süre içerisinde misafirperverlikleriyle, güler yüzleri ve hoş sohbetleriyle her zaman yanımda olan poliklinik sekreteri Sayın Gülperi BULUT ve Özlem ZABZUN' a sonsuz teşekkür ederim.

Tüm yaşamımda ve meslek hayatım boyunca her daim yanımda olan; maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen güzel aileme teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCOMPLISH	Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension
ADEİ	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ALLHAT	Kalp Krizinin Önlenmesinde Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Denemesi (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack)
ARB	Anjiyotensin II Reseptör Blokeri
ASH/ISH	Amerikan Hipertansiyon Topluluğu - Uluslararası Hipertansiyon topluluğu (The American Society of Hypertension- The International Society of Hypertension)
β- Bloker	Beta Bloker, (β-Adrenerjik reseptör blokerleri)
Cl	Klor
DASH	Hipertansiyonun Durdurulmasında Diyet Yaklaşımları (Dietary Approaches to Stop Hypertension)
Δ	Delta
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diabetes Mellitus
ESH/ESC	Avrupa Hipertansiyon Topluluğu - Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (European Society of Hypertension - European Society of Cardiology)
HCTZ	Hidroklorotiyazid
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High-density lipoprotein)
HT	Hipertansiyon
HYVET	Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older
JNC	Birleşik Ulusal Komite (Joint National Committee)
K	Potasyum
KAH	Koroner Arter Hastalık

KB	Kan Basıncı
KKB	Kalsiyum Kanal Blokeri
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low-density lipoprotein)
Mg	Magnezyum
Na	Sodyum
NICE	İngiltere Hipertansiyon Derneği (National Institute for Health and Clinical Excellence)
NSAII	Non- Steroidal Antienflamatuar İlaç
Paten T	Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Prevalence, awareness and treatment of Hypertension in Turkey)
Paten T 2	Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması-2 (Prevalence, awareness and treatment of Hypertension in Turkey)
RAAS	Renin -Anjiyotesin -Aldosteron Sistemi
SHEP	Yaşlılarda Sistolik Hipertansiyon Programı (Systolic Hypertension in the Elderly Program)
SKB	Sistolik Kan Basıncı
STOP-2	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2
TEKHARF	Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
TURDEP-2	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması- II
WHO/ISH	Dünya Sağlık Örgütü / Uluslararası Hipertansiyon Topluluğu (World Health Organization / International Society of Hypertension)

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Diüretik İlaçların Renal Etkileri.	21
Şekil 2.	Renin-Anjiyotensin Aldosteron Sentezi.	29
Şekil 1.1.	Tedavi süresince diüretik dozları ve sodyum değişimleri.	58
Şekil 1.2.	Tedavi süresince diüretik dozları ve potasyum değişimleri.	59
Şekil 1.3.	Tedavi süresince diüretik dozları ve BUN değişimleri.	60
Şekil 1.4.	Tedavi süresince diüretik dozları ve kreatinin değişimleri.	61

ÇİZELGELER

Çizelge 1.	ASH/ISH'a göre KB sınıflandırılması.	2
Çizelge 2.	ESH/ESC 2013'e göre KB sınıflandırılması (mmHg).	2
Çizelge 3.	NICE 2011 kan basıncı sınıflandırılması (mmHg).	3
Çizelge 4.	Hipertansiyon tanımlanması için KB (mmHg) eşik değeri.	13
Çizelge 5.	Hipertansiyonda yaşam tarzı değişiklikleri ve sağlanan KB değişiklikleri	17
Çizelge 6.	ASH'a göre HT'de kombinasyon tedavisi.	20
Çizelge 7.	Tiyazid grubu diüretiklerin farmakokinetik özellikleri.	23
Çizelge 8.	Diüretik ilaçlar ile kullanılan diğer ilaçların etkileşimi ve sonuçları.	40
Çizelge 3.1.	Çalışmaya alınan hastalara ait demografik özellikler.	54
Çizelge 3.2.	Hastaların tedavi süresince kullandığı antihipertansif ilaç grupları	54
Çizelge 3.3.	Çalışmaya alınan hastaların sabit doz kombinasyonundaki Diüretik dağılımı.	55
Çizelge 3.4.	Çalışmaya alınan hastaların başlangıç ve tedavi sonrası (kontrol) elektrolit ve böbrek fonksiyon değerleri.	56
Çizelge 3.5.	Sabit doz kombinasyonlarındaki diüretiklerin dozdan bağımsız olarak elektrolit ve böbrek fonksiyon değerleri üzerine etkisi.	56
Çizelge 3.6.	Dozdan bağımsız diüretik tipi ve Δ değişimler	57

1. GİRİŞ

1.1. Hipertansiyon

1.1.1. Tanım

Yüksek tansiyon iki ya da daha fazla sayıda uygun şartlarda yapılmış kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg veya daha yüksek olması ile seyreden bir hastalıktır (Kılıç ve Üstü., 2012).

Başka bir ifade ile hipertansiyon; sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB) ≥ 90 mmHg olması olarak tanımlanmaktadır (Roger ve ark., 2012). SKB'nin 120-139 mmHg ve DKB'nin 80-89 mmHg arasında olması 'öncü hipertansiyon' (prehipertansiyon) olarak sınıflandırılmaktadır (Chobanian ve ark., 2003).

Pickering 1972 yılında normal ve anormal KB arasında bir sınır olmadığını, mortalite ve arteriyel basınç ilişkisinin nicel olduğunu ve KB arttıkça prognozun kötüleştiğini belirtmiştir (Pickering, 1972).

SKB'nin > 140 mmHg, DKB'nin < 90 mmHg olması "İzole sistolik hipertansiyon" olarak adlandırılır. Elli yaş öncesi hastalarda genellikle diyastolik basınç yüksekliği varken, elli yaş sonrasında sistolik basınç artmaya ve diyastolik basınç düşme eğilimine girer; böylece izole sistolik HT gelişir (Franklin ve ark., 1997).

Erişkinlerde KB sınıflandırılması, en sık kullanılmakta olan the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension (ASH/ISH), the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) ve National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2011 kılavuzlarına göre (çizelge 1-2-3) gösterilmiştir.

Çizelge 1. ASH/ISH'a göre KB Sınıflandırılması
(Weber ve ark., 2013)

<i>KB Sınıflama</i>	<i>Sistolik KB mmHg</i>	<i>Diyastolik KB mmHg</i>
Normal	< 120	ve < 80
Prehipertansiyon	120-139	veya 80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	veya 90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥ 160	veya ≥ 100

Çizelge 2. ESH/ESC 2013'e göre KB Sınıflandırılması (mmHg)
(Mancia ve ark., 2013)

<i>Kategori</i>	<i>Sistolik KB</i>	<i>-</i>	<i>Diyastolik KB</i>
Optimal	< 120	ve	< 80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 HT (Hafif)	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT (Orta)	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 HT (Ciddi)	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İzole Sistolik HT	≥ 140	ve	< 90

Çizelge 3. NICE 2011 Kan Basıncı Sınıflandırılması (mmHg)
(McManus ve ark., 2012).

<i>Kategori</i>	<i>Klinik Kan Basıncı (mmHg)</i>	<i>*AKBÖ/EKBÖ (mmHg)</i>
Normal	< 140/90	< 135/85
Evre 1 Hipertansiyon	≥ 140/90	≥ 135/85
Evre 2 Hipertansiyon	≥ 160/100	≥ 155/95
Şiddetli Hipertansiyon	≥ 180/110	

*AKBÖ: Ambulatuvar kan basıncı ölçümü, EKBÖ: Evde kan basıncı ölçümü

1.1.2. Epidemiyoloji

Hipertansiyon Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre tüm dünya ülkelerinde yüksek bir prevalansa sahiptir. Aynı zamanda dünyada en yaygın kardiyovasküler hastalık (KVH) olup gelişmiş ülkelerdeki erişkin nüfusun % 20-50'sini etkilemektedir (Wolf-Maier ve ark., 2003). TURDEP-2 çalışmasına göre Türkiye'deki prevalansı ise % 31,3 bulunmuştur (Satman ve ark., 2011).

Dünya nüfusunun giderek yaşlanması, obez birey sayısının artışı nedeniyle 2025 yılında dünya nüfusunun 1/3'ünün, yaklaşık 1,5 milyar kişinin HT'den etkileneceği öngörülmektedir (Kearney ve ark., 2005). Tüm ölümlerin % 13'ünün (7,1 milyon/yıl) HT'den kaynaklandığı düşünülmektedir.

(Erişim:[http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf]

Erişim Tarihi: 06.Şubat.2014).

Bütün dünyada HT prevalansının böylesine yüksek olması günümüzdeki KVH pandemisine katkıda bulunan en önemli faktörlerden biridir. WHO tahminlerine göre KB kontrolünün yeterli düzeyde sağlanamaması inme vakalarının üçte ikisinden ve iskemik kalp hastalıklarının da yarısından sorumludur. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada, yüksek KB'nin kadın ve erkeklerde koroner kalp hastalığı (KKH), kalp yetersizliği, inme, periferik arter hastalığı ve böbrek yetersizliği açısından en önemli risk faktörlerinden biri olduğu saptanmıştır. SKB'deki her 20 mmHg'lik ve DKB'de

her 10 mmHg'lik artış, hem KKH'ye hem de inmeye bağlı ölüm oranlarını iki katına çıkarmaktadır (Çakmak ve ark., 2009).

Bununla birlikte hipertansif hastalarda farkındalık, tedavi ve kontrol oranları düşüktür. Dünyada şu anda hipertansiyonu olan bireylerin ancak % 50'si hipertansif olduğunun farkına varmakta ve bunların % 50'si antihipertansif tedavi almakta, antihipertansif tedavi alanların ise ancak % 50'sinde HT kontrol altına alınabilmektedir (Çakmak ve ark., 2009).

Ülkemizde HT konusunda farkındalık, tedavi ve kontrol oranları ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve hipertansiyonun durumu detaylı bir şekilde ortaya konmuştur. Bu çalışmaların öncüsü sayılabilecek TEKHARF çalışmasında 1991 yılında ülkemizde HT sıklığı % 33,7 bulunmuştur. TEKHARF verilerine göre ülkemizde HT tedavi oranı 1995 yılında % 33 iken, 2002 yılında % 48'e, tedavi alanlarda KB kontrol oranı % 18'den % 28'e yükselmiştir (Abacı, 2011).

Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışmasında (Patent- Prevalance, Awareness and Treatment of Hypertension in Turkey) 2003 yılı için ülkemizde HT sıklığı % 31,8, farkındalık % 40,7, tedavi alma % 31, kontrol oranı % 8 ve antihipertansif tedavi almakta olanlarda kontrol oranı % 20 bulunmuştur (Altun ve ark., 2005).

Ülkemizdeki gelişmeleri takip etmek amacıyla tekrarlanan Patent-2 çalışmasının 2012 yılında yayınlanan sonuçlarına göre ise toplam nüfusta HT sıklığı % 30,3, farkındalık % 54,7, tedavi alma oranı ise % 47,4 olarak bulunmuştur. Aynı şekilde geçmişte çok daha kötü olan KB kontrolü oranı % 8'den % 29,1'e, antihipertansif tedavi alan hastalarda % 20 olan kontrol oranı % 54,1 olarak sonuçlanmıştır (Erişim: [http://www.turkhipertansiyon.org/prevelans_calismasi_2.php]

Erişim Tarihi: 26.Kasım.2013).

Patent T çalışmasına katılan gönüllülerin yaklaşık % 82'si dört yıl sonra tekrar taranmış ve ülkemizde HT sıklığı hakkında önemli veriler elde edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, ülkemizde dört yıllık HT insidansı % 21,3 bulunmuş ve 2003'de % 8 olan HT kontrol oranı 2007'de % 14'e, tedavi almakta olanlarda % 20'den % 27'ye yükselmiştir (Abacı, 2011).

Gerek TEKHARF gerekse Paten T çalışma sonuçları, ülkemizde HT'nin kontrol altına alınması oranlarında önemli iyileşmeler olduğunu göstermektedir. Ülkemiz genelinde HT kontrol oranlarının yükseltilmesi için HT konusunda farkındalığın artırılması, tedavi alma oranının yükseltilmesi ve tedavi alanların ise daha iyi kontrol edilmeleri gerekmektedir. Ne yazık ki, ülkemizdeki hipertansif hastaların yaklaşık yarısı, hipertansif olduklarını bilmemektedir (Abacı, 2011).

1.1.3. Etiyoloji ve Etiyolojik Sınıflandırma

Hipertansiyon primer (esansiyel) ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Hipertansiyon olgularının % 95'inde etiyoloji net olarak bilinmemektedir ve primer HT olarak ifade edilmektedir. Olguların % 5'i ise sekonder HT olarak karşımıza çıkmaktadır (Weber ve ark., 2013).

Hipertansiyon Risk Faktörleri:

Hipertansiyona yol açan çok çeşitli risk faktörleri mevcuttur. Genetik, davranışsal, çevresel ve tıbbi hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkabilir (İbrahim ve Damasceno, 2012).

Değiştirilemeyen risk faktörleri: Yaş, aile öyküsü, koyu cilt rengi, genetik faktörler, etnik orjin, düşük doğum ağırlığı (İbrahim ve Damasceno, 2012).

Değiştirilebilen risk faktörleri: Obezite, aşırı tuz tüketimi, aşırı alkol tüketimi, psikolojik stres, sigara, düşük folik asit alımı, fazla kalori (yağ ve fruktoz) tüketimi, sedanter hayat, kentte yaşama, vitamin D eksikliği (İbrahim ve Damasceno, 2012).

Diğer faktörler: Dislipidemi, hiperürisemi, gelir seviyesinin yüksekliği, proinflamasyon, artmış arteriyel sertlik, çocuklukta yetersiz beslenme, gürültüye maruz kalma ve ilaçlardır (İbrahim ve Damasceno, 2012).

1.1.3.1. Primer Hipertansiyon

Uzun yıllar semptomsuz veya komplikasyonsuz olarak seyreder; bu sırada hastalığın tek göstergesi DKB ve/veya SKB'nin yükselmiş olmasıdır (Kayaalp, 2009). Ayrıca nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte; yer alan etmenler, mekanizmalar ve etiyoloji hakkında değişik hipotezler vardır.

Primer hipertansiyon nedenleri; Genetik yatkınlık, aşırı Na alımı, renin anjiyotensin aldosteron sistem (RAAS) kusuru, böbrekte Na tutulumu, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, insülin direnci, endotel disfonksiyonu, vasküler hipertrofi gibi durumlardır (Karakoç ve ark., 2012). Primer hipertansiyonu arttıran faktörler aşırı alkol alımı, sigara, sedanter hayat, polisitemi, NSAII ve düşük K alımıdır.

1.1.3.2. Sekonder Hipertansiyon

Primer hipertansiyondan farklı olarak sekonder hipertansiyonun nedenleri vardır. Sekonder hipertansiyonun nedenleri;

A) Renal Nedenler

- Kronik piyelonefrit
- Akut ve kronik glomerülonefrit
- Polikistik böbrek hastalığı
- Renal arter darlığı
- Arterioller nefroskleroz
- Diyabetik nefropati
- Renin salgılayan tümörler

B) Endokrin Nedenler

- Oral kontraseptifler
- Adrenokortikal Hiperfonksiyon: Cushing Sendromu, primer Aldosteronizm, konjenital adrenal hiperplazi (17α -hidroksilaz ve 11β -hidroksilaz eksikliği)
- Feokromositoma
- Miksödem
- Akromegali
- Hipotroidi, Hipertroidi
- Hiperparatiroidi

C) Uyku- Apne Sendromu

D) Nörolojik Nedenler

E) Aort Koarktasyonu (Kaya ve ark., 2009).

1.1.4. Klinik Değerlendirme ve Tanı

Hipertansiyonlu bir kişide yapılacak klinik değerlendirme ve araştırmaların dört ana amacı vardır. Bunlar:

- Kan basıncının kronik olarak yüksek olduğunu doğrulamak ve düzeyini saptamak,
- Sekonder hipertansiyonun var olup olmadığını, varsa nedenini saptamak,
- Hedef organ hasarının varlığı ve yaygınlığını değerlendirmek,
- Prognozu ve tedaviyi etkileyebilecek diğer KV risk faktörlerini ve klinik özellikleri araştırmaktır.

Tanı aşamasında;

- Kan basıncı düzeyini saptamak,
- Hipertansiyona neden olan sekonder nedenleri araştırmak,
- Kapsamlı şekilde KV risk faktörleri, diğer risk faktörleri, hedef organ hasarı, eşlik eden hastalıklar ve klinik koşulları belirlemek gerekmektedir (Kaya ve ark., 2009).

Tanısal İşlemler:

A) Anamnez:

Özellikle ilk vizitte hasta ile ilgili bilgiler dikkatle araştırılmalıdır.

Hipertansiyonu bulunan hastanın anamnezinde dikkat edilmesi gereken noktalar:

- Kan basıncı artışlarının süresi ve önceki değerler
- Sekonder hipertansiyon düşündüren bulgular:
 - Ailede böbrek hastalığı yks (Polikistik böbrek hastalığı)
 - İlaç/madde alımı: Oral kontraseptifler, meyan kökü, burun damlaları, karbenoksolon, kokain, amfetamin, steroidler, NSAİİ, eritropoetin, siklosporin
 - Terleme, baş ağrısı, anksiyete, çarpıntı nöbetleri (Feokromasitoma)
 - Kas güçsüzlüğü ve tetani nöbetleri (Aldosteronizm)

- Risk Faktörleri
 - Ailede ve kişinin kendisinde hipertansiyon ve KVH varlığı öyküsü
 - Ailede ve kişinin kendisinde hiperlipidemi varlığı öyküsü
 - Ailede ve kişinin kendisinde diyabet varlığı öyküsü
 - Sigara kullanma alışkanlığı
 - Beslenme ile ilgili alışkanlıklar
 - Obezite, fiziksel egzersiz miktarı
 - Kişilik (Stres yönetimi)
- Organ Hasarı Belirtileri
 - Beyin ve gözler: Baş ağrısı, baş dönmesi, görme bozukluğu, geçici iskemik ataklar, duysal ya da motor kusurlar
 - Kalp: Çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, ayak bileklerinin şişmesi
 - Böbrek: Susama hissi, poliüri, noktüri, hematüri
 - Periferik arterler: Soğuk ekstremiteler, intermittan kladikasyon
- Daha önceki antihipertansif tedaviler, kullanılan ilaçlar, etkinlikleri ve yan etkileri
- Kişisel, ailevi ve çevresel faktörler (Erol, 2008).

B) Fiziksel İnceleme:

Fiziksel inceleme, dikkatli ve ayrıntılı olarak yapıldığında hem hastanın daha iyi değerlendirilmesini sağlar, hem de tedaviye büyük ölçüde yol gösterir.

- Otururken (veya yatarken) ve ayakta her iki koldan KB ölçümleri
- Boy, ağırlık, bel ve kalça ölçümleri
- Hipertansif retinopati yönünden göz dibi incelemesi
- Karotislerde üfürüm, venöz dolgunluk veya tiroid büyümesi olup olmadığının araştırıldığı boyun muayenesi
- Kalp hızı ve ritmindeki bozukluklar, kardiyomegali, klikler, üfürümler, üçüncü ve dördüncü kalp seslerinin araştırıldığı prekordiyum muayenesi
- Periferik arter nabızları, üfürüm varlığı ve ödemin araştırıldığı ekstremiteler muayenesi
- Nörolojik değerlendirme, sekonder HT ve organ hasarı düşündürülen bulgular
- Cushing Sendrom bulguları

- Nörofibromatozisin deri bulguları (Feokromasitoma)
- Büyümüş böbreklerin palpe edilmesi (Polikistik böbrek hastalığı)
- Batında üfürüm duyulması (Renovasküler HT)
- Azalmış ya da gecikmiş femoral nabız alınması ve azalmış femoral KB (Aort koarktasyonu, aort hastalığı) (Erol, 2008).

C) Tekrarlayan KB ölçümleri:

Kan basıncı gün içinde ve günler arasında büyük değişimler gösterebileceğinden HT tanısı farklı zamanlarda yapılan ölçümlere dayandırılmalıdır.

1.1.4.1. Kan Basıncı

Arterdeki maksimum KB'yi ifade eden sistolik kan basıncı; kalp atım hacmi, miyokard kontraktilitesi, miyokardın ve aortanın elastikliği tarafından belirlenirken, arterdeki minimum KB'ye karşılık gelen diyastolik kan basıncını periferik damar direnci belirler. Ortalama kan basıncı ise SKB ve DKB arasındaki farkın 1/3'ünün DKB ile toplamına eşittir (Erol, 2008).

Kan basıncının düzenlenmesi KV sistem, renal sistem, sinir sistemi ile endokrin sistem arasındaki etkileşimle dengelenmektedir. KB'nin uzun süre yüksek seyretmesi zaman içinde organ hasarına neden olmakta; kalbe, böbreklere, göze ve kan damarlarına zarar verebilmektedir (Şendur ve Güven, 2011).

1.1.4.2. Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı ölçümü işlem olarak basit olmakla birlikte, KB'nin dinamik bir parametre olduğu ve çeşitli faktörlere bağlı olarak değiştiği unutulmamalıdır. Kan basıncı ölçülürken; ölçüm yapılan ortam ve alete, ölçümü yapan personel ve hastaya bağlı KB değerlerini değiştirebilecek faktörlere dikkat edilmelidir (Erol, 2008).

KB ölçümünü etkileyen faktörler:

1) Ortam ve donanıma ilişkin:

- Gürültülü ortam, soğuk veya aşırı sıcak ortam
- Soğuk steteskop veya elle muayene
- Manşonun veya valvin hava kaçırması
- Uygun kalibrasyonu yapılmamış veya uygun boyda manşonu olmayan alet

2) Hastaya İlişkin:

- Hafif Korotkoff sesleri
- Psödohipertansiyon
- Beyaz önlük hipertansiyonu
- İnmeye bağlı parezi bulunan koldan ölçüm
- Ağrı, anksiyete veya stres
- Akut sigara, kafein veya etanol tüketimi
- Yeni yemek yemiş olma
- Konuşma
- Mesane gerginliği veya yeni defakasyon

3) Muayene eden kişiye ilişkin:

- Önyargılı yaklaşım
- İşitme bozukluğu
- En yakın 5-10 mmHg'ye tamamlama

4) Yönteme İlişkin:

- Uygun olmayan manşon kullanımı
- Elbisenin üzerine konulan manşon
- Kolu sıkı çamaşır olması
- Dirseğin veya manşonun çok aşağıda veya yukarıda olması
- Diyaframın çan kısmıyla birlikte manşonun altına tam olarak sokulması
- Çok kısa veya uzun dinlenme dönemi
- Hastanın sırtının veya kolunun desteksiz olması
- Çok yavaş veya çok hızlı söndürme
- Aşırı yüksek bir basınca dek şişirme (Erol, 2008).

Kan basıncı gün içi; farklı günler, aylar ve mevsimlerde kendiliğinden geniş farklılıklar gösterir. Bu nedenle HT tanısı için değişik zamanlarda doğru kalibre edilmiş aletle doğru bir şekilde birçok kez KB ölçülmelidir (Kaya ve ark., 2009).

Kan basıncı hafif derecede yüksek ise birkaç aylık aralarla tekrarlanır. Anlamlı KB yüksekliği, HT ile ilişkili organ hasarı ya da yüksek ve çok yüksek KV risk faktörleri

var ise ölçümler daha kısa sürelerle günler ve haftalar ile tekrarlanmalıdır. Genelde HT tanısı her vizitte en az 2 ölçümle ve en az 2-3 vizitte yapılarak konulması önerilse de, çoğu kez tek vizitteki ölçümlere göre konulmaktadır (Kaya ve ark., 2009).

1.1.4.3. Kan Basıncı Ölçüm Yöntemleri

Hipertansiyon tanısı ve antihipertansif tedavi ile ilgili kararların, doğru KB sonuçlarına göre verilmesi zorunludur (Erol, 2008). Ölçüm yapılan yer ve zamana göre KB eşik değerleri çizelge 4’de gösterilmiştir.

1) Ofis (Muayenehane) ya da Klinikte KB Ölçümü:

Hastalar sandalyeye oturmuş şekilde, ayakları yere değeri vaziyette ve kol kalp düzeyinde desteklenecek şekilde en az 5 dakika sakin bir şekilde istirahattan sonra yapılmalıdır. Ayakta KB ölçümü postüral hipotansif durumlardan şüpheleniliyorsa yapılmalıdır.

- Hastalar ölçümden önce sessiz bir odada en az 5 dakika oturmalıdır.
- En azından 1-2 dakika ara ile iki ölçüm yapılmalıdır. İlk iki ölçüm arasında farklılık var ise yeni ölçümler alınmalıdır.
- 12-13 cm uzunluğunda ve 35 cm genişliğinde standart bir manşon kullanılmalı; tombul ve ince kollu kişiler için daha büyük ve küçük manşonlar da hazır bulundurulmalıdır. Çocuklar da küçük manşon kullanılmalıdır.
- Hasta konumu ne olursa olsun manşon kalp düzeyinde tutulmalıdır.
- SKB ve DKB'yi belirlemek için faz I ve faz V Korotkoff sesleri (kaybolması) kullanılmalıdır.
- Periferik vasküler hastalığa ait olası farklılıkları belirlemek için ilk vizite her iki koldan ölçüm alınmalıdır. Farklılık saptandı ise yüksek değeri göz önünde bulundurulmalıdır.
- Yaşlı kişiler, diyabetik hastalar ya da postüral hipotansiyonun sık olduğu ya da şüphelenilen durumlarda ayakta durmaya başladıktan 1 ve 5 dakika sonra KB ölçülmelidir.
- Oturarak yapılan ikinci ölçümün ardından en az (30 saniye) nabız atımları ile kalp hızı sayılmalıdır (Kaya ve ark., 2009).

2) Ambulatuvar KB ölçümü:

Değişken bir parametre olan KB'nin doktor ofisi dışında, özellikle deaktivite ya da uyku gibi pratikte KB'nin ölçülmesinin olanaklı olmadığı zamanlardaki ölçümüdür.

Doktor ve hastane ortamı hastada anksiyeteye yol açarak KB'de geçici yükselmelere neden olabilir. Özellikle ilk muayenede belirgin olan bu tablo 'beyaz önlük hipertansiyonu' olarak ifade edilmektedir. Sıklığı tüm hipertansiyonlu hastalarda % 10-15 olan beyaz önlük hipertansiyonu; klinikte ölçülen KB hipertansif iken ambulatuvar KB'nin normal çıkmasıdır (Erol, 2008).

Ambulatuvar KB ölçümü, referans olarak ofis KB kullanılmasına karşın tedavi edilen ya da edilmeyen hastalarda KV risk öngörüsü için daha iyi yöntem olabilir (Kaya ve ark., 2009). Özellikle aşağıdaki durumlarda 24 saatlik ambulatuvar KB ölçülmelidir:

- Ofis KB ölçümlerinde aynı ya da farklı vizitlerde önemli farklılıklar saptanmış ise,
- Ofiste KV riski düşük olanlarda yüksek KB ölçülmüş ise,
- Ofis ve evde ölçülen KB değerleri arasında belirgin farklılık var ise,
- İlaç tedavisine dirençten söz ediliyor ise,
- Özellikle yaşlı ve diyabetik hastalarda hipotansif epizodlardan şüpheleniliyor ise,
- Gebe kadınlarda ofiste KB yüksek ve preeklampsiden şüpheleniliyor ise (Kaya ve ark., 2009).

3) Evde KB Ölçümü:

Evde kendi kendine KB ölçümü ambulatuvar KB ölçümü gibi, günlük yaşam KB hakkında daha fazla bilgi vermez. Ama beyaz önlük etkisi olmaması, tekrarlanabilir olması, farklı zamanlarda ölçümün günlük yaşama yakın sonuçlar vermesi, KV risk faktörleri gibi organ hasarı varlığını ve öngörüsünü saptamasının, ofis KB ölçümünden daha değerli olması avantajdır (Kaya ve ark., 2009).

Hastaların tedavi öncesi ve sırasında evde KB ölçmesi önerilmelidir. Bu tedaviye olan uyumu artırır. Ayrıca antihipertansif tedavinin etkisi hakkında daha fazla bilgi edinebilmek ve dozdan doza tedaviden istenen etkinin ne oranda sağlandığını öğrenebilmek açısından önemlidir (Kaya ve ark., 2009).

Çizelge 4. Hipertansiyon Tanımlanması İçin KB (mmHg) Eşik Değeri
(Mancia ve ark., 2013)

<i>Ölçüm yapılan yer-zaman</i>	<i>Sistolik KB</i>	-	<i>Diyastolik KB</i>
Ofis ya da klinik	≥ 140	ve / veya	≥ 90
Ambulatuvar			
24 Saat	≥ 130	ve / veya	≥ 80
Gündüz	≥ 135	ve / veya	≥ 85
Gece	≥ 120	ve / veya	≥ 70
Ev	≥ 135	ve / veya	≥ 85

D) Laboratuvar ve yardımcı incelemeler mutlak gerçekleştirilmelidir (Kaya ve ark., 2009).

1.1.5. İzlem Parametreleri ve Laboratuvar İncelemeleri

Hipertansiyonlu hastalarda yapılacak laboratuvar testleri ek risk faktörleri, sekonder HT ve organ hasarının saptanması için gereklidir. Özellikle gençlerde, yüksek KB ve çok hızlı gelişmiş hipertansiyonda detaylı olarak incelenmelidir (Kaya ve ark., 2009).

Rutin Testler:

- Serum potasyum (K) düzeyi
- Serum ürik asit düzeyi
- Serum kreatinin düzeyi
- Açlık kan şekeri
- Serum total kolesterol düzeyi
- Serum LDL-kolesterol ve HDL- kolesterol düzeyi
- Açlık serum trigliserit düzeyleri
- Kreatin klirens ölçümü (Cockcroft-Gault formülü) ya da glomerüler filtrasyon hızı (MDRD formülü)
- Hemoglobin ve hematokrit
- İdrar tahlili ('Dipstick' ile mikroalbüminüri ve mikroskopik inceleme dahil)
- EKG (Elektrokardiyografi) (Weber ve ark., 2013).

Önerilen Testler:

- Ekokardiyografi
- Karotis (ve femoral) Ultrasonografisi
- C-reaktif protein düzeyi
- Mikroalbüminüri (Diyabetik hastalarda zorunlu)
- Kantitatif proteinüri ('dipstick' ile pozitif ise)
- Göz dibi incelemesi (Ağır hipertansiyonda) (Weber ve ark., 2013).

Genişletilmiş Değerlendirme:

1) Komplike Hipertansiyon için Tarama Testleri:

- Kardiyak ve renal fonksiyon testleri

2) Sekonder Hipertansiyon için Tarama Testleri:

- Kronik böbrek hastalığı: Kreatinin, glomerul filtrasyon hızı
- Aort koarktasyonu: Bilgisayarlı tomografi anjiyografi
- Cushing sendromu ve diğer glukokortikoid fazlalığı olan durumlar: Deksametazon supresyon testi
- Feokromositoma: 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin, MIBG sintigrafisi
- Primer aldosteronizm ve diğer mineralokortikoid fazlalığı olan durumlar: 24 saatlik idrarda aldosteron düzeyi tayini veya diğer mineralokortikoidlerin ölçülmesi
- Renovasküler hipertansiyon: Doppler akımı incelemesi; MR anjiyografi
- Uyku apne: Oksijen saturasyonu ile uyku testi
- Tiroid hastalıkları: Serum tiroid stimulan hormon düzeyi
- Paratiroid hastalıkları: Serum parathormon düzeyi (Erol, 2008).

1.1.6. Hipertansiyonda Tedavi

Antihipertansif tedavinin temel yararları doğrudan KB'nin düşürülmesine bağlıdır. Kan basıncını düşürmede etkili tıbbi tedaviler yaklaşık 50 yıldır KV tedavinin araçları arasındadır (Sarafidis ve ark., 2010). Fakat HT'nin kontrol altına alınma oranları kabul edilebilir düzeyde değildir. Hipertansiyonun zor kontrol altına

alınmasının başlıca nedenlerinden biri bu hastalığın kronik bir hastalık olmasıdır (Çakmak ve ark., 2009).

Her gün genellikle birden çok ilaç kullanılması, bu ilaçların günün değişik saatlerinde alınması, hasta popülasyonunun yaş ortalamasının artması tedaviye uyumu olumsuz yönde etkilemektedir. Hastanın hastalığını kontrol altına alacağına inancı ve hastalığa karşı olumlu duygusal yanıt, uyumu kolaylaştırır. Tedaviye uyumun hastalığın seyrinde çok önemli etkisi olduğu gösterilmiştir (Çakmak ve ark., 2009).

Hipertansiyona sıklıkla eşlik eden DM, metabolik sendrom, ileri yaş, böbrek yetmezliği gibi önemli komorbidite tedaviyi zorlaştırır ve KV riski artırır (Çakmak ve ark., 2009).

KV riskte artış anlamına gelen risk faktörleri:

- Sistolik veya diyastolik KB düzeyleri
- Erkek ≥ 55 yaş, kadın ≥ 65 yaş
- Sigara
- Dislipidemi: total kolesterol >190 mg/dL veya LDL kolesterol >115 mg/dL veya HDL kolesterol erkekte < 40 mg/dL, kadında < 46 mg/dL, Trigliserid > 150 mg/dL
- Ailede erken KVH öyküsü (erkekte <55 yaş, kadında <65 yaş)
- Abdominal obezite: karın çevresi erkekte ≥ 102 cm, kadında ≥ 88 cm (Mancia ve ark., 2013).

Bu faktörlerin sayısı risk açısından önem taşır. Hipertansiyona yaklaşırken, eşlik eden diğer KV risk faktörleride mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve tedavi edilmelidir.

1.1.6.1. Non-Farmakolojik Tedavi

Son zamanlarda ortaya çıkan sosyoekonomik ve teknolojik gelişmeler yaşam tarzında belirgin değişikliklere yol açarak, sedanter bir gündelik hayat ve sağlıklı olmayan yeme-içme alışkanlıklarına neden olmuştur. Bu durum HT'nin de dahil olduğu bir çok hastalığın ortaya çıkmasında doğrudan rol oynadığı gibi, KB'nin kontrol altına alınmasında da zorluklar yaratmaktadır (Şendur ve Güven, 2011).

Kan basıncı düzeyi yüksek-normal olanlar ve ilaç tedavisi gerektiren hastalarda dahil olmak üzere yaşam tarzıyla ilgili önlemler, tüm hastalar için alınmalıdır. Bunun amacı; KB'yi düşürmek, diğer risk faktörlerini ve klinik durumları kontrol altına alarak kullanılması gereken antihipertansif ilaç sayısını ve dozunu azaltmaktır (Chobanian ve ark., 2003). Yaşam tarzı değişikliklerinin KB üzerine etkileri çizelge 5'de yer almaktadır. Bazı yaşam tarzı önlemleri olarak şunlar sıralanabilir:

- Sigarayı bırakmak,
- Fazla kilolu bireylerde kilo vermek,
- Alkol tüketimini azaltmak,
- Fiziksel aktiviteyi arttırmak,
- Tuz alımını azaltmak,
- Meyve ve sebze tüketimini arttırmak, doymuş yağ asidi alımını azaltmak (Kılıç ve Üstü, 2012).

Sigaranın KV risk üzerinde özellikle olumsuz etkisi olduğu için, hipertansif sigara içicilerine sigarayı bırakmada özen gösterilmeli, nikotin replasmanı, bupropion tedavisi veya vareniklin uygulaması düşünülmelidir (Mancia ve ark., 2013).

Vücut ağırlığı doğrudan KB ile ilişkilidir ve obez bireylerde HT daha sıktır. Ayrıca obezite LDL artışı, glukoz intoleransı, KB'den bağımsız sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kan basıncı kontrolü için önemli yaşam tarzı değişikliklerinden biride kilo vermedir (Özer ve Ercan, 2012).

Sedanter hastalara düzenli olarak orta düzeyde egzersiz yapmaları tavsiye edilmelidir (30-60 dk, 4-7 gün). Egzersizin türü olarak öncelikle dayanıklılık sağlayıcı fiziksel (yürüme, koşma, yüzme) şeklindeki aktiviteler olmalıdır.

Diyet için genel bir önlem olarak hastalara, daha fazla meyve sebze (4-5 porsiyon veya 300 mg/gün), daha fazla balık tüketmeleri, doymuş yağ ve kolesterol alımını azaltmaları önerilebilir. Diyetisyen desteği alınması yararlı olabilir (Kılıç ve ark., 2012).

Tuz kısıtlaması için hastalara aşırı tuzlu yiyeceklerden (özellikle işlenmiş gıda) kaçınmaları ve potasyum içeren doğal ürünlerle pişirilmiş yiyecekleri daha fazla

tüketmeleri önerilmelidir. Günlük tuz alımı 5 gr'ın altına (85 mmol/gün) çekilmelidir (Kılıç ve ark., 2012).

Çizelge 5. Hipertansiyonda yaşam tarzı değişiklikleri ve sağlanan KB değişiklikleri (Chobanian ve ark., 2003).

<i>Değişiklik</i>	<i>Öneri</i>	<i>SKB azalması</i>
Kilonun azaltılması	Normal vücut ağırlığını sağlamak (*BKİ: 18,5-24,9 kg/m ²)	5-20 mmHg/10 kg
DASH yeme planının uygulanması	Meyve, sebze ve total doymuş yağ içeriği az olan düşük yağlı süt ürünlerinden zengin diyet alınması	8-14 mmHg
Diyetteki sodyumun azaltılması	Besinlerle alınan sodyumun 100 mmol/gün'den(2,4 g Na veya 6 g NaCl) fazla olmayacak şekilde azaltmak	2-8 mmHg
Fiziksel Aktivite	Hızlı yürüme gibi düzenli aerobik fiziksel aktivite yapmak	4-9 mmHg
Alkol tüketiminin azaltılması	20-30 gr/gün (erkek) 10-20 gr/gün (kadın)	2-4 mmHg

*BKİ: Beden kitle indeksi

Sadece tuz kısıtlaması ile sağlanan KB düşüşü, DASH diyeti ile sağlanandan daha azdır. Bu nedenle yaşam tarzı değişiklikleri üzerinde özenle durulmalıdır (Kaya ve ark., 2009).

1.1.6.2. Farmakolojik Tedavi

ESH/ESC 2007 Arteriyel HT Tedavi Kılavuzu hastaların tümünün yaşam tarzı değişikliğine mümkün olduğunca uyum göstermelerini tavsiye etmekle birlikte, uyum düşüklüğünün ve tedaviye yanıtın hayli değişken olduğunun da bilindiğini vurgulamakta; bu nedenle, ilaç tedavisine gecikmeden, zamanında ve yakın takip altında başlanılmasını önermektedir (Ertaş, 2007).

JNC VIII kılavuzu 60 yaşın altı kişilerde 140/90 mmHg'nin, 60 yaşın üstü kişilerde ise 150/90 mmHg'nin üzerindeki değerlerde tedavi önermektedir (James ve ark., 2014).

ESH/ESC 2013 kılavuzunda ise SKB'nin 140 mmHg ve/veya DKB'nin 90 mmHg üzerinde değerlerde tedavi önerilmektedir (Mancia ve ark., 2013).

ESH/ESC 2007 kılavuzunda ise tedavi stratejisi bakımından en çarpıcı ifade olan "antihipertansif ilaç tedavisinin faydası kullanılan ilacın cinsinden bağımsız olup, büyük ölçüde düşen kan basıncının kendisine aittir" cümlesi kılavuz yazarlarının bakış açısını özetlemektedir. Kan basıncı düşüş derecesi ile fayda arasındaki doğrudan ve yakın ilişkiye dikkat çeken kılavuz, ilaç altında KB < 140/90 mmHg olan bireylerde ortaya çıkan faydanın kullanılan tedavi şeklinden bağımsız olduğunu ileri sürmektedir (Mancia ve ark., 2007).

İlaç seçimi KB'yi düşürücü ve miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği gibi KV uç noktaları azaltıcı etkisine dayanır (Gradman ve ark., 2010). Antihipertansif tedavinin başlangıcında ve sürdürülmesinde beş ana antihipertansif ilaç sınıfı vardır:

- Tiyazid tipi diüretikler (Hidroklorotiyazid, klortalidon ve indapamid dahil),
- Kalsiyum kanal blokerleri (KKB),
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ),
- Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)
- β -blokerler (Mancia ve ark., 2013).

1.1.6.2.1. Monoterapi

Hipertansiyonda tedaviye tek antihipertansif ilaçla başlamak çoğunlukla KB kontrolünü sağlamasa da özellikle evre I HT tedavisinde uygulamaya düşük dozda tek ilaçla başlanabilir. Kan basıncı kontrol edilemiyorsa, başlangıçtaki ilaç tam dozda verilebilir ya da bu hastalarda farklı sınıftan bir ilaca daha geçiş yapılabilir. Evre I HT'si olan hastaların dışında monoterapi ile KB kontrolü hastaların ancak % 20-30'unda sağlanabilmektedir (Şendur ve Güven, 2011).

İlk ilacın KB'yi düşürmemesi veya önemli yan etkilere yol açması durumunda farklı bir sınıftan ilaca geçmek zorunludur. Bu 'ardışık tekli tedavi' yaklaşımı, her hastanın

hem etkinlik hem de tolerabilite yönünden en iyi yanıt verdiği ilacın bulunmasına olarak sağlayabilir (Gradman ve ark, 2010);

Erişim:[http://www.tkd.org.tr/~media/files/tkd/kilavuzlar/esckilavuzlari/tkda_35_70_1_75.pdf]. Erişim Tarihi: 28.Ocak.2013).

1.1.6.2.2. Kombine Tedavi

Birçok çalışmada, iki veya daha fazla sayıda ilaç kombinasyonu, KB'yi etkili şekilde düşürmek ve önceden belirlenen hedefe erişmek için en yaygın şekilde kullanılan tedavi rejimi olmuştur. Kombinasyon tedavisine diyabetik hastalarda, böbrek hastalarında veya yüksek riskli hastalarda ve genel olarak, daha düşük KB hedefine ulaşılanın istendiği her durumda, daha sık gerek duyulduğu belirlenmiştir (Gradman ve ark., 2010).

Tedaviye iki ilaçla başlamanın belirgin dezavantajı, bazı hastaları bir ilaca gereksiz maruz bırakma olasılığının bulunmasıdır. Bununla birlikte, avantajlar şunlardır:

- Bir kombinasyon kullanılarak hem birinci hem de ikinci ilacın, tam doz tekli tedaviye kıyasla, yan etkiye yol açmayacak düşük doz aralığında verilmesinin olanak dahilinde olması,
- Kan basıncı değerleri çok yüksek olan veya organ hasarı bulunan hastalarda tekrar tekrar ve sonuçsuz tekli tedavi aramanın yol açtığı hayal kırıklığı önlenebilir,
- Sabit düşük doz kombinasyonları mevcuttur; bunlar, iki ilacın tek bir tablette verilebilmesini sağlayarak tedavinin pratikleşmesini, böylece hasta uyuncunun optimum düzeye çıkmasını sağlar,
- Tedaviye iki ilaç kombinasyonu ile başlanması KB hedeflerine tekli tedaviden daha önce erişilebilmesini sağlayabilir. Yüksek riskli hastalarda bu durum yaşamsal önem taşıyabilir (Stanton ve ark., 2002;

Erişim:[http://www.tkd.org.tr/~media/files/tkd/kilavuzlar/esckilavuzlari/tkda_35_70_1_75.pdf]. Erişim Tarihi: 28.Ocak.2013).

Pek çok hastada KB kontrolü iki ilaçla da başılamamakta üç veya daha fazla ilacın kombinasyonunu kullanmak gerekmektedir (Gradman, 2012).

Farklı sınıftan antihipertansif ilaçlar şu durumlarda kombine edilebilir:

- Etki mekanizmaları birbirinden farklı ve birbirini tamamlayıcı ise,
- Kombinasyonun antihipertansif etkisinin tek tek bileşenlerine göre daha yüksek olduğuna ilişkin kanıt varsa,
- Kombinasyonun tolerabilite profili olumlu ise ve bileşenlerin tamamlayıcı etki mekanizmaları yan etkilerini en aza indiriyorsa (Gradman, 2012).

Aşağıdaki çizelge 6'da iki ilaçlı kombinasyonların etkili olduğu ve iyi tolere edildiği belirlenmiş ve rastgele yöntemli etkinlik çalışmalarında olumlu sonuçlar alınmıştır (Gradman ve ark., 2010).

Çizelge 6. ASH'a göre HT'de Kombinasyon Tedavisi

<i>Tercih edilen kombinasyon</i>	<i>Kabul edilebilir kombinasyon</i>	<i>Daha az etkili kombinasyon</i>
ADEİ /diüretik * ARB/diüretik* ADEİ /KKB* ARB/KKB	β-bloker/diüretik* KKB (dihidropiridine)/β-bloker KKB/diüretik Renin inhibitör/diüretik* Renin inhibitör/ARB Tiyazid diüretik /K tutucu diüretik*	ADEİ /ARB** ADEİ /β-bloker ARB/β-bloker KKB (verapamil/diltiazem)/β-bloker Santral etkili ajan/β-bloker

* Amerika'da Sabit doz kombinasyonları (Gradman ve ark., 2010).

** ESH/ESC 2013 Kılavuzuna göre önerilmemektedir.

Serbest ikili kombinasyonda iki tablet almak gerekirken sabit kombinasyonda tek tablet kullanılması hasta uyuncunu artırmaktadır. Günümüzde sabit kombinasyon kullanımına yönelik bir eğilim vardır. ADEİ veya ARB ile hidroklorotiyazid grubu (HCTZ) bir diüretiğin sabit doz kombinasyonu en sık kullanılan kombinasyonlardandır (Gradman, 2012).

Sabit kombinasyonların en önemli dezavantajı doz ayarlama esnekliğinin azalmasıdır. Ancak günümüzde sabit doz kombinasyonların farklı dozları üretilerek bu sorun büyük oranda aşılmaktadır.

Sonuç olarak; kombinasyon tedavileri ilaçların yüksek dozlarındaki yan etkilerinden korunmayı sağlayan ve tedavi başarısını arttıran bir tedavi şeklidir (Gradman, 2012).

1.1.7. Antihipertansif İlaçlar

1.1.7.1. Diüretik İlaçlar

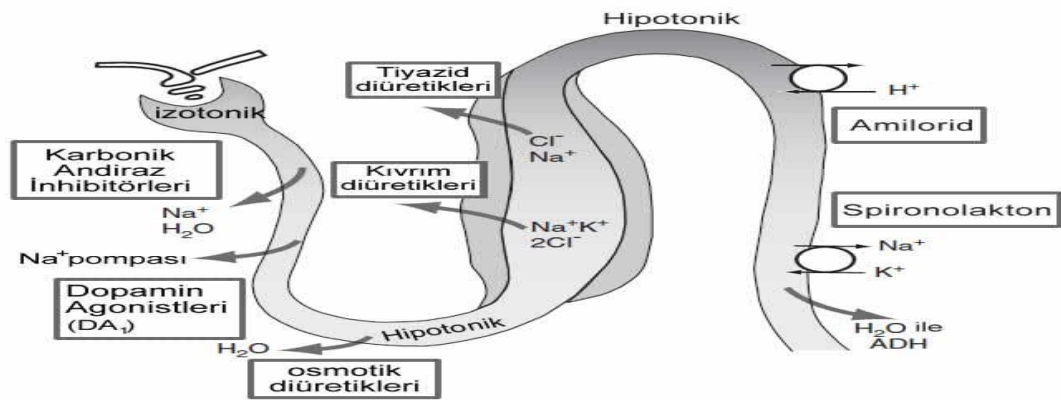
Diüretik ilaçlar, vücuttaki sıvı volümünü ve vücut sıvılarının elektrolit içeriğini değiştirebilen ilaçlardır. Bu grup ilaçlar sodyum ve su atılımını artırarak etki gösterirler (Şekil 1). Bunun yanısıra serumdaki potasyum, bikarbonat, klor, kalsiyum ve magnezyum gibi iyonların da düzeyini etkilerler (Greenberg, 2000; Kaplan, 2000; Gül, 2007).

Günümüzde Hipertansiyon Tedavisinde Kullanılan Diüretik İlaçlar:

Diüretik ilaçlar KB'nin düşürülmesinde hem yüksek hem de düşük dozlarda etkin ilaçlar olarak kabul edilmektedir (Şendur ve Güven, 2011).

Kullanılan dozun antihipertansif etki yapıp yapmadığı konusunda karar verebilmek için ilacın o dozda en az 3-4 hafta kullanılmış olması gerekmektedir (Kayaalp, 2009).

Diüretiklerin antihipertansif etki mekanizmaları, etki yerleri, etki süreleri ve diyetle sodyum (Na) alım miktarı gibi bazı faktörlere bağlı olarak değişir. Tüm diüretiklerin, uzun süreli kullanımlarında diüretik ve natriüretik etkileri kaybolmasına rağmen antihipertansif etkileri devam eder (Gül, 2007).



Şekil 1. Diüretik ilaçların renal etkileri (Bonagura ve ark., 2012'den uyarlanmıştır.)

Hipertansiyonun uzun dönem tedavisinde en çok reçete edilen diüretikler; HCTZ, klortalidon ve indapamid ve benzeri diğer tiazidlerdir (Sarafidis ve ark., 2010).

1.1.7.1.1. Tiyazid ve Tiyazid benzeri Diüretikler

Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler HT tedavisinde en yaygın kullanılan diüretiklerdir (Duarte ve ark., 2010). Pek çok hastada, özellikle yaşlı ve siyahi hastalarda hafif ve orta şiddetteki HT'de birinci basamak tedavi olarak tavsiye edilir (Shah ve ark., 2004).

Hidroklorotiyazid gibi benztiiazidin grubu içeren tiyazid diüretikler başlangıçta Na ve su atılımını arttırarak KB'yi düşürürler. Böylece hücre dışı sıvı hacmi azalır ve kalp debisi ile böbrek kan akımı düşer. Uzun süreli tedavi ile plazma hacmi normale yaklaşırken periferik direnç azalır (Howland ve Mycek, 2009).

Tiyazid diüretikler primer etki yeri olarak distal tübülde etki yaparlar. Doza bağlı olarak proksimal tübülde karbonik anhidrazı inhibe ederler. Antihipertansif dozlarında genel olarak Na ve Cl atılımını sağlarlar. Yüksek dozlarda ise buna ek olarak K ve HCO₃ atılımını da arttırırlar (Gül, 2007). Tiyazid grubu diüretiklere ait farmakokinetik özellikler çizelge 7'de gösterilmektedir.

Tiyazid benzeri diüretikler sülfonamid grubu içeren ancak benztiiazidin grubu içermeyen ve farmakolojik profili ve yan etkileri bakımından tiyazidlere benzeyen diüretiklerdir (Çizelge 7). Etki süreleri uzundur ve günde bir kez verilirler (Kayaalp, 2009).

Klortalidon bu gruptaki en uzun etki süreli olanıdır ve tek dozun etkisi 48 saat veya daha fazla devam eder (Kayaalp, 2009). Etki süresi çok uzun olduğundan sıklıkla HT tedavisinde kullanılır (Miltiadous ve ark., 2003; Howland ve Mycek, 2009)

Metolazon tiyazidlerden daha güçlüdür ve tiyazidlerden farklı olarak böbrek yetmezliğinin ilerlemiş olduğu hastalarda dahi Na atılımını sağlayabilmektedir (Shah ve ark., 2004; Howland ve Mycek, 2009).

İndapamid yağda çözünen, uzun etkili diğer tiyazid benzeri diüretiktir. Düşük dozlarda çok az diüretik etki ile beraber belirgin antihipertansif etki gösterir (Howland ve Mycek, 2009).

Çizelge 7. Tiyazid grubu diüretiklerin farmakokinetik özellikleri*
(Ernst ve Moser., 2009).

<i>Diüretik</i>	<i>Relative karbonik anhidraz inhibitörülüğü</i>	<i>Oral biyoyararlanım (%)</i>	<i>Dağılım hacmi Kg /lt</i>	<i>Proteine bağlanma (%)</i>	<i>Eliminasyon şekli</i>	<i>Eliminasyon yarı ömü (Saat)</i>
Tiyazid diüretikler						
Klorotiyazid	++	15-30	1	70	%100 renal	1,5-2,5
Hidroklorotiyazid	+	60-70	2,5	40	%95 renal	9-10
Metilklorotiyazid	-	-	-	-	Kc	-
Politiyazid	+	-	-	-	%25 renal	26
Bendroflumetiiazid	0	90	1,0-1,5	94	%30 renal	9
Tiyazid benzeri diüretikler						
Klortalidon	+++	65	3-13	99	%65 renal	50-60
Metolazon	+	65	113(toplam)§	95	%80 renal	8-14
İndapamid	++	93	25(toplam)§	75	Kc	14

*Listelenen tüm diüretikler politiyazit (şu anda mevcut değil) ve (sadece nadolol ile birlikte kullanılabilir) bendroflumetiiazit hariç, monoterapi olarak ABD'de jenerik şeklinde mevcuttur.

‡: artı işareti inhibisyonu gösterir

§: Metolazon ve İndapamidin dağılım hacmini toplam olarak vermiştir. Çünkü kg/lt veriler mevcut değildir.

Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler, hipertansiyonu etkin olarak tedavi etmesi, güvenlik profillerinin uygun olması, ucuz olmaları ve KB yüksekliğinden kaynaklanan KV morbidite ve mortaliteyi azalttıklarından dolayı sık kullanılmaktadırlar (Shah ve ark., 2004; Gül, 2007; Duarte ve Cooper-DeHoff, 2010; Sica ve ark., 2011).

Metolazon ülkemizde piyasa preparatı olarak bulunmazken, indapamid hariç diğerlerinin de kombine olmayan tek başına preparatları mevcut değildir (Rx-Media Pharma®2014).

Tiyazidlerin düşük dozda tek başlarına ya da diğer tedavi seçenekleri ile birlikte kullanılmasına yönelik ilgi artmaktadır. Kombinasyon seçeneğinin, tiyazidlerden kaynaklanan metabolik yan etkileri azaltabileceği, daha etkin bir KB kontrolü sağlayabileceği düşünülmektedir (Gül, 2007; Ernst ve Moser, 2009).

Diüretikler β -blokerler, ADEİ'ler, ARB'ler, santral etkili ajanlar ve hatta KKB'ler ile başarılı bir şekilde kombine edilebilir (Sica ve ark., 2011). Hipertansiyon tedavisinde kullanılan diüretiklerin özellikle ADEİ veya ARB ile kombinasyonları tedavide daha çok tercih edilen kombinasyon seçenekleridir (Salvetti ve Ghiadoni, 2006; Gradman ve ark., 2010).

Diüretik / RAAS İnhibitörleri Kombinasyonu:

Tiyazid diüretikler Na atılımını artırarak plazma volümü ve periferik dirençte azalmaya neden olurlar. Bunun sonucunda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu meydana gelir. RAAS aktivasyonu diüretiğin etkinliğini azaltır (Weir ve Bakris, 2008). Ancak diüretik kullanıldığında, aktive olmuş RAAS'ın ADEİ/ARB ile inhibisyonu sinerjistik etki sağlar (Weaber, 2003; Gosse, 2006).

Diüretik kullanımı ile birlikte ortaya çıkan metabolik yan etkiler ADEİ veya ARB /diüretik kombinasyonu ile birlikte elimine edilir. Zira, ADEİ veya ARB /diüretik kombine edildiğinde diüretikler daha düşük dozda kullanılır (Weaber, 2003; Salvetti ve Ghiadoni, 2006).

Diüretikler ile tedavide ortaya çıkan hipokalemi, tedaviye ADEİ veya ARB eklenmesiyle birlikte klinik olarak azalır (Ernst ve Moser, 2009; Gradman ve ark., 2010).

ADEİ veya ARB'nin serum lipidleri, glukoz intoleransı ve hiperinsülinemi üzerindeki olumlu etkileri diüretik monoterapisinin olumsuz metabolik etkilerini dengelemektedir (Abacı, 2013).

ARB'lerin yan etkileri çok azdır ve bu özellikleri ile kombinasyon tedavisi için ideal ajanlardır. Öksürük ve anjiyoödem ARB'de daha az görüldüğünden kombinasyonda

ADEİ yerine ARB daha iyi tolere edilir (Mancia, 2009). Ayrıca ARB/diüretik kombinasyonu LIFE, SCOPE gibi büyük HT çalışmalarında kullanılmıştır ve etkinliği gösterilmiştir (Dahlöf ve ark., 2002; Lithell ve ark., 2003).

Ayrıca ADEİ veya ARB ve diüretik kombinasyonu konjestif kalp yetmezliği (KKY), sol ventrikül hipertrofisi veya diyabetik nefropati bulunan hipertansif hastalar için iyi bir tedavi şeklidir (Kurşaklıoğlu, 2007).

1.1.7.1.2. Kıvrım Diüretikleri

Furosemid ve analogları olan bumetanid ile torsemid kıvrım diüretikleri olarak bilinirler. Etakrinik asit ise günümüzde kullanılmamaktadır. Henle kulbunun inen kısmında özellikle Na ve Cl reabsorbsiyonunu inhibe ederler. Bu etkileriyle Na, Cl ve suyun üriner atılımını arttırarak güçlü diürez sağlarlar. Ayrıca K, H, Ca, Mg, HCO₃, amonyum ve fosfor atılımını da arttırırlar (Rx-Media Pharma®2014). Kıvrım diüretikleri böbrek vasküler direnci düşürerek böbrek kan akımını arttırırlar (Brunton ve Parker, 2008).

Böbrek işlevi aşırı derecede bozuk olan veya daha önce tiyazid grubu veya diğer diüretiklerle tedaviye yanıt vermeyen hastalarda dahi kıvrım diüretikleri güçlü etki gösterirler. Fakat antihipertansif etkileri tiyazid diüretiklerine göre daha azdır (Shah ve ark., 2004; Sica ve ark., 2011) .

Kıvrım diüretikleri oral veya parenteral yol ile uygulanabilirler. Etki süreleri nispeten kısa (2-4 saat) olduğu için HT tedavisinde günde iki veya üç defa kullanılmaları gerekir (Shah ve ark., 2004). Yeni bir kıvrım diüretiği olan torsemid etki süresi biraz daha uzundur. Düşük dozda kullanıldığında az bir diüretik ve hafif bir yan etki profili ile birlikte iyi bir antihipertansif etki sağlar.

Kreatinin klirensinin azalmasıyla karakterize böbrek yetmezliği durumlarında tiyazidlerin etkinliği azaldığından furosemid bu durumda oldukça etkilidir (Gül, 2007).

Kıvrım diüretikleri KKY'ye bağlı gelişen akut pulmoner ödemin tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Özellikle intravenöz yol ile uygulandıklarında etkileri hızlı başladığı için akut pulmoner ödem gibi hızlı ve bol diürez gerektiren acil durumlarda yararlıdırlar.

1.1.7.1.3. Potasyum Tutucu Diüretikler

Bu grup diüretikler toplayıcı tübüller üzerinde etki göstererek Na geri Emilimi ve K atılımını engellerler. Potasyum tutucu diüretikler özellikle aldosteronun aşırı miktarda bulunduğu durumlarda kullanılmaktadır (Howland ve Mycek, 2009).

Spironolakton ve Eplerenon (aldosteron antagonistleri) aldosteron ile hücre içi sitoplazmik reseptörlere bağlanmak üzere yarışan sentetik steroidlerdir. Eplerenon, spironolaktona göre yan etkileri daha az ve daha geniş hasta popülasyonunda kullanılabilir yeni ve daha selektiftir. Dolayısıyla, spironolaktona iyi cevap alınan ancak yan etki gelişen hastalarda eplerenon alternatif olarak kullanılabilir (Gül, 2007).

Triamteren ve Amilorid Na kanallarını bloke ederek Na-K değişimini azaltırlar. Spironolakton benzeri potasyum tutucu etkileri olmalarına rağmen bu ilaçların toplayıcı tübüllerde Na-K değişimini engelleyici etkileri aldosteron varlığına bağlı değildir (Gül, 2007).

Potasyum tutucu diüretikler, tek başlarına kullanıldıklarında KB azaltıcı etkileri az olmasına karşılık K tutucu etkileri belirgindir. Genellikle tiyazid ve kıvrım diüretikleri ile kombinasyon tedavi şeklinde hipokalemi oluşmasını engellemek amacıyla kullanılırlar (Shah ve ark., 2004).

Fakat K atılım problemi olan hastalar, ADEİ ve ARB kullanan hastalarda hiperkalemiye yol açabilirler. Bu nedenle, K tutucu diüretikler ADEİ ve ARB ile birlikte HT tedavisi amacıyla kullanılmamalıdır (Raebel, 2012).

Diüretiklerin Hipertansiyon Tedavisindeki Rolü:

Hipertansiyon tedavisinde 1970'li yıllarda diüretikler ilk basamak ilaçlar olarak tercih edilmiştir. Yeni ilaçların bazı hasta gruplarında daha etkin olduğu gösterildiği çalışmaların artmasıyla birlikte, diüretikler HT tedavisinde monoterapi olarak tercih edilmemesine rağmen 2007 ESH/ESC kılavuzunda ve 2009 yeniden değerlendirme raporunda ilk tercih edilecek ilaçlar arasındaki yerini korumaktadır (Şendur ve Güven, 2011).

ALLHAT, SHEP ve STOP-2 gibi son yıllarda yapılan büyük ölçekli çalışmalar, diüretiklerin HT tedavisindeki etkinliğinin KKB'ler, ADEİ'ler, ARB'ler gibi alternatif

ilaçlar kadar etkin olduğunu ve KV morbidite ve mortalite açısından ise daha üstün olabileceğini ortaya koymuştur (SHEP, 1991; Lindholm ve ark., 2000; ALLHAT, 2002).

Bu çalışmaların sonuçları, diüretiklerin HT tedavisinde hem ilk seçenek olmasını hem de kullanım sıklıklarını arttırmıştır. Böbrek yetmezliği ya da zeminde DM varlığı gibi diüretiklere alternatif ilaçların ilk seçenek olması için belirgin bir neden yoksa diüretikler HT tedavisinde ilk seçenek olmalıdır (SHEP, 1991; Lindholm ve ark., 2000; ALLHAT, 2002; Chobanian ve ark., 2003).

1991 yılında yayımlanan SHEP çalışmasına göre düşük doz diüretikler yaşlı hastalarda kullanılacak ilk seçenektir (SHEP, 1991).

STOP 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension -2) çalışmasında, yaşları 70-84 arasında değişen hastalar rastgele olarak klasik antihipertansif (diüretik veya β -bloker) alanlar, KKB alanlar, ADEİ alanlar olarak gruplandırılmış ve her üç grupta da benzer KB düşüşü elde edilmiştir. KV mortalite ise benzer olarak saptanmıştır (Lindholm ve ark., 2000).

ALLHAT çalışması 1994-2002 yılları arasında yapılmış ve sonuçları 2002'de yayınlanmış, şimdiye kadar yapılmış en büyük HT çalışmasıdır. ALLHAT çalışmasını yapan araştırmacılar, ilk basamak HT tedavisinde (kontrendikasyon olmayan hastalarda) diüretiklerin ilk tercih edilmesi gerektiği ve hastaların birçoğunda kombinasyon tedavisi uygulandığından, diüretiklerin kombinasyon tedavilerinin bir parçası olması gerektiğini ifade etmişlerdir (ALLHAT, 2002).

Buna göre JNC VII kılavuzu yaşlı hastalar dahil tüm antihipertansiflerde düşük doz diüretikleri başlangıç tedavisi olarak önermiş, 160/90 mmHg üzeri KB değerlerinde tedaviye bir tanesi diüretik olmak üzere ikili olarak başlanması gerektiğini belirtmiştir (Chobanian ve ark., 2003).

British Hypertension Society Guideline (1999)'a göre ise düşük doz tiazid diüretikler ilk seçenektir. Tiazid diüretikler tolere edilemiyorsa veya yeterli gelmiyorsa dihidropiridin KKB'ler tedaviye eklenebilir (Dağlı ve Arıoğul, 2004).

Tüm çalışmalar ve tedavi rehberleri birlikte değerlendirildiğinde eşlik eden başka hastalığı olmayan hastalarda tedaviye diüretik ilaçla başlayıp hedef KB'lere ulaşılamaz ise tedaviye diğer grup ilaçlar eklenebilir (Dağlı ve Arıoğul, 2004).

Uzun süreli klinik çalışmaların sonuçları düşük doz diüretik kullanımının HT tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir (Sica ve ark., 2011).

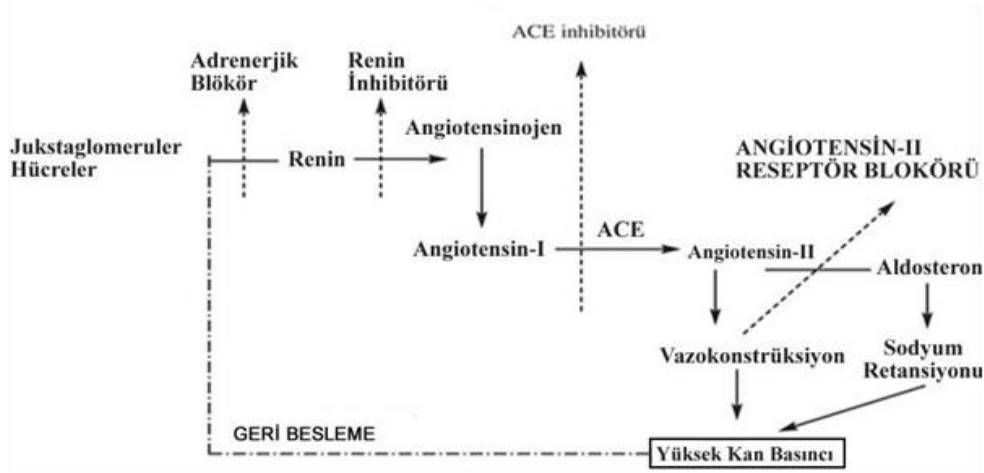
Renin-Anjiyoensin-Aldosteron Sistemi

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi vücutta birçok dokuyu etkileyen kompleks bir endokrin sistemidir. RAAS temel olarak sıvı-elektrolit dengesini sağlayarak plazma hacminin ve KB'nin düzenlenmesinde rol alır (Şendur ve Güven, 2011).

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi: anjiyotensin II vazokonstriksiyonu, aldosteron salınımı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve diğer etkileriyle bu sistemin istenmeyen etkilerinin önemli bir kısmından sorumludur. Anjiyotensin II istenmeyen bu etkilerinin çoğunu Anjiotensin II tip I reseptörleri üzerinden gerçekleştirir (Kabakcı, 2013).

Anjiyotensin II oluşumunun ADE dışı yollarla da meydana geldiği bilinmektedir. ADE dışı yolların aktivitesinde artış, ADE'den bağımsız olarak Anjiyotensin II düzeylerinde ve anjiyotensin II reseptör aktivasyonunda artışa neden olur. Ayrıca anjiyotensin II, hem Anjiyotensin I ve hem de Anjiyotensin II reseptörlerini aktive eder (Kabakcı, 2013).

RAAS dört şekilde inhibe edilebilir: Direkt renin inhibitörleri, reninin etkisini önlerler. ADEİ'ler anjiyotensin dönüştürücü enzimi inhibe ederek anjiyotensin II oluşumunu azaltırlar. Bunların yanında bradikinin, prostasiklin ve nitrik oksit düzeylerinin artması ve endotelin sentezinin azalması da KB'deki düşüğe yardımcı olmaktadır (Şendur ve ark., 2011). ARB'ler anjiyotensin II tip I reseptörünü seçici olarak bloke ederek anjiyotensin II'nin bu reseptör aracılığı ile meydana gelen etkilerini önlerler. Aldosteron blokerleri ise aldosteronun reseptörüne bağlanmasını engelleyerek etki gösterirler. Direkt renin inhibitörleri ise yeni bir ilaç grubudur (Kabakcı, 2013).



Şekil 2. Renin-Anjiyotensin -Aldosteron Sentezi.

(Erişim:[http://www.ichastaliklaridergisi.org/managete/fu_folder/1997-06/html/1997-4-6-405-410.html], ErişimTarihi: 05.02.2014).

1.1.7.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ADEİ)

Bu bileşikler anjiyotensin I'i güçlü bir vazokonstrüktör olan anjiyotensin II'ye çeviren anjiyotensin dönüştürücü enzimi bloke ederler. ADEİ'ler refleks olarak kardiyak debiyi, kalp atım hızını ve kasılma gücünü arttırmadan periferik direnci azaltarak KB'yi düşürürler. Vazodilatasyon, anjiyotensin II'nin konsantrasyonunun azalmasıyla vazokonstrüksiyonun azalması ve artmış bradikinin güçlü vazodilatör etkisinin ortak sonucu olarak ortaya çıkar. Dolaşımdaki anjiyotensin II konsantrasyonunu azaltan ADE'ler aldosteron salınımını azaltırlar ve bunun sonucunda Na ve su tutulumu azalır (Howland ve Mycek, 2009).

Klinikte kullanılan ADEİ'ler: Benazepril, enalapril, fosinopril, kaptopril, kinapril, lisinopril, moeksipril, peridopril, ramipril, trandolapril, silazapril, zofenopril'dir (Rx-Media Pharma®2014).

Yan Etkileri:

Kuru öksürük ADEİ'nin uzun süreli kullanımında en yaygın yan etki belirtisidir (hastaların % 4-30). Kuru öksürük insidansı bütün ADEİ'ler için benzerdir (Ritter, 2011). İleri yaş, kalp yetmezliği, renin seviyesi yüksekliğinde ve yoğun diüretik kullanımında hipotansiyon görülebilir (Kırılmaz, 2010).

Anjiyoödem nadir görülen ve ciddi bir yan etkidir ve cilt döküntüleri, ateş, tat duyusunda değişiklik ve hiperkalemi meydana gelebilecek diğer istenmeyen etkilerdir (Howland ve Mycek., 2009).

Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar:

Renal fonksiyonların ve elektrolit seviyelerinin belirli aralıklarla kontrol edilmesi gereklidir. K düzeyleri takip edilmelidir ve tedaviye K eklenmesi veya spironolakton kullanımı kontrendikedir (Howland ve Mycek, 2009). Yaşlı hastalarda düşük dozlarda tedaviye başlanmalı, diüretik kullanımı varsa doz azaltılmalı ve ilk doz hipotansiyonu riskine karşı hasta korunmalıdır. Renal arter stenozu varlığı veya renal yetersizlik durumunda ADEİ kullanımı kontrendikedir (Kırılmaz, 2010).

Bu grup ilaçlar ile birlikte NSAI'lerin yoğun kullanımı durumunda antihipertansif etkinlikte azalma ve renal kan akımında azalmaya bağlı olarak hiperkalemi gelişebilir. Yoğun olarak diüretiklerle birlikte kullanımında ADEİ'nin hipotansif etkilerine duyarlılık artışı olmaktadır. ADEİ ile birlikte yüksek doz aspirin kullanımı ise bu grup ilaçların etkisini azaltır (Kırılmaz, 2010).

1.1.7.3. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB)

Anjiyotensin II Reseptör blokerleri yaklaşık 20 yıldır HT tedavisinde kullanılmaktadır ve kılavuzlar tarafından ilk tercih edilecek ana ilaç grupları içinde kabul edilir (Chobanian ve ark., 2003; Mancina ve ark., 2007; Mancina ve ark., 2013).

Vazodilatasyon yaparak ve aldosteron salınımını bloke ederek, ADEİ'ye benzer etki gösterirler (Howland ve Mycek, 2009). ARB'lerin önemli bir özelliği KB'yi düşürürken kalp hızı ve kardiyak debide değişikliğe neden olmamalarıdır (Kabakçı, 2013). ARB'ler ADEİ'lere alternatif ilaçlardır; iyi tolere edilir ve genelde yan etkileri azdır (Şendur ve Güven, 2011).

NICE 2011'de yayınladığı kılavuza göre ARB'lerin komplikasyonsuz HT tedavisinde ilk tercih olarak kullanılabilceğini belirtmiştir (McManus ve ark., 2012).

İlk dozdan itibaren iki saat içinde KB'de düşme gözlenir ve optimum etki tekrarlayan dozlar ile 2-6 haftada ortaya çıkar. Bu grup ilaçların etkisi 24 saat devam eder, bu nedenle günde tek doz kullanılabilir. İlacın ani kesilmesi rebound hipertansiyona

(tedaviye başlamadan öncekinden daha üst düzeydeki KB) yol açmaz ve uzun süreli kullanımda taşiflaksi ve tolerans gözlenmez (Şendur ve Güven, 2011).

Klinikte kullanılan ARB'ler: losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan, olmesartan ve eprosartandır (Rx-Media Pharma®2014).

Yan Etkileri:

Öksürük ve anjiyoödem riski belirgin derecede az olmasına karşın, genel yan etkileri ADEİ'ye benzerdir. Ayrıca ADEİ'ler fetotoksiktirler (Howland ve Mycek., 2009).

1.1.7.4. β -Adrenerjik Reseptör Blokerleri

β -blokerlerin KB'yi düşürücü etkisi özellikle kalp debisini azaltarak olmaktadır. Aynı zamanda SSS'den sempatik sinir sistemi uyarısını ve böbreklerden renin salgısını inhibe ederek anjiyotensin II'nin oluşumunu ve aldosteron salınımını azaltırlar (Howland ve Mycek, 2009). Başlıca β -adrenerjik reseptör blokerleri şu şekilde sıralanabilir;

Kardiyoselektif olanlar: Atenolol, asebotalol, bateksolol, bisoprolol, esmolol, metaprolol, nebivolol.

Kardiyoselektif olmayanlar: Busindolol, karvedilol, nadolol, oksprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol.

İntrensek Semptomimetik Aktivitesi (ISA) olanlar: Asebotalol, busindolol, oksprenolol, penbutalol, pindolol.

α -bloker etkisi olanlar: Karvedilol, labetalol (Rx-Media Pharma®2014).

Yan Etkileri:

Bradikardi, yorgunluk, uykuya eğilim, uykusuzluk ve halüsinasyonlar gibi SSS'ne ait sık rastlanan istenmeyen etkilere sebep olabilirler. β -blokerler libidoyu azaltabilir ve impotansa neden olabilirler.

Lipid metabolizmasını etkileyerek HDL konsantrasyonunu düşürebilir ve plazma trigliseridini arttırabilirler (Howland ve Mycek, 2009; Rx-Media Pharma®2014).

Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar:

β -blokerler kilo alımına neden olmaları ve lipid metabolizmasına olan olumsuz etkileri nedeniyle çoklu metabolik risk faktörleri (Abdominal obezite, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı) olan hastalarda tercih edilmemelidirler (Kılıç ve Üstü, 2012). Bu grup hastalarda eğer β - bloker verilmek isteniyorsa, ISA'ye sahip β -bloker kullanmak daha iyi bir lipid profili sağlayabilir (Kurşaklıoğlu, 2007).

İlacın ani olarak bırakılması 'rebound' hipertansiyona neden olabilir. Bu nedenle hipertansif hastalarda β -bloker tedavisi, dozu azaltılarak yavaş yavaş kesilmelidir.

Astım, akut kalp yetmezliği veya periferik vasküler hastalığı olan hastalarda β -bloker kullanımında dikkatli olunmalıdır (Howland ve Mycek, 2009).

NSAII ile birlikte kullanımında ise β -blokerlerin antihipertansif etkinliğinde azalma olmaktadır (Kırılmaz, 2010).

1.1.7.5. Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB)

Hipertansiyon tedavisinde hem monoterapi hem de kombinasyon olarak etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış, uzun yıllar boyunca kullanılan ilaçlardandır. KKB'ler her yaş grubunda kullanılmakla birlikte özellikle izole sistolik HT'na sahip olan yaşlı hipertansiflerde ilk tercih edilecek ilaçlar arasında gösterilmektedir (Şendur ve Güven, 2011).

Kalsiyumun hücre içi konsantrasyonu, düz kas tonusunun korunmasında ve miyokardın kasılmasında önemli rol oynar. KKB'ler kalsiyumun hücre içine girişini, koroner arterler ile periferik damarların düz kaslarındaki ve kalpteki L-tipi kalsiyum kanallarına bağlanarak engellerler. Bunun sonucunda damar düz kasları gevşer ve arteriyoller genişler (Howland ve Mycek, 2009). Bu ilaçların çoğu oral alım sonrasında kısa yarılanma ömrüne sahiptirler (3-8 saat).

Dihidropiridin grubu KKB: Amlodipin, felodipin, isradipin, lasidipin, nifedipin, nikadipin, nimodipin, nisoldipin.

Dihidrodipin dışı KKB: Diltiazem, verapamil (Rx-Media Pharma®2014).

Yan Etkileri:

Baş ağrısı, baş dönmesi, hipotansiyon, yüzde kızarıklık, ayak bileğinde ödem, gastroözafajiyal reflü, idrar yapma sıklığında artış ve dış eti hipertrofidir. Verapamil kullanımını ile ilişkili olarak konstipasyon yan etkisi görülebilir.

Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar:

Verapamil, diltiazem ve nifedipin gibi KKB'ler kalp yetersizliği varlığında negatif inotropik etki ile klinik tabloyu daha da kötüleştirir.

Yaşa bağlı olarak hepatik kan akımında ve hepatik metabolizmadaki azalma nedeniyle verapamil, diltiazem ve nifedipin serum seviyeleri yükselebilir. Bu nedenle tedaviye düşük dozda başlamak uygun olur (Kırılmaz, 2010).

1.1.8. Hipertansiyon Tedavisinde Kullanılan Diüretik İlaçların Yan Etkileri

Diüretikler yaygın olarak kullanılırlar ve genellikle güvenli terapötik ajanlardır. Diüretikler tarafından indüklenen sıvı ve elektrolit metabolizmasındaki değişiklikler ilaç başlanmasından sonraki ilk 2 ya da 3 hafta içinde meydana gelir (Mayer, 1996). Diüretik kullanımına bağlı oluşan yan etkiler antihipertansif tedavide olduğu gibi kronik tedavide daha sık ortaya çıkar (Ernst ve Moser, 2009). Bu yan etkiler kullanılan diüretik dozu ve süresi ile ilişkilidir (Mayer, 1996).

Yüksek doz diüretik tedavisinin yan etkileri genellikle hipokalemi, hiperkolesterolemi, hiperinsülinemi ve glukoz toleransının kötüleşmesi genellikle uzun süreli yüksek doz diüretik tedavisi sonucu oluşur (Ernst ve Moser, 2009).

Bununla birlikte, daha düşük dozlarda kullanılan diüretikler genellikle KB'yi düşürmede yüksek dozlarda kullanılan diüretikler kadar güçlüdür ve metabolik değişikliklere daha az neden olurlar (Shah ve ark., 2004; Sica ve ark., 2011).

Genel Yan Etkileri

- Elektrolit bozuklukları: Hiponatremi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiperürisemi, hipokalsemi veya hiperkalsemi, metabolik alkaloz (Sharabi ve ark., 2002)
- Karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri: Hiperglisemi, insülin rezistansı, insülin sekresyonunun azalması
- Non-Ketotik hiperosmolar durum: Lipid bozuklukları, (LDL, total kolesterol, trigliserid, VLDL yükselmesi)
- Diğer: İmpotans

Spesifik Yan Etkileri

- Furosemide: Ototoksisite
- Spironolakton: Jinekomasti ve galaktore
- Asetazolamid: Metabolik asidoz
- Potasyum tutucu diüretik: Hiperkalemi
(Shah ve ark., 2004; Salvetti ve Ghiadoni, 2006; Sarafidis ve ark., 2010)

Diüretik düşük doz/yüksek doz ilişkisi:

Tiyazid diüretikler yaygın olarak düşük dozlarda kullanılırlar ve düşük doz diüretik kullanımı 12,5-25 mg/gün HCTZ kullanımı (ya da başka bir tiyazid diüretik eşdeğer dozu) şeklindedir (Ernst ve Moser, 2009).

Yüksek doz (50 mg/dl) HCTZ veya klortalidon ve düşük doz (12,5-25,0 mg/dl) HCTZ veya klortalidon ile yapılan 18 randomize, plasebo kontrollü çalışmanın meta analizine göre sadece düşük doz diüretik tedavi rejimlerinin koroner arter hastalıklarını (KAH) ve toplam mortalite insidansını azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte bu düşük doz diüretiklerde görülen hipokaleminin önemsiz olduğu anlamına gelmemektedir (Kotchen, 2012).

Yüksek dozlarda ortaya çıkan artmış elektrolit kayıpları diüretiklerin rutin kullanımını engelleyebilir (Ernst ve Moser, 2009).

1.1.8.1. Diüretik İlaçların Sıvı-Elektrolit Dengesi Üzerine Etkileri

1.1.8.1.1. Hipokalemi

Potasyum seviyesinin 3,5 mEq/L'nin altına düşmesi olarak bilinir. Tiyazidlerin ve kıvrım diüretiklerinin doza bağımlı olarak gelişen bir yan etkisidir (Black ve Elliott., 2007). Tiyazid kullanan hastaların % 5-30'unda, kıvrım diüretik kullananların ise % 5-20'inde görülür (Khan, 2003).

Hem tiyazid diüretikler hem de kıvrım diüretikleri, klorürle ilişkili Na emilimini bloke ederek, toplayıcı tübüllerde Na çıkışını arttırmırlar. Na emiliminin engellenmesi, K sekresyonu için gerekli olan elektrokimyasal gradiyenti ortadan kaldırarak K atılımını arttırmırlar (Macdonald ve Struthers., 2004).

Diüretik ilaçlar gereksiz yere yüksek dozda kullanılmıyorsa ve hipokalemiye yol açan başka bir neden yoksa, çoğunlukla asemptomatiktir ve iyi tolere edilir (Kayaalp, 2009). Tiyazid diüretik kullanımı ile ilk bir kaç gün içinde 0,6 mEq/L plazma K seviyesinde azalma, kıvrım diüretikleri (furosemid) ile ise 0,3 mEq/L azalma meydana gelir (Black ve Elliott, 2007).

ALLHAT çalışmasında hipokalemi, klortalidon ile tedavi edilen grupta, diğer gruplara oranla daha fazla görülmüştür (ALLHAT, 2002)

Diüretik kullanan hipertansif hastalarda gelişen hipokalemi, KV olaylarda artışla ilişkili bulunmuştur (Şendur ve Güven, 2011). MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) çalışmasında, K tutucu olmayan diüretik kullanan hastalarda serum K değerinin 1 mmol/L azalması ventriküler aritmilerde % 28 artışa neden olduğu saptanmıştır (Macdonald ve Struthers., 2004).

Digoksin kullanan hastalarda, hipokalemi hem renal klirensi azaltarak hem de digoksinin miyokardiyal bağlanmasını kolaylaştırarak digital toksisitesini kolaylaştırır. Hipokalemi durumu digoksin ve bazı aritmilerle tehlikeli ventriküler aritmileri tetiklemesi nedeniyle izlenmesi ve önlenmesi gereken bir durumdur (Miltiados ve ark., 2003; Kayaalp, 2009).

Ayrıca hipokalemi, insülin salgılanmasını ve insülin duyarlılığını azaltarak glukoz metabolizması bozabilir (Salveti ve Ghiadoni, 2006).

Hipokaleminin şiddetine bağlı olarak sersemlik, uyuşukluk, irritabilite, konfüzyon, duyu kaybı, baş dönmesi ve koma ile kas güçsüzlüğü, kardiyak aritmi, tetani, respiratuar arrest ve kalbin digitale karşı duyarlılığında artış gelişebilir (Gül, 2007).

Hastanın diyetinde fazla tuz alımı, böbrekte nefronun distal bölümüne ulaşan NaCl miktarı ile K salgılanması arasındaki yakın ilişkiden dolayı K kaybını daha da artırır. Bu nedenle diüretik tedavisi altındaki hastanın tuz alımı optimal düzeye düşürülmezse hipokalemi belirginleşebilir. Aşırı sodyum kısıtlanması da sakıncalı olabilir; çünkü bu durum da aldosteron salgılanmasını artırarak hipokalemiyi arttırabilir (Kayaalp, 2009).

1.1.8.1.2.Hiperkalemi

Serum K konsantrasyonunun 5,0 mEq/L'nin üzerinde olması durumudur. Hafif hiperkalemi (serum K 5,5-6 mmol/L), orta - ciddi hiperkalemi (serum K > 6-6,9 mmol/L) ve şiddetli hiperkalemi (serum K > 7 mmol/L) değerlerinde bulunmasıdır (Raebel, 2012). İlaça bağlı hiperkalemi günlük klinik pratikte artmış K düzeylerinin en önemli nedenidir (Miltiadous ve ark., 2003; Black ve Elliott, 2007).

Hipertansiyon tedavisinde K seviyesinin yükselmesi ADEİ, ARB ve K tutucu diüretikler gibi ilaçlar ile ortaya çıkabilir. Hiperkalemi, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda, potansiyel olarak tehlikelidir. Diyabet özellikle nefropati ile birlikte, hiperkalemi için risk faktörüdür. K tutucu diüretik veya NSAİI kullanan, K takviyesi alan hastalar özellikle risk altındadır (Ritter, 2011).

Hiperkalemi, hastanede yatan hastaların % 10'nunda meydana gelir. Bu hastaların % 10'nu yani hastanede yatan hastaların % 1'inde serum K miktarı 6 mmol/L'den büyük veya eşittir (Raebel, 2012).

1.1.8.1.3. Hiponatremi

Plazma Na konsantrasyonunun 135 mEq/L'nin altında olması durumudur. Hiponatremi nadiren ortaya çıkar ancak diüretikle tedavinin ciddi bir komplikasyonudur (Sica ve ark., 2011). Hem tiazid diüretikler hem de kıvrım diüretikleri hiponatremiye sebep olabilir (Greenberg, 2000; Sharabi ve ark., 2002). Fakat hiponatremi tiazid diüretik kullanımına bağlı olarak daha sık ortaya çıkmaktadır (Black ve Elliott, 2007; Miltiadous ve ark., 2007; Sica ve ark., 2011).

Diüretikler ile tedavi sonucu oluşan hiponatremi genellikle tedavi başlangıcından kısa bir süre sonra (≤ 2 hafta) ortaya çıkabilir. Hiponatremi gelişimi için risk faktörleri arasında ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük vücut ağırlığı bulunmaktadır (Ernst ve Moser, 2009).

Hiponatremiye bağlı olarak halsizlik, konfüzyon, baş dönmesi, düşme ve kaslarda çekilmeler olur (Sharabi ve ark., 2002). Özellikle yaşlı hastalarda su ve tuz tutulumu azalır ve bununla birlikte diüretiklere bağlı hiponatremi ve dehidratasyon daha belirgin oluşabilir (Sharabi ve ark., 2002; Clayton ve ark., 2005; Kayaalp, 2009).

Semptomatik hiponatremi yönetimi zor olabilir. Diüretik tedavinin kesilmesi ve gerektiğinde % 3 NaCl infüzyonu ile kontrol edilebilir. Hiponatremi hafif veya asemptomatik ise serum Na seviyeleri dikkatle takip edilmelidir (Sharabi ve ark., 2002; Ernst ve Moser, 2009).

1.1.8.1.4. Hipomagnezemi

Hem tiazid diüretikleri hem de kıvrım diüretikleri hipomagnezemiye neden olabilirler (Black ve Elliott, 2007).

Hipomagnezemi yaşlı hastalarda ve sürekli yüksek doz diüretik tedavisi alanlarda daha sık görülür ve sıklıkla hiponatremi ve hipokalemi ile birlikte bulunur (Black ve Elliott, 2007). Örneğin yaşlı hastalarda kalp yetmezliği için kullanılan kıvrım diüretikleri Mg eksikliğinin en sık nedenidir (Dursun ve ark., 2005).

Kardiyak aritmi veya iskemik kalp hastalığı durumunda Mg eksikliğinin tespiti klinik açıdan önemlidir (Miltiados ve ark., 2003; Black ve Elliott, 2007).

Digoksin Mg'nin renal tübüler emilimini direkt olarak sınırlar ve Mg atılımını artırır. Hipomagnezemi, Na-K ATP'az pompasının membran konsantrasyonunu azaltarak intrasellüler K düzeyini düşürür; böylece digital toksikasyonuna eğilimi artırır (Dursun ve ark., 2005).

1.1.8.1.5. Hiperkalsemi ve Hipokalsemi

Tiyazid diüretikler idrarla Ca atılımını azalttıklarından serum Ca seviyesini arttırabilir ve hiperkalsemi oluşturabilirler. Ancak sık karşılaşılan bir yan etki değildir. Kıvrım diüretikleri ise tiazid diüretiklerin aksine idrarla Ca atılımını artırır ve hiperkalsemi tedavisine endikedir (Gül, 2007).

Sonuç olarak diüretiklere bağlı gelişen elektrolit bozuklukları, bu ajanların HT tedavisinde kullanımını kısıtlamamakta ancak gelişen herhangi bir elektrolit bozukluğunda akla gelmesi ve hastanın takipte tutulması önemlidir (Dursun ve ark., 2005). Diüretik dozları yavaş yavaş arttırılarak titre edilmeli ve düzenli olarak renal fonksiyonlar ile elektrolit düzeyleri izlenmelidir (Kırılmaz, 2010).

1.1.8.1.6. Hiperürisemi

Diüretikler idrarla urat atılımını azalttıklarından serum ürik asit seviyesinde artışa yol açabilirler (Duarte ve Cooper-DeHoff, 2010). Ürik asit büyük oranda proksimal tübülde reabsorbe edilir (Gül, 2007).

Tiyazid diüretikler ile tedavi edilen hastalarda tedaviye başlandıktan sonra bir kaç gün içinde hiperürisemi gelişir ve tedavi boyunca bu etki devam eder. Tiyazid diüretiklerin kesilmesiyle serum ürik asit konsantrasyonları azalır (Palmer, 2011). İlaç kullanımına bağlı olarak ürik asit seviyelerinin artması doza bağlıdır (Black ve Elliott, 2007).

Asemptomatik hiperürisemi tedavisi gerekli değildir, çünkü bu artış genellikle hafiftir ve klinik önemi azdır.

Tiyazid diüretikler özellikle ürik asit ile yarışarak tübüler sekresyonu inhibe ederler. Bu nedenle bazen gut atağını tetikleyebilirler. Bu etkileri nedeniyle gut hastalığı olanlarda kontrendikedir (Black ve Elliott, 2007; Palmer, 2011).

1.1.8.2. Diüretik İlaçların Metabolik Etkileri

1.1.8.2.1. Hiperglisemi

Sülfonamid türevi olan diüretikler glukoz metabolizması ile etkileşebilirler. Serum K seviyesinin azalması ve buna bağlı olarak insülin sekresyonundaki azalma nedeniyle, glukoz intoleransı gelişebilmektedir (Black ve Elliott, 2007).

Kronik olarak tiyazid diüretik kullanımı, insülin direnci ve hiperglisemiye yol açabilir, zeminde mevcut olan DM şiddetlendirebilir veya yüksek dozda kullanıldıklarında oral hipoglisemik ajanların farmakolojik etkisini azaltabilirler (Black ve Elliott, 2007).

Tiyazid diüretik kullanan hastalarda glukoz intoleransı ve yeni başlayan diyabet görülme sıklığı alternatif ilaçlara göre daha fazladır. ALLHAT çalışmasının

sonuçlarına göre 4 yıllık periyod boyunca yeni teşhis edilen DM olgularının (klortalidon, amlodipin ve lizinopril gruplarında) klortalidon grubundaki fazlalık istatistiksel olarak anlamlıdır (ALLHAT, 2002). Tiyazid diüretiklere oranla kıvrım diüretiklerinde doza bağı olarak daha az ortaya çıkar (Black ve Elliott, 2007).

Hiperglisemi ve glukoz intoleransı genelde reversible olarak gerçekleşir (Sica ve ark., 2011). Bu durum ilacın kesilmesiyle birlikte ortadan kalkar. Diyabetin varlığı veya yokluğu diüretiklerin etkisini azaltmamaktadır (ALLHAT, 2002; Black ve Elliott, 2007).

1.1.8.2.2. Hiperlipidemi

Kısa süreli tiyazid diüretik kullanımı ile serum total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde orta dereceli bir artış ile HDL düzeylerinde küçük bir değişiklik söz konusudur. Lipid değerleri üzerindeki bu değişiklikler beyaz ırka oranla siyah ırklarda, kadınlara oranla erkeklerde ve diyabetik hastalarda daha çok rapor edilmiştir. Aynı şekilde lipid metabolizması üzerindeki bu değişiklikler kıvrım diüretiklerinde de gözlenmiştir (Black ve Elliott, 2007).

Yüksek dozlarda kullanılan tiyazid diüretikler yaklaşık olarak % 4 oranında total kolesterol düzeyini ve % 10 oranında serum LDL düzeyini arttırır (Palmer, 2011). Düşük doz diüretik kullanımlarında bu etkileri daha az sorun olmaktadır.

1.1.8.3. Diüretik İlaçların Diğer Yan Etkileri

İmpotans ve Jinekomasti: Çeşitli çalışmalarda tiyazid ve tiyazid benzeri diüretiklerin bu yan etkileri % 3 ile % 32 oranında değişen şekillerde rapor edilmiştir (Black ve Elliott, 2007). Uzun süreli tiyazid kullanımında özellikle genç erkek hastalarda reversibl impotans görülebilmektedir (Kırılmaz, 2010).

Spironolakton yapısal olarak seks steroidlerine benzediğinden diğer organlarda da reseptörlerle etkileşerek erkeklerde jinekomasti, kadınlarda adet düzensizliklerine neden olabilir. İmpotans ve libido azalması gibi seksüel yan etkiler spironolakton kullanımı ile daha sık oluşur (Black ve Elliott, 2007; Howland ve Mycek, 2009). Eplerenon spironolaktona göre daha seçicidir ve daha az yan etki potansiyeline sahiptir.

Ototoksisite: Kıvrım diüretiklerinin komplikasyonudur ve genellikle doza bağlı olarak gelişir (Kırılmaz, 2010). Renal yetmezlik halinde daha sık karşılaşılır ve geri dönüşümlüdür. Bu komplikasyonlar doz ayarlaması ve elektrolit kayıplarının yerine konması ile birlikte dikkatle izlenmesi ile azalabilir. Diğer yan etkiler idiosenkraziktir ve önlenemez (Greenberg, 2000).

1.1.8.4. İlaç-İlaç Etkileşimleri

Çizelge 8. Diüretik İlaçlar İle Kullanılan Diğer ilaçların Etkileşimi ve Sonuçları (Black ve Elliott, 2007; Kayaalp, 2009).

<i>İlaç</i>	<i>Diüretik İlaçlar</i>	<i>Etkileşim</i>
Glikokortikoidler ve mineralokortikoidler	Tiyazidler, kıvrım d.	Hipokalemi ↑
Aminoglikozid antibiyotik	Kıvrım d.	Ototoksisite ↑
Aminoglikozid/sefalosporin grup	Kıvrım d.	Nefrotoksisite ↑
Beta Bloker	Tiyazidler	Kan lipid, urat ve glikoz düzeyi ↑
Digitaller	Tiyazidler, kıvrım d	Hipokalemi (+), Digital toksisite ↑
NSAI İlaçlar	Tiyazidler ,kıvrım d., K tutucu d.	Diüretik etki ↓*
Lityum	Tiyazidler, kıvrım d.	Plazma Li düzeyi ↑
Oral antikoagülanlar	Tiyazidler	Antikoagülan etki ↓
K takviyesi	K tutucu d.	Hiperkalemi ↑
Süksinilkolin Klorür	Kıvrım d.	Kas felci ↑
d-Tübokürarin benzerleri	Tiyazidler, kıvrım d.	Kas felci ↑
D vitamini, Ca müstahzarları	Tiyazidler	Hiperkalsemi ↑
Tetrasiklin antibiyotik	Olasılıkla hepsi	Böbrek hastalığı (+), Azotemi ↑

* Siklooksijenaz inhibitörü aspirin ve diğer NSAİİ'ler böbrek kan akımını azalttıkları ve tiyazidler ve kıvrım diüretiklerinin prostaglandinler aracılığı ile meydana gelen natriürezis artırıcı etkilerini azalttıkları için diüretik etkiyi azaltabilirler. Fakat indometazin ve ketoralak dışındaki NSAİİ'lerin diüretik etkiyi antagonize edici etkinliği genellikle belirgin olmaz.

*İndometazin ve olasılıkla diğer NSAİİ'ler potasyum tutucu diüretiklerin hiperkalemi yapma riskini artırırlar. NSAİİ'lerin nefrotoksik etkinliği diüretik ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında artar

1.1.9. Sodyum/Potasyum Düzeyleri ve Vücuttaki Önemi

1.1.9.1. Potasyum Düzeyleri

Normal fizyolojik koşullarda, vücut sıvıları ve elektrolitleri denge halindedir. Bu dengede oluşabilecek küçük sapmalar bile sonu ölümle bitebilecek olan önemli bozukluklara yol açabilir.

Potasyum vücutta en çok bulunan hücre içi katyondur. Sıvı elektrolit dengesi, KB, kemik kaybının azalması ve böbrek taşı riskleri gibi çok önemli fonksiyonlarda rol oynar (Raebel, 2012). K iyonunun miyokard hücresi zarındaki gradyenti hem miyokard hücrelerinin hem de miyokard inerve eden sinirlerin duyarlılığını belirlemektedir. Bu yüzden serum K düzeyindeki hızlı ve önemli değişimler riskli durumlar yaratabilir (AHA, 2005; Kotchen, 2012).

1.1.9.1.1. Potasyum Eksikliğinin Yol Açtığı Klinik Sorunlar

Potasyum hücrenin repolarizasyonunda rol oynayan bir iyon olduğundan oluşan hipokalemi sonucunda periferde iskelet kası, kalp kası ve diğer kalp hücreleri ile düz kaslar gibi eksitabl hücrelerin çalışması bozulur. Çizgili kaslarda güçsüzlük, kramplar ve felç meydana gelir. Hipokalemiden en fazla etkilenen organ olan kalp hücrelerinde istirahat membran potansiyeli düşer, aksiyon potansiyeli ve refrakter periyodu uzatarak aritmiler meydana gelir.

Metabolik olarak karbonhidrat metabolizması bozulur, hiperlipidemi ve impotans meydana gelirken, böbrekleri etkileyerek protein sentezinin azalmasına neden olur (Goyal ve ark., 2012).

1.1.9.1.2. Potasyum Fazlalığının Yol Açtığı Klinik Sorunlar

Uyarılabilen hücrelerdeki membran potansiyelini hücre içi/hücre dışı K oranı belirlediği için K artışı çizgili ve düz kasları içeren dokularda belirgin olarak dikkati çeker (Ecder ve ark., 2007;

Erişim: [http://www.tihudum.org/tihud_content/uploads/assets/9.1.pdf] Erişim Tarihi: 8.Temmuz.2014).

Potasyum artışı ile birlikte KV ve gastrointestinal sistemlerdeki uyum bozulur. Kaslarda güçsüzlük, parestezi, gevşek paralizi, gastrointestinal hipermotilite ve EKG bozuklukları (T dalgasının yükselip sivrilmesi, ST segmentinin çökmesi, P dalgasının

kaybolması ve QRS kompleksinin genişlemesi gibi) durumlar ortaya çıkabilir. Serum K düzeyinin 6 mEq/L'yi geçtiği takdirde hemen kalp bloku ve tehlikeli aritmiler ortaya çıkabilir. T'ler düzleşir ve diyastolik kalp durması olabilir (AHA, 2005).

1.1.9.2. Sodyum Düzeyleri

Sodyum iyonu vücutta hücre dışı kompartmanda en fazla bulunan katyondur ve Na serum osmolalitesini belirleyen hücre içindeki major iyondur. Serum sodyumundaki akut artışlar serum osmolalitesinde de akut artışa neden olacaktır. Serum Na'daki ani düşüşler ise serum osmolalitesinde düşüşe neden olacaktır.

Sodyum konsantrasyonu ile intravasküler ve intersisyal alanlardaki osmolalite vasküler membranın iki tarafındaki dengeyi sağlar. Serum sodyumundaki akut değişimler sonucunda serbest su bu iki kompartmandaki dengeyi sağlayana kadar ya vasküler alana ya da intersisyal alana kayar (AHA, 2005).

1.1.9.2.1. Sodyum Eksikliğinin Yol Açtığı Klinik Sorunlar

Serum sodyumundaki akut düşme sonucunda serbest su vasküler alandan interstisyel alana geçer ve serebral ödem gelişir. Hiponatremi hızlı olarak düzeltilirse pontin miyelinoz ve serebral kanama ortaya çıkar. Bu nedenlerden dolayı hiponatremi veya hipernatremi olanlarda ve özellikle tedavisi yapılan hastalarda yakın nörolojik gözlem gerekmektedir.

Hiponatremi ani gelişmezse ve fazla değilse (< 120 mEq/L) genellikle sessiz seyrederek (AHA, 2005). Hastada bulantı, kusma, baş ağrısı, irritabilite, letarji, nöbetler, koma ve hatta ölüm olur (Sharabi ve ark., 2002; AHA, 2005).

1.1.9.2.1. Sodyum Fazlalığının Yol Açtığı Klinik Sorunlar

Hipernatremi ile birlikte klinik olarak nöropsikiyatrik bulgular ön plandadır. Huzursuzluk, irritabilite, letarji, kas çekilmeleri, konvülsiyonlar, koma ve ölüme dek giden tablo oluşabilir (Kugler ve Hustead, 2000).

Semptomların ciddiyetine neden olan Na konsantrasyonunda olan değişikliğin miktarına ve hızına bağlıdır. Akut gelişen ciddi >160 mEq/L hipernatremide beyin küçük damarlarında büzülme, yırtılma, kanama ve trombus gelişimi ile ölüm oranı % 45-70'e dek çıkarken, yedi günü geçen durumlarda beyin hücreleri bu duruma kısmen uyum sağlayabilir (Zümrütdal, 2013).

1.1.10. Hipertansiyonda Hasta Takibi

Hasta takibinde amaç geri dönüşümlü risk faktörlerini ve organ hasarının durumunu kontrol edebilmektir. Tedavi yaşam boyu sürebilir. Tedavinin yarıda bırakılması HT'nin tekrardan başlanılan noktaya gelmesine neden olur (Kaya ve ark., 2009).

WHO raporuna göre yeni bir tedavi başladıktan sonra ilk üç ay hastanın daha yakından takip edilmesi eğer herhangi bir sorun yoksa altı ayda bir kontrollere çağrılması uygun olur. Optimum takip sıklığı hakkında kesin bir veri yoktur (Dağlı ve Arıoğul, 2004)

Kan basıncı kontrolü, ilaç dozu düzenlemesi ve yan etkileri saptayıp tedaviyi ona göre yönlendirebilmek için hastanın takip edilmesi gerekir. İlaç titrasyonu yapılan dönemde seçilen tedavi rejimini düzenlemek (ilaç dozunu yükseltmek, düşürmek, ilaç eklemek, çıkarmak, değiştirmek gibi) için hastalar sık (2-4 haftada bir) kontrol edilmelidir (Mancia ve ark., 2007).

İlaç tedavisine başladıktan sonra KB hedefine ulaşıncaya kadar hastalar yaklaşık ayda bir kez kontrol edilmelidir. Evre II ve üstü hipertansif hastalar ve kombinasyon tedavisi alan hastalar daha sık kontrol edilmelidir. KB hedefine ulaşıncaya, hasta 3-6 ay aralıklarla izlenmeli, serum K ve kreatinini yılda en az bir iki kez test edilmelidir (Kaya ve ark., 2009). Amaçlanan KB düzeylerine ulaşırsa kontrol sayısı azaltılabilir. Ancak hasta doktor ilişkisinin devam edebilmesi açısından hasta kontrol aralıkları çok uzun olmamalıdır.

Glisemik kontrol açısından / diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı KVH için majör risk faktörüdür. HT tip II diyabette siktir ve diyabetik hipertansif hastalarda total KV risk artmıştır. HT ve diyabette erken glisemik kontrol çok önemlidir (Kaya ve ark., 2009). Diüretik başlanan hastalar ve diyabetikler tedavi başlangıcından 1-2 hafta sonra kontrol edilmelidir. Her doz arttırımında ve yıllık olarak elektrolit kontrolü yapılmalıdır.

ADEİ, ARB başlanan hastalarda 1-2 hafta sonra serum K seviyesi, böbrek fonksiyon test sonuçları kontrol edilmelidir; her doz arttırımında ve yıllık olarak böbrek fonksiyon testleri ve serum K seviyeleri kontrol edilmelidir. β -bloker başlanan hastalarda kontrolleri sırasında letarji, uykusuzluk sorgulanmalıdır (Dağlı ve Arıoğul, 2004)

Elektrolit analizleri basit, ucuz ve kolay erişilebilir tetkiklerdir. Acil durumda gelen, açıklanamayan bilinç bulanıklığı ve kas iskelet sistemi bulguları olan her hastada daha pahalı tetkiklere geçmeden önce, ilk planda mutlaka bakılmalı, eksiklik ya da fazlalıkları doğru yönetimle etkin bir şekilde tedavi edilmelidir (Zümrütdal, 2013).

1.2. Klinik Eczacılık, Farmakoretapi ve Farmasötik Bakım

1.2.1. Klinik Eczacılık Günümüzdeki Yeri ve Önemi

Klinik eczacılık uygulamaları dünyada ilk kez 1940'lı yıllarda ABD'de başlamış ve multidisipliner bir kavram olan hasta bakımında eczacılar da kendilerine düşen görevi üstlenmişlerdir. ABD, Avusturalya, Japonya ve Kanada'nın yanı sıra tüm Avrupa Birliği ülkeleri ve bazı Orta Doğu ülkeleri de klinik eczacılık uygulamalarına geçmiştir (Demirkan, 2003).

Klinik eczacılığın dünyada yavaş yavaş yerleşmesiyle klinik farmakokinetik, terapötik gözlemler, ilaç bilgisi, hasta eğitimi gibi değişik farmasötik birimler gündeme gelmiştir. Robert J Cipolle 'İlaçların dozu yoktur, hastaların dozu vardır' sözü klinik takibin ve klinik eczacılığın gerekliliğini anlatmaktadır. Klinik eczacılık yıllardır eksikliği hissedilen hizmetleri yerine getirebilmek, özellikle ilaçla ve tedaviyle ilgili uygulamaların başarısını arttırmak, hastalıkları ve dolayısıyla ölümleri önleyebilmek veya minimuma indirebilmek amacıyla ortaya çıkmıştır (Erişim: [http://www.ekutuphane.teb.org.tr/pdf/eczaci-dasiyayinlari/miep_subt94/3.pdf]

Erişim Tarihi:25.12.2013).

Hastaya uygulanan tedavinin başarısında teşhis ile birlikte, doğru tedavi ve uyum ilkeleri önemlidir. Doğru tedavi için; hastaya, doğru ilacın, etkin dozda, yeterli sürede, doğru talimatlarla, uygun ambalaj ve saklama koşullarıyla sağlanması gerekir. Teşhis ve tedaviye karar verilmesi aşamasında doktorun rolü önemli olmakla birlikte, bilgilendirme ve takip aşamasında eczacının da belirleyici rolü bulunmaktadır (Akıcı, 2013).

Eczacıların özellikle kronik hastalığı bulunan hastaların (DM, HT vb.) uzun süreli ilaç tedavisinde, hasta ve ilaç takibi yapmaları gerekir. Doktor reçeteyi yazdıktan bir sonraki kontrole kadar hasta eczacısıyla daha sık görüşme imkanı bulur. Bu aşamada, ortaya çıkan etki, yan etki ve hastanın reçetesiz kullandığı ilaçlar konusunda eczacı

sorumluluğu artmaktadır. Hastaya kullanmakta olduğu ilaçlarla ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda uyarıları yapmak eczacının sorumluluğu altındadır (Akıcı, 2013).

Hastanın ilaçlarını kullanmadan önce iletişimde olduğu son sağlık uzmanının eczacı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, uyuncu açısından eczacı-hasta ilişkisi çok önemlidir. Hastanın hastalığının durumunu anlaması, ilaçlarının ne için verildiğini, ne şekilde kullanacağını eczacının önce kendisinin anlaması, sonra da hastasına bu bilgileri uygun bir dille aktarması tedaviye uyuncu artıran en önemli faktördür. Dolayısıyla eczacı hastasına yeterli zaman ayırıp bu süreci başarılı şekilde yönetmelidir (Akıcı, 2013).

1.2.2. Klinik Eczacılık ve Farmakoterapi

Klinik eczacılık, eczacının tüm eczacılık bilgilerini 'farmakolojik, toksikolojik, terapötik, klinik biyokimyasal ve farmasötik' prensipler doğrultusunda hasta yararına kullanılması anlamına gelen bir halk sağlığı bilimidir. Klinik eczacılık kavramı, içerdiği klinik kelimesinden dolayı çoğu zaman hastane eczacılığı olarak algılanmaktadır. Fakat klinik kelimesi hasta odaklı eczacılık hizmeti anlamına gelmektedir. Günümüzde klinik eczacılık hizmetleri sadece hastanelerde değil, eczanelerde ve eczacıların görev yaptığı diğer alanlarda da verilmektedir.

Klinik eczacılık tanımı;

- American Collage of Clinical Pharmacy (ACCP)'e göre: Klinik eczacılık hastaların ilaç tedavisinin en uygun şekilde düzenlenmesi ile sağlığın korunması ve hastalıkların önlenmesini sağlamak amacıyla eczacı tarafından sunulan, hasta bakımını kapsayan bir sağlık bilimi olarak tanımlanmaktadır (Pharmacotherapy, 2008).
- European Society of Clinical Pharmacy (ESCP)'e göre: Klinik eczacılık tıbbi ürünlerin ve cihazların akılcı ve uygun kullanımını geliştirmek ve yaymak için gerekli olan hizmetleri kapsayan bir sağlık uzmanlığı olarak tanımlanmaktadır. Bu terim eczacılık uygulamalarında ve eczacılık literatüründe sıkça kullanılan bir terimdir.

(Erişim: [http://www.escpweb.org/cms/Clinical_pharmacy]).

Klinik eczacı ise, eczacılık fakültesi mezunu olan ve ileri derecede farmasötik ve biyomedikal eğitimi görmüş, uzun süre klinik staj yapmış ve klinik eczacılığın öngördüğü görev ve sorumlulukları yüklenmiş olan kişidir (İzzettin ve Sancar, 2012).

Klinik Eczacının Başlıca Görevleri:

Genel görevleri arasında: Hastanın kullandığı ilaçlar hakkında bilgi vermek, ilaçla tedavide danışmanlık yapmak, terapötik ilaç izlemini sağlamak, ilaç kullanımı hakkında rapor yazmak, kronik ilaç uygulamasında ve hastanın ilaç konusunda aydınlatılması, eğitimi gibi durumlara yardımcı olmaktır.

Spesifik görevleri arasında: İlacın istenmeyen etkisinin belirlenmesi ve önlenmesi, ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi ve önlenmesi, antibiyotik tedavisinin kontrolü, ilk yardım, damara yolu ile beslenme, antikoagülan tedavinin izlenmesi ve ayakta tedavi gören hastaların kontrolü sağlamaktır (İzzettin ve Sancar, 2012).

Hastalara gerekli tedaviyi sağlayabilmek ve bu tedavinin başarısı için doktor, klinik eczacı, hemşire, diyetisyen ve diğer sağlık personeli multidisipliner bir takım olarak iş birliği içinde çalışmalıdır. Özellikle farmakoloji, farmakokinetik, farmakodinami ve farmakoeкономи eğitimi almış klinik eczacıların bu takımda yer alması gerekmektedir.

1.2.3.Farmasötik Bakımda Klinik Eczacının Rolü ve Farmakoeconomy

Farmasötik bakım; hastanın yaşam kalitesini yükseltmek için belirlenmiş olan terapötik sonuçlara ulaşılabilmesi için eczacının doğrudan sorumluluk alması ve ilaçla bakım sağlamasıdır.

Belirlenmiş olan bu terapötik sonuçlar;

- Hastalığın iyileşmesi,
- Hastanın semptomlarının elimine edilmesi veya azaltılması,
- Hastalığın ilerlemesinin durdurulması veya yavaşlatılması,
- Hastalık veya semptomların önlenmesidir.

Farmasötik bakım kurallarına göre klinik eczacı, doktor, hasta, hasta yakını ve konuyla ilgili diğer sağlık personeliyle birlikte çalışmak ve ortak bir terapötik plan oluşturmak zorundadır. Bu tanıma göre farmasötik bakımın 3 temel fonksiyonu vardır.

- İlaça bağlı olası ve mevcut yan etkilerin belirlenmesi,
- İlaça bağlı mevcut problemlerin çözümlenmesi,
- İlaça bağlı olası yan etkilerin önlenmesidir (İzzettin ve Sancar, 2012).

Farmakoekonomi; maliyet-etkililik, maliyet-minimizasyon, maliyet-fayda, maliyet-yararlanım analizlerine başvurarak, aynı terapötik sınıftan değişik farmasötik ürünleri kıyaslayan veya bir tedavi yöntemini, cerrahi girişimi alternatifleri ile karşılaştıran, hatta bazen bazı eczacılık hizmetlerinin kurulmasının yararlarını ortaya koymak veya bu servisleri birbirleriyle kıyaslamak için kullanılan, sağlık ekonomisinin alt dalı olarak ortaya çıkmış bir disiplindir (Acar ve Yeğenoğlu, 2006).

Farmakoekonomi özellikle ilaç tedavisinin etkinliği, maliyeti ve sonuçları üzerinde yoğun bir biçimde odaklanan genç bir bilim olup, sağlık ekonomisinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Farmakoekonomi ilaç tedavisinin maliyet ve yararları üzerinde odaklanmakta, farmakoekonomik değerlendirmelerde kaynak oluşturulması ve kullanım için temel oluşturmaktadır (Yalçın, 2005).

Kardiyovasküler hastalık gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde her geçen gün daha da önemli hale gelmektedir. Gerek halk sağlığı üzerine etkisi, gerekse ülkelerin sağlık sistemlerinin bütçeleri üzerine etkisi, bu disiplinin artan önemini daha da belirginleştirmektedir (Koçkaya, 2012). Hipertansiyon hayat boyu sürebilecek bir hastalık olduğundan tedavi maliyeti ilaç seçiminde dikkate alınmalıdır.

Antihipertansif tedavinin maliyet-etkinliği:

Birçok çalışma, HT tedavisinin, yüksek ya da çok yüksek riskli hastalarda maliyet açısından etkin bir tedavi olduğunu göstermiştir. Yani, KVH ve ölüm insidansında sağlanan azalmalar, tedavi yaşam boyu sürdürülse bile, tedavinin maliyetini karşılamaktadır. Gerçekten de tedaviden sağlanan yarar, tedavi yılı başına gerçekleşen olay sayısı ve diğer maliyetlerle karşılaştırıldığında, her zaman daha fazladır.

Bazı çalışmalarda tedavi grupları ile plasebo grubu arasında olay insidansında görülen farkların çalışmanın ilk birkaç yıl içerisinde kademeli bir artış göstermesi, KB'de sağlanan düşüşlerin uzun dönemdeki koruyucu etkisinin daha fazla olabileceğini düşündürmektedir.

Beş yıllık bir tedavi dönemi için bir hesaplama yapıldığında, düşük riskli genç hipertansif hastalarda küçük gibi görünen yarar aslında, yüksek riskli yaşlı hipertansiflerle karşılaştırıldığında, bu kişilerin yaşam sürelerini önemli ölçüde uzatacak olması bakımından son derece önemlidir. Genç hastalarda tedavinin amacı, birkaç yıl içerisinde gelişmesi olası görünmeyen morbid ya da ölümcül bir olayı önlemekten çok, uzun dönemde düşük riskli bir hastayı yüksek riskli gruba sokacak organ hasarının ortaya çıkmasını ve/veya ilerlemesini engellemektir.

Hipertansiyonda ilaç tedavisi maliyetinin, yaşam tarzı değişikliklerinin ücretsiz olmasıyla ters orantılı olduğu ileri sürülmektedir. Ancak bu değişikliklerin gerçek anlamda uygulanması ve etkinliği ve dolayısıyla maliyeti hiç de azımsanmayacak bir takım, davranışsal destek, danışmanlık ve geri bildirim hizmetlerini gerektirdiği unutulmamalıdır.

(Erişim:[http://www.tkd.org.tr/~media/files/tkd/kilavuzlar/esckilavuzlari/tkda_35_7_0_1_75.pdf]. Erişim Tarihi: 28.Ocak.2013).

1.2.4. Hipertansiyonlu Hastaların Farmasötik Bakımında Klinik Eczacılık

Gelişmiş ülkelerde sağlık sisteminde eczacılar ulaşılması kolay birinci basamak sağlık çalışanı olarak görev almakta ve sağlık sisteminde eczacılara özellikle kronik hastalıkların tedavisinde ve izleminde daha çok sorumluluk verilmektedir.

Eczacılar KV hastalığı olan ve KVH riski taşıyan hastalara, bu hastalıklardan korunmaları için önerilerde bulunmakla birlikte, KV risklere neden olabilecek hiperlipidemi, HT ve sigarayı bırakma gibi konularda gerekli girişimlerde de bulunmaktadır (Blenkinsopp ve ark., 2003; Çobanoğlu ve ark., 2012).

Eczacıların bu bağlamda, HT tanısı konmuş hastalarda, HT hakkında genel bilgi, yaşam tarzı değişiklikleri, ilaçların kullanımı ve tedaviye uyunç, ilaç etkileşimleri ve evde KB ölçümü gibi çeşitli konularda hasta eğitimi vermeleri öngörülmektedir. Hipertansiyon tanısı konmamış bireylerde ise, risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve riskli hastalara yaşam biçimi değişikliği önerileri ile HT önlenmesinde de eczacılara önemli görevler düşmektedir (Çobanoğlu ve ark., 2012).

Hipertansiyon tedavisinde ilaçların etki mekanizmalarının bilinmesi, etkililik ve toksisitelerinin doğru olarak öngörülebilmesi önemlidir. Sonuç olarak, bu ilaçların

monoterapi ya da kombinasyon şeklinde akılcı kullanımı ile hastaların çoğunluğunda ciddi bir toksik etki oluşturmadan KB istenilen düzeylere düşürülebilir (Ölmez, 2009).

Hipertansiyonlu hastada tedavide amaca ulaşabilmek için; eğitim, iletişim ve iş birliği oluşturmak oldukça önemlidir. Klinik eczacılık uygulamalarında hizmet, hem yatan hastalara, hem de ayakta tedavi gören hastalara yöneliktir. Tüm sağlık personeli içinde ilaç konusunda en uzun ve detaylı eğitimi eczacılar aldığı için, ilaçlarla ilgili sorunları çözmek, akılcı ilaç kullanımını sağlamak, hastanın yaşam kalitesini ve tedavi sonuçlarını iyileştirmek amacı ile eczacıların ve özellikle klinik eczacıların bu bilgi ve deneyiminden faydalanılmalıdır (Demirkan, 2003).

1.2.5. Hasta Profili Oluşturma ve Uygulama

Klinik eczacılık uygulamaları ilaçlarla ilgili problemleri çözmek ve problemlerin ortaya çıkmasını önlemeye yöneliktir. İlaçlar, çeşitli faktörler tarafından etkilenebilir ve bu etkileşmeye bağlı olarak ilacın etkisi, kan düzeyi, vücuttan atılımı gibi özellikleri artabilir veya azalabilir. Etkileşme sonucu tedaviden yeterli sonuç alınamayabilir veya ilaç toksisitesi ortaya çıkabilir. İlaçların birbirleri ile olduğu kadar besinlerle ve hastalıklarla olan etkileşmeleri de göz önünde bulundurulmalıdır (Demirkan, 2003).

1.2.5.1. İlaç- İlaç, İlaç-Besin, İlaç-Hastalık Etkileşmeleri

İlaç-ilaç etkileşmeleri: İlaçlar arası etkileşmeler başlıca farmakokinetik (absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon üzerine etki) ve farmakodinamik (sinerjistik ve antagonistik) etkileşmeler olarak ikiye ayrılır. Hastanın kullandığı ilaçlar arası olası etkileşmeyi değerlendirebilmek için hastanın reçeteli ve reçetesiz kullandığı ilaçların öyküsü tam olarak alınmalıdır.

Kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan ilaçların büyük bir kısmının tedavi indeksi dar olduğu için diğer ilaçlara oranla etkileşim olasılığı daha fazladır ve klinik açıdan önemlidir. Birçok KV ilaç sitokrom P-450 enzimleri ile metabolize edildiği için kendi aralarında da önemli farmakokinetik etkileşimler gösterirler. Bu etkileşimler toksisite artışı veya yan etkilerin şiddetlenmesine neden olabileceği gibi tedavide başarısızlığa da neden olabilir. İlaç etkileşimleri her zaman klinik olarak önemli olmasa bile kombine ilaç kullanımı sırasında dikkat edilmelidir (Banoğlu, 2007).

İlaç-besin etkileşmeleri: Besinlerle ilaçlar arasında da farmakokinetik etkileşmeler söz konusudur. Besinlerle etkileşmeyi önlemek veya minimuma indirebilmek için bazı ilaçlar hastaya aç karnına verilmelidir.

İlaç-hastalık etkileşmeleri: Özellikle karaciğer, böbrek ve tiroid bezi fonksiyonu bozuklukları, kanser gibi hastalıkların, tedavide bazı ilaçlardan beklenen cevabı pozitif veya negatif yönde etkileyebilecekleri göz önünde tutulmalıdır (Demirkan, 2003).

1.2.5.2. İlaç Etkileşimlerinin Önlenmesi

İlaçlar arasında etkileşme saptandığı takdirde, etkileşmenin önemi, ne kadar sürede ortaya çıkabileceği, hastayı ne şekilde etkileyeceği ve alternatif olarak ne yapılabileceği araştırılmalıdır.

Eğer hasta etkileşen iki ilacı uzun süre beraber kullanıyorsa ve ilaç dozları etkileşme göz önünde tutularak uygun şekilde ayarlanmışsa herhangi bir müdahaleye gerek yoktur (Demirkan, 2003).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Merkezi

Çalışma Ankara ili, Çankaya ilçesinde bulunan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde veri toplanması ve sonuçların değerlendirilmesi şeklinde klinikte bulunan uzman doktorlar ile birlikte yürütülmüştür.

08-320-13 karar nolu çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından (EK 1) sayılı karar ile onaylanmıştır.

2.2. Hastalar

Kardiyoloji Kliniğince diüretik içeren antihipertansif ilaç başlanarak takibe alınan ve doktor tarafından rutin kontrole çağrılan hastalardaki değişen elektrolit, özellikle potasyum/sodyum düzeyleri ile antihipertansif diüretik dozları arasındaki ilişkinin izlenmesi amacıyla hastalar bu çalışmaya davet edilmişlerdir. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayan 51 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

2.3. Gereçler

- Hasta Takip Formu (EK 2)
- Her hasta takibi için rutin olarak gerçekleştirilen böbrek fonksiyon testleri*

* Tez çalışmaları kapsamında ilave herhangi bir biyokimyasal ya da analitik test uygulanmamıştır. Gerekli veriler, kliniğin önceden öngörüp uyguladığı testlerden elde olunan veriler olup, hasta için bu anlamda herhangi bir girişimde bulunulmamıştır. Bu durum hasta ya da kurumu için herhangi bir maddi külfet yaratmamıştır.

2.4. Çalışmanın Yöntemi

Bu kapsamda hipertansiyon hastası olup, Kardiyoloji Kliniğince diüretik içeren antihipertansif ilaç başlanarak takibe alınan ve doktor tarafından rutin kontrole çağrılan hastalardaki değişen elektrolit, özellikle potasyum/sodyum düzeyleri ile antihipertansif diüretik dozları arasındaki ilişkinin izlenmesi ve değerlendirilmesi yapılmıştır.

Çalışma sırasında hastalara herhangi bir ilave test ve girişimsel uygulama yapılmamıştır. Gerekli veriler kliniğin önceden öngörüp, uyguladığı rutin test verileri olmuştur. Rutin testlerde elektrolit, özellikle ölçülen sodyum/potasyum seviyeleri değerlendirilmiştir.

2.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 11,5 programıyla yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min-maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Paired t-testi ile değerlendirilmiştir.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Çalışmada Yer Alan Hastaların Genel Özellikleri

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Disiplinlerarası Klinik Eczacılık Anabilim Dalı ve Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ortaklığında Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı kliniğinde yürütülen bu çalışmaya; 27 kadın ve 24 erkek olmak üzere toplamda 51 HT hastası alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalar 29-77 yaş aralığındaydı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması % 53,67±11,2'ydi. Çalışmaya alınan hastaların;

- % 58,8'i sigara kullanmaz iken, % 23,5'i sigara kullanmaktaydı. Bunun dışında % 17,6'sı önceden sigara içmiş olup halen sigara içmeyen (ex-smoker) kişilerden oluşmaktaydı.
- Hipertansiyona eşlik eden hastalığı olan hastaların % 25,5'inde Diabetes Mellitus (DM), % 37,3'ünde hiperlipidemi, % 17,6'ında koroner arter hastalığı (KAH) vardı.
- Hipertansiyon süreleri bir yıldan az olarak kabul ettiğimiz hastalar % 70,6 iken bir yıl ve bir yıldan fazla olan hastalarda bu oran % 29,4'di.

Çalışma sonucunda elde edilen hastalara ait bu bulgular çizelge 3.1.'de yer almaktadır.

Çizelge 3.1. Çalışmaya Alınan Hastalara Ait Demografik Özellikler

	*n=51	(%)
Cinsiyet		
Kadın	27	52,9
Erkek	24	47,1
Yaş		
Min.	29,0	-
Maks.	77,0	-
Sigara Kullanımı		
Var	12	23,5
Yok	30	58,8
Sigarayı bırakmış	9	17,6
Hipertansiyon Süresi		
Yeni (< 1 yıl)	36	70,6
Eski (≥ 1 yıl)	15	29,4
Eşlik eden hastalıklar		
Hiperlipidemi	19	37,3
Diabetes Mellitus	13	25,5
Koroner Arter Hastalığı	9	17,6

(*n: hasta sayısı, Toplam:51)

3.2. Çalışmada Yer Alan Hastaların İlaç Tedavileri İle İlgili Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 32'si ADEİ/Diüretik kombinasyon tedavisi almakta iken, 16'sı ARB/Diüretik kombinasyon tedavisi almıştır. Geriye kalan hastalarımızdan 3 kişi ise üçlü kombinasyon tedavisi almıştır. Çalışmaya alınan hastaların tedavi süresince kullandığı antihipertansif ilaç dağılımı aşağıdaki çizelge 3.2.'de yer almaktadır.

Çizelge 3.2. Hastaların Tedavi Süresince Kullandığı Antihipertansif İlaç Grupları

<i>Verilen Tedavi</i>	<i>n (%)</i>
ADEİ + Diüretik	32 (52,8)
ARB + Diüretik	16 (31,4)
Kombine + Kalsiyum kanal blokeri	2 (4)
Kombine + Beta Bloker	1 (2)

ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri

Hipertansiyonun birinci basamak tedavisinde genellikle tercih edilen diüretikler, tiazid ve tiazid benzeri diüretiklerdir. Bu grup ilaçlar, Türkiye'de monoterapi şeklinde (indapamid hariç) piyasa müstahzarı olarak bulunmamaktadır. Tedavide KB'yi daha etkin düşürebilmek ve tedavinin olası yan etkilerinden korunabilmek için kombinasyon tedavi şekli tercih edilmiştir. Buna göre çalışmaya katılan hastalarda sabit doz kombinasyon tedavisinde hidroklorotiyazid (HCTZ) ve indapamid kullanılmıştır (çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Çalışmaya alınan hastaların sabit doz kombinasyonundaki diüretik dağılımı

<i>Antihipertansif tedavideki diüretik grubu</i>	<i>Dozu (mg)</i>	<i>n=51</i>	<i>(%)</i>
Hidroklorotiyazid	12,5	21	41,2
	25	9	17,6
İndapamid	1,25	16	31,4
	2,5	5	9,8

- Çalışmaya alınan HT hastalarının % 41,2'si dozdan bağımsız olarak indapamid kullanmış iken, % 58,8'i yine aynı şekilde dozdan bağımsız olarak HCTZ kullanmıştır.

- Çalışmaya alınan HT hastalarında düşük doz diüretik içeren sabit doz kombinasyonları kullanılmıştır. 12,5 mg HCTZ kullanan hastalar % 41,2, 25 mg HCTZ kullanan hastalar % 17,6'dı. 1,25 mg indapamid kullanan hastalar % 31,4 iken, 2,5 mg indapamid kullanan hastalar % 9,8'di.

Genel popülasyonda yer alan hastaların kullandıkları kombine preparatların (sabit doz kombinasyonların), elektrolit ve böbrek fonksiyon değerleri üzerindeki (izlem öncesi ve izlem sonrası) etkisi aşağıdaki çizelge 3.4.'de yer almaktadır.

Çizelge 3.4. Çalışmaya alınan hastaların başlangıç ve tedavi sonrası (kontrol) elektrolit ve böbrek fonksiyon değerleri görülmektedir.

<i>Elektrolit ve Böbrek Fonksiyon Değerleri</i>	<i>Başlangıç (ort ± std sapma)</i>	<i>Kontrol (ort ± std sapma)</i>
Kreatinin	0,8 ± 0,18	0,8 ± 0,21
BUN	11,96 ± 3,14	12,9 ± 3,64
Potasyum (K)	4,25 ± 0,4	4,15 ± 0,38
Sodyum (Na)	138,5 ± 1,94	138,2 ± 2,05

Çalışmaya alınan hastaların tedavi boyunca (ortalama 1 aylık süre içerisinde) kullandıkları diüretiklerin (başlangıç ve tedavi sonrası) dozdan bağımsız olarak elektrolit ve böbrek fonksiyon değerleri üzerine etkisi aşağıdaki çizelge 3.5.'de gösterilmektedir.

Çizelge 3.5. Sabit doz kombinasyonlarındaki diüretiklerin dozdan bağımsız olarak elektrolit ve böbrek fonksiyon değerleri üzerine etkisi

		<i>Başlangıç (Bazal) (ort ± std sapma)</i>	<i>Kontrol (ort ± std sapma)</i>
Hidroklorotiyazid	Kreatinin	0,79 ± 0,20	0,81 ± 0,24
	BUN	11,86 ± 3,35	13,1 ± 3,43
	Potasyum (K)	4,3 ± 0,40	4,2 ± 0,34
	Sodyum (Na)	138,45 ± 2,1	138,13 ± 1,79
İndapamid	Kreatinin	0,77 ± 0,16	0,78 ± 0,15
	BUN	12,1 ± 2,91	12,66 ± 3,99
	Potasyum (K)	4,2 ± 0,40	4,1 ± 0,44
	Sodyum (Na)	138,62 ± 1,77	138,38 ± 2,39

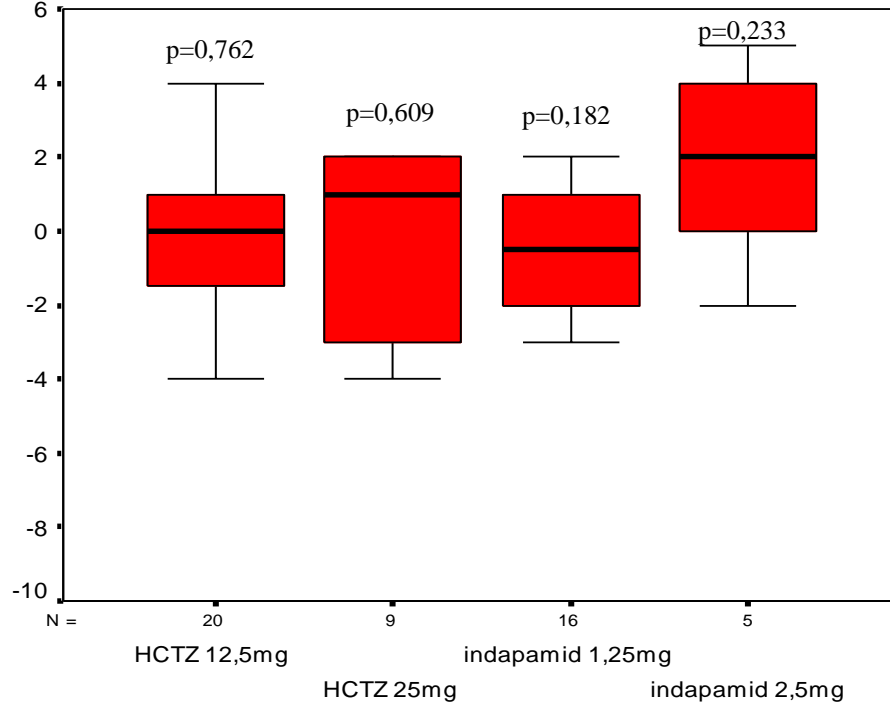
Çalışmaya alınan hastaların başlangıç değerleri ve kontrol sonucundaki değerleri genel ve gruplara ayrıldığında dozdan bağımsız olarak bakıldığında kullanılan diüretik tipine göre Δ değişimleri aşağıdaki çizelge 3.6.'da gösterilmektedir.

Çizelge 3.6. Dozdan bağımsız diüretik tipi ve Δ değişimleri

<i>Δ değişimleri (Başlangıç -Kontrol)</i>			
Hidroklorotiyazid	Elektrolit ve Böbrek Fonksiyon Değerleri	Ort \pm std sapma	p değeri
		Kreatinin	-0,02 \pm 0,11
	Sodyum (Na)	0,24 \pm 2,24	0,567
	Potasyum (K)	0,11 \pm 0,38	0,107
	BUN	-1,06 \pm 3,15	0,078
İndapamid	Kreatinin	-0,01 \pm 0,11	0,592
	Sodyum (Na)	0,24 \pm 2,77	0,698
	Potasyum (K)	0,07 \pm 0,43	0,424
	BUN	-0,57 \pm 3,63	0,479

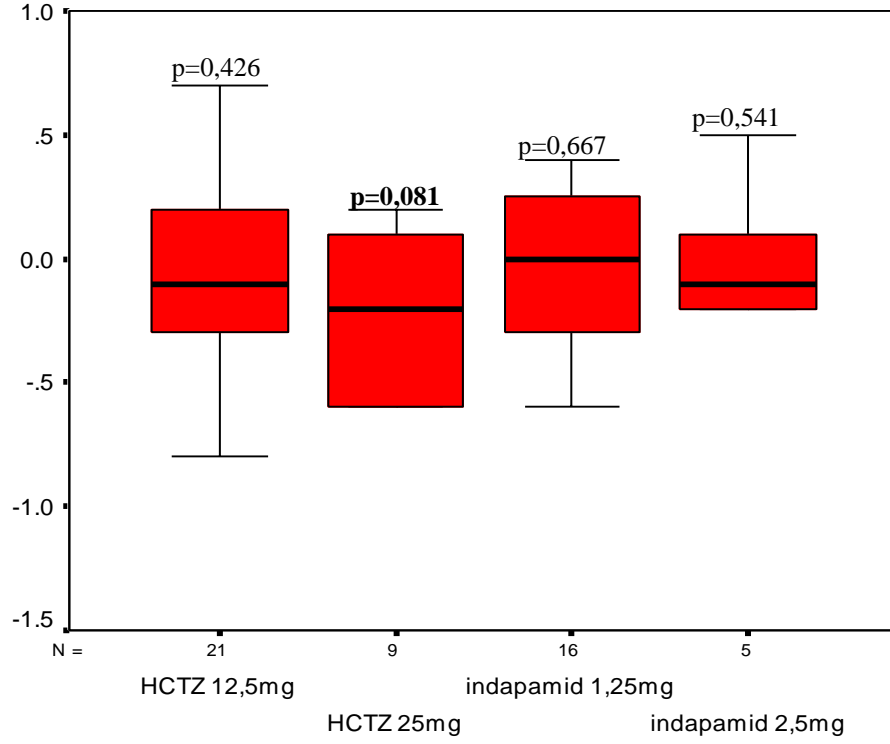
Çizelge 3.6.'da gösterilen değerlere göre; kullanılan dozdan bağımsız diüretik tipine bağlı olarak ortaya çıkan p değerleri anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Şekil 1.1.'de gösterilen Δ değişimlerinde diüretiklerin dozlara bağlı etkisi incelendiğinde dozlar arasında kıyaslama yapıldığında sodyum (Na) değerleri düşme eğilimi göstermemiştir. Ancak hesaplanan p değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).



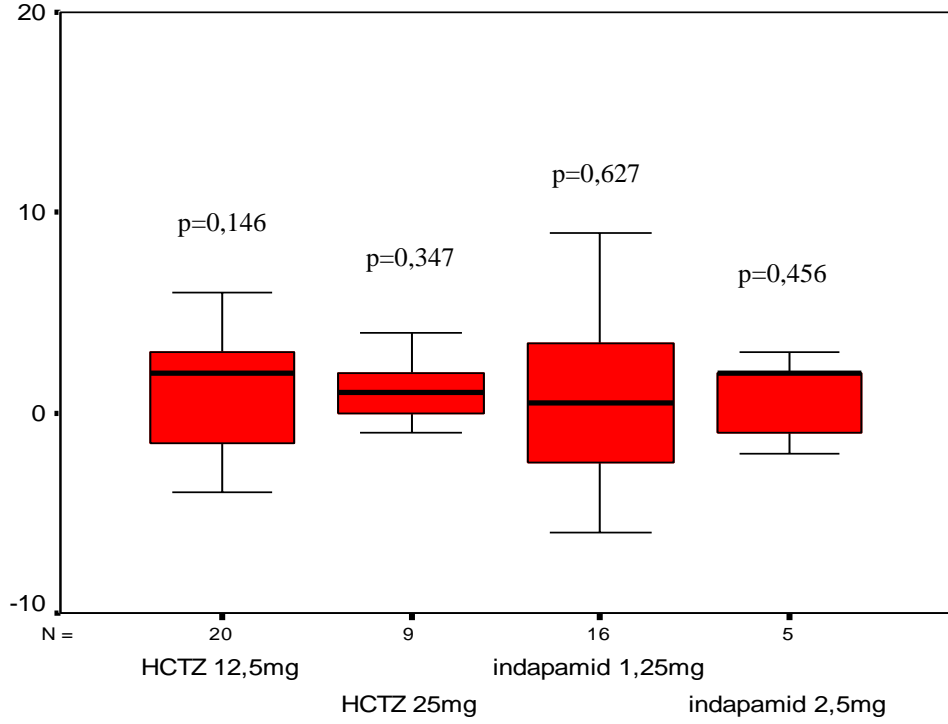
Şekil 1.1. Tedavi süresince diüretik dozları ve sodyum değişimleri

Şekil 1.2.'de gösterilen Δ değişimlerinde diüretiklerin dozlara bağlı etkisi incelendiğinde dozlar arasında kıyaslama yapıldığında 25 mg hidroklorotiyazid (HCTZ) alan hastalarda potasyum (K) değeri sınıra yakın düşme eğilimi göstermiştir. Fakat anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p değeri: 0,081).



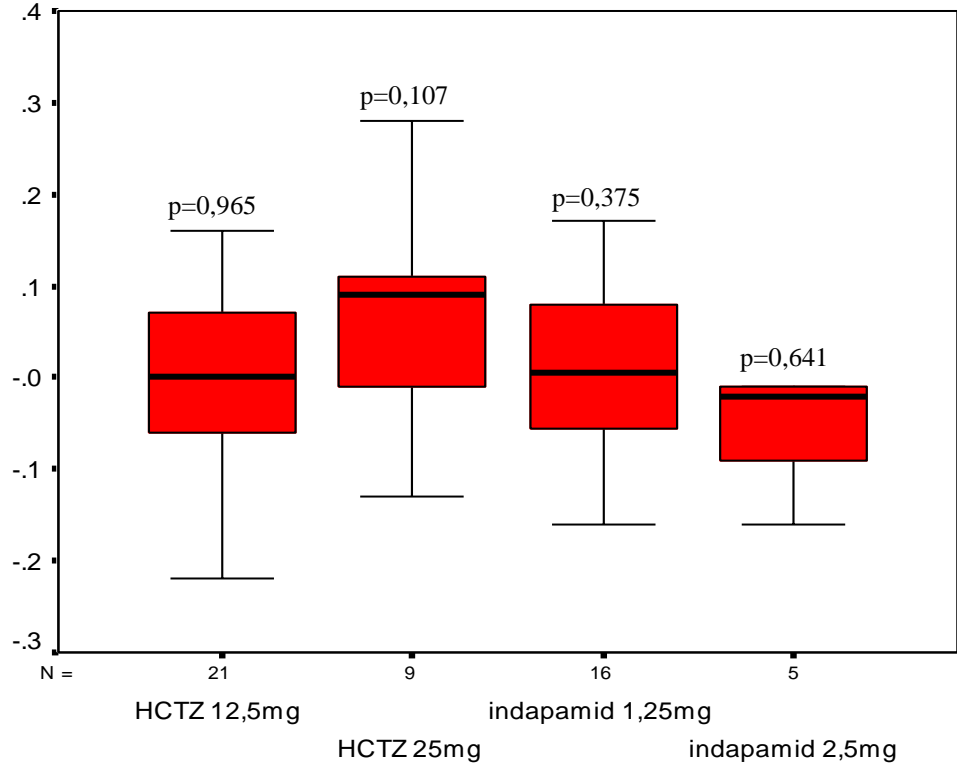
Şekil 1.2. Tedavi süresince diüretik dozları ve potasyum değişimleri

Şekil 1.3.'de gösterilen Δ değişimlerinde diüretiklerin dozlara bağlı etkisi incelendiğinde dozlar arasında kıyaslama yapıldığında BUN değerleri düşme eğilimi göstermemiştir. Ancak hesaplanan p değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 1.3. Tedavi süresince diüretik dozları ve BUN değişimleri

Şekil 1.4.'de gösterilen Δ değişimlerinde diüretiklerin dozlara bağlı etkisi incelendiğinde dozlar arasında kıyaslama yapıldığında Kreatinin değerleri düşme eğilimi göstermemiştir. Ancak hesaplanan p değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 1.4. Tedavi süresince diüretik dozları ve kreatinin değişimleri

4. TARTIŞMA

Hipertansiyon, tüm dünyada önemli oranda morbidite ve mortaliteye yol açmasının yanı sıra önlenabilir ve kontrol altına alınabilir bir hastalık olması nedeniyle halk sağlığı yönünden öncelik taşıyan kronik sistemik bir hastalıktır. Hipertansiyon hem sık görüldüğünden hem de çok çeşitli komplikasyonlara neden olduğundan tedavisi oldukça önemlidir.

ESH/ESC'nin 2013'te yayınlanan kılavuzuna göre hedef KB düzeyine daha kolay ulaşabilmek için, antihipertansif tedavi KVH gelişmeden önce başlatılmalıdır (Mancia ve ark., 2013).

Hipertansiyon ile ilgili kılavuzlarda hipertansiyonlu hastalara gerek ilk başlanacak, gerekse sürdürme tedavisinde kullanılacak ilaç grupları arasında bir öncelik belirtilmemiştir. Bu ilaç grupları: diüretikler (tiyazidler, klortalidon, indapamid) β -blokerler, KKB'ler, ARB'ler ve ADEİ'lerdir (Mancia ve ark., 2013).

Antihipertansif ilaçlar kendilerine özgü avantajları ve dezavantajları ile hastaların özellikleri göz önünde bulundurularak kullanılmalıdır. HT'ye eşlik eden klinik ya da subklinik hastalık varlığı bir ilaç grubunu diğerinden üstün kılabilmektedir. Özel bazı durumlarda ve klinik koşullarda ilaç seçimi kılavuzlarda ayrıntılı olarak yer almaktadır (Mancia ve ark., 2013).

Esansiyel HT patogenezinde birçok farklı mekanizmanın rolü vardır. HT tedavisi sırasında bir antihipertansif ilaç etki gösterirken karşı patofizyolojik mekanizmaları uyarabilir. (Diüretiklerin RAAS aktivasyonu yapması gibi). Kombinasyon tedavisi ile daha fazla KB düşüşü, hedef KB değerine daha fazla ulaşma şansı vardır. Farklı fizyolojik etkiye sahip iki farklı sınıftan iki ilacın kombinasyonu daha geniş hasta grubunda, hatta düşük dozlarda bile, daha iyi KB kontrolü sağlayabilir. Aynı zamanda birbirlerinin olumsuz metabolik yan etkilerini giderebilen farklı antihipertansif ilaç gruplarının birlikte kullanımı ile ilaçların tolere edilebilirliği artar.

Günümüzde HT tedavisinde kullanılan ilaçların büyük bir bölümünü sabit doz kombinasyonları oluşturmaktadır. Serbest ikili kombinasyonda iki tablet almak gerekirken sabit doz kombinasyonda tek tablet kullanılıyor olması hasta uyuncunu arttırdığından, günümüzde sabit doz kombinasyon kullanımına yönelik bir eğilim vardır. Kombinasyon tedavisinde en önemli ilaç grubunu ADEİ'ler ve ARB'ler

oluşturmaktadır. ADEİ veya ARB ile tiyazid grubu bir diüretigin sabit kombinasyonu en sık tercih edilen kombinasyonlardandır (Abacı, 2013).

Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler ucuz, etkin ve güvenilir olmaları nedeniyle hipertansiyonun uzun dönem tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçların başında gelmektedir.

Tiyazid diüretikler sodyum atılımını arttırarak plazma volümü ve periferik dirençte azalmaya neden olurlar. Bu durum sonucunda RAAS aktivasyonu meydana gelir. RAAS aktivasyonu kullanılan diüretigin etkinliğini azalttığından, diüretik tedaviye eklendiğinde, aktive olmuş RAAS'ın ADEİ veya ARB ile inhibisyonu sinerjistik etki sağlar.

Bunun yanı sıra diüretiklerin glukoz toleransında bozulma, hipokalemi, hiponatremi, hiperürisemi ve lipid değişiklikleri gibi metabolik yan etkileri vardır. Bu yan etkiler genellikle yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır (Weir ve Bakris, 2008). ARB veya ADEİ'nin, diüretikle kombinasyonu diüretiklerin daha düşük dozda kullanımını mümkün kılmaktadır. Bu kombinasyonlarda yer alan 12,5 mg veya 25 mg'lik HCTZ dozları ile hipokalemi, hiponatremi gibi elektrolit bozuklukları ve diğer metabolik yan etkiler daha az ortaya çıkmaktadır (Greathouse, 2006; Weir ve Bakris, 2008).

Geçmişte ülkemizde ve dünyada klortalidon sıklıkla kullanılırken son 15- 20 yıl içerisinde klortalidon yerini HCTZ kombinasyonlarına bırakmıştır. Bunun sebebi yeterli klinik kanıt olmamakla birlikte daha çok hipokalemi yapması ve antihipertansif ilaçlarla sabit doz kombinasyonlarının bulunmaması olarak verilebilir (Temizhan,2011;

Erişim:[http://www.metsend.org/pdf/9.MSSempozyumu/METSEND2012_kitap.pdf].

İndapamid, uzun etkili tiyazid benzeri bir diüretiktir. Kimyasal yapısı bakımından klortalidona benzer. Daha az metabolik bozukluk yaptığı ve diyabet hastalarında hastalık tablosunu daha az ağırlaştırdığı ileri sürülmüştür (Rx-Media Pharma® 2014). Düşük dozlarda çok az diüretik etki ile beraber belirgin antihipertansif etki gösterir.

Biz çalışmamızda HT tedavisinde kullanılan tiyazid grubu diüretik ilaçların, Na/K dengesi ile diüretik dozları arasındaki ilişkisini araştırdık. Her hasta için ortalama bir

aylık izlem sonucunda ortaya çıkabilecek elektrolit değerlerindeki değişiklikleri gözlemlemeye çalıştık. Çalışmamız sonucunda hastalarımızda diüretiklerin dozlara bağlı etkisi incelendiğinde Δ değişimlerinde başlangıç ve kontrol sonrası elektrolit değerleri; dozlar arasında kıyaslama yapıldığında sadece 25 mg HCTZ alan hastalarda potasyum değeri sınıra yakın düşme eğilimi göstermiştir. Fakat anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p: 0,081).

Diüretik içeren antihipertansif tedavi başlanan hastalarda, ilaçların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek elektrolit bozuklukları üzerine çeşitli çalışma yapılmıştır (SHEP, 1991; ALLHAT 2002; Arampatzis ve ark., 2013). Bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde HT'de kullanılan diüretiklerin serum Na/K dengesi üzerinde anlamlı etkileri olduğu görülmüştür. Bu değişiklikler K dengesinde hipokalemi meydana getirirken, Na dengesinde hiponatremi oluşturabilmektedir.

Diüretik tedavisi kaynaklı elektrolit bozuklukları üzerine yapılan çalışmada ağırlıklı olarak tiyazid grubu diüretiklerin etkileri üzerine odaklanılmıştır. Hipertansif hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada tiyazid grubu diüretiklerle (hidroklorotiyazid ile) tedavi edilen hastalarda iki ay sonrasında serum K seviyelerinde anlamlı olarak bir düşüş gözlemlenmiştir (Siegel ve ark.,1992). Biz de çalışmamızda bu çalışmada olduğu gibi diüretik antihipertansiflerin kullanımı ile kısa dönemde hipokalemiye meyil olduğunu gösterdik.

Hücre metabolizmasında önemli rolü olan, Na ve K iyonlarının düzeylerindeki değişiklikler yaşamı tehdit edebilecek durumlara sebep olduğundan önemlidir. Diüretik tedavisi alan hipertansif hastalarda gelişen hipokalemi, KV olaylarda artışla ilişkili bulunmuştur. MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) çalışmasında, K tutucu olmayan diüretik kullanan hastalarda serum potasyumunda 1 mmol/L azalmanın ventriküler aritmilerde % 28 artışa neden olduğu saptanmıştır (Macdonald ve Struthers, 2004).

Ernst ve ark., karşılaştırmalı olarak HCTZ'nin ve klortalidon'un SKB ve potasyum üzerine doz yanıt ilişkilerini incelemek üzere bir çalışma yapmıştır. KV olayları azaltmak için düşük doz tiyazid diüretiklere dayalı tedavi rejimlerinin yararını destekleyen kanıtlar, öncelikle klortalidon kullanarak yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Ama düşük doz (12,5-25,0 mg) HCTZ'ler günümüzde daha yaygın olarak

reçetelenmektedir. Bu çalışmada karşılaştırmalı olarak SKB ve K üzerine doz yanıt ilişkilerini incelenmiştir. Klortalidon veya HCTZ'nin monoterapileri kullanılarak yapılan 1948-2008 yılları arasındaki klinik deneyler araştırıldığında HCTZ ile 108, klortalidon ile 29 adet klinik çalışma analiz edilmiştir. Veriler, ilaçlarla ilgili doz yanıt eğrileri boyunca, SKB ve potasyum üzerindeki etkileri değerlendirmek için bir araya toplanmıştır. İlaç dozları klinik olarak tavsiye edilen (12,5-25,0 mg) düşük doz aralığı içinde gerçekleştirilmiştir. Veriler 1 mg başına mg bazında değerlendirildiğinde, klortalidon'un SKB ve K üzerinde HCTZ'ye göre biraz daha fazla azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Bu tür çalışmalardan elde edilen verilere göre HCTZ ve klortalidon'un eşdeğer dozlarında SKB' deki düşüş aynı değilken K düzeyindeki azalmalarda eşdeğer kabul edilebilirler (Ernst ve ark., 2010).

ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) çalışması 1994 ile 2002 yılları arasında yapılmış ve sonuçları 2002'de yayınlanmış, şimdiye kadar yapılmış en büyük HT çalışmasıdır. Hastalar çift kör olarak amlodipin, klortalidon, doksazosin ve lisinopril gruplarından birine randomize edilmiştir. Çalışmanın sonunda, klortalidon grubunda ortalama serum K düzeyi daha düşük (0,3-0,4 mmol/L kadar) bulunmuştur. Hipokalemi klortalidon grubunda % 8,5 amlodipin grubunda % 1,9 ve lisinopril grubunda ise % 0,8 oranında görülmüştür. ALLHAT çalışma sonuçlarına göre 2 yıl sonunda klortalidon çalışma grubunda hipokalemi daha belirgin görülürken, bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu farklılığın nedeni hem çalışma süremizin ortalama bir ay olması hem de hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir. ALLHAT çalışmasıyla öngörüldüğü gibi tiazid grubu diüretiklerin serum K düzeylerinde azalmaya neden olduğu doğrulanmıştır. Bu çalışmada klortalidon ile alınan iyi sonuçlara rağmen klinik pratikte sık kullanılan tiazid HCTZ'dir. Buna paralel olarak ülkemizde de klortalidon içeren kombine veya kombine olmayan diüretik bulunmamakta olup, sıklıkla kullanılan tiazid diüretikleridir. ALLHAT çalışmasını yapan araştırmacılar, ilk basamak HT tedavisinde (kontrendikasyon olmayan hastalarda) diüretiklerin tercih edilmesi gerektiğini ve ayrıca hastaların birçoğunda kombinasyon tedavisi gerektiğinden, diüretiklerin kombinasyon tedavilerinin içinde de yer alacağını ifade etmişlerdir.

SHEP (The Systolic Hypertension in the Elderly Program) çalışması, izole sistolik hipertansiyonda, KB'deki düşüşün KV mortaliteyi önlediğini gösteren ilk çalışmadır ve 1991'de yayımlanmıştır. Plasebo kontrollü, çift kör, 60 yaş üstü 4 736 kişinin dahil edildiği bu çalışmada, SKB > 160 mmHg, DKB <90 mmHg olan hastalar klortalidon ve plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Tedavi grubuna 12,5 mg klortalidon ile başlanmış, istenen düşüş sağlanmadığı takdirde tedaviye rezepin veya atenolol eklenmiştir. Bu çalışmanın sonunda klortalidon ile tedavi edilen yaşlı antihipertansif hastaların % 4,1'inde (serum Na düzeyleri \leq 130 mmol/L) hiponatremi, hastaların % 3,9'unda ise (serum K < 3,2 mmol/L) hipokalemi gelişmiştir (SHEP, 1991). Bir yıl sonunda aktif tedavi alan katılımcı ile plasebo alan katılımcı karşılaştırıldığında, düşük doz klortalidon ile görülen hipokalemi oranı % 7,2 iken bu oran plasebo grubunda % 1,0 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışmaya esas alınan süre içinde saptanan hipokalemi istatistiksel açıdan anlamlı olmasada, belli oranda hipokalemi eğilimini ortaya koymaktadır.

ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) çalışması HT'de kombinasyon tedavisini konu edinen ilk büyük çalışmadır. Çalışmaya yüksek KV riske sahip 11 506 HT hastası alınmıştır. Hastalar iki gruba ayrılmıştır. Hastalar benazepril (20 mg) + amlodipin (5 mg) ve benazepril (20 mg) + HCTZ (12,5 mg) gruplarına randomize edilmiştir. Gerekirse amlodipin dozu 10 mg'a HCTZ dozu 25,0 mg'a çıkarılmış ve β -bloker, α -bloker veya spironolakton tedaviye eklenmiştir. Çalışma 36 haftalık takip sonrasında erken sonlandırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları K düzeyleri açısından incelendiğinde benazepril (20 mg) + HCTZ (12,5 mg) çalışma grubunda (20 mg) + amlodipin (5 mg) çalışma grubuna göre belirgin hipokalemi gelişmiştir (Jamerson ve ark., 2008).

HYVET (Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older) çalışması uluslararası, çok merkezli, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapılan 80 yaş üzerinde ve 160-199 mmHg SKB ve >110 mmHg DKB değeri olan 5000'e yakın hastayı içine alan bir çalışmadır. Plaseboya karşı 1,5 mg SR indapamide önce 2 mg daha sonra da 4 mg perindopril eklenmiş ve hedef KB değeri 150-80 mm Hg olarak belirlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre az iki yıl boyunca takip edilen hastalar, aktif

tedavi grubu ve plasebo grubu olarak ayrılmış, aralarında başlangıçtaki serum K düzeyleri arasında çok belirgin bir fark bulunmamıştır (aktif tedavi grubu -0,02 mmol/L iken; plasebo grubu 0,03 mmol/L, p: 0,09). Çok yaşlı hastalarda hipokaleminin, metabolik bozukluklara, aritmiye ve hatta ani ölümlere neden olabileceği gösterilmiştir. ADEİ ile, tiyazid grubu bir diüretiğin bilinen etkileri nedeni ile, kombinasyon halinde alındıklarında birbirlerinin yan etkilerini kompanse etmeleri muhtemeldir. İki yıl boyunca indapamid ve perindopril ile yapılan bu çalışma sonucunda, hastaların %73,4'inde benzer serum K düzeyleri ile de bu durum kanıtlanmıştır. HYVET çalışmasının verileri yaşlı ve çok yaşlı (>80 yaş) hastalarda, HT tedavisinin faydalarını göstermiştir (Beckett ve ark., 2008).

Chrysant ve ark. yapmış olduğu çalışmada (1994) ise; lisinopril (L) 10 mg, HCTZ (12,5-25,0 mg) ve L 10 mg /HCTZ 12,5 mg ve L 10 mg /HCTZ 25 mg'lık kombinasyonların plaseboya karşı antihipertansif ve metabolik etkileri test edilmiştir. Evre I ve evre II HT hastalarında çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü 12 haftalık bir poliklinik araştırması yapılmıştır. Bu çalışmaya göre metabolik yan etki sadece serum K düzeyi üzerinedir. Monoterapi olarak çalışmanın sekiz haftalık sonuçları incelendiğinde HCTZ'nin 25,0 mg olan dozlarında serum K düzeylerindeki düşüş HCTZ 12,5 mg çalışma grubuna göre daha belirgindir. Sadece Lisinopril ile tedavi edilen çalışma grubunda da beklenildiği gibi serum K düzeylerinde artış gözlenmiştir. Verilere göre monoterapi ve kombinasyon seçenekleriyle HT tedavisi etkili ve iyi tolere edilebilmektedir. En iyi sonuçlar kombinasyon tedavileri elde edilmiştir. Tek başına HCTZ'nin 12,5 mg dozu ile kombinasyon dozlarının (L/HCTZ 12,5 mg ve L/HCTZ 25,0 mg) tedavi edici etkinlikleri ve metabolik yan etkileri benzerdir (Mukete ve Rosendorf, 2013).

Arampatsız ve ark yapmış olduğu çalışmada (2013); alınan diüretiklerle elektrolit bozukluklarının yaygınlığının yanı sıra, elektrolit bozukluklarının hasta sonucuna etkisi araştırılmıştır. İki sene içinde hastaneye başvuran hastaların diüretik ilaç kullanım verileri, hastalara ait temel özellikler, elektrolit ve böbrek fonksiyon parametrelerini içeren laboratuvar verileri alınmıştır. Çalışmanın verilere göre yaygın olarak kıvrım diüretikleri kullanılırken, tiyazid grubu diüretik alan hastaların % 39'u 12,5 mg HCTZ, hastaların % 2'si 1,5 mg indapamid kullanmıştır. Çalışma sonunda ortalama serum Na konsantrasyonu diüretik ilaç alan hastalarda anlamlı

olarak düşük bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre diüretiklerle tedavide hiponatremi daha sık görülmüştür. Hiponatremi kıvrım diüretikleri alan hastaların % 14'ünde bulunurken, bu oran tiyazid diüretik kullanan hastalarda % 12 olarak bulunmuştur (Arampatzis ve ark., 2013).

Bizim çalışmamızda ise, HT tedavisinde kullanılan diüretik ilaçların, Na/K dengesi ve diüretik dozları arasındaki ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamıza alınan HT hastalarında düşük doz diüretik içeren sabit doz kombinasyonları kullanılmıştır. Çalışmamızda diüretik ilaçların Na/K elektrolitleri dengesi üzerine etkisine bakılacak olursa; hastalarda diüretiklerin dozlara bağlı etkisi dikkate alındığında, incelendiğinde Δ değişimlerinde başlangıç ve kontrol sonrası elektrolit değerleri; dozlar arasında kıyaslama yapıldığında, sadece 25 mg HCTZ alan hastalarda, potasyum değeri, sınıra yakın düşme eğilimi göstermiştir. Fakat anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p: 0,081).

Ancak bununla birlikte çalışmamızın sonuçları, kullanılan diüretik dozlarının serum Na/K elektrolit dengesi üzerine olan etkisinin, ortalama bir aylık süre içerisinde bu ilaçların güvenle kullanılabilceğini ortaya koymuştur. Ayrıca çalışmamızdaki gözlemlerimiz kombinasyon tedavisinde yer alan ARB veya ADEİ'lerin, diüretiklerin doğrudan neden olduğu elektrolit bozukluklarını dengeleyebildiğini de ortaya koymaktadır.

Yukarıda da belirttiğimiz gibi, hastaların bu açılardan takibinde ve sonuç alınmasında, her şeyden önce istatistiksel açıdan bir sonuca varabilmek için, hasta sayısının artırılması ve bu hastaların birebir takibe alınması uygun olacaktır. Neticede şartlar yerine getirilerek ve hastalar bilgilendirilerek daha bilinçli ilaç kullanımı hedeflenebilir. Bununla birlikte mevcut uygulamada, bizim açımızdan hasta takibi ve kayıt sisteminin ve ayrıca benzeri diğer uygulamaların sistematik olarak yeterince organize edilememesi konunun takibini, hızlı ve köklü çözüm getirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu konuda gerekli eğitimi almış ve yeterince deneyim kazanmış kişilere ve bunların mesaisine gereksinim vardır. Bu kişi, çağdaş sağlık sistemi ve uygulamaları içinde, klinik eczacıdır.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmanın yeterince yararlı olabimesi ve sonuç alınabilmesi açısından bazı güçlüklerin ve kısıtlılıkların aşılması gerekmektedir. Bunları şöyle sıralıyabiliriz;

- Çalışmada hasta sayısının az olması,
- Çalışma süresinin kısa olması,
- Hastaların kan basıncı takiplerinin yeterli sıklıkta ya da hiç olmaması,
- Hasta takiplerinin sadece birinci ayda yapılmış olması ve daha uzun süreli takip olanağının olmaması olarak sayılabilir.
- Ayrıca Türkiye’de kombine preparat dışında sadece tiyazid diüretik içeren (indapamid hariç) ilacın bulunmaması nedeniyle bu grup ilaçların elektrolitler üzerine etkisine bakılamamıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipertansiyon tedavisinde ilk akla gelen ilaç grubu, diüretiklerdir. Hipertansiyonun uzun dönem tedavisinde en çok tercih edilen diüretikler ise; hidroklorotiyazid, indapamid ve klortalidon gibi tiyazid ve tiyazid benzeri diüretiklerdir. Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler; hipertansiyonu etkin olarak tedavi etmesi, güvenlik profillerinin uygun olması, ucuz olmaları ve KB yüksekliğinden kaynaklanan KV morbidite ve mortaliteyi azaltmalarından dolayı daha çok reçete edilirler.

Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretiklerinin indapamid hariç olmak üzere diğer etken maddelerine ait Türkiye’de monoterapi olarak kullanılan müstahzarları mevcut değildir. Bu bakımdan HT tedavisinde daha çok kombinasyon halinde ARB veya ADEİ’ler ile birlikte olan formları tercih edilmektedir.

Diüretik grubu ilaçlar, genel olarak etki mekanizması bakımından vücuttaki sıvı volümünü ve vücut sıvılarının elektrolit içeriğini değiştirebilen ilaçlardır. Tiyazid grubu diüretik dozlarının kullanımına bağlı olarak vücutta Na (hiponatremi) ve K (hipokalemi) elektrolit düzeylerinde düşüşler meydana gelmektedir. Bu değişimler sonu ölümle bitebilecek olan önemli bozukluklara yol açabilir.

Biz de çalışmamızda kombinasyon tedavisinde indapamid (1,25 - 2,5 mg) ile HCTZ (12,5 -25,0 mg) diüretik dozlarının serum Na ve K düzeyleri üzerindeki etkisini inceledik. Çalışma sonuçlarımıza göre dozlar arasında kıyaslama yapıldığında sadece 25 mg HCTZ alan hastalarda K değerinde sınıra yakın düşme eğilimi görülmüştür. Fakat anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p: 0,081).

Buna paralel olarak, rutin tedavide kullanılan antihipertansif diüretik tedavi dozlarında hastaların biyokimyasal parametrelerinde anlamlı değişiklik olmadığı ve ilaçların kısa dönemde güvenli olduğu tespit edilmiştir.

Bu konuda kesin bir yargıya varabilmek için, çalışmanın daha çok sayıdaki hastayla yürütülmesinin ve hastaların daha uzun bir süreçte takibe alınmasının gerekli olduğunu söyleyebiliriz. Dikkat çekmek istediğimiz bir başka nokta ise, ülkemizde de indapamid dışında diğer tiyazid ve tiyazid benzeri diüretiklerin ruhsatlandırılması durumunda, monoterapi olarak diğer gruptan olan diüretiklerle konunun araştırılmasının tedavinin güvenliği ve başarısı için yararlı olacaktır.

ÖZET

Hipertansiyon nedeniyle kardiyoloji kliniğinde takipte olan hastalarda potasyum/sodyum seviyeleri ile antihipertansif diüretik dozları arasındaki ilişkinin incelenmesi.

Son yıllarda klinik eczacılık hizmeti bütün dünyada hem tedavinin başarıya ulaşması hem de tedavi maliyetlerinin düşürülmesi açısından son derece önem kazanmıştır.

Hipertansiyon'da tedavi; diüretikler, β -blokerler, KKB'ler, ARB'ler ve ADEİ'ler gibi farklı gruplardan ilaçlarla mono veya kombinasyon tedavisi şeklinde sürdürülmektedir. Tedavide ilk akla gelen gruplardan birisi diüretiklerdir. Diüretiklerle sürdürülen tedavilerde karşılaşılan temel sorunlardan birisi, elektrolit özellikle Na ve K düzeylerinin düşmesidir. Çok ciddi sonuçları olan bu durumun takibi ve olumsuzlukların giderilmesi açısından klinik eczacılık hizmeti son derece önem kazanmaktadır.

Biz çalışmamızda, ülkemizde piyasada mevcut olan, diüretik kombinasyonlarının kullanımı ile yaklaşık bir aylık tedavi süresi sonunda, elektrolit düzeylerinde ciddi bir değişiklik meydana gelmediğini gösterdik. Hastalarda HCTZ dozunun yükselmesi ile hipokalemiye meyil olsa bile, bu istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmamıştır. O nedenle diüretik içeren antihipertansif kombinasyonların kısa dönemde güvenle kullanılabilmesi söylenebilir. Diüretik dozlarının artması ile elektrolit bozukluklarının belirginleşebileceği yine de göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik eczacı ve takip eden doktorun bu açıdan dikkatli olması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Klinik eczacının fonksiyonları, hipertansiyon, potasyum ve sodyum düzeyleri ve tiyazid diüretikler.

SUMMARY

Study On The Relationship Between Potassium / Sodium Levels and Antihypertensive Diuretic Doses in Patients Monitoring by Cardiology Clinics Due To Hypertension.

In recent years, clinical pharmacy services all over the world became extremely important in the terms of the success of treatment as well as the reducing the costs of therapy.

In the treatment of hypertension, therapy are maintained with different group of drugs such as, Diuretics, B-Blockers, CCBs, ARBs and ACEIs in the form of mono or combination. One of the first group in the treatment that comes to mind is diuretics. One of the main problems encountered in the continued treatment with diuretics is electrolytes especially the fall of the Na and K levels. Clinical pharmacy services becomes very important in the terms of tracking and elimination of the problems of this issues which has very serious consequences.

In our study, we showed that with the usage of the diuretic combination drugs which are available on the market in Turkey, there is no significant change in the electrolyte levels at the end of the treatment period about a month. In patients, with the rise of HCTZ dose, it did not reach statistically significant levels even if there is a hypokalemia tendency. Therefore, it can be said that antihypertensive combinations containing diuretics can be used safely, in the short terms. But it could still be considered that electrolyte disturbances can be obvious with the increase in the dose of diuretics. In this regard, clinical pharmacist and the doctors who follows the patients must be careful about the situation.

Key Words: Function of Clinical pharmacist, hypertension, potassium and sodium levels and thiazide diuretics.

KAYNAKLAR

- ABACI A. (2011). Kardiyovasküler risk faktörlerinin ülkemizdeki durumu. *Türk Kardiyol Dern Arş- Arch Turk Soc Cardiol*; **39** (Suppl 4):1-5.
- ABACI A. (2013). Kombinasyon tedavisinde ARB'ler. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol*; **41**(Suppl 5):18-24.
- ACAR A., YEĞENOĞLU S. (2006). Sağlık Ekonomisi Perspektifinden Farmakoekonomi. *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi*; **26**,(1): 39-55.
- AHA, (2005). Life threatening electrolyte abnormalities, *Circulation*, **112**: 121- 5.
- ALTUN B., ARICI M., NERGİZOĞLU G., DERİCİ Ü., KARATAN O., TURGAN Ç., SİNDEL Ş., ERBAY B., HASANOĞLU E., ÇAĞLAR Ş., and for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. (2005). Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent 1study) in 2003. *Journal of Hypertension*; **23** (10) :1817-1823.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). (2002). *JAMA*; **288**: 2981-97.
- AKICI A. (ed.) (2013). Eczacılara Yönelik Akılcı İlaç Kullanımı. T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı-Lowering Treatment, SGK Yayın No: 107.
- ARAMPATZIS S., FUNK G C., LEICHTLE A B., FIEDLER G M., SCHWARZ C., ZIMMERMANN H., EXADAKTYLOS AK., LINDNER G. (2013). Impact of diuretic therapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. *BMC Med*; **27**: 11-83.
- Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi 2007 Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş. Suppl 3*, 2007.
- Erişim:[http://www.tkd.org.tr/~media/files/tkd/kilavuzlar/esckilavuzlari/tkda_35_70_1_75.pdf]. Erişim Tarihi: Ocak, 2014.

American College of Clinical Pharmacy. (2008). The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*; **28**: 816–817.

Authors/Task Force Members, MANCIA G, FAGARD R, NARKIEWICZ K, REDON J, ZANCHETTI A, et al. (2013). ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*; **34**: 2159-219.

BANOĞLU Z N. (2007). Kardiyovasküler Sistem İlaçları ile İlgili Etkileşimler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*; **3**(31): 45-57.

BARÇIN C. (2014). Yeni Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Hipertansiyon Derneği hipertansiyon kılavuzu ile neler değişti?. *Türk Kardiyol Dern Arş- Arch Turk Soc Cardiol*; **42**(1):1-6.

BECKETT NS., PETERS R., FLETCHER AE., STAESSEN JA., LIU L., DUMITRASCU D., STOYANOVSKY V., ANTIKAINEN RL., NIKITIN Y., ANDERSON C., BELHANI A., FORETTE F., RAJKUMAR C., THIJS L., BANYA W., BULPITT CJ. (2008). HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*; **358**(18):1887-98.

BLACK H R., ELLIOTT W J. (ed.) (2007). Hypertension A Companion to Braunwald's Heart Disease, pages: 213:230. Chapter 18. (First edition)

BLENKINSOPP A., ANDERSON C., ARMSTRONG M. (2003). Systematic review of the effectiveness of community pharmacy-based interventions to reduce risk behaviors and risk factors for coronary heart disease. *J Public Health Med*; **25**: 144-53.

BRUNTON L L., PARKER K L.(ed.) (2008). Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics International Edition. Diuretics pages: 476-498. Chapter 28. McGaw- Hill, New York.

California Health Care Foundation/American Geriatrics Society. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus.(2003). *JAGS*; **51**: 265-80.

CHOBANIAN AV., BAKRIS GL., BLACK HR., et al. (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*; **289**(19):2560-72.

CHOW K., SZETO C., WONG T., et al. (2003) Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. *QJM*; **96** (12): 911-7.

CLAYTON J., RODGERS S., BLAKEY J., et al. (2006).Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol*; **61**(1):87-95.

Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension (ASH/ISH) weber et al. 2013

ÇAKMAK H A., ARSLAN E., ERDİNE S.(2009). Hipertansiyonda karşılanmamış gereksinimler. *Türk Kardiyol Dern Arş-Arch Turk Soc Cardiol*; **37**(Suppl 7): 1-4.

ÇOBANOĞLU S., EKİNCİOĞLU A., DEMİRKAN K. (2012). Hipertansiyon hastalarının tedavisinde, izleminde ve eğitiminde eczacının rolü. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*; **1**(2):63-72.

DAHLÖF B., DEVEREUX R B., KJELDEN S E., JULIUS S., BEEVERS G., De FAIRE U., et al.(2002). Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*; **359**: 995-1003.

DAĞLI N., ARIOĞUL S.(2004). Geriatrik popülasyonda hipertansiyon tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi*; **35**: 7-11.

DEMİRKAN K. Yoğun bakımda klinik eczacının rolü.

Erişim:[http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu_folder/2003-03/html/2003-3-3-182-188.html]

DİBARTOLA S P. (Ed) (2012). Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice. Fluid and Diuretic Therapy in Heart Failure pages: 514-543. Chapter 21. Fourth Edition.

DUARTE J D., COOPER-De HOFF R M.(2010). Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*; **8**(6): 793–802.

DURSUN İ., ARSLANDAĞ M., ŞAHİN M. (2005). Potasyum ve kalp hastalıkları arasındaki ilişki. *Türk Kardiyol Dern Arş- Arch Turk Soc Cardiol*; **33**(3):177-185.

ECDER T., VATANSEVER S., GÜLER K. (2007). Sıvı- Elektrolit ve Asit- Baz Dengesi. 9. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 2007.

Erişim: [http://www.tihudum.org/tihud_content/uploads/assets/9.1.pdf]

ERNST M E., MOSER M. (2009). Use of Diuretics in Patients with Hypertension. *N Engl J Med*; **361**:2153-64.

ERNST M E., CARTER BL., ZHENG S., GRIMM RH. (2010). Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens*; **23**(4):440-6.

EROL Ç. (ed.) (2008). İç Hastalıkları, Kardiyoloji. Hipertansiyonlu Hastaya Yaklaşım.4. Konu.s:25-34.1.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara.

ERTAŞ F S. (2007). 2007 Avrupa Hipertansiyon Tedavi Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş-Arch Turk Soc Cardiol*; **35** (6):343-346.

FRANKLIN SS., GUSTIN W., WONG ND., et al.(1997). Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: The Framingham Heart Study. *Circulation*; **96**: 308-15.

GRADMAN A H. (2012). Strategies for Combination Therapy in Hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*; **21**(5):486-491.

GRADMAN A H., BASİLE J N., CARTER B L., BAKRİS G L., on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. (2010). Combination therapy in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*; **4**(2): 90–98.

GREENBERG A.(2000). Diuretic complications. *Am J Med Sci.*; **319**(1):10-24.

GÜL H. (2007). Hipertansiyon Tedavisinde Diüretikler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*; **3**(18):17-27.

GOSSE P.(2006). Perindopril/indapamide combination in the first-line treatment of hypertension and end-organ protection. *Expert Rev Cardiovasc Ther*; **4**(3):319-33.

GOYAL A., SPERTUS J A., GOSCH K., VENKITACHALAM L., JONES PG., VAN DEN BERGHE G., KOSIBOROD M.(2012).Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA*; **1307**:157–164.

HOWLAND R D., MYCEK M J., (2009) Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 3rd edition, 19.konu, Antihipertansif İlaçlar. s: 213-225.; 22.konu, Diüretik İlaçlar. s:257-271. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul.

İBRAHİM M M., DAMASCENO A. (2012). Hypertension in developing countries. *Lancet*; **380**: 611–19.

İZZETTİN F V., SANCAR M.(2012). Uygun antibiyotik kullanımı ve klinik eczacı eğitimi ders notları. *Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi*, 1.Bölüm, s: 1-5.

JAMES P A, OPARIL S, CARTER BL, CUSHMAN WC, DENNISON-HIMMELFARB C, HANDLER J, et al. (2014). Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*; **311**(5):507-520.

JAMERSON K., WEBER Michael A., BAKRİS George L., DAHLÖF Björn, Pitt Bertram, Shi Victor, Hester Allen, Gupte Jitendra, Gatlin Marjorie and Velazquez Eric J., for the ACCOMPLISH Trial Investigators. (2008). Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med*; **359**(23):2417-28.

KABAKCI G.(2013). Güncel kılavuzlar eşliğinde hipertansiyon tedavisi ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin gelişen rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş- Arch Turk soc Cardiol*; **41** (suppl 5): 1-9.

KAPLAN N M.(2000).Diuretics as a basis of antihypertensive therapy. An overview. *Drugs*; **59** (Suppl 2): 21-25; discussion 39-40.

KARAKOÇ EV, ÖMER Z, CAN H. Birinci basamakta hipertansiyona yaklaşım. Erişim:smyrnatipdergisi.com/.../Hipertansiyona%20yaklaşım1347910304.pdf. Erişim Tarihi: Ocak, 2014.

- KAYA A, GEDİK V T, BAYRAM F, et al. (2009). Hipertansiyon, Obezite ve Lipid Metabolizması Hekim için Tanı ve Tedavi Rehberi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tuna Matbaacılık San ve Tic. A.Ş. Ekim 2009, s:9-49.
- KAYAALP O. (ed.) (2009). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.12. Baskı,1.Cilt, 38. Bölüm. Antihipertansif İlaçlar. s:357-387. Pelikan Yayıncılık, Ankara
- KAYAALP O. (ed.) (2009). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.12. Baskı,1.Cilt, 48. Bölüm. Diüretik İlaçlar. s: 537-561. Pelikan Yayıncılık, Ankara.
- KEARNEY P M, WHELTON M, REYNOLDS K, MUNTNER P, WHELTON P K, HE J.(2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. Jan 15-21; **365** (9455): 217-23.
- KHAN MG. (2003).Cardiac drug therapy. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders
- KILIÇ T, ÜSTÜ Y.(2012). Hipertansiyon İçin Birinci Basamak Kullanımına Yönelik Kanıta Dayalı Bir Rehber Çalışması. *Ankara Medical Journal*; **12**(4):205-213.
- KIRILMAZ B.(2010). Yaşlılarda kardiyovasküler ilaçların etkileşimi ve yan etkileri. *Turkish Journal of geriatrics*. Supplement **2**; 107-113.
- KOÇKAYA G.(2012). Türkiye için antihipertansiyon ve antilipidemi ilaçları ile ilgili farmakoekonomik değerlendirmelerin analizi. *Anadolu Kardiyol Derg*; **12**: 187-92.
- KOTCHEN T A.(2012). Antihypertensive Therapy-Associated Hypokalemia and Hyperkalemia: Clinical Implications. *Hypertension*; **59**:906-907;
- KUGLER J, HUSTEAD T. (2000).Hyponatraemia and hypernatraemia in the elderly. *Am Fam Physician*; **61**(12):3623-30.
- KURŞAKLIOĞLU H.(2007). Antihipertansif İlaçların Klinik Farmakolojisi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*; **3**(18):57-64.
- LEUNG A A, WRIGHT A, PAZO V, KARSON A, BATES DW. (2011) Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. *Am J Med*; **124**(11):1064-72.
- LINDHOLM LH, HASSON L, EKBOM T, et al.(2000).Comparision of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic

patients: Results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. *J Hypertens*; **18**: 1671-5.

LITHELL H, HANSSON L, SKOOG I, ELMFELDT D, HOFMAN A, OLOFSSON B, et al.(2003).The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized doubleblind intervention trial. *J Hypertens*; **21**: 875-86.

MACDONALD JE, STRUTHERS AD.(2004). What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol*; **43**: 155-61.

MADHUR S M. Hypertension Treatment & Management.

Erişim:[<http://emedicine.medscape.com/article/241381-overview>]. Erişim Tarihi: 04.02.2014

MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, CIFKOVA R, FAGARD R, GERMANO G, et al.(2007).The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*; **28**(12): 1462-536.

MANCIA G, LAURENT S, AGABITI-ROSEI E, AMBROSIONI E, BURNIER M, CAULFIELD MJ, et al.(2009). Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*; **27**: 2121-58.

MAYER G.(1996). Effects of diuretic therapy on electrolyte and acid-base homeostasis. *Wien Med Wochenschr*; **146**(16):436-8.

McMANUS R J, CAULFIELD M, WILLIAMS B. (2012). NICE hypertension guideline 2011: evidence based evolution. *BMJ*;344:e181.

MILTADOUS G, MIKHAILIDIS D P, ELISAF M.(2003). Acid-base and electrolyte abnormalities observed in patients receiving cardiovascular drugs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*; **8**(4):267-76.

MUKETE BN, ROSENDORFF C.(2013). Effects of low-dose thiazide diuretics on fasting plasma glucose and serum potassium-a meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*;7(6):454-66.

ÖLMEZ E.(2009). Antihipertansif İlaçlar. *Türkiye klinikleri J Cardiol-Special Topics*; 2(5):1-12.

ÖZER O, ERCAN S.(2012).Hipertansiyon ve Yaşam Tarzı Değişikliği. *Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics*; 5(3):23-8.

PALMER B F.(2011). Metabolic Complications Associated With Use of Diuretics. *Seminars in Nephrology*, Vol 31, No 6, November 2011, pp 542-552.

PICKERING G.(1972). Hypertension definitions, natural histories and consequences. *Am J Med*; 52: 570-583.

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).(1991). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*; 265:3255-64.

RAEBEL M A.(2012). Hyperkalemia Associated with Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *Cardiovascular Therapeutics*; 30: e156–e166.

RITTER J M.(2011). Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension. *BMJ*;342:d1673 doi: 10.1136/bmj.d1673.

ROGER V L., GO A S., LLOYD-JONES DM., et al.(2012). Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. Jan 3;125(1):e2-e220.

Rx MEDİA PHARMA ®2014 İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı

SALVETTI A., GHIADONI L.(2006).Thiazide Diuretics in the Treatment of Hypertension: An Update. *J Am Soc Nephrol* 17: S25–S29.

SARAFIDIS PA., GEORGIANOS P I., LASARIDIS A N.(2010). Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. *Expert Opin Drug Saf*. Mar; 9(2):243-57.

SARAFIDIS P A., GEORGIANOS P I., LASARIDIS A N.(2010). Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin Drug Saf.* Mar; **9**(2):259-73.

SATMAN İ ve TURDEP çalışma grubu, 2011.

Erişim:[http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf]. Erişim

Tarihi: Ocak, 2014.

SHAH S U., ANJUM S., LITTLER W A.(2004). Use of diüretics in cardiovascular disease: (2) hypertension. *Postgrad Med J*; 80: 271–276.

SHARABI Y., ILLAN R., KAMARI Y., COHEN H., NADLER M., MESSRLI FH., GROSSMAN E.(2002). Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. *Journal of Human Hypertension*; **16**, 631–635..

SICA D A., CARTER B., CUSHMAN W., HAMM L.(2011). Thiazide and Loop Diuretics. *Greenwich*; **13**: 639–643. _2011 Wiley Periodicals, Inc.

SIEGEL D, HULLEY SB, BLACK D M, CHEITLIN M D, SEBASTIAN A, SEELEY D G, HEARST N, FINE R. (1992). Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and ventricular arrhythmias in hypertensive men. *JAMA*. Feb 26;**267**(8):1083-9.

STANTON T., REID J L.(2002). Fixed dose combination therapy in the treatment of hypertension. *Journal of Human Hypertension*; **16**: 75–78.

ŞENDUR MAN., GÜVEN GS.(2011). Güncel kılavuzlar eşliğinde hipertansiyon tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi*; **42**: 53-64.

ŞİMŞEK E., ÇINAR CŞ. (2012). Hipertansif hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Cardiol- Special Topics*; **5**(3):5-15.

Türk Hipertansiyon ve Böbrek hastalıkları Derneği, 2012. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması PatenT2.

Erişim: [http://www.turkhipertansiyon.org/prevelans_calismasi_2.php]. Erişim

Tarihi: Ocak, 2014.

Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu. Erişim: [<http://www.tkd.org.tr>]. Erişim Tarihi: 28.01.2013.

ÜNAL B., ERGÖR G (ed.) (2013). Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara 2013. Erişim: [http://www.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/kronik_hastaliklar/tkh-final-raporu-tr.pdf]

WAEBER B.(2003). Combination therapy with ACE inhibitors/angiotensin II receptor antagonists and diuretics in hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* May;**1**(1):43-50.

WEBER MA., BAKRIS GL, JAMERSON K., WEIR M., KJELDEN SE., DEVEREUX RB., VELAZQUEZ EJ., DAHLÖF B., KELLY RY., HUA TA., HESTER A., PITT B; ACCOMPLISH Investigators.(2010). Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol;* Jun 29;**56**(1):77-85.

WEIR M R., BAKRIS G L.(2008). Combination Therapy With Renin-Angiotensin-Aldosterone Receptor Blockers for Hypertension: How Far Have We Come? *J Clin Hypertens (Greenwich);* **10**: 146–152.

WOLF-MAIER K., COOPER RS., BANEGAS JR, et al.(2003). Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA;* **289**(18):2363e9.

World Health Report. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2002. Available at:

[http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf]. Erişim Tarihi: Ocak, 2014.

YALÇIN A N.(2005).Farmakoekonomi politikası: Üniversite ne yapıyor, Ne Yapmalı ?. *ANKEM Derg;***19**(Ek 2):196-198.

ZÜMRÜTDAL A.(2013). Sıvı elektrolit tedavisinde temel prensipler. *Anadolu Kardiyol Derg;***13**(0): 000-000.

EKLER

EK 1: "Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu" Raporu. 84

EK 2: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Hasta Takip Formu. 87

EK 1: "Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu" Raporu



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI



Sayı : 46004091/302-14

11186 24.05.2013

Konu : Çalışma dosyası hakkında

ANKARA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Fakülteniz Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Doğu Nebioğlu'nun sorumluluğunda yürütülecek olan "Hipertansiyon nedeniyle kardiyoloji kliniğinde takipte olan hastalarda potasyum/sodyum seviyeleri ile antihipertansif diüretik dozları arasındaki ilişki" başlıklı çalışma dosyası, klinik araştırmalar etik kurulunun 08 Nisan 2013 tarihli toplantısında görüşülmüş olup, alınan karar örneği ilişikte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve ilgiliye tebliğini saygı ile rica ederim.

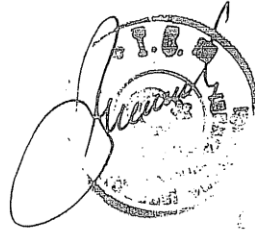

Prof.Dr.Şehsuvar ERTÜRK
Dekan

Eki: 2 karar örneği

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 08100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 30 10
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hipertansiyon nedeniyle kardiyoloji kliniğinde takipte olan hastalarda potasyum/sodyum seviyeleri ile antihipertansif diüretik dozları arasındaki ilişki			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Doğu Nebioğlu			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Farmasötik Kimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Prospektif Vaka Takip Çalışması				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASL <input type="checkbox"/>	



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:08-320-13	Tarih: 13 Mayıs 2013				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. NOT:Hasta grubunun kolay ulaşılabilir olması göz önünde bulundurularak, zamana bağlı değişimin ortaya konması açısından örneklerin büyüklüğünün artırılması önerilir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilgili		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	M.M.
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Doç
Prof.Dr.Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Top
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Doç
Prof.Dr.Nuhen PURALI	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Doç
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Doç
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Doç
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Top
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Doç
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Doç
Doç.Dr.Güngör UTKAN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Doç
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Doç
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Doç
Yrd.Doç.Dr.Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Doç
Gülşüm ASLAN	Arkeoloji	-	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Doç

*:Toplantıda Bulunma

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HASTA TAKİP FORMU

TARİH:

ADI SOYADI:		PROTOKOL NO:	
YAŞ:		CİNSİYET: ERKEK() KADIN()	
BOY: /	KİLO:	SİĞARA: + / -	
TANI:			
HASTANIN DİĞER HASTALIKLARI	EVET	HAYIR	YIL(SÜRE)
KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ			
KRONER ARTER HASTALIĞI			
BÖBREK FONK. BOZUKLUĞU			
DİYABET			
DİĞER			
HİPERTANSİYON TANISININ SÜRESİ:		İLAÇ KULLANIM SÜRESİ:	
HİPERTANSİYON TEDAVİSİ İÇİN KULLANILAN İLAÇLAR: (DOZ-SÜRE)			
MONOTERAPİ <input type="checkbox"/>			
KOMBİNE <input type="checkbox"/>			
HASTANIN KULLANDIĞI DİĞER İLAÇLAR:			

BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ: (* Eğer yapılıyorsa)

	BAŞVURU		KONTROL	
	SONUÇ	REFERANS ARALIĞI	*SONUÇ (1.HAFTA)	SONUÇ (4.HAFTA)
POTASYUM				
SODYUM				
KREATİNİN				
BUN				
*ÜRİK ASİT				
*KOLESTEROL				
*TRİGLİSERİD				
*LDL				
*HDL				
*GLUKOZ				
*KALSIYUM				

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : MUNİSE VURUCU
Doğum Yeri ve Tarihi : İskenderun/ HATAY- 05.02.1986
Uyruğu : T.C.
Medeni Durumu : Bekar
E-posta : munise_vurucu@hotmail.com

Eğitim Bilgileri

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi Disiplinlerarası Klinik Eczacılık ABD

Yüksek lisans 2011- halen
Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi 2005-2010
İskenderun Demirçelik Anadolu Lisesi 2000-2004

Yabancı Dil: İngilizce

Ünvanları

Eczacı (12.06.2010)

Mesleki Deneyim

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı (2011-2012)
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (2012- halen)