

DR. PINAR KIZILIRMAK

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2012

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**VALSARTAN AMLODİPİN TEK TABLET
KOMBİNASYONUNUN ATEROSKLEROZ RİSKİNİ
AZALTMA ETKİSİNİN MATEMETİK MODELLEME İLE
PREDİKSİYONU**

PINAR KIZILIRMAK

**DANIŞMAN
PROF.DR. ALİ YAĞIZ ÜRESİN**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMAKOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2012

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Farmakoloji Programında Pınar KIZILIRMAK tarafından hazırlanan "Valsartan-Amlodipin Tek Tablet Kombinasyonunun Ateroskleroz Riskini Azaltma Etkisinin Matematik Modelleme İle Prediksiyonu" başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

28 / 02 / 2012

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı) İmzası

1.Prof. Dr. Mehmet GÜNGÖR (İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı)

2.Prof. Dr. A.Yağız ÜRÜSİN (İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı)
(Danışman)

3.Prof. Dr. Aykan CANBERK (İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı)

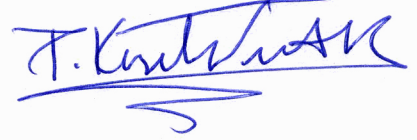
4.Prof. Dr. Aydın BARLAS (İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı)

5.Prof. Dr. Atilla KARAALP (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Pınar Kızılırmak



İTHAF

Kız çocuklarının eğitiminde; zamandan ve günün şartlarından bağımsız gösterdiği olağanüstü çaba için, çok sevgili dedem Kurt Ali Bulduk'un aziz hatırasına, kendisini hasretle anarak ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez sürecimdeki değerli katkıları için,

Prof. Dr. Ali Yağız Üresin

Prof. Dr. Mehmet Güngör

Prof. Dr. Lütfiye Eroğlu

Prof. Dr. Aykan Canberk

Dr. Mehmet Berktaş

Doç. Dr. Oktay Özdemir

Prof. Dr. Okan Bülent Yıldız'a teşekkür ederim.

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Sembol / Kısaltma	Açıklama
ACEi	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
AGS	Alt güvenlik sınırı
ARB	Anjiyotensin 2 tip 1 reseptör blokörleri
BIOSIS	Biological Abstracts/Reports, Reviews, Meetings sistemi
dak	Dakika
Delta (Δ)	İki değer arasındaki fark
EMBASE	Birçok tıbbi veritabanına erişim sağlayan sistem
HCTZ	Hidroklorotiyazid
HDL-K (C)	Yüksek dansiteli lipid kolesterol
HOMA	Homeostatik model değerlendirme
hsCRP	Yüksek sensitiviteli C reaktif protein
HTN	Hipertansiyon
IL-6	İnterlökin 6
kg	Kilogram
KKH	Koroner kalp hastalığı
KV	Kardiyovasküler
mg	Miligram
MI	Miyokard infarktüs
PRISMA	Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses

PUBMED	MEDLINE veritabanına erişim sağlayan sistem
RAS	Renin anjiyotensin aldesteron sistemi
SS	Standart sapma
TNF alfa (alpha)	Tümör nekrozis faktör alfa
UAER	İdrarda albümin atılım hızı
ÜGS	Üst güvenlik sınırı
VKİ (BMI)	Vücut kitle indeksi

ÖZET

P.K. (2012). Amlodipin Valsartan Tek Tablet Kombinasyonun Ateroskleroz Riskini Azaltma Etkisinin Matematik Modelleme İle Prediksiyonu, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Doktora Tezi, İstanbul

Kan basıncı seviyesi ve metabolik risk faktörleri arasındaki ilişki göz önünde bulundurularak, insulin metabolizması üzerinde ilave etkileri olan kan basıncını düşürücü tedavilerin kardiyovasküler hastalıklara karşı korumada da etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın birincil amacı amlodipin ve valsartan tedavilerinin birlikte kullanımının ateroskleroz risk faktörlerini azaltmadaki etkisini öngörececek bir modeli oluşturmaktır. Tıbbi literatür, PUBMED, EMBASE ve BIOSIS veritabanlarında HYPERTENSION&(AMLODIPINE OR VALSARTAN)&(ATHEROSCLEROSIS OR INSULIN RESISTANCE OR INSULIN SENSITIVITY OR INFLAMMATION) terimlerinin aranması yoluyla sistematik olarak taranmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası ateroskleroz risk faktörlerinin değerlendirildiği 39 çalışma bu sistematik taramaya dahil edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası değerler ve bunların arasındaki değişim miktarları, çalışmalardaki hasta sayıları dikkate alınarak ağırlıklı olarak hesaplanmıştır. Amlodipin ve valsartanın birlikte kullanımının yaratacağı etki, bu konuda yapılmış tek çalışmanın sonuçları temel alınarak oluşturulmuş formül ile hesaplanmıştır. Yukarıdaki kriterler doğrultusunda seçilen 39 çalışmada yer alan toplam 1765 hasta verisi analize dahil edilmiştir. Ortanca tedavi süresi 16 (4 ila 156) haftadır. Amlodipin ve valsartan tedavileri HOMA, hsCRP, TNF alfa, IL-6 değerleri azaltırken adiponektin, trigliserid düzeyleri artmıştır. İki tedavinin birlikte kullanımı HOMA, hsCRP, TNF alpha, IL-6 düzeylerini azaltırken adiponektin, trigliserid, HDL-C ve VKİ değerlerini artırmıştır. Hem amlodipin hem de valsartanın ateroskleroz risk faktörleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Amlodipin ve valsartan kombinasyonun da, metabolik risk faktörlerini ve inflamasyon parametrelerini düzelterek, kardiyovasküler korumada yaratacağı ilave etkinin öngörülebileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: amlodipin, valsartan, ateroskleroz

ABSTRACT

P.K. (2012). Prediction of Amlodipine Valsartan Single Pill Combination Effect on Atherosclerotic Risk Reduction with Mathematical Modeling, Istanbul University Institute of Health Sciences, Pharmacology PhD Thesis, Istanbul

The relation between blood pressure levels and metabolic risk factors is well documented. Therefore, it can be thought that blood pressure lowering treatments which have additional effects on insulin metabolism might be beneficial on cardiovascular protection. The primary aim of this study is to build a model predicting the overall effect of concomitant administration of amlodipine and valsartan on atherosclerotic risk parameters. Medical literature was reviewed systematically by searching PubMed, EMBASE and BIOSIS databases by terms HYPERTENSION&(AMLODIPINE OR VALSARTAN)&(ATHEROSCLEROSIS OR INSULIN RESISTANCE OR INSULIN SENSITIVITY OR INFLAMMATION). Thirty nine publications, in which, atherosclerotic risk parameters before and after the treatment were reported, included in this systematic review. Percent difference between pre- and post-treatment values were calculated by weighting the values by the number of patients. The additive effect of amlodipine and valsartan were also calculated with a formula based on the results of one study. According to the criteria given above 1765 patients' data which are founded in 39 studies were analyzed. The median duration of treatment was 16 weeks (ranged 4 to 156). Amlodipine and valsartan treatment provided a decrease in HOMA, hsCRP, TNF alpha, IL-6 levels while an increase in adiponectin, triglyceride levels. Concomitant use of amlodipine and valsartan is estimated to decrease HOMA, hsCRP, TNF alpha, IL-6 levels while to increase adiponectin, triglyceride, HDL-C, BMI levels. Both amlodipine and valsartan have positive effects on atherosclerotic risk parameters and the additional effect of their concomitant use by regulating metabolic risk and inflammation parameters which are the main key factors for cardiovascular protection is predicted.

Keyword: amlodipine, valsartan, atherosclerosis

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
İÇİNDEKİLER	x
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kardiyovasküler Süreç	3
2.2 Kardiyovasküler Süreç ve Hipertansiyon.....	5
2.3 Hipertansiyon Tedavisi	5
2.3.1 Hipertansiyon Tedavisinde Kombinasyon.....	5
2.3.2 Amlodipin ve Valsartan	6
2.3.2.1 Amlodipin:.....	6
2.4 Ateroskleroz	12
2.4.1 İnsülin Direnci	12
2.4.2 Ateroskleroz Parametreleri	13
2.4.2.1 Glisemik Parametreler:	14
2.4.2.2 İnflamatuvar Parametreler:	14
2.4.2.3 Lipid Parametreleri:	15
2.4.2.4 Antropometrik Parametreler:	15
3 GEREÇ VE YÖNTEMLER	16
3.1.1 İstatistiksel Yöntemler	19
4 BULGULAR.....	22
4.1 Hasta Sayıları ve Tedavi Süresi	22
4.2 Kan Basıncı Sonuçları.....	23
4.3 Ateroskleroz Parametreleri.....	24

4.3.1	Glisemik Parametreler	24
4.3.1.1	HOMA IR	24
4.3.1.2	Adiponektin	27
4.3.2	İnflamatuvar Parametreler	30
4.3.2.1	hs CRP	30
4.3.2.2	Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF Alfa)	33
4.3.2.3	İnterlökin 6 (IL-6).....	35
4.3.3	Lipid Parametreleri	37
4.3.3.1	Trigliserid	37
4.3.3.2	HDL Kolesterol (HDL-K)	40
4.3.4	Antropometrik Parametreler	43
4.3.4.1	Vücut Kitle İndeksi (VKİ).....	43
5	TARTIŞMA	48
6	ANALİZE DAHİL EDİLEN ÇALIŞMALAR	52
7	KAYNAKLAR	59
8	FORMLAR	67
9	ETİK KURUL KARARI	68
10	PATENT HAKKI İZNİ	69
11	TELİF HAKKI İZNİ.....	70
12	ÖZGEÇMİŞ	71

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Valsartan ile yapılmış önemli mortalite ve morbidite çalışmaları (14–21)...	8
Tablo 2. Amlodipin ile yapılmış önemli mortalite ve morbidite çalışmaları (22–26)	10
Tablo 3. İncelenen parametreler ve birimleri.....	18
Tablo 4. Tedavi kollarında analize dahil edilen hasta sayıları ve tedavi süreleri	22
Tablo 5. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki sistolik kan basıncı değerleri (mmHg)	23
Tablo 6. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki diastolik kan basıncı değerleri (mmHg)	23
Tablo 7. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki HOMA değerleri (%) ..	24
Tablo 8. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki adiponektin düzeyleri (mg/L)	27
Tablo 9. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki hsCRP düzeyleri (mg/L)	30
Tablo 10. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki TNF alfa düzeyleri (pg/mL)	33
Tablo 11. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki IL-6 düzeyleri (pg/mL)	35
Tablo 12. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki trigliserid düzeyleri (mg/dL)	37
Tablo 13. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki HDL-K düzeyleri (mg/dL)	40
Tablo 14. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki VKİ değerleri (kg/m ²)	43
Tablo 15 a. Amlodipin ve valsartan tedavileri ile ateroskleroz parametrelerinde sağlanan değişiklikler	46
Tablo 15 b. Amlodipin ve valsartan kombinasyon tedavisi ile ateroskleroz parametrelerinde olası değişiklikler	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kardiyovasküler hasar süreci (1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)	4
Şekil 2. Koroner kalp hastalığının nedenleri	12
Şekil 3. Amlodipin, valsartan ve bu moleküllerin kombinasyonunun HOMA-IR değerleri	13
Şekil 4. Sistemik analize alınacak çalışmaların tarama ve seçme işlemleri	17

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde, hipertansiyon ve diyabet gibi kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan tek tablet kombinasyonların, ilaç sayısını azaltıp hasta uyumunu artırarak tedavi başarısına kritik etkileri olmasına rağmen, uzun dönem mortalite ve morbidite çalışmaları için kaynak bulunmamaktadır.

Hipertansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılan tek tablet kombinasyonlar ile çoğunlukla etkinlik ve güvenlik çalışmaları yapılmakta, sert sonlanım noktalarını hedefleyen morbidite ve mortalite çalışmaları yapılmamaktadır. Özellikle yeni kombinasyonlar, kendilerini oluşturan moleküllerin daha önce yapılmış uzun dönem mortalite ve morbidite çalışmalarının varlığına karşılık, çoğu zaman sadece etkinlik ve güvenlik verilerine ya da küçük belirteç çalışmalarına sahip olabilmektedirler. Zaman ve maliyet açısından yeni kombinasyonlar için mortalite ve morbidite çalışmaları yapılması planlanmamaktadır.

Kombinasyonların kardiyovasküler süreç üzerindeki etkileri ile ilgili bilgi edinmek ve öngörülerde bulunmak ancak kombinasyonda yer alan moleküllere ait mortalite ve morbidite çalışmalarının sistemik analizleri ve modelleme yöntemleri ile mümkün olabilmektedir. Kombinasyonlar ile yapılan kısa dönemli, belirteçler üzerindeki etkilerin değerlendirildiği çalışmalarla da çevrimsel araştırma prensibi ile sert sonlanım noktalarına yansıtımlar yapılabilmektedir.

Eldeki monoterapi verileri ile kombinasyonlar için meta- analiz ve sistematik tarama gibi kanıt değeri yüksek yöntemlerle hesaplamalar yapılabilir ve öngörülerde bulunulabilir. Modelleme yöntemleri ile de küçük çalışmaların sonuçları, büyük hasta gruplarına uyarlanabilir, belirteçler üzerindeki etkiler ile sert sonlanım noktaları değerlendirilebilir. (1,2)

Çalışmanın amacı, amlodipin, valsartan ve kombinasyonlarının insülin direnci üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmanın verileri kullanılarak bir formül elde etmek ve kombinasyonun ateroskleroz riskini azaltmadaki etkisini öngördürecek bir model oluşturmaktır (3).

Bu çalışma, hem gelecekteki ARB ve KKB, hem de diğer kronik hastalıklarda kullanılan kombinasyonlar için, içerdikleri moleküllerin verileri kullanılarak değerlendirmeler yapılmasına ve yeni modelleme yöntemlerinin oluşturulmasına örnek teşkil etmeyi hedeflemektedir.

2 GENEL BİLGİLER

Kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisi çok uzun zamandır üzerinde çalışılan bir konudur. Konuya olan ilginin temeli; hasar mekanizmasını ayrıntılı bir şekilde ortaya koyabilmek ve devamında tedavi için gerekli olan yaklaşımlara karar vermektir.

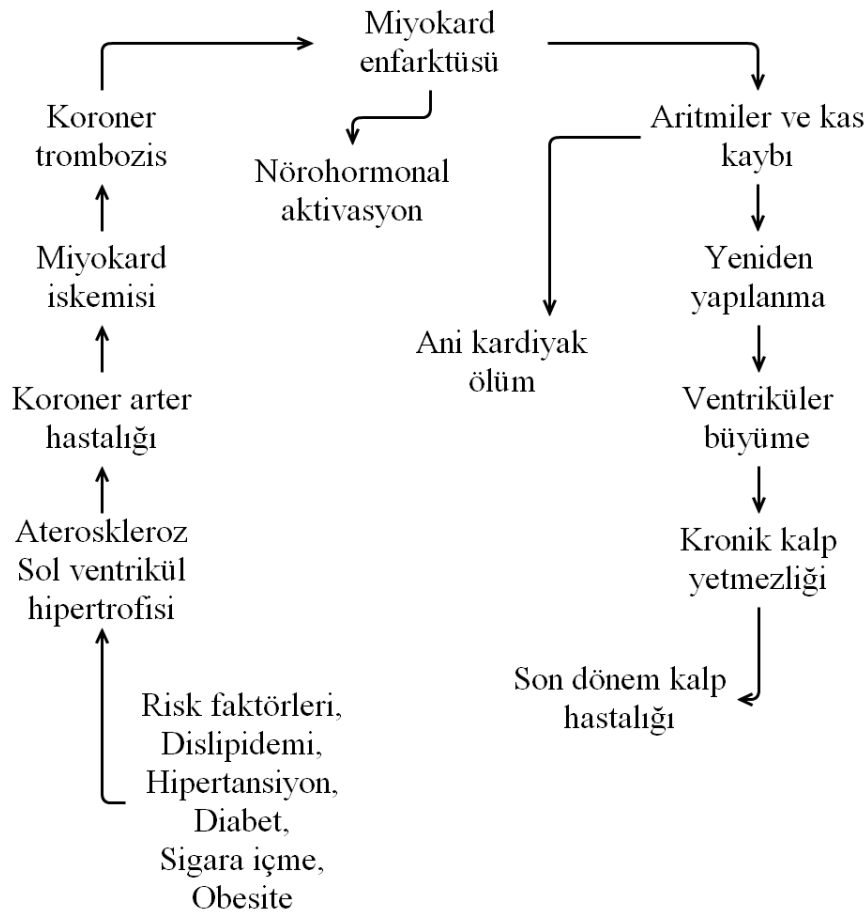
Hipertansiyonun başlangıç ve risk faktörü olduğu kardiyovasküler süreçte kardiyovasküler sonlanımlar için en önemli durak ve belirleyici durum ateroskleroz gelişimidir. Hipertansiyon tedavisinin, kan basıncı düşüşü ile elde edilen hemodinamik düzenlemeler ve tedavide kullanılan ajanların risk faktörleri ve süreç üzerindeki etkileri ile ateroskleroz gelişimini yavaşlattığına ve hatta geriletmesine dair kanıtlar mevcuttur (4,5).

2.1 Kardiyovasküler Süreç

Günümüzde kardiyovasküler hasar süreci denildiğinde ilk akla gelen 1991 yılında Dzau ve Braunwald önderliğindeki bir grup bilim adamı tarafından ortaya atılan ve ‘Cardiovascular Disease Continuum’ olarak bilinen kavramdır (6–9). Bu kavram o döneme kadar yapılmış çalışmalar ve grupta bulunan yazarların kişisel deneyimleri göz önünde bulundurularak ortaya çıkarılmıştır. Temelde çok basit bir yaklaşıma sahip olan kavram; kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan veya olmayan birçok risk faktörünün bir arada bulunması sonucunda başlayan hasar sürecinin hangi patofizyolojik mekanizmalarla ilerlediği ve bu ilerlemenin nasıl son dönem kalp hastalığı ile sonuçlanabileceğini ortaya koymuştur (Şekil 1). İlk bakışta bir patofizyolojik ilerleme algoritması gibi görünen bu kavramın yazarları, bu hasar mekanizmasının herhangi bir yerde durdurulabilmesinin veya yavaşlatılabilmesinin kardiyovasküler korumanın temelini oluşturabileceğini öne sürmüşlerdir (6–9).

20 yıl önce bu hipotez ortaya atıldığında, ispatlayacak yeterli veri bulunmamaktaydı. Bu yaklaşım ile kardiyovasküler hasar sürecinin çeşitli evrelerindeki hastaları hedef alan birçok çalışmanın önü açılmış, hem risk faktörleri hem de kardiyovasküler sonlanım noktaları ile ilgili birçok sorunun yanıtı bulunmuştur (6–9).

İlerleyen yıllarda kardiyovasküler hasar sürecini herhangi bir noktada durdurmanın mortalite ve morbidite üzerine etkilerini inceleyen iyi planlanmış, büyük hasta sayılı birçok klinik çalışmanın sonuçları, Dzau ve Braunwald'ın 1991 yılında ortaya attığı süreci herhangi bir noktada durdurmanın ölüme kadar giden hasarı yavaşlatabildiğini göstermiştir (6–9). Bu büyük klinik çalışmaların yanında hasarın gelişiminin patofizyolojisini daha yakından anlamamızı sağlayan birçok klinik ve prelinik çalışma da yapılmış ve tüm veriler ışığında 2006 yılında ‘Cardiovascular Disease Continuum’ kavramı genişletilmiş ve güncellenmiştir (6–9).



Şekil 1. Kardiyovasküler hasar süreci (1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

2.2 Kardiyovasküler Süreç ve Hipertansiyon

Hipertansiyon kardiyovasküler sürecin en önemli risk faktörlerinden biridir ve kardiyovasküler olayların başlamasına neden olmaktadır. Hipertansiyon tedavisi ile ateroskleroz gelişme riskinin, dolayısıyla kardiyovasküler olayların azaldığı çok uzun zamandan beri bilinmektedir (4).

Hipertansiyon karmaşık bir hastalıktır ve patofizyolojisinde farklı mekanizmalar rol oynamaktadır. Bunların içinde hemodinamik süreç ve renin anjiyotensin aldesteron sistemi (RAS) öncelikli olarak yer almaktadır.

2.3 Hipertansiyon Tedavisi

Son 20 yıl içinde yapılan çalışmaların birçoğu renin anjiyotensin aldesteron sistemini (RAS) bloke eden anjiyotensin değiştirici enzim inhibitörleri (ACEi) ve/veya anjiyotensin 2 tip 1 reseptör blokörleri (ARB) ile yapılmış ve görülmüştür ki; RAS'ini bir şekilde inhibe etmek kardiyovasküler hasar sürecinin yavaşlatılmasında ve hatta durdurulmasında ciddi fayda sağlamaktadır. Bu hasar sürecini yavaşlatmak için kullanılan ilaçların birçoğu aslında kan basıncını düşürmek için kullanılan antihipertansif ilaçlardır. Sadece kan basıncını düşürmek bile çok önemli bir risk faktörünü ortadan kaldırdığı için süreci yavaşlatmaktadır. Bunun yanı sıra moleküllerin kan basıncını düşürmek dışında sağladığı faydalar bozulmuş fizyolojinin düzeltilmesine yardımcı olabilmektedir ve antihipertansif seçimlerini yönlendirmektedir (4,5).

2.3.1 Hipertansiyon Tedavisinde Kombinasyon

İlaç gruplarının, farklı etkileri bulunmaktadır. Kombinasyon tedavisi ile değişik mekanizmaları etkilemek ve daha fazla kan basıncı düşüşü sağlamak mümkündür. Kombinasyonu oluşturan moleküller, birbirlerinin istenmeyen etkilerini nötralize edebildiklerinden, daha az istenmeyen etki ile tedavi başarısı artırılabilir (4,5).

Günümüzde hipertansiyon tedavisinde çeşitli mekanizmalara etki eden birçok ilaç grubu bulunmaktadır. Bu kadar çeşitli ve etkili antihipertansif ilaç grubunun mevcut olmasına rağmen, hipertansif hastaların tedavisinde yeterli başarı

sağlanamamaktadır. Hipertansif hastaları kısa sürede kılavuzlarda belirtilen hedef kan basınçlarına ulaştırabilmek için birden çok antihipertansif ilacın birlikte kullanımı, başka bir deyişle kombinasyon tedavisi kılavuzlar tarafından önerilmekte ve günlük pratikte yaygın olarak uygulanmaktadır (4,10).

Klinik pratikte kullanılan kombinasyonlar, ayrı ya da tek tablet kombinasyonlar olabilmektedir. Hipertansiyon tedavisinde tek tablet kombinasyonların kullanımı çok yaygındır, hastaların çoğunda hedef kan basıncına ulaşabilmek için iki ya da daha fazla moleküle ihtiyaç duyulmaktadır. Tek tablet kombinasyonlar çoklu ilaç gerekliliğinde, ilaç sayısını düşürdüğü için hasta uyumunu artırmaktadır. Kronik bir hastalık olan hipertansiyonun tedavisinde süreklilik büyük önem taşımaktadır. Hasta uyumu, tedavi devamlılığını dolayısıyla kan basıncı kontrol oranları başka bir deyişle tedavi başarısı artmaktadır (11,12)

2.3.2 Amlodipin ve Valsartan

Bu çalışmada, valsartan ve amlodipin tek tablet kombinasyonu, anjiyotensin reseptör blokörü ve kalsiyum kanal blokörü kombinasyonunun ateroskleroz üzerindeki etkilerini öngörmek üzere model olarak seçilmiştir. Bu iki molekül de hipertansiyon tedavisinde uzun süredir kullanılan, sert sonlanım noktalı çalışmaları olan antihipertansif ajanlardır.

2.3.2.1 Amlodipin:

Amlodipin dihidropiridin sınıfından bir kalsiyum antagonisti (kalsiyum kanal blokörü)'dir. Kalsiyum iyonunun miyokard ve düz kas hücre membranındaki kalsiyum kanalları (yavaş kanallar) yoluyla hücre içine girişini inhibe eder. Amlodipin miyokarddan çok vasküler düz kas hücreleri için selektiftir. Bu hücrelerin kontraksiyonu için ekstrasellüler kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesi gerekir. Amlodipin transmembran kalsiyum akımını engelleyerek periferik arteriyollerde vazodilatasyon yapar, periferik rezistansı ve sistemik kan basıncını düşürür.

Valsartan:

Anjiyotensin I (AT1), ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) etkisiyle anjiyotensin II (AT2)'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAS) aktif hormonudur. Anjiyotensin II çeşitli dokuların hücre

membranlarındaki spesifik reseptörlere bağlanır. Özellikle kan basıncının hem doğrudan, hem de dolaylı yoldan düzenlenmesi olmak üzere, çok çeşitli fizyolojik etkilere sahip olan anjiyotensin II, güçlü vazokonstriktör etkisi nedeniyle doğrudan pressör cevaba yol açar. Ayrıca vücutta sodyum tutulmasını ve aldosteron salgılanmasını artırır.

Amlodipin ve valsartanın birlikte kullanımının kan basıncı üzerinde aditif etkisi farklı çalışmalarda gösterilmiştir (13–15). İki molekülün de mortalite ve morbidite üzerindeki etkilerini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır ve moleküllerin farklı çalışmalarda ateroskleroz belirteçleri ve risk faktörlerine etkileri de değerlendirilmiştir. Tablo 1 ve 2’de iki molekülün de mortalite ve morbidite çalışmaları ayrıntılı olarak açıklanmıştır (16–28). Valsartan ve amlodipin ile yapılmış çalışmalar iki moleküle de farklı endikasyonlar kazandırmıştır. Valsartan hipertansiyon ile birlikte kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda, amlodipin de hipertansiyona ek olarak stabil anjina ve miyokard iskemisinde endikedir.

Valsartan amlodipin tek tablet kombinasyonunun etkinlik ve güvenlik verileri dışında, yapılmış bir mortalite morbidite çalışması yoktur, ateroskleroz belirteçlerine bakılmış küçük araştırmalar ve sadece kombinasyonu oluşturan valsartan ve amlodipinin sert sonlanım noktalı çalışmaları mevcuttur.

Tablo 1. Valsartan ile yapılmış önemli mortalite ve morbidite çalışmaları (14–21)

Çalışmanın adı	Tasarım	Sonuçlar
VALUE	15,245 yüksek riskli HTN hastası: Amlodipine karşı çift kör, randomize, aktif kontrollü çalışma	Primer sonuç: Bileşik kardiyak mortalite ve mortalitede tedaviler arasında fark yok Yeni başlayan diyabet riskinde %23 azalma
VALIANT	14,703 miyokard infarktüsü sonrası hasta: Kaptopril + valsartana karşı ve kaptoprile karşı çift kör, randomize çalışma	Primer sonuç: Tüm nedenlere bağlı mortalitede kaptoprile karşı fark yok Valsartan standart bakım olarak etkili
Val-HeFT	5,010 kalp yetmezliği II–IV hastası: Plaseboya karşı çift-kör, randomize çalışma	Mortalite ve morbidite riskinde % 13 azalma Sol ventrikül yeniden yapılanmasında azalma Atriyal fibrilasyon oluşumu riskinde %37 azalma Kalp yetmezliği hastane yatışı riskinde % 28 azalma
JIKEI HEART	Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği veya bunların kombinasyonu olan 3081 Japon hastada; Çok merkezli, randomize, kontrollü çalışmada konvansiyonel tedaviye valsartan veya non-ARB eklenmesinin karşılaştırılması	Toplam mortalite ve morbidite riskinde %39 azalma İnme/geçici iskemik atak riskinde %40 azalma Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışta %47 azalma Angina nedeniyle hastaneye yatış riskinde %65 azalma

Çalışmanın adı	Tasarım	Sonuçlar
MARVAL	T2D + mikroalbüminüri ± HTN bulunan 332 hasta: Amlodipine karşı çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif kontrollü çalışma	Valsartan ile başlangıca göre UAER’de % 44 azalma, karşısında amlodipin ile % 8 Normoalbüminüriye dönen hastalarda valsartan lehine % 15.4 grup arası fark
Val-MARC	1,668 evre 2 HTN hastası: Valsartan/Hidroklorotiazide (HCTZ) karşı çok merkezli, açık etiketli, randomize çalışma	Kombinasyon ile daha fazla sistolik kan basıncı düşüşü Valsartan/HCTZ karşısında hsCRP’de (İnflamasyon belirteci) %13 azalma

Tablo 2. Amlodipin ile yapılmış önemli mortalite ve morbidite çalışmaları (22–26)

Çalışmanın adı	Tasarım	Sonuçlar
PREVENT	825 KAH hastası ($\geq$ %30): Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü çalışma	Primer sonuç: Plaseboya karşı ortalama 3 yıl koroner anjiyografik değişiklik olmaması Kalp yetmezliği için hastane yatışı+angina riskinde %35 azalma Revaskülarizasyon prosedürleri riskinde %43 azalma
CAMELOT	1,991 KAH hastası ($>$ %20): Plasebo ve enalapril 20 mg'a karşı çift-kör, randomize çalışma	Primer sonuç: Plaseboya karşı KV olaylarda %31 azalma Angina için hastane yatışı riskinde %42 azalma Koroner revaskülarizasyon riskinde %27 azalma
ASCOT-BPLA/CAFE	19,257 hipertansiyon hastası: Atenolole karşı çok merkezli, randomize, prospektif çalışma	Primer sonuç: Fatal olmayan MI ve fatal KKH'de %13 azalma Toplam KV olaylar ve prosedürler riskinde %16 azalma Yeni başlangıçlı diyabet riskinde %30 azalma İnme riskinde %23 azalma Tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde %11 azalma Merkezi aort basıncında 4.3 mmHg azalma

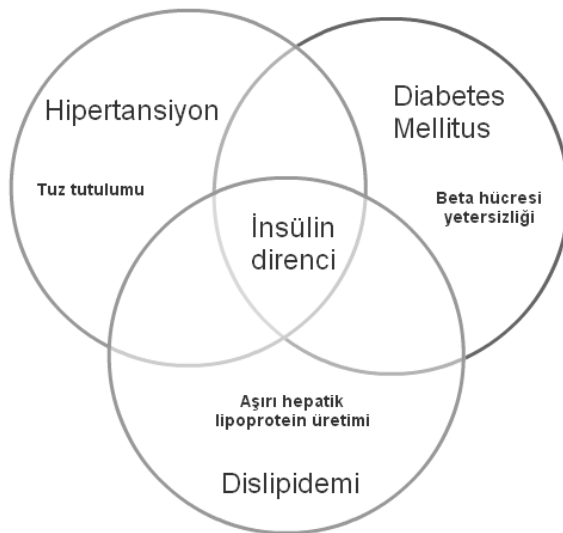
Çalışmanın adı	Tasarım	Sonuçlar
ALLHAT	18,102 HTN hastası: Lisinopril'e karşı randomize, prospektif çalışma	Primer sonuç: Lisinopril'e karşı bileşik fatal KKH + fatal olmayan MI'da fark olmaması %6 azalma kombine KVVH riskinde %23 azalma inme

2.4 Ateroskleroz

Ateroskleroz, kardiyovasküler süreçte hem çok önemli bir risk faktörü ve hem de sert sonlanım noktasıdır. İnsülin direnci, diğer risk faktörleri ile beraber neden sonuç ilişkisi içerisinde aterosklerotik sürecin başlangıcında yer alır. İnsülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, disglisemi, obezite ve inflamasyonun beklenen sonucu olmakla beraber, bu risk faktörleri için tetikleyici özellik de taşımaktadır.

2.4.1 İnsülin Direnci

İnsülin direnci, kardiyovasküler sürecin başlangıç noktalarından biridir ve bozulmuş glikoz toleransını gösterir. Dislipidemi ve obezite ile yakın ilişkisi nedeniyle de ateroskleroz ve kardiyovasküler sert sonlanım noktaları için merkezi rol oynamaktadır (29) (Şekil 2).

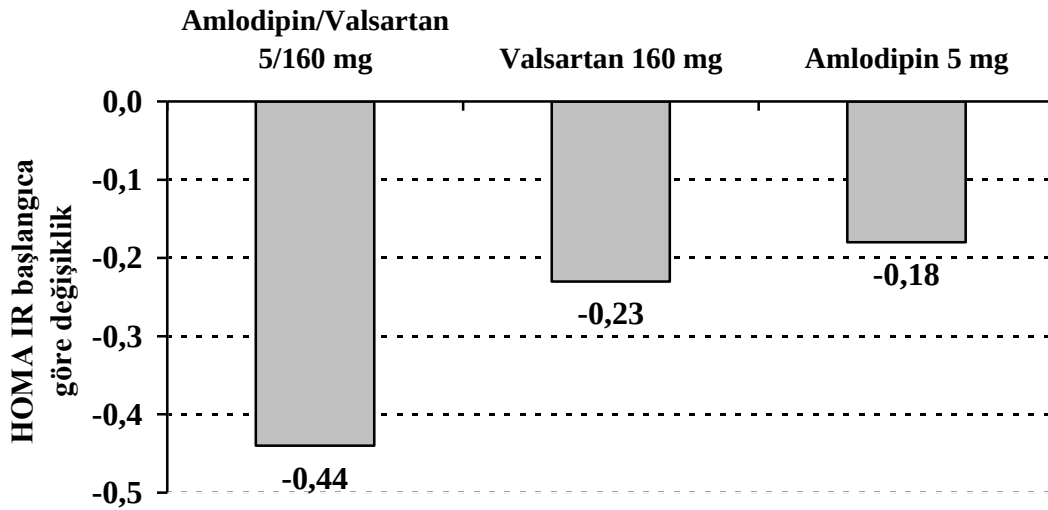


Şekil 2. Koroner kalp hastalığının nedenleri

İnsülin direnci, klinik pratikte ölçülen bir yöntem değildir. Rutin tetkiklerin bir kısmı, insülin direnci ile ilgili bilgi vermektedir. Örneğin lipid (HDL ve TG) ya da glisemik parametrelerdeki olumsuz değişiklikler, hipertansiyon veya obezite ile birlikte görüldüğünde, insülin direncinin varlığını işaret edebilmektedir. İnflamasyon da insülin direncine neden olabilmektedir. Ateroskleroz risk faktörleri, insülin direnci ile ilişkili durumlardır. Bu noktadan yola çıkarsak, moleküllerin, diğer ateroskleroz parametreleri üzerindeki etkileri insülin direncine benzer olabilir ve ölçülebilen parametreler ile süreç takip edilebilir.

Fogari ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada amlodipin ve valsartan tek tablet kombinasyonunun insülin direnci üzerinde, kan basıncından bağımsız olarak, tek başlarına kullanımlarına göre daha fazla azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçları, tez çalışmasının temelini oluşturmuştur (3).

Bu çalışmada amlodipin 5 mg, valsartan 160 mg ve amlodipin/valsartan 5/160 mg kombinasyonu karşılaştırılmış, kan basıncı düşürme etkisinden bağımsız olarak, insülin direncinin ölçülmesi için kullanılan, bir formül olan homeostatik model değerlendirme-insülin direncindeki (homeostatic assessment insulin resistance - HOMA IR) değişimler, kombinasyon ile monoterapilerin tek başına kullanımlarından ve toplamlarından daha fazla bulunmuştur. Bu veriler şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Amlodipin, valsartan ve bu moleküllerin kombinasyonunun HOMA-IR değerleri

2.4.2 Ateroskleroz Parametreleri

Hipertansiyon ile birlikte bulunan risk faktörlerinden dislipidemi, disglisemi, obezite, sigara, genetik özellikler ve yaş ateroskleroz gelişiminde önemli rol üstlenmektedirler. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ajanların ateroskleroz gelişme sürecine etkilerini ve biyokimyasal belirteçler üzerinde oluşturdıkları değişiklikleri değerlendirerek takip etmek mümkün olabilmektedir. Dislipidemi; trigliserid ve HDL, disglisemi; insülin direnci sürecinde HOMA ve adiponektin, obezite; vücut kitle

indeksi, inflamasyon da hsCRP, TNF-alfa, IL-6 gibi parametreler ile takip edilebilmektedir.

Bu çalışmada, ateroskleroz öngördürücü olarak kullanılan parametreler, glisemik, inflamatuvar, lipid ve antropometrik başlıkları altında sınıflandırılmıştır.

2.4.2.1 Glisemik Parametreler:

- **HOMA-IR:**

İnsülin direncinin ölçülmesi için kullanılan bir formüldür. Günlük pratikte insülin direncinin ölçülmesi mümkün olmadığı için, rutin ölçülen açlık insülin ve glukoz değerleri kullanılarak hesaplanır. Açlık insülin ve glukoz değerlerinin çarpımının 405'e bölünmesi ile bulunur. Matthew ve arkadaşları tarafından 1985 yılında tanımlanmıştır (30).

$$HOMA\ IR = \frac{\text{a\cılık ins\ulnini (\mu u/ml)} \times \text{a\cılık plazma glukozu (mg/dl)}}{405}$$

- **Adiponektin:**

Yağ dokusu tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde bir polipeptid olan adiponektin kollajen benzeri bir plazma proteindir (31,32). Yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, tip II diyabet ve koroner arter hastalarında düşük olduğu tespit edilmiştir (32,33). İnsülin direncini azaltıcı, dolayısıyla ateroskleroz sürecini geriletici özellik göstermektedir (34). Adiponektin damar düz kaslarında depolanır ve damar duvarını koroner arter hastalığı riskine karşı korur (35,36).

2.4.2.2 İnflamatuvar Parametreler:

- **yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP):**

CRP, inflamasyon sırasında kanda miktarı artan ve karaciğer ile yağ hücreleri tarafından üretilen akut faz reaktanları adı verilen proteinlerden biridir (37). Yüksek duyarlılığa sahip (high sensitivity- ya da hs-CRP) C-reaktif proteinin özel yöntemlerle ölçülen bir türevidir. hs-CRP genellikle koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalığından şüphelenilen kişilerde ölçülür ve yüksek hs-CRP klasik risk faktörlerine ek bir risk faktörü olarak hastanın kalp hastalığı riski açısından sınıflandırılmasına yardım eder (38).

Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkinin net olarak aydınlatılması, dolaşımdaki bazı inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay gelişme riskini belirlemede yol gösterici olarak kullanılabileceği düşüncesini doğurmuştur. Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) ile ilişkilidir. C-reaktif protein düzeyleri, abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL-düşüklüğü ve kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenleriyle korelasyon gösterir (39).

- **IL-6:**

T hücreleri ve makrofajlardan salgılanan bir sitokindir. İnflamasyonu gösteren bir parametredir. Ateroskleroz ve diğer inflamatuvar hastalıklar ile ilişkilidir. İnsülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (40).

- **TNF alfa:**

TNF alfa çeşitli immünolojik fonksiyonları ile bilinen önemli bir sitokindir. Obez kişilerde adipositlerde ve vasküler bağ dokusu hücrelerinde TNF alfa reseptörlerinin sentezi artmaktadır (41). TNFalfa bu etkileriyle obezite ve diyabette insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunabilir (42).

2.4.2.3 Lipid Parametreleri:

HDL, yüksek yoğunluklu lipoproteindir. Karaciğer ve bağırsakta üretilir. Kolesterolün perifer dokulardan uzaklaştırılmasını sağlar. Trigliserid, yağ asitlerinin gliserin (gliserol) ile oluşturdukları oldukça kompleks esterlerdir. Trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü insülin direnci ile ilişkili olup, yoğun partiküllü LDL'nin de içinde bulunduğu aterojenik lipid fenotipinin bileşenleridir. Bu lipid profili ateroskleroz için yüksek risk taşımaktadır (43).

2.4.2.4 Antropometrik Parametreler:

Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının (kg cinsinden), boyun (metre cinsinden) karesine bölünmesi ile hesaplanır. 1972 yılında Keys ve arkadaşları tarafından bu VKİ olarak tanımlanmıştır (44).

$$\text{Vücut Kitle İndeksi} = \text{Kilo (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$$

VKİ 25'in üstü kilolu, 30'un üstü obez olarak tanımlanır. Fazla kilolu veya obez olmak insülin direnci ve ateroskleroz için risk oluşturmaktadır (44).

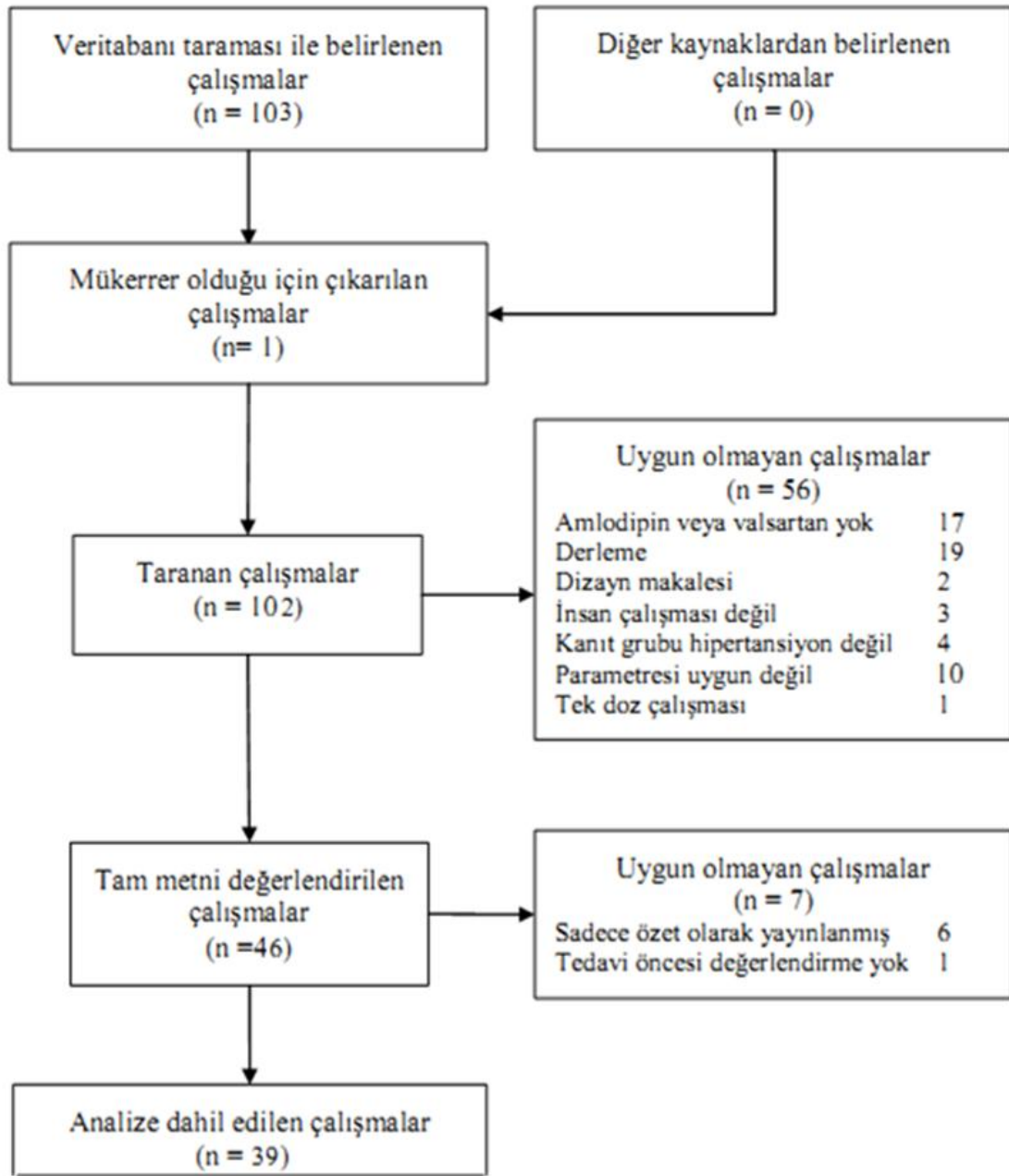
3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, amlodipin veya valsartanın kan basıncı ve ateroskleroz parametreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği klinik çalışmalardan elde edilen veriler kullanılarak, sistematik analizler ve değerlendirmeler yapılmıştır.

Sistematik gözden geçirmeler ve meta analizlerin yapılması ve özellikle raporlanması konusunda araştırmacılara yol gösteren en önemli doküman “PRISMA statement” adlı kılavuz ve ekleridir (1,2). Birçok uluslararası dergi tarafından desteklenen bu kılavuz, araştırılan konuda taramanın nasıl yapılacağı, makale seçimdeki önemli kriterler, çalışmanın sonuçlarının nasıl sunulması gerektiği, olası bias noktalar ve bunların değerlendirilmesi gibi birçok konuda ayrıntılı bilgi vermektedir (2). Bu çalışmada “PRISMA Statement” belgesinde belirtilen noktalara dikkat ederek sonuçlar sunulmuştur ve tartışılmıştır.

Analize dahil edilecek medikal literatür PubMed, EMBASE ve BIOSIS veri tabanlarında arandı. Aramalarda HYPERTENSION & (AMLODIPIN OR VALSARTAN) & (ATHEROSCLEROSIS OR INSULIN RESISTANCE OR INSULIN SENSITIVITY OR INFLAMATION) anahtar kelimeleri kullanıldı. Literatürlerin yayın dilinin İngilizce olması ve 2000 yılından sonra yayınlanmış olması şart koşularak sistematik tarama tamamlandı.

Tarama sonucunda 103 makalenin arama koşullarını karşıladığı görüldü. Ön koşulları sağlayan bu makalelerin özetleri iki ayrı araştırmacı tarafından; amlodipin veya valsartan veya ikisinin beraber en az bir tedavi kolunda yer alması, kan basıncı düşüş değerlerini içermesi, seçilmiş metabolik ve inflamatuvar parametrelere tedavi etkisinin gösterilmiş olması esasları ile incelendi ve uygun makaleler belirlendi. Uygunluğu her iki araştırmacı tarafından da onaylanan 46 çalışmanın tam metinlerine ulaşılarak tekrar uygunluk açısından incelenip, 39 çalışmanın verisinin analiz için uygun olduğuna karar verildi (Şekil 4). Bu çalışmada analiz edilen makaleler 5.bölümde ayrıntılı olarak verilmiştir.



Şekil 4. Sistematik analize alınacak çalışmaların tarama ve seçme işlemleri

Analize alınan çalışmalarda 27 amlodipin monoterapisi, 14 valsartan monoterapisi ve 1 amlodipin ve valsartan kombinasyonu alan olmak üzere 42 hasta grubu mevcut idi. Tüm bu tedavi gruplarında kan basıncı, glisemik, inflamatuvar, lipid ve antropometrik parametrelerinin hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası ortalama, standart sapma, mutlak değişim ve yüzde değişim değerleri kaydedildi (Tablo 3). Bu parametrelerden tam metinde rapor edilmeyenler (özellikle yüzde değişim değerleri) uygun yöntemler kullanılarak hesaplandı. İncelenen tüm parametreler molar kütleli baz

alan formüller kullanılarak tablo 3'te belirlenen birimlere dönüştürüldü ve bu şekilde standardizasyon sağlandı. Bu parametrelerin yanı sıra çalışmalarda değerlendirilen hasta gruplarının demografik özellikleri ile ilgili bilgiler de toplandı.

Tablo 3. İncelenen parametreler ve birimleri

Değişken	Birim
Kan Basıncı	
Sistolik kan basıncı	mmHg
Diastolik kan basıncı	mmHg
Glisemik parametreler	
Homeostatik model değerlendirme (HOMA) indeksi	%
Adiponektin	mg/ml
İnflamatuvar parametreleri	
Yüksek sensitiviteli C reaktif protein (hsCRP)	mg/l
Tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa)	pg/mL
İnterlökin 6 (IL-6)	pg/mL
Lipid parametreleri	
Trigliserid	mg/dL
Yüksek dansiteli lipid (HDL)	mg/dL
Antropometrik parametreler	
Vücut kitle indeksi (VKİ)	kg/m ²

3.1.1 İstatistiksel Yöntemler

Amlodipin monoterapisi, valsartan monoterapisi ve amlodipin valsartan tek tablet kombinasyonun incelenen parametreler üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmadaki sonuçlara dayalı bir formül oluşturularak, bu iki molekülün birlikte kullanımının çalışma dahilinde incelenen diğer parametreler üzerindeki etkisini değerlendirmek için **Formül 2** oluşturuldu.

Fogari ve arkadaşlarının çalışmasında glukoz, insülin değerleri ile ilgili sonuçlar rapor edilmişti. Bu değerler kullanılarak aşağıda tarif edilen Formül 2 kullanılarak başlangıç, amlodipin, valsartan ve kombinasyon için HOMA IR değerleri hesaplanmıştır.

$$HOMA\ IR = \frac{\text{açlık insülini } (\mu\text{u/ml}) \times \text{açlık plazma glukozu (mg/dl)}}{405}$$

Formül 1. HOMA IR hesaplama formülü

Başlangıçta 10.8 olan açlık insülin değerleri, amlodipin, valsartan ve kombinasyon tedavi kollarında sırasıyla 10.03, 9.9 ve 8.94'e; plazma glukoz değerleri ise, 92.4'ten 91.9, 91.6 ve 91.5'e düşmüştür. Bu değerler ile HOMA hesaplaması aşağıda gösterilmiştir.

$$\text{Başlangıç} = 10.8 \times 92.4 / 405 = \mathbf{2.46}$$

$$\text{Amlodipin} = 10.03 \times 91.9 / 405 = \mathbf{2.28}$$

$$\text{Valsartan} = 9.9 \times 91.6 / 405 = \mathbf{2.23}$$

$$\text{Kombinasyon} = 8.94 \times 91.5 / 405 = \mathbf{2.02}$$

Tüm tedavi kolları için sayısal ve yüzde değişim, başlangıç değerlerine göre hesaplanmıştır.

Amlodipin ile tedavi edilen kolda başlangıçta 2.46 olan HOMA IR değeri çalışma sonunda 2.28'e düşmüştü.

Başlangıca göre sayısal değişim amlodipin kolunda;

$$2.46 - 2.28 = 0.18 \text{ bulunmuş, yüzde değişim } -\%7.31 \text{ olarak hesaplanmıştır.}$$

Valsartan ile tedavi edilen kolda başlangıçta 2.46 olan HOMA IR değeri çalışma sonunda 2.23'e düşmüştü.

Başlangıca göre sayısal değişim valsartan kolunda;

$2.46 - 2.23 = 0.23$ bulunmuş, yüzde değişim $-\%9.34$ olarak hesaplanmıştır.

Kombinasyon ile tedavi edilen kolda başlangıçta 2.46 olan HOMA IR değeri çalışma sonunda 2.02'ye düşmüştü.

Başlangıca göre sayısal değişim kombinasyon kolunda;

$2.46 - 2.02 = 0.44$ bulunmuş, yüzde değişim $-\%17.8$ olarak hesaplanmıştır.

Amlodipin ve valsartan monoterapileri ile elde edilen değişim miktarları bir arada değerlendirildiğinde iki sonucun, matematiksel toplamının; $7.31 + 9.34 = \%16.7$ olduğu bulunmuştur. Amlodipin ve valsartan monoterapileri ile elde edilen toplam düşüşün, kombinasyon ile hesaplanan $\% 17.8$ 'den düşük olduğu görülmüş ve 17.8 , 16.7 'e bölünerek, kombinasyon ile 1.065 kat fazla fayda sağlandığı gösterilmiştir. Bu kombinasyon ile, iki monoterapi ile elde edilebilecek sonucun $\%106.5$ 'tir.

Bu hesaplama baz alınarak, 1.065 katsayısı matematiksel toplamların çarpanı olarak alınarak formüle yerleştirilmiş ve Formül 2 oluşturulmuştur.

$$1.065 \times \sum \bar{x}_{amlodipin} \bar{x}_{valsartan}$$

Formül 2. Amlodipin ve valsartanın birlikte kullanımı ile sağlanacak etkiyi tahmin etmekte kullanılacak formül

Bu formüle göre amlodipin ve valsartan monoterapileri ile elde edilen sonuçlarının ortalamalarının matematiksel toplamı alınacak ve elde edilen bu değer $\%106.5$ 'i amlodipin valsartan tek tablet kombinasyonu ile elde edilecek sonucu gösterecektir.

Amlodipin ve valsartanın diğer parametreler üzerindeki etkileri, ortalama, standart sapma ve $\% 95$ güven aralıkları ile hesaplanmıştır. Normal dağılım göstermeyenlerde ise çeyrek ve medyan kullanıldı. Kombinasyonun etkisi bu formül kullanılarak öngörülmüştür.

Analize alınan tüm çalışmalardaki ilgili parametreler tedavi öncesi ve sonrası değerler açısından değerlendirildiğinde çalışmalar arasında başlangıç değerlerinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle başlangıç değerlerinin, o parametrenin tüm

Çalışmalardan elde edilen genel ortalamasına göre, çok düşük veya çok yüksek olduğu durumlarda tedavi ile gözlenen değişim sayısal olarak çok az veya çok yüksek olmaktadır. Bu durum, özellikle sayısal değişimin ve hasta sayısının fazla olduğu çalışmalarının toplam üzerindeki etkisinin gereğinden çok olmasına yol açabileceği için, bu durumun etkisini en aza indirilebilmek üzere değerlendirilen her parametre için başlangıca göre yüzde değişim değerleri hesaplanmıştır.

Başlangıç değerlerinin farklı olmasının yarattığı dengesizlik yanında çalışmalardaki gözlenen değişimin yönünün aynı olmaması da (yani bazı çalışmalarda azalma gözlenirken bazılarında artma gözlenmesi) sonuçların değerlendirilmesini zorlaştıran başka bir faktör idi. Gözlenen değişimin yüzde olarak değerlendirilmesi ile bu heterojenite sorunu azaltılmaya çalışılmıştır. Ancak sonuçlar değerlendirilirken çalışmalar arasında heterojenite olduğu göz ardı edilmemelidir.

Analize alınan tüm değişkenler uygun test seçimi için normal dağılım açısından değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonunda hsCRP, TNF alfa ve IL-6 değişkenlerinin normal olmayan bir dağılım gösterdiği, diğerlerinin ise normal dağıldığı gözlenmiştir.

Normal dağılım gösteren sayısal parametreler için ortalama, standart sapma ve % 95 güven aralıkları hesaplanırken, normal dağılım göstermeyen parametreler için medyan ve çeyrekler arası aralık hesaplandı. Bu tür çalışmalarda veriden veri üretildiği için hesaplanan ortalama değerleri için %95 güven değer aralıklarının verilmesi ve sonuçlar değerlendirilirken bu aralıklarında dikkate alınması sonuçların tekrarlanabilmesi açısından önemli bilgiler vermektedir.

Grupların karşılaştırılmasında, istatistiksel anlamlılık %95 güven aralığına göre değerlendirilmiştir. Değişkenler arasındaki korelasyonlar, normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon analizi, normal olmayan bir dağılım gösterenler için Spearman non-parametrik korelasyon analizi kullanılmıştır.

Kan basıncındaki değişimin diğer parametreler üzerine etkisi, doğrusal regresyon modelleri kullanılarak incelenmiştir. Regresyon analizlerinde, kullanılan parametrelerin tüm değerlerine ihtiyaç duyulduğundan, hasta sayılarında, ana değerlendirmeye göre düşüşler bulunmaktadır.

Tüm tanımlayıcı analizler, korelasyon analizleri ve regresyon analizleri SPSS istatistik programının 12. sürümü kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4 BULGULAR

4.1 Hasta Sayıları ve Tedavi Süresi

Analize dahil edilen çalışmalarda toplam 954 hasta amlodipin tedavisi alırken 811 hasta valsartan tedavisi almıştır. Çalışmalardaki ortalama±standart sapma (SS) (minimum-maksimum) hasta sayısı amlodipin için 32.9±17.4 (8-83) iken valsartan için 54.1 ±46.7 (10-161) kişiydi.

Amlodipin tedavisi alan hastaların ortalama±SS tedavi süreleri 39.1±37.5 hafta iken, valsartan tedavisi alan hastaların tedavi süreleri 20.9±21.9 haftaydı. Tedavi kollarındaki hasta sayıları ve tedavi sürelerinin detayları Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. Tedavi kollarında analize dahil edilen hasta sayıları ve tedavi süreleri

Tedavi kolu	Hasta sayısı	Takip süresi (hafta)					
		Ortalama	SS*	%95 AGS*	%95 ÜGS*	Minimum	Maksimum
Amlodipin	954	39.1	37.5	36.7	41.5	8.0	156.0
Valsartan	811	20.9	21.9	19.4	22.4	4.0	104.0

* SS= Standart sapma, AGS= Alt güvenlik sınırı, ÜGS= Üst güvenlik sınırı

4.2 Kan Basıncı Sonuçları

Kan basıncı sonuçları, toplam 1731 hasta verisi ile değerlendirilmiştir. Amlodipin tedavisi alan hastalarda başlangıçtaki sistolik ve diastolik kan basınçları (ortalama $\pm$ SS) 157.0 $\pm$ 8.4 / 93.8 $\pm$ 5.9 mmHg iken ortalama 39 haftalık tedavi sonrasında kan basıncı değerleri 137.4 $\pm$ 5.9 / 83.7 $\pm$ 3.9 mmHg'ye düşmüştür. Valsartan tedavisi alan grupta ise başlangıçta 151.3 $\pm$ 7.1 / 90.8 $\pm$ 7.4 mmHg olan kan basıncı değeri 21 haftalık tedavi sonrasında 137.1 $\pm$ 6.2 / 82.0 $\pm$ 3.8 mmHg'ye düşmüştür (Tablo 5 ve Tablo 6).

Tablo 5. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki sistolik kan basıncı değerleri (mmHg)

Tedavi kolu	n	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Fark
		Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS (%95 GA)*
Amlodipin	920	157.0 $\pm$ 8.4	137.4 $\pm$ 5.9	-19.9 $\pm$ 6.6 (-20.3 - -19.4)
Valsartan	811	151.3 $\pm$ 7.1	137.1 $\pm$ 6.2	-14.1 $\pm$ 5.6 (-14.5 - -13.7)

* Ort=Ortalama, SS= Standart sapma, GA=güven aralığı

Tablo 6. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki diastolik kan basıncı değerleri (mmHg)

Tedavi kolu	n	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Fark
		Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS (%95 GA)*
Amlodipin	920	93.8 $\pm$ 5.9	83.7 $\pm$ 3.9	-10.2 $\pm$ 4.3 (-10.5 - -9.9)
Valsartan	811	90.8 $\pm$ 7.4	82.0 $\pm$ 3.8	-8.7 $\pm$ 4.9 (-9.1 - -8.4)

* Ort=Ortalama, SS= Standart sapma, GA=güven aralığı

4.3 Ateroskleroz Parametreleri

Ateroskleroz gelişimi ile ilgili parametreler üzerinde amlodipin ve valsartan tedavisinin etkisini gösteren veriler, uygun olduğuna karar verilen çalışmalardan toplanmış ve istatistik yöntemler bölümünde anlatılan uygun analizlerle değerlendirilmiştir.

4.3.1 Glisemik Parametreler

4.3.1.1 HOMA IR

Amlodipin tedavisi alan hastalarda başlangıçta 3.64 ± 1.79 olan ortalama HOMA değeri, tedavi sonrasında 3.31 ± 1.70 'e düşmüştür. Valsartan tedavisi alan hastalarda da HOMA değerlerindeki değişim benzer olmuş ve başlangıçta 3.76 ± 1.54 olan ortalama HOMA değeri tedavi sonrasında 3.31 ± 1.25 değerine düşmüştür. (Tablo 7).

Amlodipin ile HOMA değerinde 9.65 ± 24.39 azalma olurken valsartan ile 10.54 ± 14.58 azalma olmuştur. Formül 1 kullanılarak amlodipin ve valsartanın birlikte kullanımı ile HOMA değerinde 21.51 'lik azalma olacağı hesaplanmıştır.

Tablo 7. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki HOMA değerleri (%)

Tedavi kolu	n	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Fark	Yüzde fark
		Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS (%95 GA)*	Ort $\pm$ SS (%95 GA)*
Amlodipin	500	3.64 ± 1.79	3.31 ± 1.7	-0.47 ± 0.88 (-0.55 - -0.38)	-9.65 ± 24.39 (-11.89 - -7.42)
Valsartan	653	3.76 ± 1.54	3.31 ± 1.25	-0.46 ± 0.69 (-0.51 - -0.4)	-10.54 ± 14.58 (-11.66 - -9.42)

* Ort=Ortalama, SS= Standart sapma, GA=güven aralığı

HOMA-IR için regresyon analizinde amlodipin için 427, valsartan için 653 hasta verisi kullanılabilmektedir.

Sistolik kan basıncındaki değişim ile HOMA değeri arasındaki ilişki incelendiğinde;

Amlodipin kolunda olan 427 hastanın verilerine göre;

HOMA değerinde amlodipin tedavisi ile sağlanan değişim ile sistolik kan basıncında sağlanan değişim arasında ters yönde çok zayıf doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildir ($R = -0.062$, $P = 0.202$).

Valsartan tedavisi alan 653 hastanın verisine göre ise;

HOMA değerinde valsartan tedavisi ile sağlanan değişim ile sistolik kan basıncında sağlanan değişim arasında anlamlı orta-güçlü doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R = 0.444$, $P < 0.001$).

Diastolik kan basıncındaki değişim ile HOMA değeri arasındaki ilişki incelendiğinde;

Amlodipin kolunda olan 427 hastanın verilerine göre;

HOMA değerinde amlodipin tedavisi ile sağlanan değişim ile diastolik kan basıncında sağlanan değişim arasında ters yönde orta kuvvette doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R = -0.276$, $P < 0.001$).

Valsartan tedavisi alan 653 hastanın verisine göre ise;

HOMA değerinde valsartan ile sağlanan değişim ile diastolik kan basıncında sağlanan değişim arasında anlamlı orta-güçlü doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R = 0.490$, $P < 0.001$).

Kan basıncındaki tedavilerle meydana gelen değişikliğin (yüzde olarak), HOMA değerindeki değişikliği (yüzde olarak) tahmin etmedeki yerini anlamak için yapılan regresyon modellemesinde;

Amlodipin tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında HOMA değerinde ilave % 16.90'lık bir azalma sağlanmaktadır ve bu model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ HOMA} = 10.141 + (1.69 \times \Delta\% \text{ SKB})$$

(sırasıyla P değerleri 0.033, <0.001)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında HOMA değerinde ilave % 0.96'lık bir artma sağlanmaktadır ve bu model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ HOMA} = 12.495 + (-0.096 \times \Delta\% \text{ DKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001, <0.001)

Valsartan tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında HOMA değerinde ilave % 10.52'lik bir azalma sağlanmaktadır, sistolik kan basıncı çarpanı istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ HOMA} = -0.28 + (1.052 \times \Delta\% \text{ SKB})$$

(sırasıyla P değerleri 0.891, <0.001)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında HOMA değerinde ilave % 1.11'lik bir azalma sağlanmaktadır ve model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ HOMA} = -6.362 + (0.111 \times \Delta\% \text{ DKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001, <0.001)

4.3.1.2 Adiponektin

Amlodipin tedavisi alan hastalarda başlangıçta 7.26 ± 2.73 mg/L olan ortalama adiponektin düzeyi tedavi sonrasında 7.71 ± 2.48 mg/L düzeyine yükselmiştir. Valsartan alan hastalarda da değişim benzer olmuş ve başlangıçta 7.00 ± 0.79 mg/L olan ortalama adiponektin düzeyi tedavi sonrasında 7.84 ± 1.33 mg/L düzeyine yükselmiştir (Tablo 8).

Amlodipin ile adiponektin düzeyinde % 10.15 ± 26.96 artma olurken valsartan ile % 13.08 ± 25.08 artma olmuştur. Formül 1 kullanılarak amlodipin ve valsartanın birlikte kullanımı ile adiponektin değerinde % 24.74'lük artma olacağı hesaplanmıştır.

Sistolik kan basıncındaki değişim ile adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde;

Amlodipin kolunda olan 182 hastanın verilerine göre;

Adiponektin düzeyinde amlodipin tedavisi ile sağlanan değişim ile sistolik kan basıncında sağlanan değişim arasında anlamlı ters yönde güçlü doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R = -0.556$, $P < 0.001$).

Valsartan tedavisi alan 420 hastanın adiponektin ölçümü ile ilgili yeterli veri olmadığı için sistolik kan basıncındaki değişim ile adiponektin düzeyindeki değişim arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Tablo 8. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki adiponektin düzeyleri (mg/L)

Tedavi kolu	n	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Fark	Yüzde fark
		Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS (%95 GA)*	Ort $\pm$ SS (%95 GA)*
Amlodipin	202	7.26 ± 2.73	7.71 ± 2.48	0.43 ± 1.16 (0.27 - 0.59)	10.15 ± 26.96 (6.41 - 13.9)
Valsartan	420	7.0 ± 0.79	7.84 ± 1.33	0.82 ± 1.56 (0.67 - 0.97)	13.08 ± 25.08 (10.67 - 15.48)

* Ort=Ortalama, SS= Standart sapma, GA=güven aralığı

Adiponektin için regresyon analizinde amlodipin için 182, valsartan için 420 hasta verisi kullanılabilmektedir.

Diastolik kan basıncındaki değişim ile adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde;

Amlodipin kolunda olan 182 hastanın verilerine göre;

Adiponektin düzeyinde amlodipin tedavisi ile sağlanan değişim ile diastolik kan basıncında sağlanan değişim arasında anlamlı ters yönde çok güçlü doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R = -0.716$, $P < 0.001$)

Valsartan tedavisi alan 420 hastanın adiponektin ölçümü ile ilgili yeterli veri olmadığı için diastolik kan basıncındaki değişim ile adiponektin düzeyindeki değişim arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Kan basıncındaki tedavilerle meydana gelen değişikliğin (yüzde olarak), adiponektin düzeyindeki değişikliği (yüzde olarak) tahmin etmedeki yerini anlamak için yapılan regresyon modellemesinde;

Amlodipin tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında adiponektin düzeyinde ilave % 5.07'lik bir artma sağlanmaktadır ve bu model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ adiponektin} = -4.568 + (-0.507 \times \Delta\% \text{ SKB})$$

(sırasıyla P değerleri < 0.001 , < 0.001)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında adiponektin düzeyinde ilave % 6.23'lük bir artma sağlanmaktadır ve bu model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ adiponektin} = -4.450 + (-0.623 \times \Delta\% \text{ DKB})$$

(sırasıyla P değerleri < 0.001 , < 0.001)

Valsartan tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında adiponektin düzeyinde ilave % 67.00'lık bir artma sağlanmaktadır ve bu model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ adiponektin} = -45.711 + (-6.7 \times \Delta\% \text{ SKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001 , <0.001)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında adiponektin düzeyinde ilave % 45.36'luk bir azalma sağlanmaktadır ve bu model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ adiponektin} = -23.936 + (-4.536 \times \Delta\% \text{ DKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001 , <0.001).

4.3.2 İnflamatuvar Parametreler

4.3.2.1 hs CRP

Amlodipin tedavisi alan hastalarda başlangıçta 3.12 ± 2.94 mg/L olan ortalama hsCRP düzeyi tedavi sonrasında 2.90 ± 3.00 mg/L düzeyine düşmüştür. Valsartan alan hastalarda da hsCRP düzeylerindeki değişimi benzer olmuş ve başlangıçta 2.95 ± 1.75 mg/L olan ortalama hsCRP düzeyi tedavi sonrasında 2.91 ± 2.19 mg/L'ye düşmüştür (Tablo 9).

Amlodipin ile hsCRP düzeyinde % 14.05 ± 17.49 azalma olurken valsartan ile % 2.61 ± 13.42 azalma olmuştur. Formül 1 kullanılarak amlodipin ve valsartanın birlikte kullanımı ile hsCRP değerinde % 17.75'lik azalma olacağı hesaplanmıştır.

Tablo 9. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki hsCRP düzeyleri (mg/L)

Tedavi kolu	n	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Fark	Yüzde fark
		Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS (%95 GA)*	Ort $\pm$ SS (%95 GA)*
Amlodipin	354	3.12 ± 2.94	2.90 ± 3.00	-0.22 ± 0.43 (-0.27 - -0.18)	-14.05 ± 17.49 (-15.88 - -12.23)
Valsartan	420	2.95 ± 1.75	2.91 ± 2.19	0.09 ± 0.71 (0.02 - 0.16)	-2.61 ± 13.42 (-3.9 - -1.32)

* Ort=Ortalama, SS= Standart sapma, GA=güven aralığı

hsCRP için regresyon analizinde amlodipin için 334, valsartan için 420 hasta verisi kullanılabilmektedir.

Sistolik kan basıncındaki değişim ile hsCRP düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde;

Amlodipin kolunda olan 334 hastanın verilerine göre;

hsCRP düzeyinde amlodipin tedavisi ile sağlanan değişim ile sistolik kan basıncında sağlanan değişim arasında anlamlı ters yönde zayıf doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R = -0.143$, $P = 0.009$).

Valsartan tedavisi alan 420 hastanın verisine göre ise;

hsCRP düzeyinde tedavi ile sağlanan değişim ile sistolik kan basıncında sağlanan değişim arasında anlamlı orta kuvvette doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R = 0.218$, $P < 0.001$).

Diastolik kan basıncındaki değişim ile hsCRP düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde;

Amlodipin kolunda olan 355 hastanın verilerine göre;

hsCRP düzeyinde amlodipin tedavisi ile sağlanan değişim ile diastolik kan basıncında sağlanan değişim arasında anlamlı zayıf-orta kuvvette doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R = 0.219$, $P < 0.001$).

Valsartan tedavisi alan 420 hastanın verisine göre ise;

hsCRP düzeyinde tedavi ile sağlanan değişim ile diastolik kan basıncında sağlanan değişim arasında anlamlı zayıf-orta kuvvette doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R = 0.218$, $P < 0.001$).

Kan basıncındaki tedavilerle meydana gelen değişikliğin (yüzde olarak), hsCRP düzeyindeki değişikliği (yüzde olarak) tahmin etmedeki yerini anlamak için yapılan regresyon modellemesinde;

Amlodipin tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında hsCRP düzeyinde ilave % 5.68'lik bir azalma sağlanmaktadır, ancak bu model istatistiksel olarak anlamlı değildir.

$$\Delta\% \text{ hsCRP} = -5.652 + (0.568 \times \Delta\% \text{ SKB})$$

(sırasıyla P değerleri 0.263, 0.121)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında hsCRP düzeyinde ilave % 23.47'lik bir artma sağlanmaktadır ve bu model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{hsCRP} = 10.859 + (2.347 \times \Delta\% \text{DKB})$$

(sırasıyla P değerleri 0.002, <0.001)

Valsartan tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında hsCRP düzeyinde ilave % 13.65'lik bir artma sağlanmaktadır ve bu model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{hsCRP} = -14.483 + (-1.365 \times \Delta\% \text{SKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001 , <0.001)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında hsCRP düzeyinde ilave % 4.472'lik bir azalma sağlanmaktadır ve bu model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{hsCRP} = -6.168 + (-0.447 \times \Delta\% \text{DKB})$$

(sırasıyla P değerleri 0.002, 0.052)

4.3.2.2 Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF Alfa)

Amlodipin tedavisi alan hastalarda başlangıçtaki TNF alfa düzeyi valsartan alan hastalara göre daha yüksekti. Amlodipin tedavisi alan hastalarda başlangıçta 11.87 ± 11.06 pg/mL olan ortalama TNF alfa düzeyi tedavi sonrasında 8.62 ± 5.68 pg/mL düzeyine düşmüştür. Valsartan tedavisi alan hastalarda da TNF alfa değerlerindeki değişim benzer olmuş ve başlangıçta 3.34 ± 2.45 pg/mL olan ortalama TNF alfa düzeyi tedavi sonrasında 2.71 ± 1.44 pg/mL düzeyine düşmüştür (Tablo 10).

Amlodipin ile TNF alfa düzeyinde % 15.3 ± 17.7 azalma olurken valsartan ile % 12.4 ± 8.75 azalma olmuştur. Formül 1 kullanılarak amlodipin ve valsartanın birlikte kullanımı ile TNF alfa değerinde % 29.50'lik azalma olacağı hesaplanmıştır.

Tablo 10. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki TNF alfa düzeyleri (pg/mL)

Tedavi kolu	n	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Fark	Yüzde fark
		Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS (%95 GA)*	Ort $\pm$ SS (%95 GA)*
Amlodipin	161	11.87 ± 11.06	8.62 ± 5.68	-3.25 ± 6.99 (-4.34 - -2.16)	-15.3 ± 17.7 (-18.06 - -12.54)
Valsartan	190	3.34 ± 2.45	2.71 ± 1.44	-0.63 ± 1.01 (-0.77 - -0.48)	-12.4 ± 8.75 (-13.65 - -11.15)

* Ort=Ortalama, SS= Standart sapma, GA=güven aralığı

Sistolik kan basıncındaki değişim ile TNF alfa düzeyleri arasındaki ilişki amlodipin, valsartan ve diğer tedavileri alan hastalarda yeterli veri olmadığı için değerlendirilememiştir.

Diastolik kan basıncındaki değişim ile TNF alfa düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde;

Amlodipin kolunda olan 161 hastanın verilerine göre;

TNF alfa düzeyinde amlodipin tedavisi ile sağlanan değişim ile diastolik kan basıncında sağladığı değişim arasında anlamlı ters yönde orta kuvvette doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R = -0.370$, $P < 0.001$).

Diastolik kan basıncındaki değişim ile TNF alfa düzeyleri arasındaki ilişki valsartan alan hastalarda yeterli veri olmadığı için değerlendirilememiştir.

Kan basıncındaki tedavilerle meydana gelen değişikliğin (yüzde olarak), TNF alfa düzeyindeki değişikliği (yüzde olarak) tahmin etmedeki yerini anlamak için yapılan regresyon modellemesinde;

Amlodipin tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında TNF alfa düzeyinde ilave % 40.70'lik bir artma sağlanmaktadır, bu model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ TNF alfa} = -63.24 + (-4.07 \times \Delta\% \text{ SKB})$$

(sırasıyla P değerleri < 0.001 , < 0.001)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında TNF alfa düzeyinde ilave % 37.54'lük bir azama sağlanmaktadır, bu model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ TNF alfa} = -59.398 + (-3.754 \times \Delta\% \text{ DKB})$$

(sırasıyla P değerleri < 0.001 , < 0.001)

Valsartan tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncı için bulunan formülün yeterli veri olmadığı için geçerliliği yoktur.

$$\Delta\% \text{ TNF alfa} = -153.87 + (-14.88 \times \Delta\% \text{ SKB})$$

(P değerleri hesaplanamamıştır)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında TNF alfa düzeyinde ilave % 212.83'lük bir azama sağlanmaktadır, bu model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ TNF alfa} = -218.036 + (-21.283 \times \Delta\% \text{ DKB})$$

(sırasıyla P değerleri < 0.001 , < 0.001)

4.3.2.3 İnterlökin 6 (IL-6)

Amlodipin tedavisi alan hastalarda başlangıçtaki IL-6 düzeyi valsartan tedavisi alan hastalara göre daha yüksekti. Amlodipin tedavisi alan hastalarda başlangıçta 16.46 ± 13.77 pg/mL olan ortalama IL-6 düzeyi tedavi sonrasında 15.95 ± 14.07 pg/mL düzeyine düşmüştür. Valsartan tedavisi alan hastalarda da IL-6 düzeyindeki değişim benzer olmuş ve başlangıçta 3.28 ± 2.56 pg/mL olan ortalama IL-6 düzeyi 3.14 ± 2.45 pg/mL düzeyine düşmüştür (Tablo 11).

Amlodipin ile IL-6 düzeyinde % 7.09 ± 14.43 azalma olurken valsartan ile % 4.51 ± 0.09 azalma olmuştur. Formül 1 kullanılarak amlodipin ve valsartanın birlikte kullanımı ile IL-6 düzeyinde % 12.36'lık azalma olacağı hesaplanmıştır.

Tablo 11. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki IL-6 düzeyleri (pg/mL)

Tedavi kolu	n	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Fark	Yüzde fark
		Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS(%95 GA)*Ort $\pm$ SS(%95 GA)*	
Amlodipin	104	16.46 ± 13.77	15.95 ± 14.07	-0.08 ± 1.39 (-0.35 - 0.19)	-7.09 ± 14.43 (-9.9 - -4.29)
Valsartan	190	3.28 ± 2.56	3.14 ± 2.45	-0.15 ± 0.11 (-0.16 - -0.13)	-4.51 ± 0.09 (-4.52 - -4.5)

* Ort=Ortalama, SS= Standart sapma, GA=güven aralığı

Sistolik kan basıncındaki değişim ile IL-6 düzeyleri arasındaki ilişki amlodipin, valsartan ve diğer tedavileri alan hastalarda yeterli veri olmadığı için değerlendirilememiştir.

Diastolik kan basıncındaki değişim ile IL-6 düzeyleri arasındaki ilişki amlodipin, valsartan ve diğer tedavileri alan hastalarda yeterli veri olmadığı için değerlendirilememiştir.

Kan basıncındaki tedavilerle meydana gelen değişikliğin (yüzde olarak), IL-6 düzeyindeki değişikliği (yüzde olarak) tahmin etmedeki yerini anlamak için yapılan regresyon modellemesinde;

Amlodipin tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında IL-6 düzeyinde ilave % 13.55'lik bir artma sağlanmaktadır ve bu model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ IL-6} = -17.762 + (-1.355 \times \Delta\% \text{ SKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001 , <0.001)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında IL-6 düzeyinde ilave % 54.23'lük bir azalma sağlanmaktadır ve bu model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ IL-6} = -81.927 + (-5.423 \times \Delta\% \text{ DKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001 , <0.001)

Valsartan tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncı için bulunan formülün yeterli veri olmadığı için geçerliliği yoktur.

$$\Delta\% \text{ IL-6} = -3.084 + (0.15 \times \Delta\% \text{ SKB})$$

(P değerleri hesaplanamamıştır)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında IL-6 düzeyinde ilave % 2.14'lük bir artma sağlanmaktadır ve bu model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ IL-6} = -2.438 + (0.214 \times \Delta\% \text{ DKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001 , <0.001)

4.3.3 Lipid Parametreleri

4.3.3.1 Trigliserid

Amlodipin tedavisi alan hastalarda başlangıçta 160.18 ± 43.42 mg/dL olan ortalama trigliserid düzeyi tedavi sonrasında 163.04 ± 49.75 mg/dL düzeyine yükselmiştir. Valsartan tedavisi alan hastalarda da trigliserid düzeylerindeki değişim benzer olmuş ve başlangıçta 154.86 ± 20.21 mg/dL olan ortalama trigliserid düzeyi 156.52 ± 16.74 mg/dL düzeyine yükselmiştir (

Tablo 12).

Amlodipin ile trigliserid düzeyinde % 0.04 ± 12.93 azalma olurken valsartan ile % 1.8 ± 5.54 artma olmuştur. Formül 1 kullanılarak amlodipin ve valsartanın birlikte kullanımı ile trigliserid düzeyinde % 1.87'lik artma olacağı hesaplanmıştır.

Tablo 12. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki trigliserid düzeyleri (mg/dL)

Tedavi kolu	n	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Fark	Yüzde fark
		Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS (%95 GA)*	Ort $\pm$ SS (%95 GA)*
Amlodipin	793	160.18 ± 43.42	163.04 ± 49.75	-1.07 ± 23 (-3.03 - 0.89)	-0.04 ± 12.93 (-1.14 - 1.06)
Valsartan	688	154.86 ± 20.21	156.52 ± 16.74	2.02 ± 8.33 (1.32 - 2.72)	1.8 ± 5.54 (1.34 - 2.27)

* Ort=Ortalama, SS= Standart sapma, GA=güven aralığı

Trigliserid için regresyon analizi amlodipin için 513, valsartan için 545 hastanın verisi ile yapılabilmektedir.

Sistolik kan basıncındaki değişim ile trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde;

Amlodipin kolunda olan 513 hastanın verilerine göre;

Trigliserid düzeyinde amlodipin tedavisi ile sağlanan değişim ile sistolik kan basıncında sağlanan değişim arasında çok zayıf doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildir ($R= 0.025$, $P=0.567$).

Valsartan tedavisi alan 545 hastanın verisine göre ise;

Trigliserid düzeyinde valsartan tedavisi ile sağlanan değişim ile sistolik kan basıncında sağlanan değişim arasında anlamlı orta kuvvette doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R=0.387$, $P<0.001$).

Diastolik kan basıncındaki değişim ile trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde;

Amlodipin kolunda olan 513 hastanın verilerine göre;

Trigliserid düzeyinde amlodipin tedavisi ile sağlanan değişim ile diastolik kan basıncında sağlanan değişim arasında zayıf doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R= 0.114$, $P=0.010$). Valsartan tedavisi alan 545 hastanın verisine göre ise;

Trigliserid düzeyinde valsartan tedavisi ile sağlanan değişim ile diastolik kan basıncında sağlanan değişim arasında anlamlı orta kuvvette doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R=0.383$, $P<0.001$).

Kan basıncındaki tedavilerle meydana gelen değişikliğin (yüzde olarak), trigliserid düzeyindeki değişikliği (yüzde olarak) tahmin etmedeki yerini anlamak için yapılan regresyon modellemesinde;

Amlodipin tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında trigliserid düzeyinde ilave % 2.27'lik bir azalma sağlanmaktadır, ancak bu model istatistiksel olarak anlamlı değildir.

$$\Delta\% \text{ trigliserid} = 3.125 + (0.227 \times \Delta\% \text{ SKB})$$

(sırasıyla P değerleri 0.153, 0.187)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında trigliserid düzeyinde ilave % 8.03'lük bir artma sağlanmaktadır ve model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ trigliserid} = 8.57 + (0.803 \times \Delta\% \text{ DKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001 , <0.001)

Valsartan tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında trigliserid düzeyinde ilave % 5.75'lik bir azalma sağlanmaktadır ve model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ trigliserid} = 7.101 + (0.575 \times \Delta\% \text{ SKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001 , <0.001)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında trigliserid düzeyinde ilave % 4.37'lik bir artma sağlanmaktadır ve model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ trigliserid} = 5.719 + (0.437 \times \Delta\% \text{ DKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001 , <0.001)

4.3.3.2 HDL Kolesterol (HDL-K)

Amlodipin tedavisi alan hastalarda başlangıçta 46.65 ± 10.07 mg/dL olan ortalama HDL-K düzeyi tedavi sonrasında 45.43 ± 12.04 mg/dL düzeyine düşmüştür. Valsartan tedavisi alan hastalarda amlodipin alanlardan farklı şekilde başlangıçtaki ortalama HDL-K düzeyi 52.20 ± 4.40 mg/dL'den 53.40 ± 3.16 mg/dL düzeyine yükselmiştir (Tablo 13).

Amlodipin ile HDL-K düzeyinde $\% 3.48 \pm 4.82$ artma olurken valsartan ile $\% 1.07 \pm 4.17$ azalma olmuştur. Formül 1 kullanılarak amlodipin ve valsartanın birlikte kullanımı ile HDL-K düzeyinde $\% 2.57$ 'lik artma olacağı hesaplanmıştır.

Tablo 13. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki HDL-K düzeyleri (mg/dL)

Tedavi kolu	n	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Fark	Yüzde fark
		Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS (%95 GA)*	Ort $\pm$ SS (%95 GA)*
Amlodipin	706	46.65 ± 10.07	45.43 ± 12.04	1.69 ± 2.15 (1.49 - 1.89)	3.48 ± 4.82 (3.03 - 3.93)
Valsartan	688	52.20 ± 4.40	53.40 ± 3.16	-0.67 ± 2.16 (-0.89 - -0.44)	-1.07 ± 4.17 (-1.5 - -0.63)

* Ort=Ortalama, SS= Standart sapma, GA=güven aralığı

HDL için regresyon analizi amlodipin için 446, valsartan için 357 hastanın verisi ile yapılabilmektedir.

Sistolik kan basıncındaki değişim ile HDL-K düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde;

Amlodipin kolunda olan 446 hastanın verilerine göre;

HDL-K düzeyinde amlodipin tedavisi ile sağlanan değişim ile sistolik kan basıncında sağlanan değişim arasında zayıf-orta kuvvette doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R = 0.205$, $P < 0.001$).

Valsartan tedavisi alan 357 hastanın verisine göre ise;

HDL-K düzeyinde tedavi ile sağlanan değişim ile sistolik kan basıncında sağlanan değişim arasında anlamlı zayıf-orta kuvvette doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R=0.207$, $P<0.001$).

Diastolik kan basıncındaki değişim ile HDL-K düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde;

Amlodipin kolunda olan 446 hastanın verilerine göre;

HDL-K düzeyinde amlodipin tedavisi ile sağlanan değişim ile diastolik kan basıncında sağlanan değişim arasında orta kuvvette doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R= 0.365$, $P<0.001$). *Valsartan tedavisi alan 357 hastanın verisine göre ise;*

HDL-K düzeyinde tedavi ile sağlanan değişim ile diastolik kan basıncında sağlanan değişim arasında anlamlı orta kuvvette doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R=0.367$, $P<0.001$).

Kan basıncındaki tedavilerle meydana gelen değişikliğin (yüzde olarak), HDL-K düzeyindeki değişikliği (yüzde olarak) tahmin etmedeki yerini anlamak için yapılan regresyon modellemesinde;

Amlodipin tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında HDL-K düzeyinde ilave % 1.26'lık bir azalma sağlanmaktadır, ancak sistolik kan basıncı çarpanı istatistiksel olarak anlamlı değildir.

$$\Delta\% \text{ HDL-K} = 5.094 + (0.126 \times \Delta\% \text{ SKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001 , 0.118)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında HDL-K düzeyinde ilave % 4.53'lük bir artma sağlanmaktadır ve model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ HDL} = 8.27 + (0.453 \times \Delta\% \text{ DKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001 , <0.001) -4.75

Valsartan tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında HDL-K düzeyinde ilave % 3.21'lik bir azalma sağlanmaktadır ve model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ HDL-K} = 1.692 + (0.321 \times \Delta\% \text{ SKB})$$

(sırasıyla P değerleri 0.005, <0.001)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında HDL-K düzeyinde ilave % 4.42'lik bir artma sağlanmaktadır ve model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{ HDL} = 2.255 + (0.442 \times \Delta\% \text{ DKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001 , <0.001)

4.3.4 Antropometrik Parametreler

4.3.4.1 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Amlodipin tedavisi alan hastalarda başlangıçta $27.21 \pm 3.44 \text{ kg/m}^2$ olan ortalama VKİ değeri tedavi sonrasında $26.89 \pm 2.75 \text{ kg/m}^2$ değerine düşmüştür. Valsartan tedavisi alan hastalarda da VKİ değerlerindeki değişim benzer olmuş ve başlangıçta $28.94 \pm 5.00 \text{ kg/m}^2$ olan ortalama VKİ değeri $28.88 \pm 3.34 \text{ kg/m}^2$ değerine düşmüştür (Tablo 14).

Amlodipin ile VKİ değerinde $\% 0.1 \pm 1.18$ artma olurken valsartan ile $\% 1.96 \pm 2.26$ azalma olmuştur. Formül 1 kullanılarak amlodipin ve valsartanın birlikte kullanımı ile VKİ değerinde $\% 1.98$ 'lik artma olacağı hesaplanmıştır

Tablo 14. Tedavi kollarında başlangıç ve takip sonrasındaki VKİ değerleri (kg/m²)

Tedavi kolu	n	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Fark	Yüzde fark
		Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS*	Ort $\pm$ SS(%95 GA)*Ort $\pm$ SS(%95 GA)*	
Amlodipin	791	27.21 ± 3.44	26.89 ± 2.75	0.04 ± 0.33 (0 - 0.07)	0.1 ± 1.18 (-0.03 - 0.23)
Valsartan	771	28.94 ± 5	28.88 ± 3.34	-0.65 ± 0.75 (-0.76 - -0.54)	-1.96 ± 2.26 (-2.28 - -1.64)

* Ort=Ortalama, SS= Standart sapma, GA=güven aralığı

VKİ için regresyon analizi amlodipin için 298, valsartan için 192 hastanın verisi ile yapılabilmektedir.

Sistolik kan basıncındaki değişim ile VKİ değeri arasındaki ilişki incelendiğinde;

Amlodipin kolunda olan 298 hastanın verilerine göre;

VKİ değerinde amlodipin tedavisi ile sağlanan değişim ile sistolik kan basıncında sağlanan değişim arasında orta-güçlü kuvvette doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R = 0.422$, $P < 0.001$).

Valsartan tedavisi alan 192 hastanın verisine göre ise;

VKİ değerinde tedavi ile sağlanan değişim ile sistolik kan basıncında sağlanan değişim arasında zayıf kuvvette doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir, ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildir ($R=0.125$, $P=0.085$).

Diastolik kan basıncındaki değişim ile VKİ değeri arasındaki ilişki incelendiğinde;

Amlodipin kolunda olan 298 hastanın verilerine göre;

VKİ değerinde amlodipin tedavisi ile sağlanan değişim ile diastolik kan basıncında sağlanan değişim arasında orta-güçlü kuvvette doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir ($R= 0.387$, $P<0.001$).

Valsartan tedavisi alan 192 hastanın verisine göre ise;

VKİ değerinde tedavi ile sağlanan değişim ile diastolik kan basıncında sağlanan değişim arasında zayıf-orta kuvvette doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir, ($R=0.161$, $P=0.026$).

Kan basıncındaki tedavilerle meydana gelen değişikliğin (yüzde olarak), VKİ değerindeki değişikliği (yüzde olarak) tahmin etmedeki yerini anlamak için yapılan regresyon modellemesinde;

Amlodipin tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında VKİ değerinde ilave % 2.14'lük bir azalma sağlanmaktadır ve model istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{VKİ} = 2.425 + (0.214 \times \Delta\% \text{SKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001 , <0.001)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında VKİ değerinde ilave % 1.91'lik bir artma sağlanmaktadır ve diastolik kan basıncı çarpanı istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{VKİ} = 1.905 + (0.191 \times \Delta\% \text{DKB})$$

(sırasıyla P değerleri <0.001 , <0.001)

Valsartan tedavisi alan hastalarda

Sistolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında VKİ değerinde ilave % 0.83'lük bir azalma sağlanmaktadır, ancak sistolik kan basıncı çarpanı istatistiksel olarak anlamlı değildir.

$$\Delta\% \text{VKİ} = -1.111 + (0.083 \times \Delta\% \text{SKB})$$

(sırasıyla P değerleri 0.024, 0.065)

Diastolik kan basıncında % 10'luk bir azalma sağlandığında VKİ değerinde ilave % 0.66'lık bir artma sağlanmaktadır ve diastolik kan basıncı çarpanı istatistiksel olarak anlamlıdır.

$$\Delta\% \text{VKİ} = -1.14 + (0.066 \times \Delta\% \text{DKB})$$

(sırasıyla P değerleri 0.002, 0.011)

Analizlerden elde edilen tüm sonuçlar Tablo 15'te özetlenmiştir. Amlodipin ve Valsartan kolonlarında, tüm parametreler ile ilgili sonuçları yapılmış çalışmalardaki verilerin ağırlıklı ortalamaları ile hesaplandı. Kombinasyon için HOMA-IR harici parametrelerdeki formül ile hesaplamalar sadece kombinasyonun, monoterapilere oranla daha faydalı olabileceği ile ilgili fikir vermektedir.

Tablo 15 a. Amlodipin ve valsartan tedavileri ile ateroskleroz parametrelerinde sağlanan değişiklikler

	Amlodipin	Valsartan
Glisemik parametreler		
HOMA	↓ %9.7	↓ %10.5
Adiponektin	↑ %10.2	↑ %13.1
İnflamatuvar parametreler		
hsCRP	↓ %14.1	↓ 2.6
TNF alfa	↓ %15.3	↓ % 12.4
IL-6	↓ %7.1	↓ %4.5
Lipid parametreleri		
Trigliserid	↓ %0.04	↑ %1.8
HDL-K	↑ %3.5	↓ %1.1
Antropometrik parametreler		
VKİ	↑ %0.1	↓ %2.0

Tablo 15 b. Amlodipin ve valsartan kombinasyon tedavisi ile ateroskleroz parametrelerinde olası değişiklikler

Amlodipin + Valsartan	
Glisemik parametreler	
HOMA	↓ %21.5
Adiponektin	↑ %24.7
İnflamatuvar parametreler	
hsCRP	↓ %17.8
TNF alfa	↓ %29.5
IL-6	↓ %12.4
Lipid parametreleri	
Trigliserid	↑ %1.9
HDL-K	↑ %2.6
Antropometrik parametreler	
VKİ	↓ %2.0

5 TARTIŞMA

Bu çalışmada amlodipin ve valsartan monoterapilerinin ateroskleroz parametreleri üzerindeki faydaları değerlendirilerek, kombinasyonun ateroskleroz gelişime riskini azaltma etkisi öngörölmeye çalışılmıştır.

Amlodipin ve valsartan monoterapileri ile tek tablet kombinasyon tedavisini insülin direnci açısından karşılaştıran çalışmanın sonuçlarından elde edilen formül ile, kombinasyonun diğer ateroskleroz parametreleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Fogari ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınlamış olduğu ve bu araştırmada da model olarak seçilen çalışmada valsartan ve amlodipinin ateroskleroz sürecinde merkezi rol oynayan insülin direncini azaltma etkileri, bu etkinin kombinasyon ile kan basıncını düşürücü etkiden bağımsız olarak her iki monoterapiye de üstünlüğü yer almaktadır (3). Valsartan ve amlodipin tek tablet kombinasyonu ile insülin direncinde azalmanın, valsartan ve amlodipin ile ayrı ayrı elde edilenden %6,5 daha fazla olduğu hesaplanmış ve çalışmada kullanılan formül oluşturulmuştur. İnsülin direncinin ateroskleroz için merkezi rol oynadığı ve diğer ateroskleroz parametreleri ile neden sonuç ilişkisinde olduğu bilinmektedir. Elde edilen formül ile, tek tablet kombinasyonun diğer ateroskleroz parametrelerine etkisi, moleküllerin verileri temel alınarak hesaplanmıştır.

ACEi ile KKB kombinasyonlarının kardiyovasküler sonlanım üzerindeki etkisini gösteren ASCOT ve ACEi'leri ile diüretik ve KKB tek tablet kombinasyonunun kafa kafaya karşılaştırıldığı ACCOMPLISH çalışmalarında RAS blokajı ve KKB kombinasyonu kılavuzlara yansıyacak olumlu veriler elde edilmiştir (26,45).

ASCOT ve ACCOMPLISH çalışmalarında RAS blokajı ve KKB kombinasyonlarının üstünlüğü ACEi ve KKB kombinasyonları ile gösterilmiştir. Literatürde aynı düzeyde ARB ve KKB çalışması bulunmamaktadır. Klinik pratikte 2008 yılından beri yer alan ilk ARB ve KKB kombinasyonu olan valsartan amlodipin tek tablet kombinasyonunun sadece etkinlik ve güvenlik verileri ile temsilci son noktalar üzerindeki etkisinin gösterildiği araştırmalar mevcuttur (26,45). Bu çalışmada, valsartan ve amlodipinin verilerin değerlendirilerek valsartan amlodipin tek tablet kombinasyonu için öngörüler hesaplanmıştır.

İnsülin direncini gösteren glisemik parametrelerden HOMA değerlerinde, amlodipin ve valsartanın %9.7 ve %10.5'lik azaltıcı etkilerinin, formül ile hesaplandığında kombinasyon ile %21.5, adiponektin düzeylerindeki %10.2 ve %13.1'lik artırıcı etkilerinin kombinasyon ile %24.7 olabileceği hesaplanmıştır. Bu çalışmada elde edilen HOMA ve adiponektin sonuçları ile Fogari ve arkadaşlarının verileri bir arada değerlendirilerek; valsartan ve amlodipin tek tablet kombinasyonu ile insülin direnci üzerinde olumlu sonuçların elde edilebileceğini ve bu sayede ateroskleroz ve kardiyovasküler koruma açısından fayda sağlanabileceği söylemek mümkün olmuştur (Tablo 15).

Obezite, insülin direncinin önemli nedenlerinden biridir, dolayısıyla ateroskleroz için risk taşımaktadır. Analiz edilen çalışmalardaki VKİ değerlerinde, amlodipin ile %0.1'lik artış ve valsartan ile %2'lik düşüş, kombinasyon tedavisinde, formül kullanılarak yapılan hesapla %2.0'lık azalma biçimindeydi. Bu sonuç ile valsartan ve amlodipin kombinasyonunun, vücut kitle indeksini azaltıcı etkisini öngörülebileceği gösterilmiştir (Tablo 15).

Lipid parametrelerinden, HDL ve TG düzeyleri değerlendirildi. HDL düzeylerinde amlodipin ile % 3.5'lik artış, valsartan ile %1.1'lik düşüş, formül ile yapılan hesaplamada, kombinasyona %2.6'lık artış olarak yansımıştır. Kombinasyon ile elde edilen HDL düzeylerindeki artış, beklendiği gibi bulunmuştur. TG düzeylerinde ise sonuçlar önceki bulgular ile uyumlu olmamıştır. Amlodipin ile %0.04 düşüş, valsartan ile %1.18'lik artış kombinasyonda uygulanan bu formülle %1.19'luk artışı göstermiştir. (Tablo 15).

Daha önce yapılmış çalışmalarda RAS üzerinde etkili ilaçların ve kalsiyum kanal blokerinin lipid parametreleri üzerinde ve vücut kitle indeksinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Sonuçlarda karşılaşılan bazı uyumsuzluklar, değerlendirilen çalışmalardaki heterojenitenin yüksek olması ile açıklanabilir. Heterojenite, sistematik taramalarda ve modellemelerde görülebilecek bir sorundur.

Valsartan ve amlodipinin inflamatuvar parametrelerden hsCRP, TNF – alfa ve IL-6 üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar da analiz edilmiştir. Çalışmaların sonuçlarına göre hsCRP, TNF – alfa ve İnterlökin-6 düzeylerinde, sırasıyla amlodipin ile %14.1, %15.3, %7.1; valsartan ile %2.6, %12.4, %4.5 azalma sağlandığı gösterilmiş ve kombinasyon ile bu inflamatuvar parametrelere olan etkinin %17.8, %29.5 ve %12.4

olabileceği formül ile hesaplanmıştır. Valsartan amlodipin tek tablet kombinasyonu ile inflamatuvar parametrelerde sağlanan düşüşün her iki molekülün tek başına sağladığı düşüşten daha fazla olacağı, elimizdeki veriler ışığında ortaya konulmuştur (Tablo 15).

Çalışmada hipertansiyon tedavisinin valsartan ve amlodipin ile yapılmasının ateroskleroz parametreleri üzerinde sağladığı, kan basıncı düşüşüne ek faydası, regresyon analizleri ile ölçümlenmiştir. Amlodipin ve valsartan ile sağlanan, kan basıncı düşüşüne ilave faydalar, bu moleküllerin inflamatuvar parametreleri ve oksidatif stresi azaltıcı etkileri ile açıklanabilir.

Bu çalışmada, ateroskleroz ile ilgili parametrelerin değerlendirildiği araştırmalarda yapılan analizler ile valsartan ve amlodipinin ateroskleroz gelişimi üzerindeki etkileri hesaplanmış ve kombinasyonun ateroskleroz riskini azaltmada daha etkili olabileceği öngörülmüştür. Valsartan ve amlodipin tek tablet kombinasyonunun ateroskleroz riskini azalttığına gösterilebilmesi için, insülin direnci gibi diğer ateroskleroz parametrelerini de hedefleyen yeni çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmada kullanılan formül ve hesaplamaların, HOMA - IR parametresinin değerlendirildiği çalışma esas alınarak yapıldığı göz ardı edilmemelidir. Her ne kadar insülin direnci ile çok yakın ilişkide olsalar da HOMA -IR dışındaki diğer ateroskleroz parametrelerine, tek tablet kombinasyonun etkisinin, moleküllerin verilerinin formül ile hesaplanarak yansıtılması sadece bir öngörüdür. Bu durum çalışmanın kısıtlı yönüdür.

Farklı çalışmaların sonuçlarının bir arada incelenmesinin doğal sonucu olarak çalışmaların hasta sayıları, incelenen parametrelerinin başlangıç değerleri farklılık gösterebilmektedir. Özellikle başlangıç değerlerin yüksek olduğu çalışmalarda sağlanan değişiklikler, başlangıç değerleri daha düşük olan çalışmalarında gözlenenlerden daha fazla olduğu görülmüştür. Bu farklılığın yol açacağı problemler, her bir çalışma için yüzdesel değişimin hesaplanması ve özellikle regresyon analizleri olmak üzere tüm uygun analizlerde yüzdesel değişimin kullanılması ile engellenmeye çalışılmıştır.

Çalışmanın tüm sonuçları değerlendirildiğinde, kombinasyonları oluşturan moleküllerin verileri ile, kombinasyonlar adına öngörüler yapılabileceği, temsilci son nokta ve modellemenin, randomize klinik çalışmaların yanında bilgi edinmeye ve karar vermeye yardımcı olabileceği söylenebilmektedir.

Kan basıncı tedavisinde amlodipin ve valsartanın birlikte kullanımının ateroskleroz risk faktörleri üzerindeki genel etkisini öngörmek için geliştirdiğimiz bu model, hem gelecekte benzer çalışmaların planlanmasında hem de diğer kronik hastalıklarda kullanılan tek tablet kombinasyonların değerlendirmesinde, kılavuz rol üstlenebilecek, veriden veri üretme sürecine anlamlı katkı sağlayabilecektir.

6 ANALİZE DAHİL EDİLEN ÇALIŞMALAR

	Yazarlar, makale ismi, yayın ismi (referans)	Hasta grubu	DM	Tedavi süresi (hafta)	İlaç	n	Doz	Karşılaştırma grubu	n
1.	Baguet JP, Asmar R, Valensi P, Nisse-Durgeat S, Mallion JM. Effects of candesartan cilexetil on carotid remodeling in hypertensive diabetic patients: the MITEC study. Vasc Health Risk Manag. 2009;5(1):175–83. (46)	DM	Evet	156	Amlodipin	39	5 mg	Kandesartan 8 mg	46
2.	Demirtunc R, Duman D, Basar M. Effects of doxazosin and amlodipine on mean platelet volume and serum serotonin level in patients with metabolic syndrome: a randomised, controlled study. Clin Drug Investig. 2007;27(6):435–41. (47)	Metabolik sendrom	Hayır	8	Amlodipin	18	10 mg	Doksazosin 4 mg	20
3.	Ersoy C, Imamoğlu S, Budak F, Tuncel E, Ertürk E, Oral B. Effect of amlodipine on insulin resistance & tumor necrosis factor-alpha levels in hypertensive obese type 2 diabetic patients. Indian J. Med. Res. 2004 Nov;120(5):481–8. (48)	DM + Obezite	Evet	12	Amlodipin	20	5 mg	Yok	.
4.	Fogari R, Derosa G, Zoppi A, Rinaldi A, Lazzari P, Fogari E, et al. Comparison of the effects of valsartan and felodipine on plasma leptin and insulin sensitivity in hypertensive obese patients. Hypertens. Res. 2005 Mar;28(3):209–14. (49)	Obezite	Hayır	16	Valsartan	48	80-160 mg	Felodipin 5-10 mg	48
5.	Fogari R, Preti P, Zoppi A, Lazzari P, Corradi L, Fogari E, et al. Effects of amlodipine-atorvastatin combination on inflammation markers and insulin sensitivity in normocholesterolemic obese hypertensive patients. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2006 Oct;62(10):817–22. (50)	Obezite	Hayır	12	Amlodipin	48	10 mg	Plasebo	48

Yazarlar, makale ismi, yayın ismi (referans)	Hasta grubu	DM	Tedavi süresi (hafta)	İlaç	n	Doz	Karşılaştırma grubu	n
6. Fogari R, Preti P, Zoppi A, Mugellini A, Corradi L, Lazzari P, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on insulin sensitivity in overweight-obese hypertensive patients. Intern. Med. 2008;47(21):1851–7. (3)	Obezite	Hayır	8	Amlodipin	55	5 mg	Yok	.
	Obezite	Hayır	8	Valsartan	55	160 mg	Yok	.
	Obezite	Hayır	8	Amlodipin+ Valsartan	55	5-160 mg	Yok	.
7. Ge C-J, Lu S-Z, Chen Y-D, Wu X-F, Hu S-J, Ji Y. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin on blood pressure, left ventricular remodeling, and C-reactive protein in hypertensive patients with primary hypercholesterolemia. Heart Vessels. 2008 Mar;23(2):91–5. (51)	Hiperlipidemi	Hayır	16	Amlodipin	65	10 mg	Yok	.
8. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, Mogoanta L, Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. World J. Gastroenterol. 2009 Feb 28;15(8):942–54. (52)	Metabolik sendrom	Hayır	84	Valsartan	26	80 mg	Telmisartan 20 mg	28
9. Guo LL, Pan Y, Jin HM. Adiponectin is positively associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetic nephropathy and effects of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan. Nephrol. Dial. Transplant. 2009 Jun;24(6):1876–83. (53)	DM + Nefropati KBY/1-2	Evet	26	Amlodipin	19	10 mg	Losartan 100 mg	20
10. Ichihara A, Kaneshiro Y, Sakoda M, Takemitsu T, Itoh H. Add-on amlodipine improves arterial function and structure in hypertensive patients treated with an angiotensin receptor blocker. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2007 Mar;49(3):161–6. (54)	HT	Hayır	52	Amlodipin	25	2.5-7.5 mg	Plasebo	25

	Yazarlar, makale ismi, yayın ismi (referans)	Hasta grubu	DM	Tedavi süresi (hafta)	İlaç	n	Doz	Karşılaştırma grubu	n
11.	Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. J Hum Hypertens. 2006 Oct;20(10):787–94. (55)	HT	Hayır	52	Amlodipin	50	2.5-10 mg	Yok	.
		HT	Hayır	52	Valsartan	50	40-160 mg	Yok	.
12.	Ichikawa Y. Comparative effects of telmisartan and valsartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. Intern. Med. 2007;46(17):1331–6. (56)	Metabolik sendrom	Hayır	4	Valsartan	27	40 mg	Telmisartan 20 mg	26
13.	Ikeda H, Minamikawa J, Nakamura Y, Honjo S, Hamamoto Y, Wada Y, et al. Comparison of effects of amlodipine and angiotensin receptor blockers on the intima-media thickness of carotid arterial wall (AAA study: amlodipine vs. ARB in atherosclerosis study). Diabetes Res. Clin. Pract. 2009 Jan;83(1):50–3. (57)	DM	Evet	57	Amlodipin	58	2.5-5 mg	Losartan; Kandesartan; Valsartan; Telmisartan	46
14.	Jin H-M, Pan Y. Angiotensin type-1 receptor blockace with losartan increases insulin sensitivity and improves glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes and nephropathy. Nephrol. Dial. Transplant. 2007 Jul;22(7):1943–9. (58)	DM + Nefropati	Evet	12	Amlodipin	13		Losartan 100 mg	14
15.	Jordan J, Engeli S, Boschmann M, Weidinger G, Luft FC, Sharma AM, et al. Hemodynamic and metabolic responses to valsartan and atenolol in obese hypertensive patients. J. Hypertens. 2005 Dec;23(12):2313–8. (59)	Obezite	Hayır	13	Valsartan	62	80-160 mg	Atenolol 50-100 mg	61

	Yazarlar, makale ismi, yayın ismi (referans)	Hasta grubu	DM	Tedavi süresi (hafta)	İlaç	n	Doz	Karşılaştırma grubu	n
16.	Kaneshiro Y, Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Kinouchi K, Itoh H. Add-on benefits of amlodipine and thiazide in nondiabetic chronic kidney disease stage 1/2 patients treated with valsartan. <i>Kidney Blood Press. Res.</i> 2009;32(1):51–8. (60)	KBY	Hayır	52	Amlodipin	34	2.5-10 mg	Diüretik	34
17.	Koh KK, Han SH, Ahn JY, Chung W-J, Lee Y, Shin EK. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension. <i>Int. J. Cardiol.</i> 2009 Mar 20;133(1):23–31. (61)	HT	Hayır	8	Amlodipin	45	10 mg	Plasebo	45
18.	Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Koh Y, et al. Distinct vascular and metabolic effects of different classes of anti-hypertensive drugs. <i>Int. J. Cardiol.</i> 2010 Apr 1;140(1):73–81. (62)	HT	Hayır	8	Amlodipin	30	5-10 mg	Plasebo	31
19.	Komiya N, Hirose H, Saisho Y, Saito I, Itoh H. Effects of 12-month valsartan therapy on glycation and oxidative stress markers in type 2 diabetic subjects with hypertension. <i>Int Heart J.</i> 2008 Nov;49(6):681–9. (63)	DM	Evet	52	Valsartan	15	40-80 mg	Yok	.
20.	Lee J-M, Kim J-H, Son H-S, Hong E-G, Yu J-M, Han K-A, et al. Valsartan increases circulating adiponectin levels without changing HOMA-IR in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. <i>J. Int. Med. Res.</i> 2010 Feb;38(1):234–41. (64)	DM	Evet	12	Valsartan	91	80-160 mg	Yok	.
21.	Manabe S, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. <i>J. Cardiovasc. Pharmacol.</i> 2005 Dec;46(6):735–9. (65)	HT	Hayır	12	Valsartan	29	40-80 mg	Yok	.
22.	Martínez Martín FJ. Manidipine in hypertensive patients with metabolic syndrome: the MARIMBA study. <i>Expert Rev Cardiovasc Ther.</i> 2009 Jul;7(7):863–9.(22)	Metabolik sendrom	Hayır	12	Amlodipin	31	10 mg	Manidipin 20 mg	32

	Yazarlar, makale ismi, yayın ismi (referans)	Hasta grubu	DM	Tedavi süresi (hafta)	İlaç	n	Doz	Karşılaştırma grubu	n
23.	Masajtis-Zagajewska A, Majer J, Nowicki M. Effect of moxonidine and amlodipine on serum YKL-40, plasma lipids and insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensive patients-a randomized, crossover trial. Hypertens. Res. 2010 Apr;33(4):348–53. (67)	HT	Hayır	8	Amlodipin	15	10 mg	Moksonidin 0.4 mg	15
24.	Nakamura T, Inoue T, Suzuki T, Kawagoe Y, Ueda Y, Koide H, et al. Comparison of renal and vascular protective effects between telmisartan and amlodipine in hypertensive patients with chronic kidney disease with mild renal insufficiency. Hypertens. Res. 2008 May;31(5):841–50. (68)	KBY	Hayır	52	Amlodipin	15	5 mg	Telmisartan 40 mg	15
25.	Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Ueda Y, Sugaya T, et al. Comparative effects of benidipine and amlodipine on proteinuria, urinary 8-OHdG, urinary L-FABP, and inflammatory and atherosclerosis markers in early-stage chronic kidney disease. Am. J. Med. Sci. 2010 Feb;339(2):157–63. (69)	KBY Evre 1-2	Hayır	52	Amlodipin	20	5 mg	Benidipin 8 mg	20
26.	Navarro-Gonzalez J, Mora-Fernandez C, Gomez-Chinchon M, Muros M, Herrera H, Garcia J. Serum and gene expression profile of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in hypertensive diabetic patients: effect of amlodipine administration. Int J Immunopathol Pharmacol. 2010 Mar;23(1):51–9. (70)	DM	Evet	16	Amlodipin	21	5-10 mg	Yok	.
27.	Negro R, Hassan H. The effects of telmisartan and amlodipine on metabolic parameters and blood pressure in type 2 diabetic, hypertensive patients. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2006 Dec;7(4):243–6. (71)	DM	Evet	16	Amlodipin	20	10 mg	Telmisartan 80 mg	20

	Yazarlar, makale ismi, yayın ismi (referans)	Hasta grubu	DM	Tedavi süresi (hafta)	İlaç	n	Doz	Karşılaştırma grubu	n
28.	Okura T, Watanabe S, Kurata M, Koresawa M, Irita J, Enomoto D, et al. Long-term effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on carotid arterial stiffness and hemodynamic alterations in patients with essential hypertension. Clin. Exp. Hypertens. 2008 Jul;30(5):415–22. (72)	HT	Hayır	104	Valsartan	24	40-160 mg	Yok	.
29.	Ozaki N, Nomura Y, Sobajima H, Kondo K, Oiso Y. Comparison of the effects of three angiotensin II receptor type 1 blockers on metabolic parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. Eur. J. Intern. Med. 2010 Jun;21(3):236–9. (73)	HT	Hayır	12	Valsartan	74	80 mg	Kandesartan/Telmisartan	153
30.	Piecha G, Adamczak M, Chudek J, Wiecek A. Indapamide decreases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. Kidney Blood Press. Res. 2007;30(3):187–94. (74)	HT	Hayır	26	Amlodipin	10	5-10 mg	Enalapril/Metoprolol/Indapamid	30
31.	Sanjuliani AF, Genelhu De Abreu V, Uelers Braga J, Francischetti EA. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. J Clin Basic Cardiol. 2004;7(19):19–25. (75)	Obezite	Hayır	24	Amlodipin	21	5-10 mg	Moksonidin 0.2 mg	19
32.	Satirapoj B, YingwatanADEj P, Chaichayanon S, Patumanond J. Effect of angiotensin II receptor blockers on insulin resistance in maintenance haemodialysis patients. Nephrology (Carlton). 2007 Aug;12(4):342–7. (76)	HD	Hayır	12	Valsartan	10	80-160 mg	Yok	.
33.	Shimabukuro M, Tanaka H, Shimabukuro T. Effects of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome. J. Hypertens. 2007 Apr;25(4):841–8. (77)	Metabolik sendrom	Hayır	24	Amlodipin	30	2.5-5 mg	Telmisartan 20-40 mg	30

	Yazarlar, makale ismi, yayın ismi (referans)	Hasta grubu	DM	Tedavi süresi (hafta)	İlaç	n	Doz	Karşılaştırma grubu	n
34.	Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijns HJGM. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). J. Hypertens. 2004 Jul;22(7):1309–16. (78)	HT	Hayır	104	Amlodipin	81	5-10 mg	Lisinopril 10-20 mg	85
35.	Tomiyama H, Yamada J, Koji Y, Shiina K, Yoshida M, Yamashina A. Effect of telmisartan on forearm postischemic hyperemia and serum asymmetric dimethylarginine levels. Am. J. Hypertens. 2007 Dec;20(12):1305–11. (79)	HT	Hayır	12	Valsartan	40	80 mg	Telmisartan 40 mg	40
36.	Tomiyama H, Yamada J, Koji Y, Shiina K, Yoshida M, Yamashina A. Effect of telmisartan on forearm postischemic hyperemia and serum asymmetric dimethylarginine levels. Am. J. Hypertens. 2007 Dec;20(12):1305–11. (80)	HT	Hayır	34	Amlodipin	35	5 mg	Kandesartan 8 mg	36
37.	Top C, Cingözbay BY, Terekeci H, Küçükardalı Y, Onde ME, Danaci M. The effects of valsartan on insulin sensitivity in patients with primary hypertension. J. Int. Med. Res. 2002 Feb;30(1):15–20. (81)	HT	Hayır	12	Valsartan	20	80 mg	Yok	.
38.	Ueshiba H, Miyachi Y. Effects of the long-acting calcium channel blockers, amlodipine, manidipine and cilnidipine on steroid hormones and insulin resistance in hypertensive obese patients. Intern. Med. 2004 Jul;43(7):561–5. (82)	Obezite	Hayır	26	Amlodipin	10	5 mg	Manidipin/Silnidipin	20
39.	Watanabe S, Okura T, Kurata M, Irita J, Manabe S, Miyoshi K-ichi, et al. The effect of losartan and amlodipine on serum adiponectin in Japanese adults with essential hypertension. Clin Ther. 2006 Oct;28(10):1677–85. (83)	HT	Hayır	12	Amlodipin	40	5-10 mg	Losartan 50-100 mg	40

7 KAYNAKLAR

1. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535–b2535.
2. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2700–b2700.
3. Fogari R, Preti P, Zoppi A, Mugellini A, Corradi L, Lazzari P, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on insulin sensitivity in overweight-obese hypertensive patients. *Intern. Med.* 2008;47(21):1851–7.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007 Sep;25(9):1751–62.
5. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009 Nov;27(11):2121–58.
6. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart J.* 1991 Apr;121(4 Pt 1):1244–63.
7. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens Suppl.* 2005 Apr;23(1):S9–17.
8. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* 2006 Dec 19;114(25):2850–70.
9. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation.* 2006 Dec 19;114(25):2871–91.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,

- Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec 1;42(6):1206–1252.
11. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):399–407.
 12. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch. Intern. Med*. 2005 May 23;165(10):1147–52.
 13. Poldermans D, Glazes R, Kargiannis S, Wernsing M, Kaczor J, Chiang YT, et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther*. 2007 Feb;29(2):279–89.
 14. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, Barbier M, Ferber P, Izzo Jr JL. Efficacy of the Combination of Amlodipine and Valsartan in Patients With Hypertension Uncontrolled With Previous Monotherapy: The Exforge in Failure After Single Therapy (EX-FAST) Study. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008 Mar 1;10(3):185–94.
 15. Destro M, Luckow A, Samson M, Kandra A, Brunel P. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study. *J Am Soc Hypertens*. 2008 Aug;2(4):294–302.
 16. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004 Jun 19;363(9426):2022–31.
 17. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med*. 2003 Nov 13;349(20):1893–906.
 18. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am. Heart J*. 2005 Mar;149(3):548–57.
 19. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang Y-T, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002 Sep 4;40(5):970–5.
 20. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2001 Dec 6;345(23):1667–75.

21. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*. 2007 Apr 28;369(9571):1431–9.
22. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002 Aug 6;106(6):672–8.
23. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension*. 2006 Jul;48(1):73–9.
24. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000 Sep 26;102(13):1503–10.
25. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Nov 10;292(18):2217–25.
26. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 10;366(9489):895–906.
27. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006 Mar 7;113(9):1213–25.
28. Leenen FHH, Nwachuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM, et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension*. 2006 Sep;48(3):374–84.
29. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J. Clin. Invest.* 2000 Aug;106(4):453–8.
30. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412–9.

31. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, Yu X, Hilner JE, Gingerich R, et al. Serum adiponectin in young adults--interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol.* 2004 Aug;14(7):492–8.
32. Looker HC, Krakoff J, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Nelson RG, et al. Adiponectin concentrations are influenced by renal function and diabetes duration in Pima Indians with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 Aug;89(8):4010–7.
33. Raji A, Gerhard-Herman MD, Warren M, Silverman SG, Raptopoulos V, Mantzoros CS, et al. Insulin resistance and vascular dysfunction in nondiabetic Asian Indians. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 Aug;89(8):3965–72.
34. Bełtowski J, Jamroz-Wiśniewska A, Widomska S. Adiponectin and its role in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2008 Mar;8(1):7–46.
35. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology.* 2004 Jul;40(1):177–84.
36. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARalpha, PPARGgamma, and LXR. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004 Jan 30;314(1):151–8.
37. Yeh ETH. CRP as a Mediator of Disease. *Circulation.* 2004 Jun 1;109(21 suppl 1):II–11 -II-14.
38. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheugt FWA, Wolbink G-J, et al. C-Reactive Protein as a Cardiovascular Risk Factor : More Than an Epiphenomenon? *Circulation.* 1999 Jul 6;100(1):96 –102.
39. Aylin Yildirim. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as a new risk factor. *Arch Turk Soc Cardiol.* 2005;33:360–71.
40. Dubiński A, Zdrojewicz Z. [The role of interleukin-6 in development and progression of atherosclerosis]. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2007 Apr;22(130):291–4.
41. Das UN. GLUT-4, tumour necrosis factor, essential fatty acids and daf-genes and their role in glucose homeostasis, insulin resistance, non-insulin dependent diabetes mellitus, and longevity. *J Assoc Physicians India.* 1999 Apr;47(4):431–5.
42. Rydén M, Arvidsson E, Blomqvist L, Perbeck L, Dicker A, Arner P. Targets for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004 May 21;318(1):168–75.

43. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486–97.
44. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis*. 1972 Jul 1;25(6):329–43.
45. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med*. 2008 Dec 4;359(23):2417–28.
46. Baguet JP, Asmar R, Valensi P, Nisse-Durgeat S, Mallion JM. Effects of candesartan cilexetil on carotid remodeling in hypertensive diabetic patients: the MITEC study. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):175–83.
47. Demirtunc R, Duman D, Basar M. Effects of doxazosin and amlodipine on mean platelet volume and serum serotonin level in patients with metabolic syndrome: a randomised, controlled study. *Clin Drug Investig*. 2007;27(6):435–41.
48. Ersoy C, Imamoğlu S, Budak F, Tuncel E, Ertürk E, Oral B. Effect of amlodipine on insulin resistance & tumor necrosis factor-alpha levels in hypertensive obese type 2 diabetic patients. *Indian J. Med. Res*. 2004 Nov;120(5):481–8.
49. Fogari R, Derosa G, Zoppi A, Rinaldi A, Lazzari P, Fogari E, et al. Comparison of the effects of valsartan and felodipine on plasma leptin and insulin sensitivity in hypertensive obese patients. *Hypertens. Res*. 2005 Mar;28(3):209–14.
50. Fogari R, Preti P, Zoppi A, Lazzari P, Corradi L, Fogari E, et al. Effects of amlodipine-atorvastatin combination on inflammation markers and insulin sensitivity in normocholesterolemic obese hypertensive patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2006 Oct;62(10):817–22.
51. Ge C-J, Lu S-Z, Chen Y-D, Wu X-F, Hu S-J, Ji Y. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin on blood pressure, left ventricular remodeling, and C-reactive protein in hypertensive patients with primary hypercholesterolemia. *Heart Vessels*. 2008 Mar;23(2):91–5.
52. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, Mogoanta L, Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol*. 2009 Feb 28;15(8):942–54.
53. Guo LL, Pan Y, Jin HM. Adiponectin is positively associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetic nephropathy and effects of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009 Jun;24(6):1876–83.

54. Ichihara A, Kaneshiro Y, Sakoda M, Takemitsu T, Itoh H. Add-on amlodipine improves arterial function and structure in hypertensive patients treated with an angiotensin receptor blocker. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007 Mar;49(3):161–6.
55. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2006 Oct;20(10):787–94.
56. Ichikawa Y. Comparative effects of telmisartan and valsartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Intern. Med.* 2007;46(17):1331–6.
57. Ikeda H, Minamikawa J, Nakamura Y, Honjo S, Hamamoto Y, Wada Y, et al. Comparison of effects of amlodipine and angiotensin receptor blockers on the intima-media thickness of carotid arterial wall (AAA study: amlodipine vs. ARB in atherosclerosis study). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009 Jan;83(1):50–3.
58. Jin H-M, Pan Y. Angiotensin type-1 receptor blockade with losartan increases insulin sensitivity and improves glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes and nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007 Jul;22(7):1943–9.
59. Jordan J, Engeli S, Boschmann M, Weidinger G, Luft FC, Sharma AM, et al. Hemodynamic and metabolic responses to valsartan and atenolol in obese hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2005 Dec;23(12):2313–8.
60. Kaneshiro Y, Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Kinouchi K, Itoh H. Add-on benefits of amlodipine and thiazide in nondiabetic chronic kidney disease stage 1/2 patients treated with valsartan. *Kidney Blood Press. Res.* 2009;32(1):51–8.
61. Koh KK, Han SH, Ahn JY, Chung W-J, Lee Y, Shin EK. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2009 Mar 20;133(1):23–31.
62. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Koh Y, et al. Distinct vascular and metabolic effects of different classes of anti-hypertensive drugs. *Int. J. Cardiol.* 2010 Apr 1;140(1):73–81.
63. Komiya N, Hirose H, Saisho Y, Saito I, Itoh H. Effects of 12-month valsartan therapy on glycation and oxidative stress markers in type 2 diabetic subjects with hypertension. *Int Heart J.* 2008 Nov;49(6):681–9.
64. Lee J-M, Kim J-H, Son H-S, Hong E-G, Yu J-M, Han K-A, et al. Valsartan increases circulating adiponectin levels without changing HOMA-IR in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *J. Int. Med. Res.* 2010 Feb;38(1):234–41.
65. Manabe S, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005 Dec;46(6):735–9.

66. Martínez Martín FJ. Manidipine in hypertensive patients with metabolic syndrome: the MARIMBA study. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009 Jul;7(7):863–9.
67. Masajtis-Zagajewska A, Majer J, Nowicki M. Effect of moxonidine and amlodipine on serum YKL-40, plasma lipids and insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensive patients-a randomized, crossover trial. *Hypertens. Res.* 2010 Apr;33(4):348–53.
68. Nakamura T, Inoue T, Suzuki T, Kawagoe Y, Ueda Y, Koide H, et al. Comparison of renal and vascular protective effects between telmisartan and amlodipine in hypertensive patients with chronic kidney disease with mild renal insufficiency. *Hypertens. Res.* 2008 May;31(5):841–50.
69. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Ueda Y, Sugaya T, et al. Comparative effects of benidipine and amlodipine on proteinuria, urinary 8-OHdG, urinary L-FABP, and inflammatory and atherosclerosis markers in early-stage chronic kidney disease. *Am. J. Med. Sci.* 2010 Feb;339(2):157–63.
70. Navarro-Gonzalez J, Mora-Fernandez C, Gomez-Chinchon M, Muros M, Herrera H, Garcia J. Serum and gene expression profile of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in hypertensive diabetic patients: effect of amlodipine administration. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010 Mar;23(1):51–9.
71. Negro R, Hassan H. The effects of telmisartan and amlodipine on metabolic parameters and blood pressure in type 2 diabetic, hypertensive patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006 Dec;7(4):243–6.
72. Okura T, Watanabe S, Kurata M, Koresawa M, Irita J, Enomoto D, et al. Long-term effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on carotid arterial stiffness and hemodynamic alterations in patients with essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2008 Jul;30(5):415–22.
73. Ozaki N, Nomura Y, Sobajima H, Kondo K, Oiso Y. Comparison of the effects of three angiotensin II receptor type 1 blockers on metabolic parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur. J. Intern. Med.* 2010 Jun;21(3):236–9.
74. Piecha G, Adamczak M, Chudek J, Wiecek A. Indapamide decreases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Kidney Blood Press. Res.* 2007;30(3):187–94.
75. Sanjuliani AF, Genelhu De Abreu V, Uelers Braga J, Francischetti EA. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol.* 2004;7(19):19–25.

76. Satirapoj B, Yingwatanadej P, Chaichayanon S, Patumanond J. Effect of angiotensin II receptor blockers on insulin resistance in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2007 Aug;12(4):342–7.
77. Shimabukuro M, Tanaka H, Shimabukuro T. Effects of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome. *J. Hypertens*. 2007 Apr;25(4):841–8.
78. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijns HJGM. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J. Hypertens*. 2004 Jul;22(7):1309–16.
79. Tomiyama H, Yamada J, Koji Y, Shiina K, Yoshida M, Yamashina A. Effect of telmisartan on forearm postischemic hyperemia and serum asymmetric dimethylarginine levels. *Am. J. Hypertens*. 2007 Dec;20(12):1305–11.
80. Tomiyama H, Yambe M, Yamada J, Motobe K, Koji Y, Yoshida M, et al. Discrepancy between improvement of insulin sensitivity and that of arterial endothelial function in patients receiving antihypertensive medication. *J. Hypertens*. 2007 Apr;25(4):883–9.
81. Top C, Cingözbay BY, Terekeci H, Küçükardali Y, Onde ME, Danaci M. The effects of valsartan on insulin sensitivity in patients with primary hypertension. *J. Int. Med. Res*. 2002 Feb;30(1):15–20.
82. Ueshiba H, Miyachi Y. Effects of the long-acting calcium channel blockers, amlodipine, manidipine and cilnidipine on steroid hormones and insulin resistance in hypertensive obese patients. *Intern. Med*. 2004 Jul;43(7):561–5.
83. Watanabe S, Okura T, Kurata M, Irita J, Manabe S, Miyoshi K, et al. The effect of losartan and amlodipine on serum adiponectin in Japanese adults with essential hypertension. *Clin Ther*. 2006 Oct;28(10):1677–85.

8 FORMLAR

Çalışma kapsamında herhangi bir veri toplama veya onay formu kullanılmamıştır.

9 ETİK KURUL KARARI

Çalışma kapsamında direk hasta verisine bir erişim sağlanmadığı ve sADEce yayınlanmış çalışmaların verileri değerlendirildiği için mevcut klinik araştırmalar yönetmeliğine uygun şekilde etik kurulu onayı alınmamıştır.

10 PATENT HAKKI İZNİ

Çalışma kapsamında patent hakkı olan herhangi bir ürün kullanılmamış ve elde edilen sonuçlar için patent başvurusu yapılmamıştır.

11 TELİF HAKKI İZNİ

Çalışmada değerlendirilen tüm makalelere üniversite sistemi üzerinden erişilmiştir. Telif hakkı ödenmemiş veya ihlal edilmiş hiçbir yayın kullanılmamıştır.

12 ÖZGEÇMİŞ

Dr. Pınar Kızılırmak

Şirin Sok. NO:38/4 Baltalimanı – İstanbul

pinar.kizilirmak@novartis.com

İş Deneyimi

Şubat 2012 - Novartis, kıdemli medikal müdür

Şubat 2009 – Şubat 2012 Novartis, medikal müdür

Ekim 2005 – Şubat 2009 MSD, medikal müdür

Temmuz 2004 - Ekim 2005 Roche, medikal müdür

2003 – Temmuz 2004 Medikal danışman, İ.E. Ulagay & Menarini Grup

2002 – 2003 Mediko-ürün müdürü, Er-Kim İlaç

2000 – 2002 Medikal danışman, Organon

1999 – 2000, Asistan doktor, Florence Nightingale Metropolitan Hastanesi

1998 – 1999, İntern doktor, King's College Hospital – University College of London – London

1996 – 1997 Araştırmacı, Harris Birthright Research Center for Fetal Medicine, King's College Hospital – London

Eğitim

2007 – Halen, İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, Doktora öğrencisi

2007 – 2008 Boğaziçi Üniversitesi & MSD Executive MBA programı

1998 – 1999, İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, King's College Hospital – London

1997 – 1998 İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi

1996 – 1997 King's College Hospital – London

1992 – 1996 İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi

1989- 1992 Yalova Lisesi

YAYINLAR:

1. **Kizilirmak P**, Berktaş M, Boyacı B. Efficacy and safety of valsartan and amlodipine single pill combination in hypertensive patients: the compliance results. *Drug Saf.* 2011;34(10):970-1.
2. **Kizilirmak P**, Berktaş M, Boyacı B. The safety of amlodipine and valsartan single pill combination in hypertensive patients. *Drug Saf.* 2011;34(10):970.
3. **Kizilirmak P**, Berktaş M, Boyacı B. The efficacy and safety of amlodipine and valsartan single pill combination in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2011 Nov;29(suppB): e20.
4. **Kizilirmak P**, Berktaş M, Boyacı B. The influence of body mass index on blood pressure control and safety in hypertensive patients under amlodipine and valsartan single pill combination. *J Hypertens.* 2011 Nov;29(suppB): e20.
5. **Kizilirmak P**, Berktaş M, Boyacı B. The influence of age and systolic baseline blood pressure levels on blood pressure control and safety in hypertensive patients under amlodipine-valsartan single pill combination. *J Hypertens.* 2011 Nov;29(suppB): e21.
6. **Kizilirmak P**, Berktaş M, Boyacı B. The efficacy and safety of valsartan and amlodipine single pill combination in sub-groups of hypertensive patients. 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, December 2011, Paris.
7. Boyacı B, **Kizilirmak P**, Berktaş M. The influence of body mass index on blood pressure control and tolerability in hypertensive patients under single pill fixed-dose combination of angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker. *J Hypertens.* 2011 Jun;29(SuppA): e264
8. Boyacı B, **Kizilirmak P**, Berktaş M. The influence of age and initial blood pressure levels on blood pressure control and tolerability in hypertensive patients under single pill fixed-dose combination of angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker. *J Hypertens.* 2011 Jun;29(SuppA): e551
9. Boyacı B, Berktaş M, **Kizilirmak P**. The efficacy and safety of angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker combination in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011 Apr;13(S1): A69