



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ MEHMET AKİF
ERSOY GöğüS KALP DAMAR CERRAHİSİ SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

KARDİYOLOJİ EğİTİM KLİNİğİ

**Esansiyel hipertansiyon hastalarında uzun dönem kardiyovasküler
olay gelişimi açısından risk skorlama sistemlerinin karşılaştırılması**

Dr. Muammer KARAKAYALI

TEZ DANIşMANLARI:

**Doç. Dr. Hamdi PřROėLU
Uzm. Dr. Emre YILMAZ**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ MEHMET AKİF
ERSOY GÖĞÜS KALP DAMAR CERRAHİSİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KARDİYOLOJİ EĞİTİM KLİNİĞİ

**Esansiyel hipertansiyon hastalarında uzun dönem kardiyovasküler
olay gelişimi açısından risk skortlama sistemlerinin karşılaştırılması**

Dr. Muammer KARAKAYALI

TEZ DANIŞMANLARI:

**Doç. Dr. Hamdi PÜŞÜROĞLU
Uzm. Dr. Emre YILMAZ**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2019

TEŞEKKÜR

Asistan hekimlerin eğitiminden sorumlu başasistan olarak görev yaptığı dönemden başlayarak; her türlü sorunumuzda asla desteğini esirgemeyen, bilgi ve beceri paylaşımı ile eğitimimizde özel yeri olan, hastane yöneticimiz sayın Doç. Dr. Mehmet ERTÜRK' e,

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen ve yardımını gördüğüm değerli hocam, Kardiyoloji Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Abdurrahman EKSİK' e,

Tez hazırlanma sürecinde her türlü sıkıntıda desteğini gördüğüm, tez danışmanım, Doç.Dr.Hamdi PÜŞÜROĞLU 'na,

Bu tezin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen, Uzm. Dr. Ali Rıza DEMİR ve Uzm. Dr. Emre YILMAZ'a,

Asistanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan kliniğimiz değerli uzman hekimleri'ne,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana destek veren, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji ve diğer tüm birimlerde görevli olan değerli eğitim görevlileri, doktorları, hemşireleri ve çalışanlarına

Ve her şeyden önce; beni bugünlere özveri ile getiren, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili aileme en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR.....	62
KAYNAKLAR.....	63
EKLER	
EK- 1	ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ
EK-2	ETİK KURUL ONAY FORMU
EK-3	TEZİN PDF FORMATINDA OLUŞTURULMUŞ CD KAYDI

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACC: Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti
ACEI: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors
AHA: American Kalp Birliği
AKS: Akut Koroner Sendrom
AME: Akut Miyokard Enfarktüsü
ApoE: Apolipoprotein E
ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri
ASSIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network
AUC: Eğri Altında Kalan Alan
BDA: Birinci Derece Akraba
CABG: Coronary Atery Bypass Greft
CRP: Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein
DKB: Diyastolik Kan Basıncı
DM: Diabetes Mellitus
ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
FRS: Framingham Risk Skalası
HbA1c: Hemoglobin A1c
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HFrEF: Ejeksiyon Fraksiyonu azalmış Kalp Yetmezliği
HMOD: Hypertension Multi Organ Damage
Hs-CRP: Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein
HR: Hazard Ratio
HYVET: HYpertension in the Very Elderly Trial
HT: Hipertansiyon
IL6: İnterlökin-6
IL6R: İnterlökin-6 Reseptörü

İDA: İkinci Derece Akraba
IRR: Incidence Rate Ratio
IVUS: İnvasküler Ultrason
JBS-2: Joint British Societies-2
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri
KB: Kan Basıncı
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
Lp (a): Lipoprotein A
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LVH: Left Ventricular Hypertrophy
MACE: Başlıca Olumsuz Kardiyovasküler Olaylar (Major Adverse Cardiovascular Events)
MACCE: Başlıca Olumsuz Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Olaylar (Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events)
METSAR: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MI: Myokard İnfarktüsu
NCEP: National Cholesterol Education Program
NHANES: Uluslararası Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması
NKF: National Kidney Foundation
NO: Nitrik oksit
NSTEMI: Non–ST-Elevation Myocardial Infarction
PCE: Pooled Cohort Equation
PCRAE: Pooled Cohort Risk Assessment Equation
PAH: Periferik Arter Hastalığı
PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster
PTCA: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
RAS: Renin Angiotensin Sistemi
RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma
ROC: Receiver Operator Characteristic
SCORE: Systemic Coronary Risk Evaluation
SKB: Sistolik Kan Basıncı

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri

TIA: Transient Ischemic Attack

tPA: Doku Plasminojen Aktivatörü

UAP: Unstable Angina Pectoris

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

WHO: Dünya Sağlık Örgütü



TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo2.1: Uluslararası Kolesterol Eğitim Programı - Erişkin Tedavi Programı III (NCEP/ATP III) Risk Faktörleri.....	4
Tablo 2.2. Genel Hastalıkları İçin Risk Durumu.....	8
Tablo2.3. Kan Lipid Düzeyleri.....	10
Tablo2.4. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	15
Tablo-2.5: ESH/ESC(2018) kılavuzuna göre HT sınıflaması.....	16
Tablo-2.6: ACC/AHA(2017) kılavuzuna göre HT sınıflaması.....	16
Tablo 2.7: Ofis kan basıncı ölçümü.....	20
Tablo 2.8: Hipertansiyonun ofis, ambulator ve ev kan basıncı düzeylerine göre tanımları.....	22
Tablo 2.9: Tedavi için ofis kan basıncı eşiklerinin özeti.....	28
Tablo 2.10: Spesifik antihipertansif ilaçların kullanımında kesin ve olası kontrendikasyonlar.....	33
Tablo 3.1: Kardiyovasküler hastalık risk skorları.....	48
Tablo 4.1: MACCE varlığına göre esansiyel hipertansiyon hastalarının Demografik özellikleri ve ilaç kullanım öyküleri.....	50
Tablo 4.2: Esansiyel hipertansiyon hastalarının MACCE varlığına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.3: Grupların bazı ekokardiyografik ve elektrokardiyografik değişkenler açısından kıyaslanması.....	51
Tablo 4.4: 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçüm değerleri ve HT kategorilerine göre grupların karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.5: ESC ve ACC/AHA risk skorlama sistemlerinden elde edilen risk oranlarına göre grupların karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.6: Esansiyel hipertansiyon hastalarında uzun dönem MACCE varlığını öngörmede ESC ve ACC/AHA modelleri ile yapılan multivariate regresyon analiz.....	53
Tablo 4.7: ESC ve ACC/AHA modelleri kullanılarak yapılan multivariate regresyon analiz ile elde edilen değerler.....	54

Tablo 4.8: Sonlanım noktalarının tespiti için ESC ve ACC/AHA risk oranları ile elde edilen eğri altında kalan alanlar.....	54
Tablo 4.9: En iyi kestirim değerlerine göre risk skarlama sistemlerinin tanısıal güçleri.....	55
Tablo 4.10: Risk skorlarının diğler değışkenlerle olan korelasyonu.....	56



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. KVH ve Risk Faktörleri İlişkisi Korelasyonu.....	4
Şekil 2.2. Koroner Risk ve Plasma Kolesterol İlişkisi.....	9
Şekil 2.3. CRP ve Kalp Krizi Korelasyonu.....	13
Şekil 2.4: Yüksek tansiyonlu hastalarda kan basıncı düşürücü ilaç tedavisinin başlatılması.....	29
Şekil 2.5: Yüksek ve düşük risk Score tabloları.....	41
Şekil 4.1: Esansiyel hipertansiyon hastalarında uzun dönem takip süresince meydana gelen majör advers kardiyovasküler veya serebrovasküler olaylar.....	49
Şekil 4.2: MACCE varlığının tespiti için ESC (A) ve ACC/AHA (B) risk skarlama sistemleri ile elde edilen risk oranları ROC eğrileri.....	55
Şekil 4.3: Risk skarlama sistemlerinin en iyi kestirim değerlerine göre hastaların sonlanım noktaları açısından kıyaslanması.....	56

ÖZET

Esansiyel hipertansiyon hastalarında uzun dönem kardiyovasküler olay gelişimi açısından risk skorumlama sistemlerinin karşılaştırılması

Amaç: Çalışmanın amacı esansiyel hipertansiyon hastalarında uzun dönem kardiyovasküler olayları öngörmekte, SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) ve PCRAE (Pooled Cohort Risk Assessment Equation) risk skorumlama sistemlerinin etkinliklerini değerlendirmek ve üstünlüklerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 01/Ocak/2009 – 01/Ocak/2018 tarihleri arasında merkezimizde 24 saat tansiyon holter cihazı takılarak esansiyel hipertansiyon tanısı konan hastalarda kardiyovasküler olay gelişip gelişmediği tespit edilecektir. Hastaların hipertansiyon tanısı aldıkları tarihteki verileri baz alınarak SCORE ve PCRAE sistemleri ile uzun dönem kardiyovasküler olay risk oranları hesaplanacaktır. Hastalar kardiyovasküler olay gelişimi açısından iki gruba ayrılacak olup, SCORE ve PCRAE sistemleri ile hesaplanan risk oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark olup olmadığı, olayı öngörmedeki değerleri araştırılacaktır. ROC analizi kullanılarak gerçekte olay görülen hastaları öngördüren risk oranları kestirim değerleri bulunacak ve eğri altında kalan alanların büyüklüğüne göre hangi sistemin kardiyovasküler olayları tahmin etmede daha başarılı olduğu tespit edilmeye çalışılacaktır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 788 esansiyel primer hipertansiyon hastasının ortalama yaşı 53.65 ± 9.08 , 426'sı (%54.1) kadın hastalardan oluşmakta ve ortalama takip süresi 5.9 ± 1.3 yıldır. Sonlanım noktamız olan major advers kardiyovasküler ve serebrovasküler olay (MACCE) 173 (%22.0) hastada saptandı. MACCE (+) hastalarda olay gelişmeyen hastalara kıyasla bu skorlar anlamlı ölçüde yüksekken ($p < 0.001$), SCORE ve PCRAE risk skorumlama sistemlerinin MACCE valığını öngörüsü her ikisi için de anlamlı olup ($p < 0.001$) PCRAE lehine daha üstündür. PCE risk skorumlama sisteminin öngördürücü değeri çalışma sonlanım noktamızı teşkil eden tüm parametrelerde (ROC analizi AUC: KAH için 0.724'e karşın 0.688, inme için 0.714'e karşın 0.662, GİA için 0.757'ye karşın 0.690 ve MACCE için 0.732'ye karşın 0.689) SCORE risk sisteminden daha üstün bulundu. MACCE gelişiminin öngörüsü için SCORE ve PCRAE risk skorumlama sistemleri için tanımlanan kestirim değerlerinin KV ölüm öngörüsünde anlamlı bir fark yaratamamışken (sırasıyla $p=0.184$, $p=0.082$); KAH, inme, GİA ve MACCE öngörüsünde anlamlı ölçüde öngördürücü değere sahip oldukları gözlemlendi ($p < 0.001$).

Sonuç: Esansiyel primer hipertansiyon hastalarında uzun dönem takiplerde gelişmesi beklenen kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların öngörüsünde PCRAE sirk skarlama sistemi SCORE risk sisteminden daha üstündür.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel Primer Hipertansiyon, Kardiyovasküler Olay, Mortalite, PCRAE, SCORE



ABSTRACT

Comparison of risk scoring systems for the development of long-term cardiovascular events in patients with essential hypertension

Aim: The aim of this study was to evaluate the efficacy of SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) and PCRAE (Pooled Cohort Risk Assessment Equation) risk scoring systems in predicting long-term cardiovascular events in patients with essential hypertension

Method: Between 01 / January / 2009 - 01 / January / 2018, a 24-hour tension holter device will be inserted in our center to determine whether a cardiovascular event occurs in patients diagnosed with essential hypertension. Long-term cardiovascular event risk rates will be calculated with SCORE and PCRAE systems based on the data of the patients on the date of diagnosis of hypertension. Patients will be divided into two groups in terms of the development of cardiovascular events, whether there is a significant difference between the two groups in terms of the risk rates calculated by SCORE and PCRAE systems, and their value in predicting the event. By using ROC analysis, risk rates predicting the patients who are actually seen in the event will be found and it will be tried to determine which system is more successful in predicting cardiovascular events according to the size of the areas under the curve.

Results: The mean age of the 788 patients with essential hypertension was 53.65 ± 9.08 and 426 (54.1%), and the mean follow-up period was 5.9 ± 1.3 years. Our endpoint, major adverse cardiovascular and cerebrovascular event (MACCE) was detected in 173 (22.0%) patients. In MACCE (+) patients, these scores were significantly higher ($p < 0.001$) compared to patients who did not develop events, and the prediction of MACCE viability of SCORE and PCRAE risk scoring systems were significant for both ($p < 0.001$) and PCRAE. The predictive value of the PCE risk scoring system in all parameters constituting our study endpoint (ROC analysis AUC: 0.624 versus 0.724 for CAD, 0.662 for stroke, 0.662 for TIA, 0.690 for TIA and 0.661 for MACCE and 0.732 for 0.634) SCORE was found to be superior to the risk system. The predictive values for SCORE and PCRAE risk scoring systems for prediction of MACCE development did not make a significant difference in

predicting CV death ($p = 0.184$, $p = 0.082$, respectively); The predictions of CAD, stroke, TIA and MACCE were significantly predictive ($p < 0.001$).

Conclusion: The PCRAE risk scoring system is superior to the SCORE risk system in predicting cardiovascular and cerebrovascular events that are expected to occur in long-term follow-up in patients with essential primary hypertension.

Key Words: Essential Primary Hypertension, Cardiovascular Event, Mortality, PCRAE, SCORE



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon, ciddi komplikasyonlara neden olması ve toplumda sık görülmesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda ilaç tedavisinde sağlanan önemli gelişmelere rağmen hipertansiyon, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Çok sayıda çalışma kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ile sürekli bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir. Ayrıca hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı ve son dönem böbrek hastalığıyla kademeli ve bağımsız bir ilişki göstermektedir. Buna göre hipertansiyon, bir dizi kardiyovasküler ve ilişkili hastalıklar için olduğu kadar, kardiyovasküler riskte belirgin bir artışa neden olan başlıca bir risk faktörü olarak kabul edilmelidir. Kronik hastalıklar raporuna göre, ülkemizde yaklaşık 2 milyon koroner arter hastası bulunmaktadır. Hipertansiyonun prevalansı ise %31.8'dir. Tüm dünyada yılda 17 milyon, Türkiye'de ise yaklaşık 200.000 kişi yaşamını kalp ve damar hastalıklarına bağlı nedenlerden kaybetmektedir. Gelişen teknoloji ile birlikte yağ ve kalori yönünden zengin beslenme ve fiziksel aktivitenin genel olarak azalması ateroskleroz ve hipertansiyonda artışa yol açmaktadır. Koroner arter hastalıkları ve aynı risk etmenlerinin neden olduğu inme ve periferik arter hastalıklarının artışı aynı zamanda sağlık harcamalarını büyük ölçüde yükseltmekte, önemli miktarda iş gücü kaybına yol açmaktadır. Dolayısıyla bu hastalıkların azaltılması yaşam süresinin uzatılması yanında, ekonomik kazanç ve iş gücü kazancı anlamına gelmektedir.

Gelecekte gerçekleşmesi olası olan (veya olmayan) bir hastalığa yönelik riski saptamanın tanı koymanın yerini aldığı günümüz koruyucu hekimlik uygulamasında, kardiyovasküler hastalıklardan birincil korumada, kişinin toplam kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirildiği ve tedavi yaklaşımının bu değerlendirmeye göre kararlaştırıldığı bir dönemi yaşamaktayız. Bu bağlamda kardiyovasküler primer korumada asıl gayemiz SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation), PCRAE (Pooled Cohort Risk Assessment Equation) gibi geçerli bir sistem aracılığı ile riskin hesaplanarak riskli populasyonun tespiti, yaşam tarzı değişikliğine yönlendirme ve gerekirse ilaç başlama olarak tanımlanabilir.

Adı geçen bu algoritmaların çoğunda yaş, cinsiyet, kan basıncı, sigara, diyabet varlığı ve lipit değerleri esas alınmaktadır. Ayrıca, antihipertansif tedavi, ailede genç yaşta koroner arter hastalığı öyküsü, sosyal yoksunluk, hs-CRP ve hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri gibi birtakım ek risk faktörlerine odaklanan, görece yeni skorlama sistemleri de bulunmaktadır. Asemptomatik bireylerde, kantitatif risk değerlendirmesi amacıyla öne

sürülmüş farklı skorlama sistemleri açısından en önemli husus, hastalıktan etkilenen en geniş gruba temsil eden “düşük risk” popülasyonu hesaba katılmadıkça tek başına “yüksek risk” stratejisi ile KVH toplam prevalansında bir azaltım sağlanamayacağı gerçeğidir. Ek olarak, kısa dönemli mutlak riskin kantitatif olarak öngörülememesi, sadece kategorik risk faktörlerine odaklanıldığı için risk faktörü düzey veya yoğunluğundaki değişimin izlenememesi ve yaşlılarda ilerleyen yaşın mutlak risk üzerindeki progresif etkisinin olduğundan küçük gösterilmesi gibi dezavantajlara sahiptir. Günümüzde kullanılan risk skorlama modellerinin klinik uygulamada henüz yeterince test edilmemiş olmaları, risk faktörü geçmişini ve dolayısıyla bir vizitten diğerine risk faktörü düzeyindeki değişimi göz ardı etmeleri, risk değerlendirmesinde ek birtakım aşamalar içermeleri, kısa dönem risk üzerinde odaklanıp, uzun vadeli riski değerlendirmeye dahil etmemeleri ve belki de en önemlisi tüm popülasyonlara uyarlanabilirliklerinin belirsiz oluşu aşılması gereken diğer sorunlardır.

Söz konusu çalışmada esansiyel hipertansiyon hastalarında uzun dönem kardiyovasküler olayları öngörmede, SCORE ve PRCAE sistemleri ile elde edilen tahmini risk oranlarından hangisinin daha başarılı olduğu tespit edilmeye çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ATEROSKLEROZUN EPİDEMİYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Ateroskleroz ve kardiyovasküler iskemik komplikasyonları dünya genelinde ölüm ve maluliyetin en sık sebepleridir (5). Bununla birlikte Dünya Sağlık Örgütü (WHO), küresel ölümlerin 2010 yılında %30'unu kardiyovasküler hastalıkların oluşturduğunu ve 2030 yılı itibariyle senelik 23.3 milyondan fazla insanın kardiyovasküler hastalıklardan öleceğinin tahmin edildiğini açıklamıştır (6-8).

Ateroskleroz, çevresel ve genetik risk faktörlerini içeren; arterial intimada yağ asitlerinin ilerleyici olarak birikimi ile aterom, ateromatöz plak veya fibro-yag asidi içeren plak oluşumu ile karakterize; kompleks, inflamatuvar ve fibroproliferatif hastalık kaskatıdır.

2.2. KARDİOVASKÜLER RİSKFAKTÖRLERİ

2.2.1.Genel Prensipler

Ateroskleroz genel olarak kardiyovasküler hastalıkların neredeyse tamamından sorumludur. Bu sinsi süreç adolesan dönemde yağlı çizgilenme ile başlar; bu lezyonlar erişkin dönemde plaka dönüşür, orta yaşlarda ve ileri yaşlarda trombotik tıkanma ve koroner olaylara neden olur.

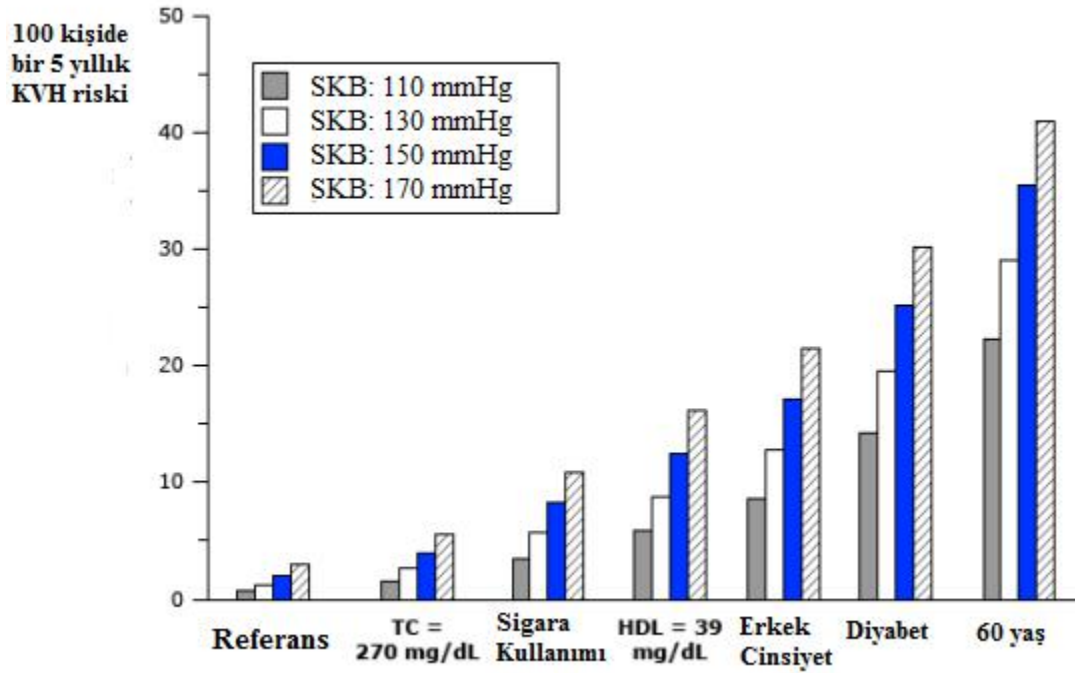
Birçok faktör, çoğunlukla birkaçı bir arada, arteriyel yataklarda ve koroner arterlerde aterosklerotik plak açısından artmış risk teşkil eder (Şekil 2.1 ve Tablo 2.1) (9).

Tablo 2.1: Uluslararası Kolesterol Eğitim Programı - Erişkin Tedavi Programı III (NCEP/ATP III) Risk Faktörleri

- Sigara kullanımı
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mm Hg ve/veya antihipertansif ilaç kullanımı)
- Düşük HDL kolesterol düzeyi (erkek < 40 mg/dl; kadın < 45 mg/dl)
- Ailede erken KKH* öyküsü (erkek < 55 yaş; kadın < 65 yaş)
- Yaş (erkek ≥ 45 ; kadın ≥ 55)
- HDL ≥ 60 mg/dl ise yukarıdaki risk faktörlerinden biri eksilmiş kabul edilir.

*KKH: Kardiyovasküler Kalp Hastalığı

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; 285:2486.



Şekil 2.1: KVH ve Risk Faktörleri İlişkisi Korelasyonu

Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, et al. Lancet 2005; 365:4342

SKB: Sistolik Kan Basıncı, Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) açısından 5 yıllık takipler sonucu belirli evrelerde sistolik tansiyon ve belirli derecede diğer risk faktörlerine maruziyetin kümülatif riski. Referans kategorisi nondiyabetik, sigara içmeyen, 50 yaşında bayan, serum total kolesterolü 154 mg/dL (4.0 mmol/L) ve HDL-kolesterolü 62 mg/dL (1.6 mmol/L). KVH riski açısından verilen sistolik tansiyon değerleri 110, 130, 150, ve 170 mmHg. Diğer kategorilerde diğer risk faktörleri sırasıyla eklenmiştir. Örnek olarak diyabet

kategorisinde 50 yaşında diyabetik erkek, sigara içicisi, total kolesterol değeri 270 mg/dL (7 mmol/L) ve HDL kolesterol 39 mg/dL (1 mmol/L).

Bazı yazarlar kardiyovasküler hastalık yaşamış hastaların yarısı kadarının yaş ve cinsiyet haricinde belirgin bir risk faktörüne sahip olmadığını iddia ettiler. Bu da diğer risk faktörlerini tanımlamaya yönelik çabanın sebebi oldu (10,11). Sonucunda bu iddia kardiyovasküler hastalığa sahip hastalarda major risk faktörü prevelansının %75'den fazla olduğunu ortaya koyan birkaç analiz sonucu ile çürütüldü (12-14).

- National Registry of Myocardial Infarction tarafından yapılan gözlemsel bir çalışmada 1994-2006 yılları arasında 540.000 hastadan oluşan daha önce kardiyovasküler hastalığı olmayan ilk defa kalp krizi ile başvuran hastaların %86'sında beş risk faktöründen biri (hipertansiyon, sigara içiciliği, dislipidemi, diyabet, ailede KVH hikayesi) bulunuyordu (14).

- 3 gözlemsel çalışmanın sonuçlarına dayanan bir metaanaliz (Framingham Heart Study, Multiple Risk Factor Intervention Trial [MRFIT], ve Chicago Heart Association Detection Project in Industry) 21.000'i KVH'dan vefat eden 380.000'den fazla hastayı içeriyordu (12). Tanımlanan major KVH risk faktörleri total kolesterol ≥ 240 mg/dL (≥ 6.22 mmol/L), sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg, diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg, sigara içiciliği, ve diyabetti. Çalışmaya alınan hastalar yaş ve cinsiyete göre sınıflandırıldı. KVH'dan ölen hastaların en az bir risk faktörüne maruziyeti %87 (MRFIT çalışmasında 40-59 yaş arası erkekler) ile %100 (Framingham Heart Study 18-39 yaş arası bayan hastalar) aralığındaydı.

- 14 adet KVH ile ilgili randomize klinik çalışmayı içeren başka bir metaanaliz ST elevasyonlu kalp krizi, non-ST elevasyonlu akut koroner sendrom ve perkütan koroner girişim geçiren 120,000 hastayı kapsamaktaydı (13). Sigara içiciliği, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemiye içeren risk faktörleri hastalar çalışmaya alınırken kaydedildi. Bu risk faktörlerinden en az bir tanesi kadınlarda %85, erkeklerde %81 oranında mevcuttu. Yaşa göre sınıflandırma yapıldığında en az bir risk faktörü bulunma prevelansı en düşük >75 yaş erkek hastalarda görüldü (kadınların %77'si, erkeklerin %65'i).

2.2.2. Risk Faktörü Prevelansı

Halen KVH risk faktörlerinin tam olarak prevelans tahminini yapmak zor olsa da, beslenme ve hayat şekli değişikliği hakkında bilinç düzeyinin artması ile tanımlanan risk faktörlerinin prevelansı zaman içinde değişti. Uluslar arası Sağlık ve Beslenme Araştırma

Çalışması (NHANES)'nin 1960 ve 2000 yılları sonuçlarını karşılaştırdığı analizin sonucu obezite prevalansı (vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$) Amerika'da dramatik olarak artmıştır (%15'den %30'a) (15). Beklenildiği gibi özellikle obezlerde olmak üzere (%2.9'a karşılık %10.1) tanı konulan diyabet sayısında artış (%1.8'a karşılık %5.0) mevcuttu.

Buna karşılık 1960 ile 2000 yılları arasında bazı kardiyovasküler risk faktörlerinde azalma gözlemlendi (16)

Serum total kolesterol $\geq 240 \text{ mg/dL}$ (6.2 mmol/L) – %34'den 17'ye

Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/\geq 90 \text{ mmHg}$) – %31'den 15'ye

Sigara içiciliği – %39'dan 26'ya

Bu değişiklikler antihipertansif ve lipid düşürücü ilaçları kullanan, obez hastaları da içeren, tüm ağırlık gruplarındaki hastalarda görülmüştür.

2.2.3.Yaş ve Cinsiyet

Kardiyovasküler risk faktörleri her iki cinsiyette tüm yaş aralıklarında farklı oransal değerlerde karşımıza çıkmaktadır.

Diyabet ve düşük HDL-kolesterol oranı varlığı kadınlardaki etkinlik gücü erkeklere göre de yüksektir(17,18).

Günde yirmi adet sigara içen insanlarda içmeyenlere göre kadınlarda altı kat; erkeklerde üç kat artmış kalp krizi insidansı mevcuttur (19,20).

Sistolik kan basıncı yüksekliği ve izole sistolik hipertansiyon her iki cinsiyette ve tüm yaş gruplarında major risk faktörleridir (21). Framingham Çalışması sistolik, diastolik ve nabız basıncı değişikliklerinin yaşla ilişkili rölatif riskini ortaya koydu (22). 50 yaş altında diastolik kalp basıncı KVVH riskinin en güçlü öngörücüsüyken; 50-59 yaş aralığında her üç kan basıncı ölçütü de KVVH risk parametresi olarak eşit seviyede kıymetliydi; 60 yaş üstünde ise nabız basıncı en kuvvetli ölçüttü.

Yüksek fibrinojen düzeyi, dislipidemi, azalmış glukoz toleransı gibi bazı risk faktörlerinin artan yaşla beraber azalan etkisi görülse de yaşlı hastalarda mutlak riskteki yükseklik düşük rölatif riskle dengelenmektedir (23,24).Bu yüzden tüm major risk faktörleri yaşlı hastalarda ilişkili olmaya devam etmektedir.

Obezite ve kilo alımı aterojenik risk faktörlerini başlatıyor ve ilerletiyor, fiziksel inaktivite bazılarını daha da kötüye götürüyor ve her yaş grubunda KVVH vakalarına neden oluyor (25-27).

Yaş tek başına KVVH gelişimine katkıda bulunuyor gözüküyor. 40 yaş ve üstü 3.6 milyon bireyin KVVH açısından taramaya (ankle brachial index, batin ultrasonu, karotis duplex ultrasonu,) girdiği bir kohortta, tüm vasküler hastalıklar prevelansının hayatın her on yılında belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir (28).

40-50 yaş aralığında, %2

51-60 yaş aralığında, %3.5

61-70 yaş aralığında, %7.1

71-80 yaş aralığında, %13

81-90 yaş aralığında, %22.3

91-100 yaş aralığında, %32.5

Geleneksel risk faktörlerini eşitledikten sonra, her ilave on senenin vasküler hastalık riskini ortalama iki katı arttırdığı ortaya konuldu (hayatın her on senesi için periferik arter hastalığı, karotis darlığı ve abdominal aort anevrizması için odds ratio sırasıyla 2.14, 1.80, ve 2.33).

Her ne kadar potansiyel risk mekanizmaları açısından tam olarak anlaşılamamış olsa da, erkek cinsiyet tek başında KVVH riskine katkıda bulunabilir. Bazı populasyon çalışmaları erkek cinsiyeti artmış KVVH ve KHV ilişkili mortalite için risk faktörü olarak tanımlamıştır (29-31) 31,000 hastanın ortalama 56 ay takip edildiği ONTARGET ve TRANSCEND çalışmalarında (9,378 bayan ve 22,168 erkek), bayanlar erkeklerden kalp krizi (RR 0.78, %95 CI 0.68-0.89), kardiyovasküler ölüm (RR 0.83, %95 CI 0.75-0.92) ve ani ölüm, inme, kalp krizi ve kalp yetmezliğine bağlı birleşik sonlanım noktasını da (RR 0.81, %95 CI 0.76-0.87) içeren tüm major kardiyovasküler sonlanım noktalarında ortalama %20 daha az riske sahipti (31).

2.2.4. Aile Hikayesi

Özellikle KVH aile hikayesine sahip olan gençlerde, aile hikayesi KVH'ların bağımsız bir risk faktörüdür (32-38). Erken ateroskleroza dair aile hikayesinin tanımı, farklı çalışmalarda farklı olarak ele alınmış olsada; genel kabul birinci derece akrabalarda (ebeveyn ve kardeşlerde) erkeklerde 55 bayanlarda 65 yaştan önce aterosklerotik KVH gelişimi veya KVH sebebiyle ölüm varlığı belirgin aile hikayesi pozitifliği anlamına gelir (39,40). KVH yönünden pozitif aile hikayesinin daha geniş bir tanımı; aterosklerozun başka tezahürleri olan kalp krizi ve KVH nedenli ölüm yanısıra, inme ve TIA, kalp krizi yokluğunda revaskülarizasyon gerektiren KVH, periferik arter hastalığı ve abdominal aort anevrizmasını içerir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Genel Hastalıkları İçin Risk Durumu

ORTALAMA RİSK
-Bilinen aile hikayesi yok veya, -Sadece bir ikinci derece veya daha uzak akraba varlığı.
ARTMIŞ RİSK
-Bir adet ortalama yaşlarda hastalığa sahip birinci derece akraba (BDA) varlığı veya, -Aynı aileden iki adet ikinci derece akraba (İDA) varlığı*.
YÜKSEK RİSK
-Bir BDA da erken veya olağandışı hastalık varlığı, - $2 \geq$ etkilenmiş BDA*, - En az birinde erken başlangıçlı $2 \geq$ İDA*, - $3 \geq$ etkilenmiş akraba varlığı*, -Her iki aile tarafında artmış risk varlığı.

*Akrabalar aynı aile tarafından olmalı

2015 UpToDate, Risks for common diseases, Overview of the risk equivalents
and established risk factors for cardiovascular disease Alıntı: 13.11.2018

2.2.5.Lipidler ve Lipoproteinler

Lipidler, özellikle de kolesterol ve trigliseridler, suda çözünmeyen ve kanda taşınmak için lipoprotein denilen daha büyük protein komplekslerine ihtiyaç duyan birleşiklerdir. Lipoproteinlerin protein bileşiklerine apolipoprotein veya apoprotein denir.

Dislipidemi prevelansı yaş gruplarına göre yapılan çalışmalarda KVH olan hastalarda %75-85; KVH olmayan hastalarda ise %40-48 arttığı ortaya konmuştur (42,43). INTERHEART çalışmasında, dislipidemide (apo B / apo A-1 oranının artması olarak

tanımlanıyor) ilk kalp krizinde popülasyona atfolunan risk oranı %49 olarak belirtilmiştir (41).

Lipoprotein metabolizma bozuklukları çoğunlukla ailesel geçişlidir. Örnek olarak yayınlanan serilerde tüm hastaların %54'ünde, lipid anormalliği olanların ise %70'inde ailesel bir lipid hastalığı mevcuttur (43).En sık karşılaşılan ailesel hastalıklar ise Lp (a) yüksekliği (dislipidemi ile birlikte veya bağımsız), hipoalfalipoproteinemi ile birlikte hipertrigliseridemi ve kompleks hiperlipidemidir.

Serum kolesterolünün önemi, total ve LDL kolesterol düzeylerindeki optimizasyonla (çoğunlukla statinlerle) koroner hadiselerden korunmanın ve primer veya sekonder amaçlı olarak kullanıldıklarında mortalitedeki azalmanın randomize çalışmalarla sabit olması ile kanıtlanmıştır (44-46).

Aşağıdaki lipid ve lipoprotein anormallikleri artmış KVH riski ile ilişkilidir:

Yüksek total kolesterol (şekil 2.2) ve artmış LDL kolesterol,

Düşük HDL kolesterol,

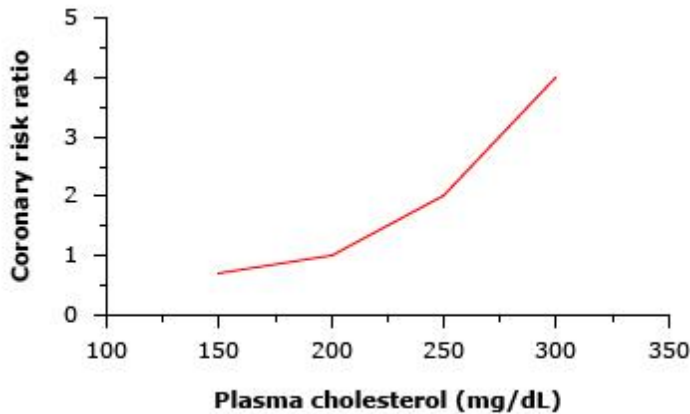
Hipertrigliseridemi

Artmış non-HDL kolesterol,

Artmış Lp (a)

Artmış apolipoprotein C-III,

Farklı genotipte apolipoprotein E (apoE) KVH riskini arttırdığı gibi kolesterol ve trigliserid düzeylerini de etkiler.



Şekil 2.2. Koroner Risk ve Plasma Kolesterol İlişkisi

Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. JAMA 1986; 256:2823

MRFIT çalışmasında 361,662 erkekte (35-57 yaş aralığı) 6 yıllık takipte plasma kolesterol düzeyi ve KVH gelişim ilişkisi. Plasma kolesterol konsantrasyonu ve koroner risk arasında devamlı, pozitif ve seviyesi ile orantılı bir korelasyon mevcut.

Trigliserid ile birlikte bu iki değişkenin normal ve diğer dilim sınırları Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo2.3. Kan Lipid Düzeyleri

	Total kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)
Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	< 150
Sınırdan yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥240	160-189	200-500
Çok yüksek		≥190	>500

Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment High Blood Cholesterol in Adults. 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; 285:2486.

2.2.6.Diabetes Mellitus

İnsülin rezistansı, hiperinsülinemi ve artmış kan şekeri aterosklerotik kalp hastalığı ile ilişkilidir (47-54). INTERHEART çalışmasında diyabet ilk kalp krizi açısından %10 atfolunan riske sahipti (41). 2002 Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) diyabeti KVH risk eşdeğeri olarak en yüksek risk kategorisine dahil etmiştir (55).

Ek olarak diyabetin bir risk faktörü olarak önemi, nondiyabetiklere göre daha çok aterojenik risk, hipertansiyon, obezite, artmış total/HDL kolesterol oranı, hipertrigliseridemi ve artmış plazma fibrinojen oranına sahip olması ile ilişkilidir. Diyabetiklerdeki KVH riski bu etmenlerin yoğunluğuna göre değişkenlik gösterir.

Gözlemsel çalışmalarda belirgin diyabet yokluğunda yüksek kan glukoz seviyeleri ve yüksek glukolize hemoglobin düzeylerinin KVH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.2.7.Kronik Böbrek Hastalığı

Son dönem böbrek yetmezliğinin artmış KVH riskine sebep olduğu açıkça ortaya konmuştu.Artık hafif ve orta seviye böbrek yetmezliğinin de artmış KVH riskine sebep

olduğu gösterilmiştir (56). 2002’de Ulusal Böbrek Cemiyeti (NKF) ve 2004’de AHA/ACC kılavuzları kronik böbrek hastalığını KVH risk eşdeğeri olarak kabulunu önermiştir (57,58).

2.2.8. Hayat Şekli Değişikliği

Hayat şekli üzerine etkili birçok etmen KVH riski açısından irdelenebilir;

2.2.8.1.Sigara içiciliği

Önemli ve geri döndürülebilir bir KVH risk faktörüdür.Sigara kalp hızını, kan basıncını ve kalbin kasılma gücünü arttırarak, damarlarda spazm oluşturarak, kanın oksijen içeriğini azaltarak, damar endotelinde hasara yol açarak kan yağlarında ateroskleroza kolaylaştırıcı yönde değişiklik yaparak kanın pıhtılaşma özelliğini arttırarak bir yandan damarlarda ateroskleroza hızlandırırken, öte yandan yol açtıkları myokard iskemisi ile akut koroner sendrom, ciddi aritmi ve ani ölüme neden olur.

Hiç sigara içmeyenlere göre kalp krizi insidansı günde 20 adet sigara içenler için kadınlarda 6 kat, erkeklerde 3 kat artmıştır (19-20). Pasif sigara içicileri de, hiç sigara tüketmeyenlere göre artmış kalp krizi riski ile karşı karşıyadırlar (20).INTERHEART çalışmasında sigara içiciliğinin ilk kalp krizi açısından %36 atfolunan riske sahip olduğu ortaya konmuştur (41).

Tam tersi olarak bir çalışmada, tekrarlayan kalp krizi riskinin sigarayı bırakma sonrası 1 yıl içinde %50 azaldığı, iki sene sonunda sigara kullanmayanlarla aynı seviyeye düştüğü gösterilmiştir (59). Sigarayı bırakmanın faydalarının hastanın ne kadar çok ve ne kadar süreyle sigara içtiğinden bağımsız gibi gözükmektedir..

2.2.8.2Beslenme alışkanlığı

Yüksek glisemik indeksli besinlerle beslenmek KVH riskini arttırmaktadır.

Meyve ve sebzeden zengin beslenmenin KVH ve inme ile ters ilişkili olduğuna dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır(41,60-66).

INTERHEART çalışmasının verilerine göre günlük sebze ve meyve tüketmemek, ilk kalp krizi için %14 risk artışına sebep olmakta(41).

Besinlerde kullanılan yağın çeşidi (doymuş ve doymamış yağ) ve ilişkili KVH riski açısından halen belirgin tartışma sözkonusudur.

Yüksek miktarda kırmızı et ve yağlı süt ürünleri tüketimi, artmış KVH riski ile uyumlu bulunmuştur. Bir çalışmada yemeklerde yüksek miktarda et tüketiminin kadınlarda %29; erkeklerde %15-20 KVH riskinde artışla sonuçlandığı gözlenmiştir(88-89).

Yüksek miktarda lifli beslenmenin düşük lifli beslenmeye göre KVH ve inme riskinde azalma ilişkili olduğu gösterilmiştir(60-61).

Kafeinli veya kafeinsiz kahve tüketimi ile KVVH risk ilişkisi gösterilememiştir.

2.2.8.3.Egzersiz

Orta seviyede egzersizin koroner arter hastalığı ve tüm sebeplere bağlı ölüm üzerine koruyucu etkisi bulunmaktadır.Egzersizin serum HDL seviyesini yükseltmek, kan basıncını düşürmek, insülin rezistansını azaltmak ve kilo kaybına yol açmak gibi olumlu etkileri vardır (Tablo2.4). Yapılan egzersiz miktarına ek olarak, egzersiz süresi ve treadmillde maksimal oksijen tüketimini içeren kardiyovasküler form durumu KVVH ve kardiyovasküler mortalitede risk azalması ile ilişkilidir (67-72).

Orta zorluk seviyesine spor aktivitesi yapan erkeklerde, daha az aktif olanlara kıyasla %23 daha düşük ölüm riski gözlemlenmiştir (73). İşlerinde hafif-orta düzeyde fiziksel aktivite yapanlarda, sedanter olanlara göre daha düşük kalp krizi riski izlenmiştir (74).

Zirve egzersiz kapasitesi, KVVH ile ilişkili veya KVVH ile ilişkisiz tüm sebeplere bağlı mortalitenin kuvvetli bir öngörücüsüdür.

2.2.8.4.Obezite

Vücut kitle indeksinin (VKİ) 30'dan yüksek olması olarak tanımlanır ve özellikle gelişmiş ülkelerde yüksek oranda görülen bir durumdur. Amerika'da 2011-2012 nüfusunun %35'inin obez olduğu tahmin edilmektedir (75).Obezite KVVH'a sebep olan aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkili olduğu gibi,kardiyovasküler mortaliteyi arttıran, hipertansiyon, insülin rezistansı, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, düşük HDL seviyesi ve düşük adinopektin seviyesi gibi etmenlerle de ilişkilidir. (76-79). Yüksek VKİ ve yüksek KVVH riski arasında doğrusal ve devamlı bir ilişki vardır (80).

2.2.8.5.Psikososyal faktörler

Erken ateroskleroz oluşumunun göstergesi olarak ani kardiyak ölüm ve erken ortaya çıkan kalp krizine sebep olabilir.Psikolojik stres ve ateroskleroz arasındaki ilişki endotel hasarı gibi direk olduğu gibi sigara içiciliğini, hipertansiyonu, lipid metabolizmasını kötüleştirme gibi dolaylı olarak da olabilir.Depresyon, sinirlilik ve stres KVVH 'a sebep olmaktadır.

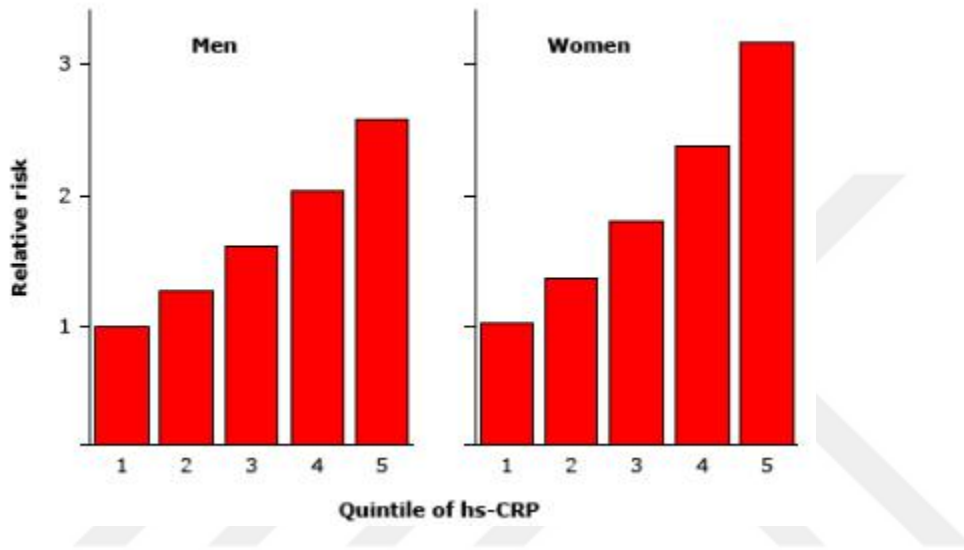
2.2.9.İnflamasyon markırları

KVVH risk gelişim riskini göstermesi yönünden birçok inflamasyon markırı çalışılmış olsa da, C-reaktif protein (CRP) en geniş kullanımı olan ve üzerinde en fazla çalışılmış olan markırdır. CRP'nin KVVH gelişimindeki rolü henüz netleşmemişken bir başka markır, interlökin-6 (IL-6) hakkında da epidomiyolojik araştırmalar başlamıştır (81).

2.2.9.1.C-reaktif protein

Bir insanın CRP konsantrasyonu ile tespit edilen basal inflamasyon seviyesi, kişinin uzun dönem ilk kalp krizi, iskemik inme ve periferik arter hastalığı riskini ortaya koyar (Şekil 2.3), (82-84).

Bazı profesyonel çalışmalar orta seviyede koroner arter hastalığına sahip bireylerde hsCRP seviyelerinin ölçümünün hastalığın ileri takip ve primer koruma için önemli bir rolü olabileceğine kılavuzlarında veya yazılarında yer vermişlerdir (85-87).



Şekil 2.3. CRP ve Kalp Krizi Korelasyonu

Ridker PM, *Circulation* 2001; 103:1813.

Yukarıdaki şekilde sağlıklı erkekler (sol taraf) ve sağlıklı kadınlar (sağ taraf) olmak üzere, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP)'nin artan seviyeleri ile gelecekteki kalp krizi rölatif riski ilişkili gözlenmektedir. Risk tahminleri yaşa, sigara içiciliği, vücut kitle indeksi, diyabet varlığı, hiperlipidemi ve hipertansiyon hikayesi, egzersiz seviyesi ve ailesel koroner arter hastalık hikayesine göre düzenlenmiştir.

2.2.9.2.İnterlökin-6

İnflamasyon ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki iyi bilinmesine rağmen, herhangi bir inflamasyon biyomarkırının özgünlüğünü ortaya koymak zor olmuştur. IL-6 hücre zarındaki IL-6 reseptörlerini (IL6R) aktive ederek proinflamatuvar yanıtı başlatmaktadır. IL-6 VE IL-6R'nin KVH gelişiminde direk etkili olduğu bilinmekle beraber gelecekte KVH'ları engellemek için medikal tedavinin yönlendirilmesinde rol alması muhtemeldir.

2.2.9.3.Diğer inflamasyon markırları

Beyaz küre yüksekliği, eritrosit sedimentasyon hızı, interlçk,n-18, tumor nekroz faktör alpha (TNF- α), transforming growth faktör beta (TGF- β), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), P-selectin, cathepsin S,ve lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA-2), miyeloperoksidaz KVH ile ilişkili inflamasyon markırları olarak nitelendirilseler de klinik Metabolik sendrom hem koroner hem de serebral ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Metabolik sendromun karakteristik özellikleri; bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon, abdominal obezite ve dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol) olarak sayılabilir (88). Kardiyovasküler risk faktörlerini içinde barındıran metabolik sendrom; ölümcül koroner kalp hastalığı riskini 4 kat, KVH ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi 2 kat artırmasından ötürü klinikte önemli bir yer tutmaktadır (89). Metabolik sendromu tanısı için abdominal obezite ve 4 karakteristik özelliğinden 2 tanesinin varlığı metabolik sendrom tanısı koymak için yeterlidir (Tablo 2.4). Metabolik sendrom diyabet gelişme riskini 5 ile 9 kat artırmaktadır (88-91).Metabolik sendromun etyolojisinde; insülin rezistansı ve abdominal lobeziteye neden olan aterojenik diyet, genetik faktörler ve fiziksel inaktivite gibi nedenlerin kombinasyonu rol alır. Metabolik sendromun alt komponentleri arasında; insülin rezistansı, hiperinsülinemi, artmışplazminojen aktivatör inhibitörü-1'ne bağlı azalmış fibrinoliz, yükselmiş inflamatuvar belirteç düzeyleri (CRP, fibrinojen), mikroalbuminüri ve yüksekLDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri sayılabilir.

2.2.10. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom hem koroner hem de serebral ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Metabolik sendromun karakteristik özellikleri: bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon, abdominal obezite ve dislipidemi (yüksek trigliserit, düşük HDL kolesterol) olarak sayılabilir (88). Kardiyovasküler risk faktörlerini içinde barındıran metabolik sendrom; ölümcül koroner kalp hastalığı riskini 4 kat, KVH ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi 2 kat artırmasından ötürü klinikte önemli bir yer tutmaktadır (89). Metabolik sendrom tanısı için abdominal obezite ve 4 karakteristik özelliğinden 2 tanesinin varlığı metabolik sendrom tanısı koymak için yeterlidir (Tablo 2.4). Metabolik sendrom diyabet gelişme riskini 5 ila 9 kat artırmaktadır (88-91). Metabolik sendromun etyolojisinde; insülin rezistansı ve abdominal obeziteye neden olan aterojenik diyet, genetik faktörler ve fiziksel inaktivite gibi nedenlerin kombinasyonu rok alır. Metabolik sendromun alt komponentleri arasında ; insülin rezistansı, hiperinsülinemi, artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1'ne bağlı azalmış fibrinoliz, yükselmiş inflamatuvar belirteç düzeyleri (CRP, fibrinojen), mikroalbüminüri ve yüksek LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri sayılabilir.

2.2.11. Mikroalbuminüri

Vasküler hasarı gösterir ve erken arter hastalığı markırı olarak kabul edilmektedir. Mikroalbuminüri KVH ve kardiyovasküler mortalite için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilse de hangi mekanizma ile buna yol açtığına dair henüz net bir kanıt elde edilememiştir.

Tablo 2.4: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

- Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)veAşağıdakilerden en az ikisi
- Trigliserid ≥ 150 mg/dl veya Hipertrigliseridemi açısındantedavialtında,
- HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl veya düşük HDL açısından tedavi altında,
- Sistolik kan basıncı >130 mmHg; Diastolik kan basıncı >85 mmHg veya tedavi altında hipertansiyon,
- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2DM

2.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon, devamlı kan basıncı yüksekliği ile kendini gösteren, sistemik bir hastalık olup,yıllar içinde ciddi komplikasyonlara sebep olması ve toplumda yaygın olarak görülmesi nedeniyle dünya genelinde önemli bir sağlık sorunudur. Hipertansiyon, dünyada en yüksek prevalansa sahip hastalıklar arasında gelmekte olup hipertansiyon tanısı ve tedavisi, hastane ve sağlık birimlerine başvuru nedenleri arasındaki en sık nedendir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre suboptimal kan basıncı değerleri serebrovasküler olayların %62'si, iskemik kalp hastalıklarının %49'u ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (92-93).

Yüksek kan basıncı 2015 verilerine göre yıllık 10 milyon ölüm ve 200 milyondan fazla sakatlıkla ilişkili küresel bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipertansiyon ile ilişkili ölümler başlıca iskemik kalp hastalığı (4.9 milyon), hemorajik inme (2.0 milyon) ve iskemik inme (1,5 milyon) nedeniyle olmaktadır (94).

2.3.1. Hiprtansiyon tanımı

Kalp tarafından vücuda pompalanan kanın damar duvarlarına karşı oluşturduğu basınca kan basıncı denilmektedir. Arteriyal basınç, sol ventrikülden aort ile arteriyel kan damarlarının her bir alanına uygulanan basınca denir. Arteriyal kan basıncının yükselmesine ise hipertansiyon denir (95).

Arteriyal basıncı oluşturan iki faktör vardır. Bu faktörler;

1.Kardiyak out-put; Kalbin atım hacmidir.

2.Periferik direnç (damar duvarının direnci); Damarların vazokontrüksiyon derecesine göre değişebilir.

P (kan basıncı) = Kardiyak output x Periferik direnç (96).

Arteriyal kan basıncı klinik uygulamada iki farklı değer halinde ifade edilir Bunlar;

Sistolik kan basıncı; Sol ventrikülün kanı aorta pompalaması sonucunda aort içi basınç artar. En yüksek aort basıncına sistolik kan basıncı denir.

Diyastolik kan basıncı; Sol ventrikülün gevşemesi ve tekrar dolması sırasında aort basıncı düşer. En düşük aort basıncına diastolik basınç denir (97).

Ülkemizde en geçerli kılavuz Avrupa Hipertansiyon Topluluğu / Avrupa Kardioloji Topluluğu'nun 2018 'de güncellenmiş olan Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzudur. Daha önce 2013 yılında sunulan kılavuzda göre önemli farklılıklar ve güncellemeler içermektedir. Ancak Yenilenen kılavuzda 2017 ACC/AHA nın aksine Hipertansiyon sınıflamasına ilişkin değişiklik yapılmamıştır (98).

Hipertansiyon ve normal tansiyon değerleri, 2018 yılı ESH/ESC (Tablo 2.5) ve 2017 yılı ACC/AHA (Tablo 2.6) tarafından şu şekilde tanımlanmıştır (iki veya daha fazla klinik ziyaret sırasında ölçüm yapılması şartıyla)

Tablo-2.5: ESH/ESC(2018) kılavuzuna göre HT sınıflaması

Kategori	Sistolik(mmHg)		Diyastolik(mmHg)
Optimal	<120	Ve	<80
Normal	120-129	Ve	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 HT	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik HT	≥140	Ve	<90

Tablo-2.6: ACC/AHA(2017) kılavuzuna göre HT sınıflaması

Kategori	Sistolik(mmHg)		Diyastolik(mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Yüksek tansiyon	120-129	ve	<80
Evre 1 HT	130-139	veya	80-89
Evre 2 HT	≥140	veya	≥90
Hipertansif kriz	≥180	veya	≥120

2.3.2. Hipertansiyon sıklığı:

Hipertansiyon, dünyada engellenebilir ölüm nedenleri içerisinde başı çekmektedir. Hipertansiyon küresel prevalansı 2015 yılında 1.13 milyar olduğu tahmin edilmişti (99). Yaşlı nüfusun artışı, sedanter yaşam tarzının benimsenmesi, obezite artışı ve tuz tüketim

artışı sebebiyle dünya çapında hipertansiyon prevalansı artmaya devam edecektir. Bu rakam 2025 yılına kadar 1.5 milyara ulaşacağı tahmin edilmektedir (100). Yetişkinlerde hipertansiyonun genel prevalansı % 30-45 civarındadır (101). 2015 yılı verilerine göre hipertansiyonun erkeklerde ve kadınlarda küresel olarak prevalansı sırasıyla % 24 ve % 20'dir (99). Bu yüksek hipertansiyon prevalansı, gelir statüsünden bağımsız olarak, diğer bir deyişle düşük, orta ve yüksek gelirli ülkelerde, dünya genelinde benzer tutarlılık göstermektedir (101). Bununla birlikte hipertansiyon ülkelere göre farklı prevalans göstermektedir. Avrupa'da yapılan anket çalışmalarında hipertansiyon prevalansının % 22 ile 55 arasında değiştiği gösterilmiştir (102-103). Amerika Birleşik Devletlerde 2011 – 2014 arasında yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) 'e göre 18 yaş üstü yetişkinlerde hipertansiyon sıklığı %29 olarak değerlendirilmiştir (104-105). Siyahi nüfusta ve altmış yaş üstü hastalarda hipertansiyon sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Türkiye'de yapılan değişik çalışmalarda erişkin yaş grubunda hipertansiyon prevalansı %33 (Türk Kardiyoloji Derneği), %35.9 (Türkiye Endokrinolojive Metabolizma Derneği) ve %30.3 (Türk HT ve Böbrek Hastalıkları Derneği) arasında değişmektedir. Türkiye'de hipertansiyon prevalansı ile ilgili geniş kapsamlı ilk çalışma olan "Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)" çalışmasında, hipertansiyon prevalansının %33.7 olduğu, yaş ilerledikçe prevalansın arttığı saptanmıştır (106). Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışmaları (Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey, PatenT-PatenT 2 ,2003-2012), hipertansiyonun prevalansını saptama konusunda daha güncel ve kapsamlı bilgiler sunmaktadır. PatenT ve PatenT 2 erişkin popülasyonda hipertansiyon prevalansını anlamlı farklılık olmamakla birlikte %31.8 (kadınlarda %36.1 , erkeklerde %27.7) civarında saptanmıştır. İki çalışma kıyaslandığında hastaların hastalıklarının farkındalığı %40,7 den %54,7'e , antihipertansif tedavi alanların sayısı %31.1 den 47.4'e ,tedavi alanların kan basıncının kontrol altında olması %8,1 den 28,7'e , tedavi edilen hastalarda hipertansiyon kontrol oranı, % 20.7 den % 53.9'a yükseldiği saptanmıştır (107). Bu çalışmalarda taranan kişilerin %32,2' sinin daha önce hiç kan basıncı ölçümü yaptırmadığı belirlenmiştir. PatenT 2 çalışmada ise bu oran %21,9 olarak bulunmuştur. PatenT 2 nin bir diğer çarpıcı bulgusu, bireylerin% 15.5'inin, Türkiye'de bir sağlık kuruluşuna kabul edilmiş olsalar bile, hiç bir zaman tansiyonun ölçülemediği olmasıdır.

Tüm bu veriler ülkemizde hipertansiyon prevalansının yüksek olduğunu, tanı ve tedavide iyileşmeler olmakla birlikte oranlarının yeterli olmadığını göstermektedir.

2.3.3. Etiyolojiye Göre Kan Basıncı Sınıflaması

2.3.3.1. Primer (esansiyel) hipertansiyon:

Primer (esansiyel) hipertansiyon sekonder nedenler olmaksızın kan basıncının yüksek olduğu tablo olup; bütün HT hastalarının %95'ini oluşturmaktadır(108). Primer hipertansiyonun etyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da; ileri yaş, vücut kitle indeksi, insulin direnci, yüksek alkol tüketimi, dislipidemi, yüksek tuz tüketimi, , sedanter yaşam, stres, genetik varyasyonlar ,düşük potasyum ve kalsiyum alımı gibi bir çok faktör ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir(109-110).

2.3.3.2. Sekonder hipertansiyon:

Sekonder hipertansiyon belirli bir sebebe bağlı gelişen hipertansiyon çeşididir ve tüm hipertansiyon olgularının % 5'ini oluşturmaktadır (111). Sekonder hipertansiyon, nedenin saptanarak ilaç ya da cerrahi yolla tedavi edilmesi ile hipertansiyonun düzeltilebilir olması sebebiyle etyolojiyi ortaya koymak açısından önemlidir.

Sekonder hipertansiyonun başlıca nedenleri;

A.Renal

- Renal parankimal hastalık (akut ve kronik böbrek yetersizliği, glomerüler ve vasküler hastalıklar)
- Renal vasküler hastalık (genç hastalarda vasküler fibromusküler displazi nedeniyle, yaşlı hastalarda renal arter aterosklerozi nedeniyle)
- Primer sodyum retansiyonu (Liddle sendromu)
- Artmış intravasküler volüm

B.Endokrin

- Adrenal kortikal
 - o Cushing sendromu
 - o Primer aldosteronizm (yüksek oranda bulunan mineralokortikoid nedeniyle hipokalemi, metabolik alkaloz ve plazma hacim artışı meydana gelmektedir.)
 - o Belirgin mineralokortikoid fazlalığı
- Adrenal medulla
 - o Feokromositoma
- o Karsinoid sendrom
 - Hipotiroidizm – Hipertiroidizm
 - Hiperparatiroidizm
 - Akromegali

C.Aorta hastalıkları

- Aort sertliği
- Aort koarktasyonu

D.Nörolojik nedenler

- Gullian-Barre sendromu
- Artmış intrakraniyal basınç
- İdiyopatik, primer, veya ailesel disotonomi

E.Uyku apne sendromu

F.Akut stress ilişkili sekonder hipertansiyon

G.İlaçlar ve ekzojen hormonlar(steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar , oral kontraseptifler – özellikle yüksek östrojen içerenler - ,trisiklik antidepressanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri, amfetaminler , glukokortikoidler, eritropoetin, siklosporin)

H.Artmış kardiyak output ilişkili izole sistolik hipertansiyon

I.Gebelikle indüklenen hipertansiyon'dur.

2.3.4. Özel Hipertansiyon Çeşitleri:

2.3.4.1. Beyaz önlük hipertansiyonu

Beyaz önlük hipertansiyonu, KB'nin ofiste yükseldiği, ABPM, HBPM veya her ikisi ile ölçüldüğünde normal olduğu duruma karşılık gelir (112). Beyaz önlük HT insidansının ortalama %13 olarak saptanmıştır. Bu değerler sadece hipertansif bireyleri kapsayan prevalans çalışmaları arasında oranları değişmekle birlikte, beyaz önlük hipertansiyonu, yüksek bir ofis KB'si olan insanların % 30-40'ını (ve çok yaşlılarda % 50'sini) oluşturabileceği belirtilmiştir. Yaşlı, kadınlarda ve sigara içmeyenlerde daha sık görülür. Hedef organ hasarı olan hastalarda prevalansı daha azdır. Hedef organ hasarı olan hipertansif hastalarda, beyaz önlük hipertansiyonu sürekli hipertansiyona göre daha az yaygındır ve son zamanlarda yapılan çalışmalar, beyaz önlük hipertansiyonu ile ilişkili kardiyovasküler olay riskinin, sürekli hipertansiyondakinden daha düşük olduğunu göstermiştir (113). Bununla birlikte İzole hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda beyaz önlük hipertansiyonun klinik olarak masum görünmediği daha yüksek bir KV risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (114).

2.3.4.2. Maskeli Hipertansiyon

Maskeli hipertansiyon, KB'nin ofiste normal HBPM (House Blood Pressure Measurement) veya ABPM (Amblatuvar Blood Pressure Measurement) ile ölçüldüğünde yüksek saptandığı hastalarda tanımlanmıştır (115). Maskeli hipertansiyon normal bir ofis KB'si olan hastaların yaklaşık % 15'inde bulunabilir (98). Maskeli hipertansiyon prevalansı gençler, erkekler, sigara içenlerde daha fazladır ve fiziksel aktivite, alkol tüketimi, anksiyete ve iş stresinin düzeylerini daha da yükselttiği saptanmıştır. Prospektif çalışmaların meta analizleri maskeli hipertansiyon hastalarında, KV olayların normal tansiyondaki bireylere

göre 2 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (115). Bu anlamlı farklılığın nedeni de maskeli hipertansiyonun genellikle tespit edilememesinden kaynaklanmaktadır.

2.3.5 Kan Basıncı Ölçümü

2.3.5.1 Ofis kan basıncı ölçümü

Otopiltatör veya osilometrik yarı otomatik veya otomatik tansiyon ölçme cihazları, doktorun ofisinde KB ölçümü için tercih edilen yöntemdir. Bu cihazlar standartlaştırılmış koşullara ve protokollere göre doğrulanmalıdır (116). KB, kol çevresi için uygun bir manşon büyüklüğü kullanılarak başlangıçta her iki üst kolda ölçülmelidir. Kollar arasında tutarlı ve anlamlı SKB farkı (yani > 15 mm Hg) muhtemelen KV risk artışı ile ilişkili olan (117) aterosklerotik vasküler hastalığa bağlıdır. Kollar arasında KB'de bir fark olduğunda sonraki tüm ölçümler için daha yüksek KB değerlerine sahip kol kullanılmalıdır. Rutin ofis KB ölçümü için bazı prosedürler vardır ve bu önerilen tablo 2.7' de özetlenmiştir.

Tablo 2.7: Ofis kan basıncı ölçümü

Hastalar, KB ölçümlerine başlamadan önce 5 dakika boyunca sessiz bir ortamda rahatça oturmalıdır.

Üç KB ölçümü, 1–2 dakika arayla ve sadece ilk iki ölçümün > 10 mmHg kadar farklı olması durumunda ek ölçümler kaydedilmelidir. KB, son iki KB sonuçlarının ortalaması olarak kaydedilir.

AF'li hastalarda, çoğu otomatik cihazların KB ölçümü için valide edilmediğinden, manuel oskültasyon yöntemlerinin kullanılması gerektiği gibi, AF'li hastalarda olduğu gibi aritmiler nedeniyle stabil olmayan KB değerleri olan hastalarda da ek ölçümler yapılması gerekebilir.

Çoğu hasta için standart bir manşon (12–13 cm genişliğinde ve 35 cm uzunluğunda) kullanılır, ancak daha büyük (kol çevresi > 32 cm) ve daha ince kollar için daha büyük ve daha küçük manşetleri vardır.

Manşet, kalbin seviyesinde, kas kasılması ve izometrik egzersize bağlı KB artışları önlemek için sırt ve kol ile desteklenmelidir.

Osiküler yöntemler kullanılırken, faz I ve V (ani azalma / kaybolma) kullanın. Korotkoff, sırasıyla SKB ve DKB'yi tanımlamak için ses çıkarır.

İlk görüşte her iki kolda da KB'yi olası kol-arası farklılıkları tespit etmek için ölçün. Sonraki ölçümlerde referans olarak daha yüksek değeri kullanın.

Ortostatik hipotansiyonu dışlamak için ilk ölçümdeki tüm hastalarda oturmuş pozisyonundan

bekledikten sonra 1 dk ve 3 dk. yatarak ve ayakta olan KB ölçümleri yaşlı kişilerde, diyabetli kişilerde ve ortostatik hipotansiyonun sıklıkla meydana gelebileceği diğer şartlara sahip kişilerde daha sonraki ziyaretlerde de akılda tutulmalıdır.

Kalp atış hızını kaydedin ve aritmiyi dışlamak için nabız palpasyonunu kullanın.

AF = atriyal fibrilasyon; KB = kan basıncı; DKB = diyastolik kan basıncı; SK

B = sistolik kan basıncı.

2.3.5.2.. Ofis dışında kan basıncı ölçümü

Ofis dışı KB ölçümü, genellikle 24 saatten fazla olan HBPM veya ABPM'nin kullanımını ifade eder. Günlük yaşamı daha iyi temsil eden koşullarda geleneksel ofis KB'den daha fazla sayıda KB ölçümü sağlar.

2.3.5.3. Ev kan basıncı izleme

Ev KB, her klinik ziyaretten önce en az 3 gün ve tercihen 7 gün boyunca yarı otomatik, onaylanmış bir KB monitörü ile yapılan tüm KB ölçümlerinin ortalamasıdır. Bu ölçümler sabah ve akşam, sessiz bir odada, 5 dakika dinlendikten sonra ve oturur pozisyonda yapılır. Her ölçüm seansında, 1-2 dakika arayla iki ölçüm yapılmalıdır (118). Ofis KB ile karşılaştırıldığında, HBPM değerleri genellikle daha düşüktür ve hipertansiyon için tanı eşiği, evde KB'nin ortalama 3-7 gününü dikkate aldığına, $\geq 135 / 85$ mmHg'dir (KB = 140/90 mmHg ofisine denktir) (Tablo 2.8). Ofis KB ile karşılaştırıldığında, HBPM daha fazla tekrarlanabilir KB verileri sağlar ve HMOD (Hypertension Multi Organ Damage), özellikle de LVH (Left Ventricular Hypertrophy) ile daha yakından ilişkilidir (119). Birkaç mevcut prospektif çalışmaların son meta-analizleri HBPM ofis KB den daha iyi kardiyovasküler morbidite ve mortalite tahmini yaptığını belirttiler (120). Ayrıca, hastanın kendi kendine izlemesinin, özellikle eğitim ve danışmanlık ile birleştirildiğinde , ilaç bağlılığı ve KB kontrolü (121), üzerinde yararlı bir etkiye sahip olabileceğine dair kanıtlar vardır(122).

2.3.5.4. Ayaktan kan basıncı izleme

Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu, genellikle 24 saat boyunca belirli aralıklarla kan basıncı ölçümü sağlar. Cihaz tipik olarak kan basıncını 15 - 30 dakikalık aralıklarla kaydedecek şekilde programlanır ve ortalama kan basıncı değerleri ve 24 saat boyunca sağlanır. Hastanın bir günlük etkinlikleri ve uyku süresi de kaydedilebilir. Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonunun geçerli bir ölçüm olabilmesi için en az % 70 kullanılabilir kan basıncı kaydı gereklidir. Ambulatuvar ölçümler ortalama

olarak ofis ölçümlerinden düşüktür ve hipertansiyon için tanı eşiği 24 saat boyunca $\geq 130 / 80$ mmHg, gündüz ortalaması için $\geq 135 / 85$ mmHg ve gece-ortalaması ortalaması için $\geq 120 / 70$ 'dir. (tüm ofis kan basıncı $\geq 140 / 90$ mmHg'ye eşdeğer), Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu hipertansiyon aracılı organ hasarını göstermede ofis kan basıncı ölçümüne göre daha üstündür (123). Ayrıca, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ortalamasının, mortalite ve morbidite ile daha yakın bir ilişkiye sahip olduğu (124-125), ve koroner olaylar ve inme gibi kardiyovasküler olayların daha duyarlı bir risk öngörücüsü olduğu tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (125). genellikle gündüz, gece

Tablo 2.8: Hipertansiyonun ofis, ambulatuvar ve ev kan basıncı düzeylerine göre tanımları

Kategori	SBP (mmHg)	ve / veya	DBP (mmHg)
Ofis KB	≥ 140		≥ 90
Ambulatuvar KB			
Gündüz (veya uyanık)	≥ 135	ve / veya	≥ 85
Gece vakti (veya uykuda)	≥ 120	ve / veya	≥ 70
24 saat	≥ 130	ve / veya	≥ 80
Ev KB ortalaması	≥ 135	ve / veya	≥ 85

KB = kan basıncı; DKB = diyastolik kan basıncı; SKB = sistolik kan basıncı.

2.3.6. Hipertansiyon ve Organ Hasarı:

Hipertansiyon doğası gereği birçok yan etki ve organ hasarına neden olmaktadır. Bu hasarın gelişimindeki başlıca neden aterosklerozdur (126). Bu hasar, tansiyon yüksekliğinin değeri ve çeşidi ile korelasyon göstermektedir. Büyük damar aterosklerozunun başlıca sorumlusu yaşlılar arasında yaygın olan sistolik hipertansiyon olarak kabul edilirken, küçük damar arterial ve arteriolar sklerozisi kombine sistolik - diyastolik hipertansiyonun sonucu geliştiği kabul edilmekle birlikte (127), organ hasarı riski özellikle tansiyon 115/75mmHg' nin üzerine çıktığında belirgin olarak artış göstermektedir (128).

2.3.6.1. Kardiyak tutulum

Hipertansiyon iskemik ve miyokart enfarktüsünün gelişmesinde en önemli risk faktörlerinden biri olmakla beraber, bu risk hipertansiyona ek olarak mevcut olan diğer risk faktörleri ile beraber daha da artmaktadır (129). Hipertansiyon kontrol edilmediğinde sol ventrikülde fibrozis ve hipertrofi gelişimine sebep olur. Bu durum aynı zamanda koroner arterlerdeki ateroskleroz sürecini de hızlandırır, böylece miyokard iskemisi olasılığı artar. Bundan dolayı hipertansif hastalarda miyokart enfarktüsü, aritmi ve kalp yetersizliği insidansı yüksektir (130). Hipertansiyon hastalarında en erken görülen kardiyak fonksiyonel değişiklik sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğudur (131). Hipertansiyon ile artıyük artışına bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi de gelişmektedir. Sol ventrikül hipertrofisindeki bu artış, düşük koroner vazodilatör kapasite, bozulmuş sol ventrikül hareketleri, anormal diyastolik dolum paterni gibi çeşitli fonksiyonel bozukluklara neden olur (132). Sol ventrikül hipertrofisinin varlığı, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile sürekli ve güçlü bir biçimde ilişkilidir. Antihipertansif ilaçlarla yapılan tedavide, sempatik sinir sistemini daha fazla aktive eden ajanlar hariç, sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesine neden olduğu gösterilmiştir. Sol ventrikül hipertrofisindeki gerileme ile birlikte sol ventrikül fonksiyonları genellikle düzelir ve kardiyovasküler morbidite azalır (133). Kan basıncı yüksekliği kontrol altına alınmazsa, sol ventrikül hipertrofisinde görülen sistolik - diyastolik fonksiyon değişiklikleri ilerleyerek kalp yetersizliğine neden olur. Framingham kohortunda, sistolik kan basıncında 20 mmHg'lik yükselme, kalp yetersizliği riskinde % 56'lık bir artışa yol açtığını göstermiştir (134).

2.3.6.2. Büyük damar tutulumu

Yüksek kan basıncı aort diseksiyonu (distalde daha fazla), abdominal aort anevrizması, periferik vasküler hastalık için major risk faktörüdür ve bu hastalığa sahip bireylerin çoğunda hipertansiyon görülür. İleri yaş (>65), sigara kullanan ve ciddi sistolik hipertansiyonu olan hastalarda abdominal aort anevrizması taraması amacıyla ultrasonografik tarama önerilmektedir. Aort ve ana dallarını tutulumu ile karakterize büyük hücre arteriti olan Takayasu arteriti hastalarının %50'sine hipertansiyon eşlik etmektedir (135).

2.3.6.3. Serebrovasküler tutulum

Hipertansiyon, inme ve intraserebral kanamanın majör risk faktörüdür ve inmelerin % 50'sinde hipertansiyon eşlik etmektedir (136-137). Hipertansiyon, özellikle sistolik hipertansiyon, hem iskemik hem de hemorajik inme için majör risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda izole sistolik hipertansiyonu olan yaşlı hasta grubunda inme riski en yüksek oranda saptanmıştır (135).

2.3.6.4. Böbrek tutulumu

Yüksek kan basıncı değerleri intraglomerüler basıncı arttırarak böbrek glomerüllerinde nefroskleroza neden olur ve nefroskleroz gelişimi glomerüllerin yapısını bozarak mikroalbüminüriye yol açar. Mikroalbüminüri, böbrek hasarının duyarlı erken bir belirteçidir ve sistemik vasküler hastalığı yansıttığından kardiyovasküler hastalıkların güçlü, bağımsız bir öngördürücüsüdür. Mikroalbüminüri hipertansif hastalarda karotis arter hastalığı ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilidir (138). Hipertansiyona bağlı nefroskleroz ilerledikçe plazma kreatin seviyesi artmaya başlar ve kaçınılmaz olarak kronik ve son dönem böbrek yetersizliği gelişir. Hipertansif hastalarda böbrek hastalığı varlığı, dramatik bir şekilde kardiyovasküler olay riskini arttırır ve kronik böbrek hastalığı olan hipertansif hastaların çoğu kronik hemodiyaliz ihtiyacı gelişmeden, serabrovasküler ve kardiyovasküler olaylardan dolayı hayatını kaybeder (135).

2.3.6.5. Göz tutulumu

Yüksek kan basıncı değerleri fundusta vazokonstriksiyon, arterioskleroz ve kapiller permeabilite artışına bağlı göllenme gibi önemli değişikliklere sebep olur. Hipertansiyonda fundusta görülebilen ilk bulgu vazokonstriksiyon sonucunda difüz arteriolar daralmasıdır (evre1-2). Yüksek kan basıncı değerleri kapiller permeabilite artışı sonucu hemorajilerin, papilla ödemin ve eksüdaların (evre 3-4) oluşumuna neden olur.

2.3.7. Hipertansiyonda Genetik Faktörler

Hipertansiyon, bireyin genetik altyapısı ve çeşitli çevresel faktörler arasındaki etkileşimin sonucu olduğu düşünülen karmaşık multifaktöriyel ve poligenik bir bozukluktur. Hipertansiyona genetik yatkınlığı olan genler kesin olarak tanımlanamamakla birlikte aile öyküsü hipertansif hastalarda sık görülen bir özellik olup çoğu çalışmada kalıtım derecesi % 35 ile % 50 arasında değişmektedir (139). Hipertansif hastalarda genetik etmenler temelde monogenik (majör gen) ya da poligenik formlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Monogenik formlar daha ender izlenirken temelde sorun kan basıncını düzenleyen sistemlerin genlerindeki nokta mutasyonla oluşan genotip değişiklikleridir. Çok daha sık olduğu düşünülen poligenik form ise çok faktörlü bir etiyoloji sahip olan oldukça heterojen bir guruptur. Genom çapında birçok dernek çalışması ve meta-analizleri, KB düzenlemesi ile ilişkili 120 lokus tanımlamıştır, bunlar birlikte, özellik değişiminin sadece% 3,5'ini açıklamaktadır (140). Glukokortikoid ile düzeltilebilir aldosteronizm, Liddle sendromu ve diğerleri gibi nadir görülen, monogenik hipertansiyon formları tarif edilmiştir, burada tek bir gen mutasyonu hipertansiyonun patogenezi tamamen açıklar ve en iyi tedavi yöntemini belirler(141). Ayrıca, nadir görülen hipertansiyon nedenleri olan kalıtsal feokromositoma

ve paraganglioma formları da vardır (142). Bu nadir ikincil hipertansiyon nedenleri için hastaları değerlendiren uzman kliniklerin dışında, rutin klinik bakımdaki hipertansiyonda genetik testlerin rolü yoktur. Hipertansiyonun koroner arter hastalığı (KAH), inme ve kronik böbrek yetmezliği için önemli bir risk faktörü olduğu düşünüldüğünde, hipertansiyonun önlenmesi önemli bir halk sağlığı hedefidir ve genetik incelemelerin ileride tedavi hedeflerine daha fazla katkı sağlaması öngörülmektedir.

2.3.8. Hipertansiyon tedavisi:

Kan basıncını düşürmek için yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi şeklinde iki temel tedavi stratejisi vardır. Yaşam tarzı değişiklikleri kan basıncını ve bazı durumlarda KV riski düşürebilir ancak hipertansiyonu olan hastaların çoğunda ilaç tedavisi gerekmektedir. Hipertansiyonun ilaç tedavisi, klinik tıpta en fazla sonuç bazlı RKÇ (retrospektif kohort çalışması)'nin desteklediği, çok sağlam kanıtlara dayanmaktadır. Birkaç yüz bin hastayı içeren RKÇ'lerin meta-analizleri, SKB'de 10 mmHg azalmanın veya DKB'de 5 mmHg azalmanın, tüm büyük KV olayların% ~20 (~% 35, koroner olayları ~% 20 kalp yetmezliği ve % 40 ile inme), ölüm oranının % 10 - 15 oranında azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermişti (143). Bu göreceli risk azalmaları, hipertansif aralıktaki bazal KB'ye, KV risk seviyesine, komorbiditelerine (örn. Diyabet ve KBH), yaş, cinsiyet ve etnik kökene bakılmaksızın tutarlılık göstermektedir (143-145).

Antihipertansif tedavinin bir diğer önemli amacı, KBY gelişimini azaltmaktır; bununla birlikte, hipertansif hastaların çoğunda böbrek fonksiyonlarındaki yavaş düşüş oranı, KB'nin düşürülmesinin potansiyel faydalarının gösterilmesini zorlaştırmaktadır. Bundan dolayı, KB'nin azalmasının böbrek fonksiyonu üzerindeki koruyucu etkisi daha az belirgin olabilir (146). Bazı randomize kontrollü çalışmalarda hem diyabetik hem de diyabetik olmayan nefropatide, KBY'nin son dönem böbrek hastalığına doğru ilerlemesinde KB'yi düşürmenin koruyucu etkisi olduğu kanıtlanmıştır (143).

2.3.8.1. Antihipertansif tedavi ne zaman başlatılmalı

2.3.8.2. Önceki kılavuzlardaki tavsiyeler

Tüm kılavuzlar, evre 2 veya 3 hipertansiyonu olan hastaların, yaşam tarzı değişimlerinin yanı sıra antihipertansif ilaç tedavisi almaları gerektiği konusunda hemfikir (147). Kılavuzlar ayrıca evre 1 hipertansiyonu ve yüksek KV riski veya HMOD'lu hastalara KB düşürücü ilaçlarla tedavi edilmesini önerme konusunda da ortak görüştedir. KB düşürücü ilaçların, evre 1 hipertansiyonlu ve düşük-orta dereceli KV riski olan hastalara veya evre 1 hipertansiyonlu hastalarada (> 60 yaş) kullanılmasının gerekip gerekmediği konusunda daha az tutarlılık gösterilmiştir (148). Bu belirsizlik, düşük riskli yüksek - normal KB veya

evre 1 hipertansiyonlu hastaların, RKÇ(retrospektif kohort çalışmaları)'lere nadiren dahil olduğu ve yaşlı hastalarda, RCT'lerin, en az derece 2 hipertansiyonlu olanların dahil edilmesi nedeniyle olmaktadır.

2.3.8.3. Düşük-orta dereceli kardiyovasküler risk altında olan, 1. derece hipertansiyonlu hastalar için ilaç tedavisi

Son zamanlarda yapılan meta-analizler, evre 1 hipertansiyonu olan hastalarda tedavinin KV olayları belirgin olarak azalttığı ve mortalitede azalma sağladığını göstermektedir. Başka bir analiz, bazal KB 140/90 mmHg veya daha yüksek olan hastalarda KB'nın azaltmasının ölümü ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimini azaltmada faydasını göstermiştir (145). Bu bulgular, Kalp Klinik Sonuçları Önleme Değerlendirmesi (HOPE) -3 çalışmasının alt grup analizinin sonuçları ile desteklenmiştir ve bu, orta dereceli kardiyovasküler riski olan evre 1 hipertansif hastalarda ilaç tedavisiyle sistolik kan basıncında ortalama 6 mmHg azaldığında hipertansif aralık [yani> 143,5 mmHg (ortalama 154 mmHg)] önemli kardiyovasküler sonuçlarda % 27'lik bir düşüş göstermiştir (144,145,149). Bununla birlikte, bu analizlerden ilki, mevcut tedaviye rağmen evre 1 hipertansiyonu olan ve evre 1'in üzerinde başlangıçtaki KB'leri olan anlamlı sayıda hastayı içermiştir. Ayrıca, bu hastaların çoğu diyabete sahipti ve bu nedenle KV riski yüksek hastalardı (149). Evre 1 hipertansiyonu ve düşük-orta riskli hastalarda (beş RKÇ, 8974 hasta) RCT'lerle sınırlı olan ikinci meta-analiz, KB düşürücü ilaç tedavisi [kombine inme ve koroner arter ile tüm ana KV olaylarında önemli bir azalma gösterdi, SBP ~7 mmHg azalması ile (KAH) % 34, tüm nedenlere bağlı ölümde % 19 oranında azalma gösterildi (145). Bu yeni verilere dayanarak,orta-düşük dereceli KV riskine sahip evre 1 hipertansiyonu olan hastalarda KB düşürücü ilaç tedavisinin verilmesi önerilmektedir.

2.3.8.4. Evre1 hipertansiyonu olan yaşlılarda kan basıncını düşürücü ilaç tedavisinin başlatılması

“Yaşlı” ya da “yaşlı” kişilerin tedavisiyle ilgili tartışmalar, RKÇ'larda kullanılan daha büyük yaştaki çeşitli tanımlarla karmaşıklaşmıştır. Örneğin, en eski çalışmalarda > 60 yıl, daha sonra 65, 70 ve son olarak 75 veya 80 yıl olarak tanımlanmıştır (150-151). Kronolojik yaş, KB düşürücü ilaçların muhtemel tolere edilebilirliğini etkileyen kırılgeçirgenlik ve bağımsızlık dikkate alındığında, biyolojik yaş için genellikle zayıf bir öngördürücüdür. 2018 ESC kılavuzu, 'yaşlı', ≥65 yıl ve 'çok yaşlı' olarak ≥80 yıl olarak tanımlanmaktadır. Önceki önerilerde yaşlı hastalarda, sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha yüksek olması durumunda, KB düşürme ile KV olayının azaltılmasına dair mevcut kanıtların elde edildiği ve bu hastalara KB düşürücü ilaç tedavisi önerilmesi gerektiğine dair güçlü kanıtlar

bulunduğu dikkati çekmiştir (152,153). Kanıtlar, SBP ≥ 160 mmHg ise, yaşlı hastalara (> 80 yaş üstü hastalar da dahil olmak üzere > 65 yıl) KB düşürücü tedavi önerilmesi gerektiğini desteklemektedir. Ayrıca, daha düşük bir KB'de (örneğin, evre 1 hipertansiyon; SKB = 140–159 mmHg) yaşlı hastalar için (> 65 yaş < 80 yaş) KB düşürücü tedaviyi önerilmesi ile ilgili kanıtlar mevcuttur (145). KB düşürücü ilaçlar, hastaların sadece yaşları nedeniyle bırakılmamalıdır. KB düşürücü tedavinin bırakılması KV riskinde belirgin bir artışa yol açtığı kanıtlanmıştır. Bu, HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial (151) adlı çalışmada hipertansiyonun bir alt grup analizi ile örneklenmiştir. ≥ 80 yaş hastalarda, tedaviyi kesenlerden ziyade tedaviye devam edenlerde KV riskinin azalmasının daha fazla olduğunu bildirmiştir (154). Yukarıda belirtildiği gibi, bu tavsiyelerin tümü nispeten zinde ve bağımsız yaşlı hastalarla ilgilidir, çünkü fiziksel ve zihinsel olarak zayıf hastaların çoğu RKÇ'da hariç tutulmuştur (153).

2.3.8.5. Yüksek tansiyonlu hastalarda kan basıncı düşürücü ilaç tedavisinin başlatılması

Yüksek-normal KB hastalarına karşı tedavinin yararı marjinal görünmekte olup, çok yüksek KV riski olan ve özellikle KAH olmak üzere KVH riski yüksek olanlar hastalarla sınırlı görünmektedir. Antihipertansif ilaçlar yüksek KB'li ve özellikle KAH olan KVH'li hastalar için düşünülebilir. Bu hastalarda, monoterapi yeterli olabilir (145). Evre 1 hipertansiyonu olan düşük riskli hastalarda, KB yaşam tarzı müdahaleleriyle kontrol altına alınmazsa, KB düşürücü ilaç tedavisi 3-6 ay sonra başlatılmalıdır. Evre 1 hipertansiyonu olan yüksek riskli veya HBOH'lu hastalarda ilaç tedavisi yaşam tarzı önerileriyle aynı anda başlatılmalıdır. Evre 2 veya 3 hipertansiyonu olan hastalarda, KB düşürücü ilaç tedavisine yaşam tarzı müdahaleleriyle birlikte başlanması önerilmektedir (Şekil 2.4). Antihipertansif ilaç tedavisinin başlatılması için önerilen kan basıncı eşikleri Tablo 2.9.'da gösterilmiştir.

Bunlara ek olarak SKB'si yüksek olan çok yüksek riskli hastalarda tedavi düşünülebilir (örn. SKB 130-140 mmHg).

2.3.8.6. Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı tedavi hedefleri hakkında yeni kanıtlar

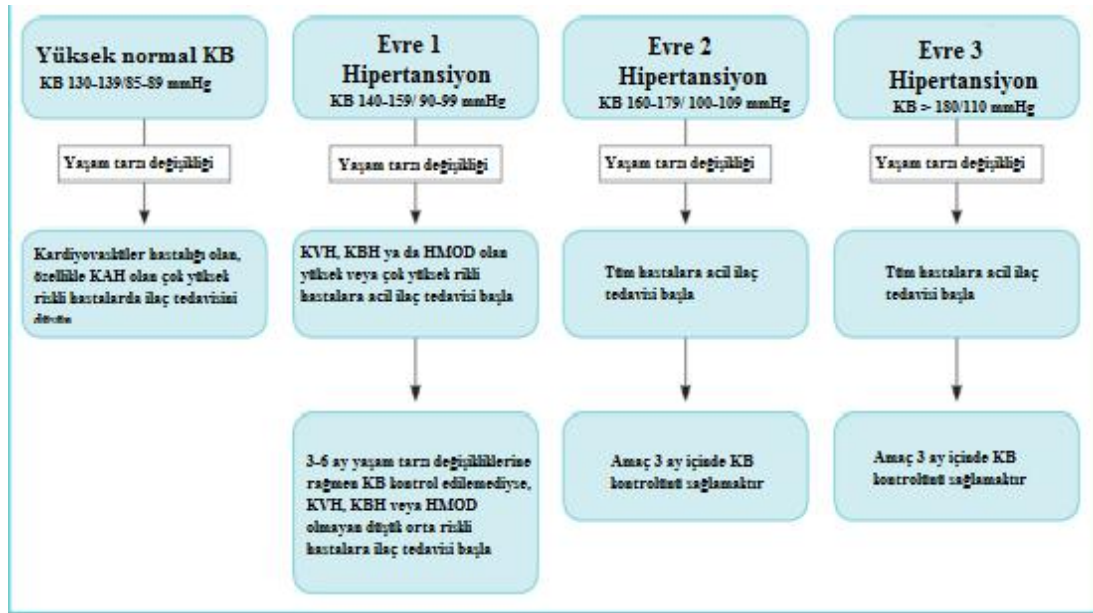
SKB'yi <130 mmHg'ye düşürmek, 130 mmHg ile 139 mmHg arasındaki bir hedef SKB'ye kıyasla, inme riskinde daha fazla azalma olması haricinde, büyük KV olayları önlemede bir fayda sağlamaz. Tutarlı bir bulgu, SKB'yi <120 mmHg'ye düşürmenin KV olayları ve ölüm insidansını arttırdığıydı (78). İlaç tedavisi için SKB ve DKB hedefleri hakkında bazı yeni bilgiler RCT'lerin KB düşürülmesinin son iki büyük meta-analizi tarafından sağlanmıştır. Bu meta-analizlerin ilkinde, elde edilen SKB, üç SKB hedef

aralığına (149-140 mmHg, 139-130 mmHg ve <130 mmHg) göre ayrıldı (79). SKB'yi <140 mmHg'ye düşürmek, tüm ana KV sonuçlarının göreceli riskini azaltmıştır (mortalite dahil); SKB <130 mmHg'ye (ortalama 126 mmHg) düşürüldüğünde benzer faydalar görülmüştür. Önemli olarak, sonuncusu, karşılaştırmacı grupta elde edilen SKB'nin 130 - 139 mmHg olduğu zaman da bu durum benzer saptandı. Elde edilen DKB için RKÇ'lerin 89 - 80 mmHg veya <80 mmHg olarak ayrıldı ve daha yüksek DKB değerlerine kıyasla, tüm KV sonuçlarda bir azalma gösterildi (156). KB düşürücü ilaçlar kullanıldığında, ilk hedefin tüm hastalarda KB'yi <140/90 mmHg'ye düşürmesi gerektiği önerilir. Tedavinin iyi tolere edilmesi koşuluyla, tedavi edilen KB değerleri çoğu hastada 130/80 mmHg veya daha düşük olarak hedeflenmelidir, ancak bazı gruplarda kanıtlar daha az dikkat çekici olabilir. Daha yaşlı hastalarda (> 65 yaş), SKB 130 ila 140 mmHg, DKB ise <80 mmHg olarak hedeflenmelidir. Tedavide SKB <120 mmHg olarak hedeflenmemelidir. SKB <120 mmHg'ye düşürüldüğü zaman (yani daha yaşlı ve daha yüksek riskli hastalar, sıklıkla komorbidite ve KVH), zarar riski artmakta ve faydalarından daha ağır basmaktadır (157).

Tablo 2.9: Tedavi için ofis kan basıncı eşiklerinin özeti

Yaş grubu	Ofis SKB tedavi eşiği (mmHg)					Ofis DKB tedavi eşiği (mmHg)
	Hipertansiyon	+ Diyabet	+ KBH	+ KAH	+ İnme / TIA	
18 - 65 yaş	≥140	≥140	≥140	≥140	≥140	≥90
65 - 79 yıl	≥140	≥140	≥140	≥140	≥140	≥90
≥80 yıl	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
Ofis DKB tedavi eşiği (mmHg)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

KB = kan basıncı; KAH = koroner arter hastalığı; KBH = kronik böbrek hastalığı; DKB = diyastolik kan basıncı; SKB = sistolik kan basıncı; TIA = Transient Ischemic Attack.



Şekil 2.4: Yüksek tansiyonlu hastalarda kan basıncı düşürücü ilaç tedavisinin başlatılması

KVH= Kardiyovasküler Hastalık; KBH= Kronik Böbrek Hastalığı; KB= Kan Basıncı

2.3.9. Hipertansif Hastaların Belirli Alt Gruplarında Kan Basıncı Hedefleri

2.3.9.1. Şeker hastalığı

Diyabetik hastalarda KB düşürücü ilaç tedavisi, SKB hedefini <130 mmHg ve tolere edilirse daha düşük olması önerilir (158). Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş arası) SKB hedef aralığı tolere edilirse 130-140 mmHg (159) olmalıdır. SKB <120 mmHg'ye düşürülmemeli ve DKB <80 mmHg'ye düşürülmelidir. Ayrıca KB kontrolünün tutarlılığına da dikkat edilmelidir, çünkü poliklinik kontrollerinde KB değişkenliği artan KV ve böbrek hastalığı riski ile ilişkilidir. Çünkü, KB kontrolünün klinik ziyarette farklı varyasyonların eşlik etmediği durumlarda KV korumanın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (160).

2.3.9.2. Yaşlı hastalar

2013 ESH / ESC hipertansiyon kılavuzunda, yaşlı hipertansif hastalar için hedef SKB 140-150 mmHg olarak belirlenmiştir, çünkü bu, antihipertansif tedavinin bu hastalarda yararlı bir etkisi olduğunu gösteren ana sonuç denemelerinin elde ettiği sistolik değerler aralığıdır. Benzer bir SKB hedefi, çok yaşlı (> 80 yıl) 'da <150 mmHg' lik bir SKB hedefine (144 mmHg değerinde bir ortalama SKB elde edilmesi) tedavi edilmesinde, ölüm, ölümcül inme ve kalp yetmezliğinde azalma saptandı fakat bu çalışmada 'çok yaşlı' hastaların aktif ve bağımsız olduğu konusunda bir uyarı vardı (151). Yeni verilere dayanarak, önceki

Kılavuzun önerdiği hedefler, şimdi birçok yaşlı ve çok yaşlı hasta için, özellikle aktif ve bağımsız olanlar için çok uyumlu görünmektedir. Hipertansiyon nedeniyle tedavi edilen yaşlı hastalarda KB'nin <140/80 mmHg'ye düşürülmesini, ancak 130 mmHg SKB'nin altına düşürülmemesini önerilmektedir (161). Önemli olarak, KB düşürmenin hastanın sağlığı üzerindeki etkisi yakından izlenmelidir, çünkü düşük KB değerlerine nedeniyle gelişen olayların (örneğin yaralanmalı düşmeler) artmış riski, yaşlı hastalarda hipertansiyon tedavisine bağlı sağkalımdan daha belirgin olabilir.

2.3.10. Hipertansiyon Tedavisi

2.3.10.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

Yaşam tarzı değişiklikleri, hipertansiyonun başlamasını önleyebilir veya geciktirebilir ve KV riskini azaltabilir (98,162). Etkili yaşam tarzı değişiklikleri, evre 1 hipertansiyonu olan hastalarda ilaç tedavisine duyulan ihtiyacı geciktirmek veya önlemek için yeterli olabilir. Ayrıca KB düşürücü tedavinin etkilerini artırabilirler, ancak HBOH'lu veya yüksek KV riskli hastalarda ilaç tedavisinin başlatılmasını asla geciktirmemeliler. KB yi azalttığı gösterilmiş önerilen yaşam tarzı önlemleri; tuz kısıtlaması, sigara bırakma, alkol tüketiminin azaltılması, sebze ve meyvelerin yüksek tüketimi, kilo vermek ve ideal vücut ağırlığının korunması ve düzenli fiziksel aktivitedir (98). Ancak yaşam tarzı değişikliklerinin en büyük dezavantajı, zaman içinde devam ettirilmeye güçlüğüdür (163).

2.3.10.2. Diyetle sodyum kısıtlama

Sodyum alımı ve KB arasında nedenselliğe dayanan bir ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır ve aşırı sodyum tüketiminin (günde > 5 g sodyum, örneğin günlük küçük bir tatlı kaşığı tuz) hipertansiyon ve yaşla birlikte SKB'deki artış prevalansının artması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (164). Buna karşılık, birçok çalışmada sodyum kısıtlamasının KB düşürücü bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların son zamanlarda yapılan bir meta-analizi, hipertansiyonu olan hastalarda daha belirgin bir etkiyle (-5.4/-2.8 mmHg) ,günde ~ 1.75 g sodyum düşüşünün (4.4 g tuz / gün) SKB / DKB'de ortalama 4.2 / 2.1 mmHg düşüş sağladığı gösterilmiştir (165). Düşük bir sodyum alımının KB üzerindeki yararlı etkisi, kısmen zayıf diyet uyumu nedeniyle zamanla azalma eğilimindedir. Prospektif kohort çalışmaları, yüksek sodyum alımı ile ilgili mortalite ve KV olaylarda genel olarak artış olduğunu bildirmiştir. Ancak, aynı zamanda sodyum alımının belirli bir seviyenin altına düşürülmesinin (günde yaklaşık 3 g sodyum) KB'yi daha da azalttığını, ancak paradoksal olarak hem genel popülasyonda hem de hipertansif insanlarda tüm sonuçları ve KV ölümlerinin artmış riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum sebebi olarak

J eğrisi fenomenini öne sürülmektedir (166).2018 ESC, genel popülasyonda sodyum alımının günde yaklaşık 2.0 g (günlük yaklaşık 5.0 g tuza eşdeğer) ile sınırlandırılmasını ve tüm hipertansif hastalarda bu hedefe ulaşmaya çalışmasını önerir. Etkili tuz azaltma işlemi kolay değildir ve hangi gıdaların yüksek tuz seviyeleri içerdiğine dair çoğu zaman zayıf bir değerlendirme vardır. Eklenmiş tuz ve yüksek tuzlu gıdalardan kaçınmak için tavsiye verilmelidir.

2.3.10.3. Alkol tüketiminin azaltılması

Alkol tüketiminin hipertansiyon prevalansı ve KVH riski arasında köklü bir pozitif ilişki vardır. Yapılan bazı çalışmalar alkol kullanımının azaltılmasının KB üzerindeki etkilerini araştırdı; Müdahale grubunu 6 aylık sürenin sonunda kontrol grubundan daha düşük 1.2 / 0.7 mmHg kan basıncına sahipti (167). 56 epidemiyolojik çalışmanın bir Mendel rastgele meta-analizi, hafif ılımlı içenler için bile alkol tüketiminin azaltılmasının KV sağlığı için faydalı olabileceğini göstermiştir. Alkol tüketen hipertansif erkeklere, tüketimlerini haftada 14 birim ve kadınlar da haftada 8 birim (1 birim 125 ml şaraba veya 250 ml biraya eşittir) ile sınırlandırılmalıdır.

2.3.10.4. Diğer diyet değişiklikleri

Hipertansif hastalara sebzeler, baklagiller, taze meyveler, az yağlı süt ürünleri, kepekli tahıllar, balık ve doymamış yağ asitleri (özellikle zeytinyağı) içeren sağlıklı, dengeli bir diyet yemeleri ve düşük miktarda kırmızı et ve doymuş yağ tüketmeleri önerilmelidir (168). Yapılan bir dizi çalışma ve meta-analiz , Akdeniz diyetinin KV olaylar da ve mortalitede düşüş sağladığını göstermiştir. 5 yıldan uzun süredir Akdeniz diyeti uygulayan yüksek riskli bireylerde yapılan bir RKÇ, düşük yağlı kontrol diyetine kıyasla % 29 KV riskinde azalma ve inmede % 39 azalma göstermiştir (170). ²⁶⁵ Akdeniz diyeti ayrıca ambulator KB, kan şekeri ve lipid seviyelerini önemli ölçüde azalttı. Diyetin bu olumlu etkilerinin tam olarak ortaya çıkabilmesi için fiziksel egzersiz ve kilo kaybı gibi diğer yaşam tarzı değişiklikleri de eşlik etmelidir (162).

2.3.10.5. Kilo verme

Aşırı kilo alımı, hipertansiyon ile ilişkilidir ve ideal bir vücut ağırlığına doğru ağırlığı azaltmak, KB'yi azaltır. Bir meta-analizde, ortalama 5.1 kg ağırlık kaybıyla ilişkili ortalama SKB ve DKB düşüşleri sırasıyla 4.4 ve 3.6 mmHg idi (171). Hem aşırı kilo hem de obezite, KV ölümü ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış ile ilişkilidir. Aşırı kilolu ve obez hipertansif hastalarda metabolik risk faktörlerinin kontrolü için kilo azaltılması önerilmektedir, ancak kilo stabilizasyonu birçok kişi için makul bir amaç olabilir. Hastalarda uygun BMI bilinmemekle birlikte, sağlıklı bir vücut ağırlığının muhafaza

edilmesi (yaklaşık BMI 20-25 kg / ² kişi <60 yaş olarak, yaşlı hastalarda daha yüksek) ve bel çevresi (erkeklerde <94 cm kadınlarda <80 cm) hipertansif olmayan bireylerde hipertansiyonu önleme ve hipertansif hastaların KB'yi azaltmada önerilmektedir (162). Kilo kaybı için diyet önerileri, düzenli egzersiz ve motivasyon danışmanlığı içeren multidisipliner bir yaklaşım kullanılmalıdır. Kilo kaybı, obezite önleyici ilaçlar ve ciddi obez hastalarda CV riskini azalttığı düşünülen bariatrik cerrahi ile de desteklenebilir.

2.3.10.6. Düzenli fiziksel aktivite

Epidemiyolojik çalışmalar, düzenli aerobik fiziksel aktivitenin, hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisi için ve KV riskini ve ölüm oranını düşürmede yararlı olabileceğini göstermektedir. Hipertansif hastaların haftada 5-7 gün, günde en az 30 dakika orta şiddette dinamik aerobik egzersizine (yürüme, koşu, bisiklet veya yüzme) katılmaları önerilmektedir. Direnç egzersizlerinin haftada 2-3 gün yapılması da önerilebilir. Sağlıklı yetişkinlerde ilave fayda için, aerobik fiziksel aktivitede, haftada 300 dakika orta seviyede bir yoğunluğa veya haftada 150 dakikalık ileri seviyede aerobik fiziksel aktiviteye veya eşdeğer bir kombinasyonuna kademeli bir artış önerilir (162). Bununla birlikte İzometrik egzersizlerin KB ve KV riski üzerine etkisi daha az kanıtlanmıştır (172).

2.3.10.7. Sigarayı bırakma

Sigaranın hem normotansif hem de tedavi edilmeyen hipertansif kişilerde , sigara içmeyenlere göre daha yüksek günlük KB değerlerine neden olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar çoğu Avrupa ülkesinde, özellikle erkeklerde sigara içme oranı düşmekle birlikte, birçok bölgede ve yaş gruplarında hala yaygındır ve genel olarak Avrupa'da görülme sıklığı % 20–35 gibi yüksek değerlerdedir (173). Sigara içmek KB'nin küresel hastalık yükü riskine katkıda bulunur ve sigarayı bırakma, inme, MI ve PAH dahil KVH'nin önlenmesi için muhtemelen en etkili yaşam tarzı değişikliğidir (174). Bu nedenle, her hasta ziyaretinde sigara kullanım öyküsü belirlenmeli ve sigarayı bırakma konusunda bilgilendirilmelidir.

2.3.11. Hipertansiyon için farmakolojik tedavi

2.3.11.1. Hipertansiyon tedavisi için ilaçlar

Çoğu hasta, optimal KB kontrolü sağlamak için yaşam tarzı önlemlerine ek olarak ilaç tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Önceki Kılavuzlarda, hipertansiyon tedavisi için beş ana ilaç sınıfı önerildi: ACE (Angiotensin Converting Enzyme) inhibitörleri, ARB (Angiotensin Receptor Bloker)'ler, beta blokerler, KKB'ler ve diüretikler (klortalidon ve indapamid gibi tiazidler ve tiazid benzeri diüretikler) ,bu ilaçlar arasında sonuçlarda nedene özgü farklılıklar bildirmiştir (örneğin, beta-blokerlerle daha az felç ve KKB'lerle daha az kalp yetmezliğini önleme); Bununla birlikte, genel olarak, ana KV sonuçlarda ve mortalitede, beş ana tedavi

sınıfının tümü benzer etki sağlamakta olup antihipertansif tedavinin temelini oluşturmaktadır (175-178). Her bir ilaç sınıfı için mutlak veya olası kontrendikasyonlar vardır (*Tablo 2.10*) ve bazı ilaçların, aşağıda tartışıldığı gibi bazı durumlar için öncelikli kullanımı mevcuttur.

Tablo 2.10: Spesifik antihipertansif ilaçların kullanımında kesin ve olası kontrendikasyonlar

İlaç	Kontrendikasyonlar	
	kesin	olası
Diüretikler (tiazidler / tiazid benzeri, örneğin klortalidon ve indapamid)	Gut	Metabolik sendrom Glükoz intoleransı Gebelik Hiperkalsemi hipokalemi
Beta-blokerler	Astım Herhangi bir yüksek dereceli sinoatriyal veya atriyoventriküler blok Bradikardi (kalp hızı < dakikada 60 atım)	Metabolik sendrom Glükoz intoleransı Sporcular ve fiziksel olarak aktif hastalar
Kalsiyum antagonistleri (dihidropiridinler)		taşiaritmi Kalp yetmezliği (HFrEF, sınıf III veya IV) Önceden var olan ciddi bacak ödemi
Kalsiyum antagonistleri (verapamil, diltiazem)	Herhangi bir yüksek dereceli sinoatriyal veya atriyoventriküler blok Ağır LV	Kabızlık

disfonksiyonu (LV
ejeksiyon fraksiyonu <40%)

Bradikardi (kalp
hızı < dakikada 60 atım)

ACE inhibitörleri	Gebelik Önceki anjiyotik ödem	
	Hiperkalemi (potasyum > 5.5 mmol / L) Bilateral renal arter darlığı	Güvenilir kontrasepsiyon olmadan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar
ARB	Gebelik Hiperkalemi (potasyum > 5.5 mmol / L) Bilateral renal arter darlığı	Güvenilir kontrasepsiyon olmadan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

ACE = Angiotensin Converting Enzyme; ARB = anjiyotensin reseptör bloker; HFrEF = ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği; LV = Left Ventricul.

2.3.11.2. Hipertansiyon için ilaç tedavisi stratejisi

Kılavuzlar, KB kontrol oranlarını iyileştirmek için KB düşürücü ilaç tedavisi başlatmak ve arttırmak için çeşitli stratejiler üretmiştir. Önceki Kılavuzlarda farklı monoterapilerin ilk kullanımında, dozlarının arttırılmasında ya da başka bir monoterapinin yerine koyulması vurgulanmaktaydı. Bununla birlikte, monoterapi dozunun arttırılması çok az ek KB düşürme sağlamaktadır ve bir monoterapiden diğerine geçiş sinir bozucu, zaman alıcı ve çoğu zaman etkisiz kalırken, olumsuz etki riskini arttırmaktaydı. Bu nedenlerden dolayı, daha yeni Rehberler giderek artan basamaklı yaklaşıma, farklı monoterapilerle tedaviyi başlatmaya ve ardından KB kontrolü sağlanana kadar sırayla başka ilaçlar eklemeye odaklanmıştır. Buna rağmen, KB kontrol oranları dünya çapında düşük kalmıştır. Son gözlemlerde gösterildiği

gibi dünya genelinde ister yüksek ister düşük gelirli ekonomiler veya sağlık hizmeti sunumunun karmaşıklığı seviyesi ne olursa olsun, hipertansiyonu olan hastaların sadece % ~40'ı tedavi edilmekte ve bunlardan sadece ~35 %'i <140/90 mmHg'lik bir KB kontrolü sağlamaktadır (179). Hipertansif hastaların çoğunda KB kontrolünün sağlanamaması, önceki Yönergelerin sayısız yinelenmesine rağmen, bu tedavi stratejilerinin işe yaramadığını ve farklı bir yaklaşımın gerekli olduğunu göstermektedir. Yeni kanıtlara dayanarak, mevcut Kılavuzlar daha katı KB hedefleri (genel popülasyonda $\leq 130/80$ mmHg ve yaşlı hipertansif insanlarda $\leq 140 / 90$ mmHg tedavi değerleri) önermektedir. Bundan dolayı tedavi hedefleri daha acil bir konu haline gelmekle birlikte 2018 ESC Hipertansiyon kılavuzunun ana hedeflerinden biri; 'tedavi edilen hastalarda KB kontrolünü nasıl iyileştiririz' olmuştur ve hastaların çoğunluğu kombinasyon tedavisine ihtiyaç duymuştur. Başlangıçtaki kombinasyon terapisi KB düşürmede monoterapiden daha etkilidir, hatta düşük doz kombinasyon terapisi genellikle maksimum doz monoterapisinden daha etkilidir (103). RKÇ'leri ve son meta-analizlerin sonuçlarına ve KB'yi düşüren etkinliğin kanıtlarına dayanarak, beş ana ilaç sınıfının hepsi (ACE inhibitörleri ve ARB'leri hariç) birbirleriyle birleştirilebilir. Hipertansiyon tedavisinin, bir ACE inhibitörü veya ARB'nin bir KKB ve / veya bir tiyazid / tiyazid benzeri diüretik ile kombinasyonlarıyla tercih edilmesi gerektiğini önermektedir. Bu kombinasyonlar artık tek bir hap içinde ve çeşitli dozlarda yaygın olarak mevcuttur, bu da tedavinin basitleştirilmesini, esnek reçete yazmayı ve düşük ilaç sayısı ile daha yüksek dozlarda başlamayı kolaylaştırmıştır. Bir KKB veya tiyazid / tiyazid benzeri diüretik içeren bir ACE inhibitörü veya ARB kombinasyon tedavisi tamamlayıcıdır, çünkü hem KKB'ler hem de diüretikler, bir ACE inhibitörü veya ARB kombinasyonları ile karşılanacak olan RAS (Renin Angiotensin Sistem) 'i aktive eder. Bu kombinasyonlar ayrıca, diüretik veya KKB monoterapisi ile ilişkili potansiyel olumsuz etkileri de sınırlar, diüretiklerden kaynaklanan hipokalemi riskini azaltır ve KKB'lerden kaynaklanan periferik ödem prevalansını azaltır. Bu kombinasyonlar ayrıca birçok hasta grubu için (örn. Diyabet, LVH, proteinüri) önemli bir mesele olan RAS'ın tedavi stratejisinin bir parçası olarak inhibe edilmesini sağlar. KKB + diüretik gibi diğer kombinasyonların da kullanımını destekleyen RKÇ'den kanıtlar vardır (104). Bunlar tek hap kombinasyonu olarak daha az yaygınlıkta bulunur ve birçok hasta grubunda istenebilecek RAS blokajını içermez. Kombinasyondaki beta blokerler, kullanımları için spesifik bir klinik endikasyon olduğunda (örneğin semptomatik anjinası olan hastalarda, kalp hızı kontrolü gerektiren hastalar için, miyokard infarktüsü, kronik HFrEF ve ACE inhibitörlerine alternatif olarak) kullanılmalıdır. Gebeliği planlayan veya çocuk doğurma potansiyeli olan genç hipertansif kadınlarda ARB'ler ve ACE

inhibitörü yerine, KKB veya diüretik içeren beta blokerlerin tek hap kombinasyonları mevcuttur.

Çalışmalar, iki ilaç kombinasyonlu terapinin, hastaların yaklaşık üçte ikisinde KB'yi kontrol edeceğini göstermektedir (183). KB iki ilaç kombinasyon tedavisi ile kontrol edilmeyen hastalar için mantıksal seçenek, üç ilaç kombinasyon tedavisine arttırmaktır: genellikle bir RAS bloker, bir KKB ve bir diüretik. Araştırmalar, üç ilaç kombinasyonunun hastaların >% 80'inde KB'yi kontrol etmesi gerektiğini göstermektedir (184-185). Bu KB kontrol oranı, tedavi gören hipertansif hastalarda Avrupa'daki mevcut KB kontrol oranından çok daha yüksektir. Bununla birlikte ilk tedavi olarak üç ilaç kombinasyonu önerilmemektedir.

KB, üç ilaç kombinasyon tedavisi ile kontrolsüz kaldığında, hasta; sekonder hipertansiyon nedenlerinin, tedaviye zayıf uyumun dışlandığı ve KB'deki yükselmenin tekrarlanan ofis KB ölçümü ile onaylandığı varsayılarak, dirençli hipertansiyon hastası olarak sınıflandırılır. Bu tür hastalar uzman değerlendirmesi için düşünülmelidir. Ek tedavi seçenekleri arasında düşük dozda spironolakton (günde 25 - 50 mg)(186) veya başka bir ilave diüretik tedavisi (günlük 10-20 mg yüksek amilorid(186), daha yüksek doz tiazid veya tiazid benzeri diüretikler, loop diüretikler) eklenir. Ayrıca belirgin böbrek yetmezliği (GFR <45 ml / dak / m²) olan hastalarda, beta-blokerler, alfa blokerler, santral etkili ajanlar (örneğin klonidin) veya nadiren minoksidil tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.

Özet olarak 2018 ESC Hipertansiyon Klavuzu önerileri;

1. KB kontrolünün hızını ve etkinliği geliştirmek için iki ilaç içeren bir tek ilaç kombinasyonu tedavide hastaların çoğunda başlaması.
2. Tercih edilen iki ilaç kombinasyonu, bir KKB veya bir diüretik içeren bir RAS blokerdir. Bir diüretik veya diğer ana sınıfların herhangi bir ilacı ile kombinasyon halinde olan bir beta-bloker,örneğin anjina, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği veya kalp atış hızı kontrolü için spesifik bir gösterge olduğunda alternatiftir.
3. SKB <150 mmHg olan evre 1 hipertansiyonu olan düşük riskli hastalar, yüksek normal KB olan çok yüksek riskli hastalar veya zayıf yaşlı hastalar için monoterapi kullanın.
4. KB bir iki-ilaçlı tek ilaç kombinasyonu tarafından kontrol edilmezse, bir RAS blokörü, bir KKB ve bir diüretik içeren üç ilaçlı bir kombinasyonun kullanılması.
5. Üç ilaçlı bir kombinasyon ile KB kontrol altına alınamıyorsa, tedavinin spironolakton ya da tolere edilemiyorsa,amilorid gibi diğer diüretikler ya da diğer diüretiklerin yüksek dozları,bir beta-bloker ya da bir alfa-bloker eklenerek güçlendirilmesi önerilir.
6. İki RAS blokerinin kombinasyonu kesinlikle önerilmez.

2.4.KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ HESAPLAMA YÖNTEMLERİ

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde morbidite ve mortalite nedenleri arasında başı çekmektedir. Bu durum özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde daha aşıkâr biçimde ortaya çıkmaktadır (187). Erişkin yaşa gelmiş olan kişilerde kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin tahmin edilmesi, gerek koruyucu yaklaşımlar gerekse tedavi açısından çok önemlidir. Çünkü, aterosklerotik kalp hastalığı çoğunlukla birden çok risk faktörünün ortak bileşeni olarak ortaya çıkar. Altta yatan aterosklerotik hastalık yıllar içinde yavaş ve sinsi bir biçimde gelişir ve belirtiler ortaya çıktığında genellikle bir hayli ilerlemiş bir evresinde bulunur. Ölümcül bir olay da sıklıkla ani olabildiği için bu aşamadan sonra yapılacak tedavi girişimlerinin yararı daha kısıtlı kalabilir. Özellikle toplumsal açıdan konuya bakıldığında, risk değerlendirmesi ve risk faktörleri ile mücadelenin mortalite ve morbiditeyi azaltmaktaki önemi açıkça ortaya çıkmaktadır.

Risk hesaplama sistemlerinin oluşturulmasının temelinde klinisyen tarafından sorulan bazı önemli sorular yatmaktadır (188). Bunlar kısaca şöyle sıralanabilir: (i) Artmış kardiyovasküler riske sahip kişiler nasıl tanınabilir? (ii) Riski değerlendirirken risk faktörlerinin o kişideki etkileri nasıl ölçülebilir? (iii) Hangi hastada yaşam biçimi değişimi, hangi hastada ilaç tedavisi uygulamalı konusuna karar verirken risk nasıl derecelendirilebilir? (iv) Düşük riskli kişilerde gereksiz ilaç tedavisi yapılmadığından nasıl emin olunabilir?

Bir risk hesaplama sisteminin klinik açıdan yararlı olabilmesi için öncelikle kolay kullanılabilir olması ve sağlam ve güncel epidemiyolojik verileri kanıt gösteriyor olması gerekir. Risk hesaplama sistemleri risk faktörlerinin değerlendirilmesine dayanan sistemlerdir. Bir risk faktörü, belirli bir hastalığın gelişiminde kendisi ile nedensel ilişki kurulabilen ve değiştirilebildiği takdirde yarar sağlanabilen bir faktördür. Risk hesaplama sistemlerinin çoğu yaş, cinsiyet gibi değiştirilemeyen ve sigara kullanımı, kan lipitleri, kan basıncı gibi değiştirilebilen faktörlere dayanır. Aslında, yaş gerçek bir risk faktörü olmaktan çok, riske maruz kalma süresi olarak önem taşımaktadır. Yakın zamanlarda aile öyküsü, etnik köken, anti- hipertansif ilaç kullanımı, sosyal yoksunluk gibi özellikler ve C-reaktif protein, HDL- kolesterol, HbA1c gibi ölçütlerin de risk hesaplanmasında kullanılmasına ilgi artmıştır. Ancak, yeni parametreler eklendikçe sistemin daha karmaşık ve kullanımı zor hale geleceği ve sağlayacağı ek yararın giderek azalacağı da göz önünde tutulmalıdır. Bu tür eklemelerin ancak orta derecede riskli grupta bir anlamı olabileceği öne sürülmektedir (189,190). Öte yandan, son zamanlarda ölçümlerin azaltılması yönünde bir eğilim de vardır (lipit parametrelerinin ölçülmesi yerine beden kütle indeksinin

kullanılması gibi) (191). Önceleri risk hesaplama sistemleri yalnızca koroner kalp hastalığı riskini öngörmekteyken, yeni sistemlerde aterosklerozun vasküler yataktaki yaygınlığı göz önüne alınarak toplam inme ve periferik damar hastalığını da içeren kardiyovasküler risk hesaplanmaktadır. Bu bağlamda bazı ilgili kavramlardan kısaca söz etmek uygun olur. Ayırabilme (discrimination): Klinik son nokta gelişecek olanlarla gelişmeyecek olanları ayırt edebilme gücüdür. Kalibrasyon (ayarlama, derecelendirme): Öngörülen klinik sonuçlarla gerçekleşen klinik sonuçların ne yakınlıkta örtüştüğünün ölçümüdür.

Bir risk hesaplama sistemi hem ayırabilme hem de kalibrasyon yönünden mükemmel olamaz. Sistemlerin farklı zamanlar ve toplumlara göre de ayarlanmaları gerekebilir. Çünkü, risk faktörlerinin ve hastalığın varlık derecesi zaman içinde o toplumda değişebileceği gibi, toplumlara göre farklılık da gösterebilir. Örneğin, Framingham sistemi Avrupa toplumlarına uygulandığında riski olduğundan yüksek göstermektedir. Framingham ve SCORE sistemleri, mortalite istatistikleri göz önüne alınarak çeşitli ülkelere göre yeniden ayarlanmıştır. Bir risk hesaplama sisteminin gücü, bireyleri uygun risk kategorilerine yerleştirebilmesinde yatar; çünkü, tedavi de buna göre düzenlenecektir. Yeniden sınıflandırma (reclassification) ise, sisteme yeni bir risk faktörü eklendiğinde farklı bir kategoriye sınıflandırılan olgularda klinik son nokta gelişenlerle gelişmeyenlerin oranını ölçer ve net yeniden sınıflandırma indeksi diye adlandırılır (Reynolds risk skorlama sisteminde önerilen hs-CRP'nin yeniden sınıflandırmada önemli rol oynaması gibi).

2.3.1.SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) Sistemi

SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) sistemi ise 11 Avrupa ülkesinde yapılan 12 prospektif çalışmaya ve genel nüfustan alınan 205 binden fazla bireyin izlemine (2.1 milyon kişi-yıl) dayanmaktadır (192). Bu sistemde, diğer tüm sistemlerden farklı olarak, ölümcül (fatal) kardiyovasküler olay riski hesaplanmaktadır.

2.3.1.1.Gençlerde risk hesabı yanlışları

Gençlerde diğer risk faktörleri uygunsuz olsa bile, yaş düşüklüğü nedeniyle mutlak risk düşük olmaktadır. Yani, olduğundan düşük risk hesabı (underestimation) söz konusudur. Diğer bir ifadeyle, düşük mutlak risk, yüksek görece riski maskeleymektedir. Bu da, yaşam biçimi değişikliği veya risk faktörleri tedavisi konusunda kuvvetli tavsiyelerde bulunulmasını azaltan bir etken olmaktadır. Oysa, erken yaşlarda risk faktörlerinin kontrol altına alınması, yaşanabilecek uzun bir ömür olabildiği için, korunma açısından daha büyük önem taşımaktadır. Bu sorunun çözümü olarak, yeni SCORE

sisteminde olduğu gibi, karşılaştırmalı görece risk tabloları veya yaşam boyu riskin hesaplanması, beklenen yaşam süresinin hesaplanması, risk yaşı hesabı gibi yöntemlerden yararlanılabilir.

2.3.1.2.Yaşıllarda risk hesabı yanlışları

Çoğu risk hesaplama sistemleri 65-75 yaşına kadar düzenlenmiştir. Çünkü, dayandıkları veritabanları başlıca orta yaş nüfustan elde edilmiştir. İleri yaşın kendisinin riski yüksek göstermesi bu grupta bazen gereksiz ve aşırı ilaç tedavisine (overestimation-overmedication) neden olabilmektedir. Öte yandan, INTERHEART çalışmasında, ileri yaş grubunda fizik egzersizin genç yaş grubuna göre daha fazla koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır (193). İleri yaş grubunda yüksek risk eşiğinin farklı olması gerektiği ve belirlenmesi için bu gruplarda yapılacak çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Kardiyovasküler korunma konusunda hazırlanmış olan kılavuzların hepsi korunmaya ilişkin önlem ve tedavilerin yoğunluğunun bireyin toplam riskine göre düzenlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Bu da, toplam risk hesabının en sağlıklı ve güvenilir biçimde yapılmasını gerektirmektedir. Tek başına normal sınıra yakın bulunan birden çok risk faktörü aldatici bir rahatlığa yol açarak yaşam biçimi değişimi ve tedaviyi önleyebilir. Bu nedenle, bu faktörlerin oluşturduğu toplam risk düzeyinin vurgulanması çok önemlidir.

Avrupa Kardiyoloji Derneği korunma kılavuzu SCORE sisteminin kullanılmasını önermektedir. Çünkü, bu sistem çeşitli ve geniş bir Avrupa nüfusunun prospektif verilerine dayanarak hazırlanmıştır. Bu sistem, görünürde sağlıklı olan, yani klinik veya preklinik hiçbir belirti göstermeyen olgularda risk tahmini yapmayı amaçlamaktadır. Bir kardiyovasküler olay geçirmiş ve hastalık tanısı konmuş olan kişiler zaten yüksek riskli olarak görüldüğünden, sıkı risk faktörü değerlendirmesi ve tedavisine aday olarak kabul edilmektedir.

SCORE sistemi, çoğu risk hesaplama sistemlerinden farklı olarak, 10 yıllık süreçte yalnızca ölümcül aterosklerotik bir olayın gelişme olasılığını hesaplamayı hedefler (Şekil 2.5). Bunun en önemli nedeni, ölümcül olmayan son noktaların tanımında tartışma olabilmesidir. Bu sistemde risk tahminleri Avrupa'nın düşük ve yüksek riskli bölgelerine göre ayrı ayrı hesaplanmıştır. Kolay anlaşılabilen renkli tablolar şeklinde oluşu basit bir format için iyi bir örnektir. Ayrıca, bu sistem yedi Avrupa ülkesinin (İsveç, Almanya, İspanya, Yunanistan, Polonya, Hollanda, İsviçre) özgün verileri göz önüne alınarak bu ülkelere uyarlanmıştır.

On yıllık süreç içinde ölümcül olay geçirme riski % 5'ten fazla olan her birey yüksek riskli olarak kabul edilir. SCORE verileri erkeklerde toplam kardiyovasküler olay riskinin ölümcül kardiyovasküler olay riskinin yaklaşık üç katı kadar olduğunu göstermektedir. Yani %5'lik SCORE riski, en az % 15'lik bir toplam riske (ölümcül+ölümcül olmayan) eşit olmaktadır.

2.3.1.3.Score Risk Grupları (194)

Tüm bu yeni değerlendirmeler göz önüne alınarak, risk değerlendirmesi sonucu olgular dört ana grupta toplanabilir:

2.3.1.3.1.Çok yüksek risk grubu

Aşağıdakilerden herhangi birine sahip bireyler:

- Kanıtlanmış Kardiyovasküler Hastalık (KVH) klinik veya görüntüleme ile desteklenen. Kanıtlanmış klinik KVH; Akut Miyokard Enfarktüsü (AME), Akut Koroner Sendrom (AKS), koroner revaskülarizasyon işlemleri, inme ve TİA, aort anevrizması ve Periferik Arter Hastalığı (PAH) öyküsünü içerir. Görüntüleme ile desteklenen KVH ise koroner anjiyografi veya karotis ultrasonda anlamlı plak görülmesidir. Karotis arterinin intia-media kalınlığı gibi sürekli görüntüleme parametrelerindeki bazı artışlar bu gruba dahil DEĞİLDİR.

- Proteinüri gibi bir hedef organ hasarının veya sigara içme, belirgin hiperkolesterolemi ya da belirgin hipertansiyon gibi major bir risk faktörünün eşlik ettiği DM

-Ağır KBH (GFH<30 ml/dk/1,73 m²)

-Hesaplanmış SCORE $\geq$ % 10

2.3.1.3.2.Yüksek risk grubu

Aşağıdakilerden herhangi birine sahip bireyler:

-Belirgin şekilde yükselmiş tekil risk faktörü, özellikle kolesterol > 310 mg/dl (>8 mmol/l) (örneğin, ailevi hiperkolestorelemide) veya KB > 180/110 mmHg.

-DM'li diğer bireylerin çoğ (tip 1 DM'li ve major risk fakörü olmayan, düşük ve orta riske sahip genç bireyler hariç).

-Orta düzeyde KBH (GFH 30-59 ml/dk/1,73 m²).

-Hesaplanmış SCORE $\geq$ % 5 - < % 10

2.3.1.3.3.Orta risk grubu

10 yıllık SCORE $\geq$ % 1 - < % 5. Birçok orta yaşlı kişi bu kategoriye girmektedir.

2.3.1.3.4.Düşük risk grubu

SCORE sisteminde <%1 risk hesaplananlar.

2.3.2. PRCAE Risk Modeli (Pooled Cohort Risk Assessment Equation)

ACC/AHA tarafından 2013 senesinde çeşitli hasta cohortları kullanılarak oluşturulmuştur. Bu risk modeli Amerika’da geniş beyaz ve afroamerikan toplulukları ile geliştirilmiştir (122). FRS ile aynı parametreleri içermesine rağmen, farklı olarak sadece ileri sonlanım noktalarını (ölümcül ve ölümcül olmayan MI ve inme) içerir. Her ne kadar bu model geliştirildiği popülasyonlar için iyi kalibre edilmiş olduğu düşünülse de, diğer popülasyonlarda o kadar da başarılı olmadığı görülmüştür (195-198)(Tablo 2.11).

Kullanılan KVH risk parametreleri;

- Yaş,
- Cinsiyet,
- Total kolesterol (mg/dL),
- HDL kolesterol (mg/dL)
- Sistolik Kan Basıncı (mmHg),
- Antihipertansif Tedavi (evet veya hayır),
- Diabetes mellitus (evet veya hayır),

Tablo 2.11: Risk Modellerinin Genel Özellikleri

	SCORE	PRCAE
CİNSİYET	VAR	VAR
YAŞ ARALIĞI	40-65	40-79
TOTAL KOLESTEROL	VAR	VAR
LDL	YOK	YOK
HDL	VAR	VAR
SİSTOLİK KAN BASINCI	VAR	VAR
HT TEDAVİSİ	YOK	VAR
SİGARA İÇİCİLİĞİ	VAR	VAR
DİABET	YOK	VAR
SONUÇ	10 YILLIK KV MORTALİTE	10 YILLIK KALP HASTALIĞI VE İNME
RİSK SINIFLANDIRMASI	< %1 Düşük; %1-5 Orta %5-10.i Yüksek > %10 ;Çok Yüksek	***<%5 Düşük; %5-7,4 Orta; >%7,5 Yüksek

Aterosklerotik kalp-damar hastalıkları çoğunlukla birden çok risk faktörünün etkisiyle geliştiği için, özellikle henüz hastalık gelişmemiş asemptomatik bireylerde yakın gelecekteki olay riskinin öngörülmesi korunma açısından büyük önem taşır. Tüm risk hesaplama sistemleri, klasik risk faktörlerinin ortaklaşa yarattığı toplam riski belirlemeye yönelik olarak düzenlenmiştir. Bu sistemlerin her bireyde veya belirli olgu gruplarında mükemmel sonuçlar verdiğini söyleme imkanı yoktur. Bu nedenle, klasik risk faktörlerine ek yeni risk faktörlerinin katılması, ömür boyu riskin hesaplanması, risk yaşının hesaplanması, görece risk tabloları yaratılması gibi yöntemler de kullanılabilir. Önemli olan hangi risk hesaplama sisteminin daha iyi olduğu değil, bu sistemlerin günlük uygulamalarda ne sıklıkla kullanıldığı ve korunma ve tedavi kılavuzlarına ne kadar uyulabildiğidir. Elektronik risk hesaplama sistemleri 'online' biçimde hasta dosya verilerine bağlanarak otomatik olarak risk belirlenebildiği takdirde rutin olarak kullanımı sağlanabilecektir. Bu yönde örnek çalışmalar da başlatılmıştır (199). Bunda fizik egzersizin genç yaş grubuna göre daha fazla koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır (193). İleri yaş grubunda yüksek risk eşiğinin farklı olması gerektiği ve belirlenmesi için bu gruplarda yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

Kardiyovasküler korunma konusunda hazırlanmış olan kılavuzların hepsi korunmaya ilişkin önlem ve tedavilerin yoğunluğunun bireyin toplam riskine göre düzenlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Bu da, toplam risk hesabının en sağlıklı ve güvenilir biçimde yapılmasını gerektirmektedir. Tek başına normal sınıra yakın bulunan birden çok risk faktörü aldatıcı bir rahatlığa yol açarak yaşam biçimi değişimi ve tedaviyi önleyebilir. Bu nedenle, bu faktörlerin oluşturduğu toplam risk düzeyinin vurgulanması çok önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ÇALIŞMA POPULASYONU

Ocak/2009 – Kasım/2018 tarihleri arasında İstanbul S.B.Ü. Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 24 saat tansiyon holter cihazı takılarak esansiyel hipertansiyon tanısı konan yetişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma hastalarının tamamı beyaz, Türk kökenli hastalardan oluşmaktaydı.

Çalışma S.B.Ü. İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 08/01/2019 tarih ve 2019-02 protokol numarası ile onaylandı, hastane yönetiminden gerekli izinler alındı (Bkz. EK 2).

3.1.1 Örneklem Büyüklüğü

Literatürde Mortensen ve ark. 44889 denek üzerinde yaptıkları çalışmada deneklerin uzun dönem kardiyovasküler riskini SCORE sistemi %10 sensitivite, %95 spesifite ile, PRCAR sistemi %72 sensitivite %60 spesifite ile tahmin edebilmiştir. Bu değerler dikkate alınarak yapılan güç analizinde %95 güç, %1 yanlışma payı ile örneklem sayısı toplam 944 olarak belirlenmiştir.

3.1.2 Çalışmaya Alınma Kriterleri

Ocak/2009 – Ocak/2018 tarihleri arasında İstanbul S.B.Ü. Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 24 saat tansiyon holter cihazı takılarak esansiyel hipertansiyon tanısı konan 40-75 yaş aralığındaki hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1.3 Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

- 1- Koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalar
- 2- Serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalar

Planlanan gönüllü sayısına ulaşmak dışında araştırma sonlandırma kriteri bulunmamaktadır.

3.1.4 Sonlanım Noktaları

Birincil sonlanım: Merkezimizde 24 saat tansiyon holter cihazı takılarak esansiyel hipertansiyon tanısı konan hastalarda kardiyovasküler olay gelişip gelişmediği tespit edilecektir. Hastaların hipertansiyon tanısı aldıkları tarihteki verileri baz alınarak SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) ve PCRAE (Pooled Cohort Risk Assessment Equation) sistemleri ile uzun dönem kardiyovasküler olay risk

oranları hesaplanacaktır. ROC analizi kullanılarak gerçekte olay görülen hastaları ön gördüren risk oranları kestirim değerleri bulunacak ve eğri altında kalan alanların büyüklüğüne göre hangi sistemin kardiyovasküler olayları tahmin etmede daha başarılı olduğu tespit edilmeye çalışılacaktır.

İkincil sonlanım: Hastalar kardiyovasküler olay gelişimi açısından iki gruba ayrılacak olup, SCORE ve PCRAE sistemleri ile hesaplanan risk oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark olup olmadığı, olayı öngörmedeki değerleri araştırılacaktır.

3.2 İSTATİSTİK ANALİZ DETAYLARI

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS Version 24.0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri; görsel (histogramlar, olasılık eğrileri) ve analitik metodlar (Kolmogorov-Smirnov's ve Shapiro-Wilk) kullanılarak değerlendirilmiş olup normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama±standart sapma (SS), normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık) olarak, kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak ifade edildi. Bağımsız gruplar arası risk oranları gibi nümerik değişkenlerin istatistiksel analizi Student t testi veya Mann Whitney U testi ile kategorik değişkenlerin analizi Ki Kare veya Fisher exact testi ile yapıldı. Risk skorlama sistemlerinin kullandığı modellerin uzun dönem takip sonucundaki olay varlığını göstermedeki başarısı multivariate lojistik regresyon analizi ile kıyaslanmıştır. Risk skorlama sistemleri ile elde edilen risk oranlarının diğer değişkenler ile olan korelasyonu Spearman korelasyon analizi ile yapıldı. Risk oranlarının uzun dönem takip sonucu olay varlığını ön gördüren kestirim değeri ROC analizi ile yapılmış olup ROC eğrisinin altında kalan alan 0.5 üzerinde ve p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.3 VERİLERİN TOPLANMASI

Veri toplama formunda belirtilen parametreler hastane elektronik tıbbi kayıt sisteminden (HBYS: hastane bilgi yönetim sistemi) ve arşiv dosyalarından taranarak, takip verileri ise hastane kayıtlarından ya da hastalarla, akrabalarıyla veya aile hekimleriyle yapılan telefon görüşmesiyle elde edilecektir. Veriler kilitli bir dolapta saklanacak ve çalışmada belirtilen araştırmacılar dışında herhangi bir kimsenin erişimine kapalı olacaktır. Verilerin analizinde hastalara ait herhangi bir kimlik belirleyici kullanılmayacaktır.

3.4 TANIMLAMALAR

Çalışma hastalarının medikal öykülerinde: diyabetes mellitus, esansiyel primer hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı (KAH), sigara içme alışkanlıkları ve laboratuvar ölçümleri ile ilgili bilgiler kaydedildi.

Diabetes mellitus, en az iki açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL veya tokluk plazma glukozu ≥ 200 mg / dL veya antidiyabetik ilaçlar alarak tanımlandı. Diyabet varlığı PCE risk modelinde sorgulanır. SCORE risk skorum sistemi diyabetik hastaları diğer risk faktörlerine bakmadan “yüksek risk” kategorisinde değerlendirmektedir.

Dislipidemi, açlık serum total kolesterol düzeyleri > 200 mg/dL, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri > 160 mg/dL, serum trigliserit (TG) seviyeleri > 150 mg/dL veya lipid düşürücü ilaçların kullanımı olarak tanımlandı.

Kan basıncı ölçümü ve Hipertansiyon varlığı: hastaların takipleri sırasında oturur vaziyette iken eğitimli sağlık personeli kalibre edilmiş cihaz ile elde edilen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kaydedildi. Ölçümler, sağ koldan yapıldı. Kan basıncı $>140/90$ mmHg olan hastalardan ikinci ve gerekirse üçüncü ölçümler yapılarak elde edilen değerlerin ortalaması alındı, ayrıca hastalara 24 saatlik tansiyon holter ölçümleri uygulandı. Daha önce tanı konmuş hipertansif olgular, antihipertansif tedavi alanlar ve vizitlerde yapılan ölçümlerde şüpheli değerler saptanması ile 24 saat tansiyon holter takibi uygulanan ve tansiyon arteriyel $\geq 140/90$ mmHg satanan hastalar “hipertansif” olarak değerlendirildi.

Koroner arter hastalığı ise uzun dönem takiplerinde anjina pectoris tariflemesi üzerine iskemi kanıtı ile veya akut koroner sendrom ile veya ani kardiyak ölüm nedeni ile diagnostik koroner anjiyografi uygulanan hastalarda koroner arterlerde %50 ve üzerinde plak yapısının saptanması ve/veya perkütan koroner girişim uygulanması olarak tanımlandı.

Sigara içme durumu: halen içici olanlarla 2 yıldan daha kısa süredir bırakmış olanlar “sigara içicisi” olarak kabul edildi. İki yıldan daha uzun zamandır bırakmış olanlar “ex-smoker” olarak değerlendirildi. Hiç sigara içmeyenler “non-smoker” olarak tanımlandı.

Serebrovasküler hastalıklar: uzun dönem takiplerinde intrakranial kanama, Geçici İskemik Atak (GİA) ve inme saptanan hastalar olarak tanımlandı.

Laboratuvar: 12 saatlik açlık periyodunu takiben alınan kanda ve standart yöntemle bakılan rutin biyokimya tetkiklerinde, üre-kreatinin, kan şekeri, lipid profili,

tam kan değerleri; var ise son 3 ay içinde alınmış HgA1c değerleri kaydedildi. İlaveten mevcut sonuçlarla total kolesterol/HDL ve eGFR (CrCl Cockcroft-Gault formülü ile) değerleri değerlendirildi.

Majör advers kardiyovasküler veya serebrovasküler olay (MACCE): hastaların takipleri sürecinde koroner arter hastalığı, inme, geçici iskemik atak ve kardiyovasküler ölüm olarak tanımlandı. MACCE meydana gelip gelmemesine göre çalışma popülasyonu iki gruba ayrıldı. Olay meydana gelmeyen hastalar MACCE (-), meydana gelenler ise MACCE (+) olarak tanımlandı.

3.5 KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK MODELLERİ

SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) ve PCRAE (Pooled Cohort Risk Assesment Equation) tablo 3.1’ de özetlenmiştir. Hastaların risk skorları online hesaplama linkleri aracılığı ile elde edildi.

ABD-PCE ve Avrupa-SCORE skarlama sistemlerinin risk öngörülleri uygulandıkları yaş aralıklarına göre değişir. Avrupa-SCORE, 40 ila 65 yaş aralığında kullanım için önerilmektedir ve ESC yönergeleri yalnızca bu yaş aralığında SCORE tabanlı rehberlik sağlamaktadır. Bununla birlikte, HeartScore'un elektronik versiyonu, 100 yaşına kadar olan yaş girişine izin veriyor, ancak yaşa bağlı ölümcül aterosklerotik kardiyovasküler olay riski 65 yaşın ötesinde artmıyor. US-PCE için yaş aralığı 40–79 yıldır, ancak ACC/AHA yönergeleri, yalnızca 40 ila 75 yaş aralığındaki US-PCE'ye dayanan Sınıf I ve IIa rehberliğini sağlar. Bu nedenle, ana analizde 40-75 yaş arası bireylerde ACC/AHA ve ESC/EAS kılavuzlarının klinik performansını karşılaştırdık.

Lipid düşürücü tedavi alan hastalarda, tedavi öncesi toplam kolesterol ve LDL değerleri, tedavi sonrası değerlere göre ve daha önce tarif edildiği gibi, bu spesifik ilaç ve dozaj için beklenen azalma temelinde tahmin edildi (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>)(213)(örneğin, 20 mg simvastatinin LDL-kolesterolü % 38 oranında azaltması bekleniyorsa, tedavi sonrası değeri 0,62'ye bölerek bazal LDL elde edilir).

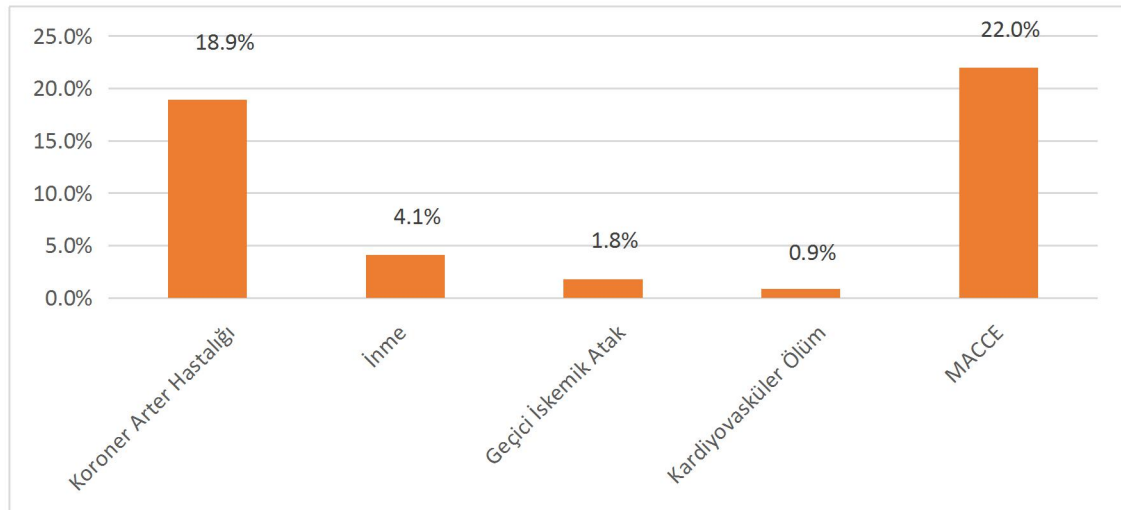
Tablo 3.1: Kardiyovasküler hastalık risk skorları

	SCORE	PRCAE
CİNSİYET	VAR	VAR
YAŞ ARALIĞI	40-65	40-79
TOTAL KOLESTEROL	VAR	VAR
LDL	YOK	YOK
HDL	VAR	VAR
SİSTOLİK KAN BASINCI	VAR	VAR
HT TEDAVİSİ	YOK	VAR
SİGARA İÇİCİLİĞİ	VAR	VAR
DİABET	YOK	VAR
SONUÇ	10 YILLIK KV MORTALİTE	10 YILLIK KALP HASTALIĞI VE İNME
RİSK SINIFLANDIRMASI	< %1 Düşük; %1-5 Orta %5-10.i Yüksek > %10 ;Çok Yüksek	***<%5 Düşük; %5-7,4 Orta; >%7,5 Yüksek

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz, öncesinde kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık öyküsü olmayan esansiyel hipertansiyona sahip 788 hastanın yaş ortalaması 53.65 ± 9.08 idi. Bu hastalardan 426'sı (%54.1) kadın, 362'si (%45.0) ise erkek hastalardan oluşmaktaydı. Hastalar 5.9 ± 1.3 yıllık takip süresince majör advers kardiyovasküler veya serebrovasküler olay (MACCE) meydana gelip gelmemesine göre iki gruba ayrıldı. Olay meydana gelmeyen hastalar MACCE (-), meydana gelenler ise MACCE (+) olarak tanımlandı. Takip süresince hastaların 149'unda (%18.9) KAH, 32'sinde (%4.1) inme, 14'ünde (%1.8) GİA, 7'sinde (%0.9) de KV ölüm görüldü. Bu sonlanım noktalarını içeren MACCE ise 173 (%22.0) hastada tespit edilmiştir (Şekil 4.1).

Tablo 4.1'de gruplar demografik özelliklerine ve ilaç kullanım öykülerine göre karşılaştırılmıştır. VKİ, sigara ve alkol kullanımı açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamışken, yaş (<0.001), erkek cinsiyet ($p=0.047$), DM (<0.001) ve HL ($p=0.007$) MACCE (+) grubunda anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Herhangi bir etken maddeye sahip tansiyon ilacı kullanımı bakımından iki grup arasında fark yokken, MACCE (+) grubunda kalsiyum kanal blokeri ($p=0.004$) ve beta bloker (<0.001) kullanımı anlamlı ölçüde daha fazlaydı. Bunun yanı sıra MACCE (+) grubu daha yüksek ASA (<0.001) ve statin (<0.001) kullanımına sahipti.



Şekil 4.1: Esansiyel hipertansiyon hastalarında uzun dönem takip süresince meydana gelen majör advers kardiyovasküler veya serebrovasküler olaylar

Tablo 4.1: MACCE varlığına göre esansiyel hipertansiyon hastalarının demografik özellikleri ve ilaç kullanım öyküleri

N=788	MACCE (-) (n=615)	MACCE (+) (n=173)	P değeri
Yaş (yıl)	52.51±8.78	57.69±9.00	<0.001
Cinsiyet (erkek), n (%)	271 (44.1)	91 (52.6)	0.047
Vücut kitle indeksi, (kg/m ²)	30.55±4.99	30.55±4.60	0.998
Sigara, n (%)	80 (21.1)	32 (28.3)	0.109
Alkol, n (%)	19 (5.0)	9 (8.0)	0.237
Diabetes mellitus, n (%)	94 (16.0)	59 (34.3)	<0.001
Hiperlipidemi, n (%)	287 (48.7)	99 (60.7)	0.007
Tansiyon ilacı, n (%)	290 (75.7)	94 (81.0)	0.234
ACEi veya ARB, n (%)	259 (67.6)	79 (68.1)	0.923
Kalsiyum kanal blokeri, n (%)	146 (38.2)	62 (53.4)	0.004
Beta bloker, n (%)	111 (29.1)	56 (48.3)	<0.001
Diüretik, n (%)	186 (48.7)	67 (57.8)	0.087
Asetilsalisilik asit, n (%)	54 (14.1)	42 (36.2)	<0.001
Statin, n (%)	30 (7.9)	29 (25.0)	<0.001
MACCE: Major advers kardiyovasküler ve serebrovasküler olay, ACEi: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri,			

MACCE varlığına göre esansiyel hipertansiyon hastaları laboratuvar değerleri açısından kıyaslandığında; lökosit (p=0.017), kreatin (<0.001), glikoz (<0.001), trigliserit (<0.001) ve ürik asit (p=0.002) düzeyleri MACCE (+) grubunda anlamlı seviyede daha yüksek tespit edildi. HDL (p=0.002) ise daha düşüktü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Esansiyel hipertansiyon hastalarının MACCE varlığına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

N=788	MACCE (-) (n=615)	MACCE (+) (n=173)	P değeri
Hemoglobin, g/dL	13.80±1.63	13.89±1.70	0.538
Lökosit, 10 ³ /uL	7.59±1.87	8.00±2.06	0.017
Platelet, 10 ³ /uL	267.6±73.0	263.2±66.5	0.483
Kreatin, mg/dL	0.80±0.20	0.86±0.23	<0.001
Glukoz, mg/dL	98 (91-109)	107 (95-138)	<0.001
LDL-C, mg/dL	129.9±36.6	131.6±35.8	0.609
HDL-C, mg/dL	47.8±13.6	44.1±10.6	0.002
Total kolesterol, mg/dL	203.7±41.8	208.1±41.0	0.251
Trigliserit, mg/dL	133 (98-189)	159 (119-245)	<0.001
C-reaktif protein, mg/L	2.8 (1.4-6.0)	3.7 (1.9-6.1)	0.141
Ürik asit, mg/dL	5.34±1.40	5.78±1.39	0.002
MACCE: Major advers kardiyovasküler ve serebrovasküler olay, LDL-C: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL-C: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol			

MACCE varlığına göre esansiyel hipertansiyon hastaları LVEF, LVEDÇ, LVESÇ, IVS ve PWD gibi ekokardiyografik veriler açısından kıyaslandıklarında LVEF (<0.001) MACCE (+) grubunda anlamlı düzeyde daha düşük iken, LVESÇ (p=0.016), IVS (<0.001), PWD (<0.001) daha yüksek bulunmuştur. Kalp hızlarının ise her iki grup için benzer olduğu saptanmıştır. (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Grupların bazı ekokardiyografik ve elektrokardiyografik değişkenler açısından kıyaslanması

N=788	MACCE (-) (n=615)	MACCE (+) (n=173)	P değeri
LVEF, %	63.68±4.12	61.99±4.09	<0.001
LVEDÇ, cm	47.19±4.24	47.63±4.77	0.275
LVESÇ, cm	28.13±4.04	30.03±4.06	0.016
IVS, cm	11.09±1.82	11.99±2.41	<0.001
PWD, cm	10.30±1.47	10.82±1.79	<0.001
Kalp hızı, atım/dk	75.45±13.40	75.30±14.23	0.919
MACCE: Major advers kardiyovasküler ve serebrovasküler olay, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVEDÇ: Sol ventrikül end diyastolik çap, LVESÇ: Sol ventrikül end sistolik çap, IVS: İnterventriküler septum, PWD: Diyastolik posterior duvar kalınlığı			

24 saatlik ambulator kan basıncı ölçüm değerleri ve bu değerlere bakılarak kategorize edilen hipertansiyon çeşitlerine göre her iki grup kıyaslandığında, 24 saat SKB, 24 saat DKB, gündüz SKB, gece SKB ve gece DKB değerleri MACCE (+) grubu lehine anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Gündüz DKB değerleri için ise fark anlamlılık sınırına ulaşamamıştır. Diğer taraftan non-dipper HT oranları her iki grup açısından benzerken, zıt dipper HT ($p=0.003$), dirençli HT ($p<0.001$) ve izole sistolik HT ($p=0.019$) oranları MACCE (+) grubunda daha yüksek tespit edilmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçüm değerleri ve HT kategorilerine göre grupların karşılaştırılması

N=788	MACCE (-) (n=615)	MACCE (+) (n=173)	P değeri
24 saat SKB, mmHg	142.7±17.4	149.9±16.6	<0.001
24 saat DKB, mmHg	88.8±11.9	90.9±12.1	0.045
Gündüz SKB, mmHg	144.8±17.5	151.5±16.9	<0.001
Gündüz DKB, mmHg	91.1±12.2	92.8±12.5	0.112
Gece SKB, mmHg	135.7±19.4	143.9±18.5	<0.001
Gece DKB, mmHg	81.7±12.6	84.2±12.7	0.024
Non-dipper HT, n (%)	394 (67.7)	117 (71.8)	0.321
Zıt dipper HT, n (%)	94 (16.2)	43 (26.4)	0.003
Dirençli HT, n (%)	87 (14.2)	48 (28.1)	<0.001
İzole sistolik HT, n (%)	34 (5.6)	18 (10.8)	0.019
MACCE: Major advers kardiyovasküler ve serebrovasküler olay, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, HT: Hipertansiyon			

Tablo 4.5'te MACCE varlığına göre esansiyel hipertansiyon hastaları ESC (Avrupa kardiyoloji derneği) ve ACC/AHA (Amerikan kardiyoloji koleji / Amerikan kalp derneği) tarafından oluşturulan iki farklı risk skorlama sisteminden aldıkları risk oranlarına göre kıyaslanmıştır. Her iki risk oranı da MACCE (+) grubunda, MACCE (-) grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 4.5: ESC ve ACC/AHA risk skorum sistemlerinden elde edilen risk oranlarına göre grupların karşılaştırılması

N=788	MACCE (-) (n=615)	MACCE (+) (n=173)	P değeri
ESC, %	2.0 (1.0-4.0)	4.0 (2.0-7.0)	<0.001
ACC/AHA, %	5.8 (2.7-11.2)	13.3 (7.3-24.3)	<0.001
MACCE: Major advers kardiyovasküler ve serebrovasküler olay, ESC: Avrupa kardiyoloji derneği, ACC/AHA: Amerikan kardiyoloji koleji / Amerikan kalp derneği			

ESC ve ACC/AHA risk skorum sistemlerinin risk oranlarını hesaplamak için kullandıkları parametrelerden iki ayrı model oluşturularak, bu modellerin uzun dönem MACCE varlığını öngörmeye ki başarısı multivariate lojistik regresyon analizleri yapılarak karşılaştırıldı (Tablo 4.6-4.7). Analizler sonucunda her iki modelde MACCE varlığını öngörmeye anlamlı olsa da ($p<0.001$ ve $p<0.001$) -2 Log likelihood değeri ACC/AHA modelinde daha düşük, Cox & Snell R^2 ve Nagelkerke R^2 değerleri ise daha yüksek tespit edilmiştir. Bu veriler de ACC/AHA modelinin MACCE varlığını öngörmeye ESC modelinden daha üstün olduğunu göstermiştir.

Tablo 4.6: Esansiyel hipertansiyon hastalarında uzun dönem MACCE varlığını öngörmeye ESC ve ACC/AHA modelleri ile yapılan multivariate regresyon analiz

	ESC		ACC/AHA	
	OR (CI %95)	P	OR (CI %95)	P
Yaş	1.094 (1.062-1.127)	<0.001	1.089 (1.051-1.128)	<0.001
Cinsiyet (Erkek)	1.703 (1.020-2.845)	0.042	1.558 (0.884-2.747)	0.125
Sigara	2.385 (1.314-4.327)	0.004	2.053 (1.098-3.836)	0.024
24 saat SKB	1.017 (1.003-1.031)	0.018	1.015 (0.989-1.043)	0.260
Total kolesterol	1.004 (0.998-1.010)	0.171	1.008 (1.001-1.014)	0.018
24 saat DKB			0.995 (0.956-1.036)	0.817
HDL-C			0.968 (0.943-0.994)	0.015
Diabetes mellitus			1.616 (0.892-2.928)	0.113
Tansiyon ilacı			1.171 (0.540-2.540)	0.689
ESC: Avrupa kardiyoloji derneği, ACC/AHA: Amerikan kardiyoloji koleji / Amerikan kalp derneği, OR: odds ratio, CI: confidence interval, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, HDL-C: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol				

Tablo 4.7: ESC ve ACC/AHA modelleri kullanılarak yapılan multivariate regresyon analiz ile elde edilen değerler

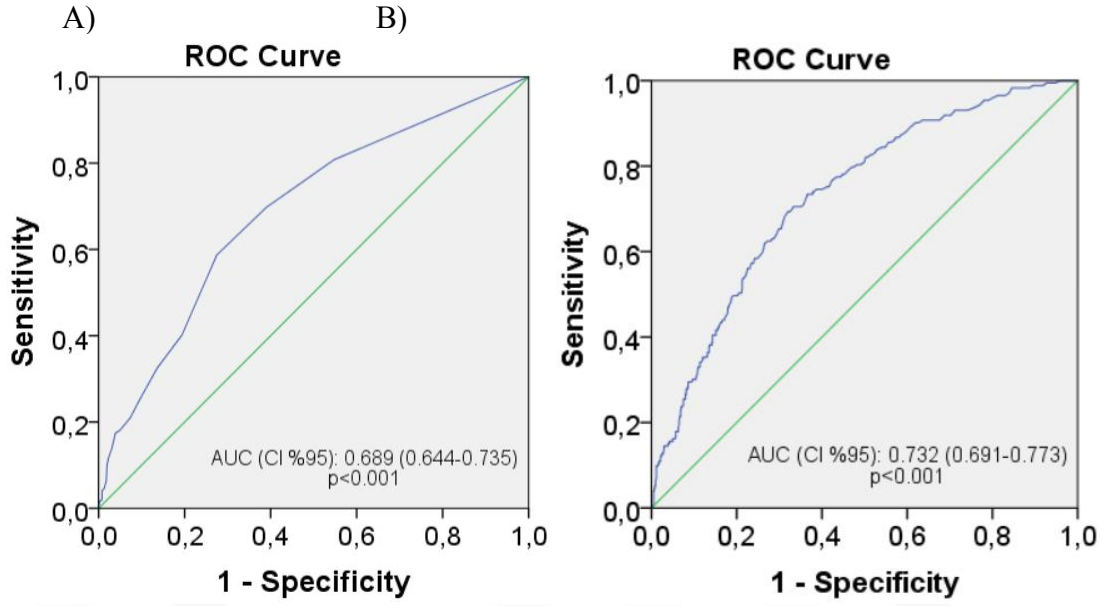
	-2 Log likelihood	Cox & Snell R ²	Nagelkerke R ²	Model P değeri
ESC	393.310	0.115	0.177	<0.001
ACC/AHA	367.156	0.136	0.205	<0.001
ESC: Avrupa kardiyoloji derneği, ACC/AHA: Amerikan kardiyoloji koleji / Amerikan kalp derneği				

KAH, inme, GİA ve MACCE varlığının tespiti için ESC ve ACC/AHA risk skorlama sistemleri ile elde edilen risk oranları kullanılarak Reciever Operator Characteristics (ROC) eğrileri elde edildi. Eğri altında kalan alanların (AUC) büyüklüğüne göre ESC ve ACC/AHA risk skorlama sistemleri birbirleriyle karşılaştırıldı. Tüm sonlanım noktaları için ACC/AHA risk skorlama sisteminin daha başarılı olduğu görüldü. Eğri altında kalan alanlar; KAH için 0.724'e karşın 0.688, inme için 0.714'e karşın 0.662, GİA için 0.757'ye karşın 0.690 ve MACCE için 0.732'ye karşın 0.689 olarak bulundu (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Sonlanım noktalarının tespiti için ESC ve ACC/AHA risk oranları ile elde edilen eğri altında kalan alanlar

	ESC		ACC/AHA	
	AUC (CI %95)	P	AUC (CI %95)	P
Koroner arter hastalığı	0.688 (0.640-0.736)	<0.001	0.724 (0.680-0.769)	<0.001
İnme	0.662 (0.571-0.752)	0.002	0.714 (0.627-0.800)	<0.001
Geçici iskemik atak	0.690 (0.526-0.853)	0.015	0.757 (0.640-0.875)	0.001
MACCE	0.689 (0.644-0.735)	<0.001	0.732 (0.691-0.773)	<0.001
ESC: Avrupa kardiyoloji derneği, ACC/AHA: Amerikan kardiyoloji koleji / Amerikan kalp derneği, OR: odds ratio, CI: confidence interval, MACCE: Major advers kardiyovasküler ve serebrovasküler olay				

Şekil 4.2'de MACCE varlığının tespiti için ESC ve ACC/AHA risk skorlama sistemleri ile elde edilen risk oranları kullanılarak oluşturulan ROC eğrileri görülmektedir.



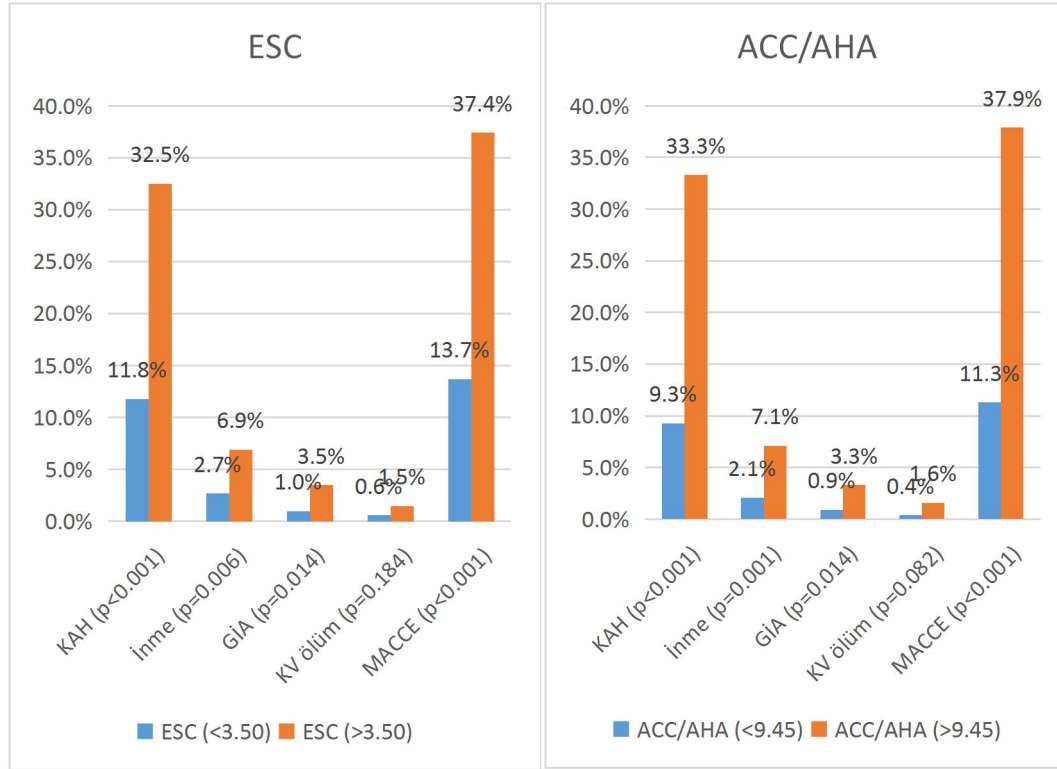
Şekil 4.2: MACCE varlığının tespiti için ESC (A) ve ACC/AHA (B) risk skorlama sistemleri ile elde edilen risk oranları ROC eğrileri

ROC analizi ile hem ESC hem de ACC/AHA risk skorlama sistemi için MACCE varlığını ön gördürecek en iyi kestirim değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplama sensitive+spesifite değeri en yüksek olacak şekilde yapılmıştır. Buna göre en iyi kestirim değeri ESC risk skorlama sistemi için %3.50, ACC/AHA risk skorlama sistemi için %9.45 olarak bulunmuştur. Bu kestirim değerlerine göre risk skorlama sistemlerinin MACCE varlığı için sensitivite, spesifite, pozitif kestirim değeri (PKD), negatif kestirim değeri (NKD) ve doğruluk oranları Tablo 4.9’da görülmektedir.

Tablo 4.9: En iyi kestirim değerlerine göre risk skorlama sistemlerinin tanısal güçleri

	Sensitivite	Spesifite	PKD	NKD	Doğruluk
ESC (>3.50)	%58.7	%72.5	%62.6	%86.3	%69.5
ACC/AHA (>9.45)	%69.4	%68.0	%62.1	%88.7	%68.3
PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri, ESC: Avrupa kardioloji derneği, ACC/AHA: Amerikan kardioloji koleji / Amerikan kalp derneği					

ESC ve ACC/AHA risk skorlama sistemlerinin en iyi kestirim değerlerine göre esansiyel hipertansiyon hastaları ayrı ayrı gruplara ayrıldıklarında, kestirim değerlerinin altında ve üstünde kalan hastalar arasındaki sonlanım noktaları açısından kıyaslama Şekil 4.3’te görülmektedir.



Şekil 4.3: Risk skrolama sistemlerinin en iyi kestirim değerlerine göre hastaların sonlanım noktaları açısından kıyaslanması

ESC ve ACC/AHA risk skrolama sistemleri ile elde edilen risk oranlarının diğer değişkenler ile olan korelasyonu Tablo 4.10’da görülmektedir. Risk oranları diğer değişkenler ile farklı derecelerde korelasyona sahipken kendi aralarında çok yüksek korelasyon mevcut idi ($r=0.810$, $p<0.001$).

Tablo 4.10: Risk skorlarının diğer değişkenlerle olan korelasyonu

	ESC		ACC/AHA	
	r	p	r	p
Yaş	0.708	<0.001	0.669	<0.001
Vücut kitle indeksi	-0.064	0.156	-0.009	0.835
LVEF	-0.186	<0.001	-0.215	<0.001
LVEDÇ	0.098	0.010	0.055	0.151
LVESÇ	0.103	0.007	0.082	0.032
IVS	0.282	<0.001	0.329	<0.001
PWD	0.298	<0.001	0.330	<0.001
Kalp hızı	-0.095	0.045	-0.020	0.665

24 saat SKB	0.332	<0.001	0.368	<0.001
24 saat DKB	0.156	<0.001	0.159	<0.001
Gündüz SKB	0.318	<0.001	0.353	<0.001
Gündüz DKB	0.133	<0.001	0.141	<0.001
Gece SKB	0.343	<0.001	0.381	<0.001
Gece DKB	0.208	<0.001	0.204	<0.001
Hemoglobin	0.268	<0.001	0.212	<0.001
Lökosit	0.022	0.543	0.116	0.002
Platelet	-0.147	<0.001	-0.084	0.022
Kreatin	0.329	<0.001	0.281	<0.001
Glukoz	0.180	<0.001	0.307	<0.001
LDL-C	0.092	0.014	0.124	0.001
HDL-C	-0.077	0.037	-0.271	<0.001
Total kolesterol	0.078	0.042	0.110	0.004
Trigliserit	0.132	<0.001	0.276	<0.001
C-reaktif protein	0.054	0.279	0.141	0.005
Ürik asit	0.270	<0.001	0.292	<0.001
ESC			0.810	<0.001
ACC/AHA	0.810	<0.001		

ESC: Avrupa kardiyoloji derneği, ACC/AHA: Amerikan kardiyoloji koleji / Amerikan kalp derneği, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVEDÇ: Sol ventrikül end diyastolik çap, LVESÇ: Sol ventrikül end sistolik çap, IVS: İnterventriküler septum, PWD: Diyastolik posterior duvar kalınlığı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, LDL-C: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL-C: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

5. TARTIŞMA

Aterosklerotik kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar günümüzde morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Bu durum özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha belirgin biçimde ortaya çıkmaktadır(199). Erişkin yaşa gelmiş olan kişilerde kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin tahmin edilmesi, gerek koruyucu yaklaşımlar gerekse tedavi açısından çok önemlidir. Çünkü, aterosklerotik kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar çoğunlukla birden çok risk faktörünün ortak bileşeni olarak ortaya çıkar. Bu sebeple henüz hastalık gelişmemiş asemptomatik bireylerde yakın gelecekteki olay riskinin öngörülmesi korunma açısından büyük önem taşır. Tüm risk hesaplama sistemleri, klasik risk faktörlerinin ortaklaşa yarattığı toplam riski belirlemeye yönelik olarak düzenlenmiştir (200). Risk hesaplama sistemlerinin geliştirilmesi ile artmış aterosklerotik kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskine sahip bireylerin tespiti; mevcut risk faktörlerinin bireye etkileri ve bütüncül olarak değerlendirilebilmesi; hasta takiplerinin bireyselleştirilebilmesi ile yaşam biçimi değişimi veya ilaç tedavisi alternatiflerinin değerlendirilmesi gibi sorunlara çözüm bulunması amaçlanmıştır (201).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji/ Amerikan Kalp Derneği (ACC / AHA) yayınladıkları kılavuzları ile fatal veya nonfatal aterosklerotik kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların risk düzeyi tahmini için sırasıyla Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE) ve Pooled-Cohort Equation (PCE) risk skorum sistemlerinin kullanılmasını önermektedir (202- 204). ESC (SCORE) ve ACC / AHA (PCE) rehberleri, kanıtlanmış risk faktörlerinin varlığını ve ciddiyetini açıklayan popülasyon bazlı risk hesaplayıcılarına dayanmaktadır. Söz konusu risk hesaplama sistemleri klinik pratikte klinisyenlerce sıklıkla kullanılmaktadır.

Risk hesaplama sistemlerinin etkinlik ve faydaları kanıtlanmış olsa da, her bireyde veya belirli hasta gruplarında aynı etkinlikle mükemmel sonuçlar vermesi mümkün olmayabilir. Bu durum risk hesaplama sistemlerinin; farklı coğrafyalardaki olguları incelemiş olması, farklı parametreleri farklı ağırlıklarda kullanılmış olması ve sonlanım noktalarının farklı olması gibi ayırım noktalarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle Avrupa ve Amerika'daki olgu gruplarından, ilgili coğrafyaların risk faktörleri ön planda değerlendirilerek geliştirilen SCORE ve PCE risk skorlarının Türk toplumundaki ve özellikle primer esansiyel hipertansiyon grubundaki

aterosklerotik kardiyovasküler ve serebrovasküler riski ortaya koymaktaki etkinliği ve bir birlerine olan üstünlükleri çalışmamız kapsamında değerlendirilmiştir (205).

Çalışmamız sonuçları şöyle özetlenebilir: major advers kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar (MACCE) ile SCORE ve PCE risk skorları arasında çift yönlü bir ilişki saptandı. MACCE (+) hastalarda olay gelişmeyen hastalara kıyasla bu skorlar anlamlı ölçüde yüksekken, SCORE ve PCE risk skorum sisteminin MACCE valığını öngörüsü her ikisi için de anlamlı olup PCE lehine daha üstündür. PCE risk skorum sisteminin öngördürücü değeri çalışma sonlanım noktamızı teşkil eden tüm parametrelerde (KAH, inme, GİA ve MACCE) SCORE risk sisteminden daha üstün bulundu. MACCE gelişiminin öngörüsü için SCORE ve PCE risk skorum sistemleri için tanımlanan kestirim değelerinin KV ölüm öngörüsünde anlamlı bir fark yaratamamışken; KAH, inme, GİA ve MACCE öngörüsünde anlamlı ölçüde öngördürücü değere sahip oldukları gözlemlendi.

Major advers kardiyovasküler ve serebrovasküler olay (MACCE) gözlenen hastaların daha yaşlı, erkek cinsiyetin daha hakim olduğu, diyabet ve hiperlipidemi oranlarını ise daha yüksek olduğu saptandı. Yaş ve erkek cinsiyetin aterosklerotik kardiyovasküler olaylarda yarattığı risk bir çok klinik çalışmada gösterilmiştir ve verilerimiz ile uyumludur (206). SCORE ve PCE risk skorum sistemlerinin risk öngörülerini uygulandıkları yaş aralıklarına göre değişir. SCORE, 40 ila 65 yaş aralığında kullanım için önerilmektedir ve ESC yönergeleri yalnızca bu yaş aralığında SCORE tabanlı rehberlik sağlamaktadır. Bununla birlikte, HeartScore'un elektronik versiyonu, 100 yaşına kadar olan yaş girişine izin veriyor, ancak yaşa bağlı ölümcül aterosklerotik kardiyovasküler olay riski 65 yaşın ötesinde artmıyor. PCE için yaş aralığı 40–79 yıldır, ancak ACC/AHA yönergeleri, yalnızca 40 ila 75 yaş aralığındaki PCE'ye dayanan Sınıf I ve IIa rehberliğini sağlar. Bu nedenle, ana analizde 40-75 yaş arası bireylerde SCORE ve PCE risk skorum sistemlerinin klinik performansını karşılaştırdık. Diyabet önemli bir kardiyovasküler hastalık risk faktörüdür. Diyabeti olmayan hastalara göre varlığı tek başına 2-4 kat artmış kardiyovasküler hastalık gelişimi ve ölüm insidansına sahip olduğu gibi aynı oranda artmış kalp yetmezliği insidansına neden olmaktadır (207,208). Burada diyabet varlığının sadece PCE risk modelinde sorgulandığı göz önüne alınmalıdır. SCORE skorum sistemi diyabetik hastaları diğer risk faktörlerine bakmadan “yüksek risk” kategorisinde değerlendirmektedir. Bu nedenle Mortensen MB, Tralhão A ve ark yaptıkları çalışmalarında diyabetik hastaları dışlamışlardır ancak biz çalışmamızda

kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörü olan diyabeti dışlama kriteri olarak kullanmadık (209,211). Bir çok klinik çalışma aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öngörüsünde PCE risk skorlama sistemini üstün bulmuştur ancak diyabet gibi önemli bir risk faktörünün dışlanarak bu üstünlüğün kanıtı bizce çok mümkün değildir. Bu nedenle diyabetik hastalar SCORE risk sisteminde direkt yüksek risk grubuna alınarak analizler yapılmıştır. Sonlanım noktamız olan major advers kardiyovasküler ve serebrovasküler olay (MACCE) gelişimini öngörü açısından uyguladığımız modelin gerçek yaşam verileri ile daha uyumlu olacağı kanaatindeyiz. Söz konusu tasarıma rağmen PCE risk skorlama sistemi SCORE risk skorlama sisteminden daha üstün bulunmuştur. Qureshi WT, Mortensen MB ve ark çalışma dizaynlarında statin kullanımını dışlama kriteri olarak değerlendirmişlerdir ancak literatürde kardiyovasküler hastalıkların gelişinde önemli bir risk faktörü olan hiperlipideminin değerlendirilmesini aksatabileceğini düşündüğümüz bu tasarımı benimsemedik (210,211). Yazaların aksine Tralhão A ve ark nın uyguladığı gibi tedavi alan hastalarda düzeltilmiş kolesterol düzeylerinin kullanımının daha uygun ve gerçek yaşam verileri ile daha uyumlu olacağını düşündük (209).

Major advers kardiyovasküler ve serebrovasküler olay (MACCE) gözlenen hastaların 24 saat SKB, 24 saat DKB, gündüz SKB, gece SKB ve gece DKB değerleri MACCE (+) grubu lehine anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Diğer taraftan non-dipper HT oranları her iki grup açısından benzerken, zıt dipper HT, dirençli HT ve izole sistolik HT oranları MACCE (+) grubunda daha yüksek tespit edilmiştir. Söz konusu hipertansiyon parameteleri ve hipertansif paternlerin kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite ile ilişkisi geniş hasta popülasyonları ile yapılan prospektif çalışmalarda gösterilmiştir ve sonuçlarımız ile uyumludur (212).

PCE ve SCORE risk sistemleri çok uluslu [Qureshi WT] ve tek uluslu [Mortensen MB] geniş genel popülasyonu içeren kohortlarda aterosklerotik kardiyovasküler ve serebrovasküler olay gelişimini öngördürücü değerleri açısından karşılaştırılmıştır (210,211). Söz konusu çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleri olmasına rağmen hiperlipidemi; statin kullanımını dışlamak adına ve diyabet; SCORE risk sisteminde değerlendirme ölçütü olmadığı gerekçeleri ile çalışmalardan dışlanmıştır. Diyabet ve hiperlipideminin parsiyel olarak değerlendirme dışı tutulmasına rağmen aterosklerotik kardiyovasküler ve serebrovasküler olay gelişimi öngörüsü açısından PCE risk sistemi SCORE risk sisteminden daha üstün bulunmuştur. Ancak spesifik hasta gruplarında bu risk skorlama sistemlerinin uzun

dönem takiplerdeki öngördürücü değeri hala araştırmaya açık bir konudur. Spesifik hasta gruplarında risk skollama sistemlerini değelendiren Tralhão A ve ark. Nın 40-75 yaş arası KAH öyküsü olmayan, DM olmayan, iskemik kalp hastalığı şüphesi nedeniyle BT anjio ile KAH araştırılan tek uluslu 327 hastada yaptıkları çalışmalarında; PCE ve SCORE risk sistemlerini karşılaştırmışlardır (209). Obstüktif koroner arter hastalığı ve koroner calsiyum skorlarını sonlanım noktası olarak belirleyen yazalar PCE risk sisteminin öngördürücü gücünün SCORE risk sisteminden daha üstün olduğunu bulmuşlardır. Spesifik bir hasta grubunda uygulanmış bu çalışma dizaynı toplum temelli tasarlanmış risk skollama sistemlerinin öngördürücü gücünü test etmek adına başarılı sonuçlar elde etmiştir. Ancak prospektif bir dizayn ile spesfik hasta gruplarındaki uzun dönem kardiyovasküler olay görölme durumu ve risk skollama sistemlerinin bu gruplardaki olay görölmesini öngördürücü gücü açıklanamamıştır. Çalışmamız bu açıdan aterosklerotik kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar için riskli bir grup olan hipertansif hastalarda, PCE ve SCORE risk sistemlerinin uzun dönem MACCE gelişimini öngördürücü tanısal güçlerini karşılaştırarak toplum temelli risk skollama sistemlerinin spesifik gruplardaki öngördürücü değeri karşılaştırmıştır. Genel populasyon temelli geniş kohortlarda olduğu gibi hipertansif hastalarda da PCE risk skollama sistemi major advers aterosklerotik kardiyovasküler ve seebrovasküler olayların öngörüsünde SCORE risk sisteminden daha üstün bulunmuştur.

6. SONUÇLAR

Hipertansif hasta gruplarında kardiyovasküler olaylar ile ilişkilendirilmiş tansiyon parametreleri ve hipertansif paternler MACCE(+) hastalarda anlamlı ölçüde yüksek saptandı. Major advers kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar (MACCE) ile SCORE ve PCE risk skorları arasında çift yönlü bir ilişki olduğu gözlemlendi. MACCE (+) hastalarda olay gelişmeyen hastalara kıyasla bu skorlar anlamlı ölçüde yüksekken, SCORE ve PCE risk skorlama sistemlerinin MACCE valığını öngörüsü her ikisi için de anlamlı olup PCE lehine daha üstündür. PCE risk skorlama sisteminin öngördürücü değeri çalışma sonlanım noktamızı teşkil eden tüm parametrelerde (KAH, inme, GİA ve MACCE) SCORE risk sisteminden daha üstün bulundu. MACCE gelişiminin öngörüsü için SCORE ve PCE risk skorlama sistemleri için tanımlanan kestirim değerlerinin KV ölüm öngörüsünde anlamlı bir fark yaratamamışken; KAH, inme, GİA ve MACCE öngörüsünde anlamlı ölçüde öngördürücü değere sahip oldukları gözlemlendi. MACCE öngörüsünde gerek PCE ve gerekse SCORE risk skorlama sistemleri anlamlı sonuçlar verse de orta seviyede bir diagnostik güce sahip oldukları saptandı. Söz konusu bu skorlama sistemlerinin diagnostik güçlerinin artırılması için ek risk faktörlerinin skorlama sistemlerine dahil edilmesi, özel hasta gruplarında daha geniş ve randomize olarak tasarlanan çalışmalar ile daha uygun modifiye skorlama sistemlerinin geliştirilebilmesi fayda sağlayacaktır. Ülkemiz için de hastalarımızın hakim risk faktörleri ve etnik özellikleri göz önüne alınarak uygun bir sirk skorlama sistemi geliştirilmesi daha etkin sonuçlar alınmasına katkı sağlayacaktır.

Çalışma kısıtlılıkları:

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Öncelikle çalışmamız tek merkezli ve tek uluslu bir çalışmadır. Bu nedenle sonuçlarımızın geniş kitlelere ve farklı etnik kökenlere uygulanması mümkün değildir. Geniş kohort çalışmalarının aksine diyabetik hastalar ve statin kullanan hastalar çalışmamızdan dışlanmamıştır. Bu faktörlerin varlığında hipertansif hastalardaki uzun dönem olay gelişimi değerlendirilmiş ve skor sistemlerinin bu şartlardaki öngördürücü değerleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlarımız değerlendirilirken bu faktörlerin varlığı göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2010; 121: e46-e215
2. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Ana İlkeleri, TKD, www.tkdonline.org/UKSP/TKD_UlusalKalpSagligiPolitikasi_Taslak.pdf, 2006.
3. Barçın C, Ankara Beytepe Asker Hastanesi'nde Periyodik Muayene Amacıyla Başvuran 20-50 Yaş Arası Askeri Personelde Koroner Risk Etmenleri ve Metabolik Sendrom Sıklığı, Halk Sağlığı Anabilim Dalı Epidemiyoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, 2008-
4. Ural D, Kardiyovasküler risk belirlenmesi ve tabakalandırılmasının kılavuzluğuyla yapılan tedavi yaklaşımı: Öngör, önle ve bireyselleştir, *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 11: 551-6
5. Vilahur G, Badimon J, Bugiardini R, Badimon L. Perspectives: the burden of cardiovascular risk factors and coronary heart disease in Europe and worldwide. *Eur Heart J* 2014;16: A7–11.
6. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128.
7. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–71.
8. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3:e442.
9. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994; 7:7S.
10. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998; 97:1095.
11. Canto JG, Iskandrian AE. Major risk factors for cardiovascular disease: debunking the "only 50%" myth. *JAMA* 2003; 290:947.
12. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290:891.

13. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290:898.
14. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, et al. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *JAMA* 2011; 306:2120
15. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005; 293:1868.
16. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005; 293:1868
17. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004; 292:2495.
18. Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, et al. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study. *Diabetes Care* 2008; 31:1582.
19. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996; 93:450.
20. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316:1043.
21. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311:507.
22. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245.
23. Harris T, Cook EF, Kannel WB, Goldman L. Proportional hazards analysis of risk factors for coronary heart disease in individuals aged 65 or older. The Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36:1023.
24. Wilson PW, Kannel WB. Hypercholesterolemia and Coronary Risk in the Elderly: The Framingham Study. *Am J Geriatr Cardiol* 1993; 2:56.

25. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336:261.
26. Dannenberg AL, Keller JB, Wilson PW, Castelli WP. Leisure time physical activity in the Framingham Offspring Study. Description, seasonal variation, and risk factor correlates. *Am J Epidemiol* 1989; 129:76.
27. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health* 1987; 8:253.
28. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1736.
29. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353:1547.
30. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743.
31. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). *Circulation* 2012; 126:934.
32. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, et al. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001; 104:393.
33. Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H, et al. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *Eur Heart J* 2002; 23:1655.
34. Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, et al. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI- EFRIM Investigators. *Circulation* 1992; 85:2065.

35. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004; 291:2204.
36. Murabito JM, Pencina MJ, Nam BH, et al. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA* 2005; 294:3117.
37. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC- Norfolk prospective population study. *Heart* 2010; 96:1985.
38. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol* 2013; 111:1081.
39. Berg AO, Baird MA, Botkin JR, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Family History and Improving Health. *Ann Intern Med* 2009; 151:872.
40. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2889.
41. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937.
42. Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, et al. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI- EFRIM Investigators. *Circulation* 1992; 85:2065.
43. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85:2025.
44. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301.
45. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of

AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 279:1615.

46. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med 1996; 335:1001.

47. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. Circulation 1979; 59:8.

48. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. Diabetes Care 1979; 2:120.

49. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. Arch Intern Med 2004; 164:1422.

50. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595.

51. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. N Engl J Med 1989; 320:702.

52. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, et al. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. Diabetes 1992; 41:202.

53. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. J Am Coll Cardiol 1999; 33:612.

54. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, et al. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. Am J Med 2004; 116:236.

55. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. Circulation 2002; 106:3143.

56. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382:339.
57. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1.
58. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm (Accessed on August 24, 2006).
59. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1:415.
60. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, et al. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* 1996; 275:447.
61. Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1999; 281:1998.
62. Law MR, Morris JK. By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? *Eur J Clin Nutr* 1998; 52:549.
63. Vanharanta M, Voutilainen S, Lakka TA, et al. Risk of acute coronary events according to serum concentrations of enterolactone: a prospective population-based case-control study. *Lancet* 1999; 354:2112.
64. Vanharanta M, Voutilainen S, Rissanen TH, et al. Risk of cardiovascular disease-related and all-cause death according to serum concentrations of enterolactone: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1099.
65. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Neurology* 2005; 65:1193.
66. Dehghan M, Mente A, Teo KK, et al. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. *Circulation* 2012; 126:2705.
67. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, et al. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993; 328:533.

68. Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr, et al. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989; 262:2395.
69. LaMonte MJ, Eisenman PA, Adams TD, et al. Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors: the LDS Hospital Fitness Institute cohort. *Circulation* 2000; 102:1623.
70. Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa R, et al. Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. *Arch Intern Med* 2001; 161:825.
71. Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346:793.
72. Barlow CE, Defina LF, Radford NB, et al. Cardiorespiratory fitness and long-term survival in "low-risk" adults. *J Am Heart Assoc* 2012; 1:e001354.
73. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328:538.
74. Held C, Iqbal R, Lear SA, et al. Physical activity levels, ownership of goods promoting sedentary behaviour and risk of myocardial infarction: results of the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2012; 33:452.
75. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014; 311:806.
76. Eckel RH, York DA, Rössner S, et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. *Circulation* 2004; 110:2968.
77. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341:1097.
78. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, et al. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28:292.
79. Tirosh A, Shai I, Afek A, et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 364:1315.
80. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129:S102.

81. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:132.
82. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:2007.
83. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99:237.
84. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98:731.
85. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499.
86. U.S. Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 151:474.
87. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009; 25:567.
88. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment High Blood Cholesterol in Adults. 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; 285:2486.
89. Lakka H.M, Laaksonen D.E, Lakka T.A, Niskanen L.K, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen J.T.: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*.;288: 2709– 2716. 2002.

90. Wilson P.W.F, D'Agostino R.B, Parise H, Meigs J.B: The metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*.;51:A242. 2002.
91. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89-92.
92. Tran, T.M. and N.M. Giang, Changes in blood pressure classification, blood pressure goals and pharmacological treatment of essential hypertension in medical guidelines from 2003 to 2013.
93. IJC Metabolic & Endocrine. 2: p. 1-10.12. Tailakh, A., et al., Hypertension prevalence, awareness, and control in Arab countries: a systematic review. *Nurs Health Sci*, 2014. 16(1): p. 126-30.
94. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, Banerjee A, Barnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catala-Lopez F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P, Gupta R, Hankey GJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH, Khosravi A, Kim YJ, Kimokoti RW, Kokubo Y, Kolte D, Lopez A, Lotufo PA, Malekzadeh R, Melaku YA, Mensah GA, Misganaw A, Mokdad AH, Moran AE, Nawaz H, Neal B, Ngalesoni FN, Ohkubo T, Pourmalek F, Rafay A, Rai RK, Rojas-Rueda D, Sampson UK, Santos IS, Sawhney M, Schutte AE, Sepanlou SG, Shifa GT, Shiue I, Tedla BA, Thrift AG, Tonelli M, Truelsen T, Tsilimparis N, Ukwaja KN, Uthman OA, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Vos T, Westerman R, Yan LL, Yano Y, Yonemoto N, Zaki ME, Murray CJ. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317:165–182.
95. Kaplan, N., Primary Hypertension: Pathogenesis. In: Kaplan NM (Ed.). *Clinical hypertension*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, A Waverly Co, 1998: p. 41-99.
96. Beevers G, Lip GYH, Brien EO, No A. The pathophysiology of hypertension Gerardo Gamba Cardiac output and peripheral resistance Renin-angiotensin system Autonomic nervous system. 2001;322(April):912-916.
97. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-83.
98. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma

T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.

99. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017;389:37–55.

100. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–223.

101. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–968.

102. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2011–2014. NCHS Data Brief 2015 Nov;(220):1–8.

103. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodríguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure

- levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003 May 14;289(18):2363-9.
104. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA*. 2003 Jul 9;290(2):199-206.
105. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995 Mar;25(3):305-13.
106. Onat A, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk yetişkinlerde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 32:533-41, 2004.
107. Sengul S, Erdem Y, Akpolat T, Derici U, Sindel S, Karatan O, Turgan C, Hasanoglu E, Caglar S, Erturk S. Controlling hypertension in Turkey: not a hopeless dream. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Dec;3(4):326-331.
108. Carretero, O.A. and S. Oparil, Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*, 2000. 101(3): p. 329-35.
109. Staessen, J.A., et al., Essential hypertension. *Lancet*, 2003. 361(9369): p. 1629-41.
110. Chiong, J.R., et al., Secondary hypertension: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*, 2008. 124(1): p. 6-21.
111. Carretero, O.A. and S. Oparil, Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*, 2000. 101(3): p. 329-35.
112. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996;14:1049-1052.
113. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodriguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018;378:1509-1520.
114. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens* 2016;34:593-599.

115. Pierdomenico, S.D. and F. Cuccurullo, Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens*, 2011. 24(1): p. 52-8.
116. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, Frick G, Friedman B, Grassl T, Ichikawa T, Ioannidis JP, Lacy P, McManus R, Murray A, Myers M, Palatini P, Parati G, Quinn D, Sarkis J, Shennan A, Usuda T, Wang J, Wu CO, O'Brien E. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* 2018;36:472–478.
117. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:905–914.
118. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilò G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26:1505–1526.
119. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:1289–1299.
120. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012;30:449–456.
121. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, Kaambwa B, Banting M, Bryan S, Little P, Williams B, Hobbs FD. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial *Lancet* 2010;376:163–172.
122. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, Bosworth HB, Bove A, Bray EP, Earle K, George J, Godwin M, Green BB, Hebert P, Hobbs FDR, Kantola I, Kerry SM, Leiva A, Magid DJ, Mant J, Margolis KL, McKinstry B, McLaughlin MA, Omboni S, Ogedegbe O, Parati G, Qamar N, Tabaei BP, Varis J, Verberk WJ, Wakefield BJ, McManus

- RJ. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med* 2017;14:e1002389.
123. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008;26:1919–1927.
 124. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E, Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407–2415.
 125. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodriguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018;378:1509-1520.
 126. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet*. 2005 Jan 29-Feb 4;365(9457):434-41.
 127. Norman M. Kaplan, Ronald G. Victor. Kaplan's Clinical Hypertension. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, chapter 1-3, 2010.
 128. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 1994 Jul;7(7 Pt 2):7S-12S.
 129. Boon D, Piek JJ, van Montfrans GA. Silent ischaemia and hypertension. *J Hypertens* 18: 1355-64, 2000.
 130. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Seventh Edition. Elsevier Saunders, chapter 37-38, 2005.
 131. Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, et al. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertens* 14: 106-13, 2001.
 132. Kozàková M, de Simone G, Morizzo C, et al. Coronary vasodilator capacity and hypertension-induced increase in left ventricular mass. *Hypertension* 41: 224-9, 2003.
 133. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 97: 48-54, 1998.

134. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, et al. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 138: 10-6, 2003.
135. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ninth Edition. Saunders, chapter 45-6, 2011.
136. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997 Sep 13;350(9080):757-64.
137. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke*. 1996 Nov;27(11):2020-5.
138. Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, et al. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 16: 399-404, 2002.
139. Fagard R, Brguljan J, Staessen J, Thijs L, Derom C, Thomis M, Vlietinck R. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertension* 1995;26:919–924. (Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension* 2001;37:350-356.
140. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, Gao H, Ren M, Mifsud B, Ntalla I, Surendran P, Liu C, Cook JP, Kraja AT, Drenos F, Loh M, Verweij N, Marten J, Karaman I, Lepe MP, O'Reilly PF, Knight J, Snieder H, Kato N, He J, Tai ES, Said MA, Porteous D, Alver M, Poulter N, Farrall M, Gansevoort RT, Padmanabhan S, Magi R, Stanton A, Connell J, Bakker SJ, Metspalu A, Shields DC, Thom S, Brown M, Sever P, Esko T, Hayward C, van der Harst P, Saleheen D, Chowdhury R, Chambers JC, Chasman DI, Chakravarti A, Newton-Cheh C, Lindgren CM, Levy D, Kooner JS, Keavney B, Tomaszewski M, Samani NJ, Howson JM, Tobin MD, Munroe PB, Ehret GB, Wain LV, International Consortium of Blood Pressure 1000G Analyses, Bios Consortium, Lifelines Cohort Study, Understanding Society Scientific Group, CHD Exome+ Consortium, ExomeBP Consortium, T2D Genes Consortium, GoT2D Genes Consortium, Cohorts for Heart and Ageing Research in Genome Epidemiology (CHARGE), Consortium BE, International

- Genomics of Blood Pressure Consortium, Group UBCCBW. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet* 2017;49:403–415.
141. Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Williams TA, Mulatero P. Is there a role for genomics in the management of hypertension? *Int J Mol Sci* 2017;18:1131.
142. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:101–111.
143. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967.) (Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–2295.
144. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–2295.
145. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178:28–36.
146. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, Foote C, Rodgers A, Zhang H, Wang H, Strippoli GF, Perkovic V. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013;185:949–957.
147. Kjeldsen S, Feldman RD, Lisheng L, Mourad JJ, Chiang CE, Zhang W, Wu Z, Li W, Williams B. Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations. *Drugs* 2014;74:2033–2051.
148. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD006742.
149. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, Woodward M, Neal B, Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:184–191.

150. SPRINT Research Group Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
151. Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, Narkiewicz K, McCormack T, Banya W, Fletcher A, Bulpitt C, HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2014;32:1478–1487.
152. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923–934.
153. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A, Agabiti Rosei E, Cherubini A, Redon J, Grodzicki T, Dominiczak A, Strandberg T, Mancia G. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension* 2016;67:820–825.
154. Carlberg B. What do we know about the risks of stopping antihypertensive treatment? *J Hypertens* 2014;32:1400–1401.
155. Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, Messerli FH, Mancia G, Holzhauer B, Hua TA, Zappe D, Zanchetti A, Weber MA, Julius S. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE trial. *Blood Press* 2016;25:83–92.
156. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:613–622.
157. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, Mancia G, Redon J, Schmieder RE, Sliwa K, Weber MA, Williams B, Yusuf S. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389:2226–2237.
158. Patel A ADVANCE Collaborative Group MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P,

- Grobbbee DE,
Hamet P,Heller S,Liu LS,ManciaG,Mogensen CE,Pan CY,Rodgers A,Williams B. Eff
ects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and
microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE
trial): a randomised controlled trial.*Lancet* 2007;370:829–840.
- 159.Beckett N,Peters R,Leonetti G,Duggan J,Fagard R,Thijs L,Narkiewicz K,McCor
mack T,Banya W,Fletcher A,Bulpitt C,HYVET Study Group.Subgroup and
per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial.*J*
Hypertens 2014;32:1478–148.
- 160.Rothwell PM,Howard SC,Dolan E,O'Brien E,Dobson JE,Dahlof B,Sever PS,Poul
ter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood
pressure, and episodic hypertension.*Lancet* 2010;375:895–905.
- 161.Williamson JD,Supiano MA,Applegate WB,Berlowitz DR,Campbell RC,Cherto
w GM,Fine LJ,HaleyWE,Hawfield AT,Ix JH,Kitzman DW,Kostis JB,Krousel-Wood
MA,Launer LJ,Oparil S,Rodriguez CJ,Roumie CL,Shorr RI,Sink KM,Wadley VG,W
helton PK,Whittle J,Woolard NF,Wright JTIr,Pajewski NM,SPRINT Research
Group.Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease
outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical
trial.*JAMA* 2016;315:2673–2682.
- 162.Piepoli MF,Hoes AW,Agewall S,Albus C,Brotons C,Catapano AL,Cooney MT,C
orra U,Cosyns B,Deaton C,Graham I,Hall MS,Hobbs FDR,Lochen ML,Lollgen H,Ma
rques-Vidal P,Perk J,Prescott E,Redon J,Richter DJ,Sattar N,Smulders Y,Tiberi M,va
n der Worp HB,van Dis I,Verschuren WMM,Binno S,ESC Scientific Document
Group.2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical
practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other
Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by
representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special
contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention &
Rehabilitation (EACPR).*Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.
- 163.Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WHJr, Kostis JB,
Kumanyika S,Lacy CR,Johnson KC,Folmar S,Cutler JA. Sodium reduction and
weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled
trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative
Research Group.*JAMA* 1998;279:839–846.

164. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, Marmot M. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1996;312:1249–1253.
165. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD004937.
166. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Lanas F, Li W, Lu Y, Yi S, Rensheng L, Iqbal R, Mony P, Yusuf R, Yusoff K, Szuba A, Oguz A, Rosengren A, Bahaonar A, Yusufali A, Schutte AE, Chifamba J, Mann JF, Anand SS, Teo K, Yusuf S. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016;388:465–475.
167. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, Dubbert P, Allender PS, Dufour M, Collins JF, Walsh SM, Kirk GF, Burg M, Felicetta JV, Hamilton BP, Katz LA, Perry HM Jr, Willenbring ML, Lakshman R, Hamburger RJ. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998;158:1197–1207.
168. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215–233.
169. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189–1196.
170. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–1290.
171. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878–884.
172. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991;265:2226–2228.

173. Kotseva K, Wood D, DeBacquer D, DeBacker G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Deckers JW, DeSutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogossova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglu L, Vulic D. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:636–648.
174. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901–911.
175. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603–615.
176. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967.
177. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:2150–2160.
178. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:1321-1341.
179. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–968.
180. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.

181. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, Abe K, Suzuki N, Eto T, Higaki J, Ito S, Kamiya A, Kikuchi K, Suzuki H, Tei C, Ohashi Y, Saruta T. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2011;29:1649–1659.
182. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter L A, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009–2020.
183. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.
184. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ III, Graff A, Shojaae A, Waverczak WF, Qian C, Jones CJ, Neutel JM. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:404–412.
185. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig* 2012;32:649–664.
186. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ, British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial.
187. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization; 2008. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en.

- 188.McGorrian C, Leong T, D'Agostino RB, Graham IM. Risk estimation systems in clinical use: SCORE, Heart Score and Framingham System. In: Graham IM, D'Agostino RB, editors. Therapeutic strategies in cardiovascular risk. Oxford: Clinical Publishing; 2008. p. 159-72.
- 189.Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 1209-27.
- 190.Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;122:300-10.
- 191.Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, Atwood S, Gaziano JM. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort. *Lancet* 2008;371:923-31.
- 192.Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- 193.Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al. INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008;29:932-40.
- 194.ESC CHART...
- 195.Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D, et al. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a European cohort. *JAMA* 2014; 311:1416.
- 196.Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *JAMA* 2014; 311:1406.
- 197.Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013; 382:1762.
- 198.Karmali KN, Goff DC Jr, Ning H, Lloyd-Jones DM. A systematic examination of the 2013 ACC/AHA pooled cohort risk assessment tool for atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:959.

199. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization; 2008. Available from: [http:// www. who.int/ healthinfo/ global _burden_ disease/ 2004 _report_ update/en](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en).
200. Kültürsay H, Kardiyovasküler hastalık riski hesaplama yöntemleri, Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2011;39 Suppl 4:6-13
201. McGorrian C, Leong T, D'Agostino RB, Graham IM. Risk estimation systems in clinical use: SCORE, Heart Score and Framingham System. In: Graham IM, D'Agostino RB, editors. Therapeutic strategies in cardiovascular risk. Oxford: Clinical Publishing; 2008. p. 159-72
202. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012; 33:1635–1701.
203. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 129 (Suppl 2):S1–S45.
204. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 129 (Suppl 2):S49–S73.
205. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality and in Europa. Task force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europa. Eur Heart J 1997
206. Finegold JA, Asaria P, Francis DP (4 December 2012). "Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations". International journal of cardiology 168 (2): 934–45. 18: 1231-1248
207. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al; Trends in All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Women and Men With and Without Diabetes Mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. Circulation 119:1728, 2009.

208. Saunders J, Mathewkutty S, Drazner MH, McGuire DK: Cardiomyopathy in Type 2 Diabetes: Update on Pathophysiological Mechanisms. *Herz* 33:184,2008
209. Tralhão A, Ferreira AM, Gonçalves Pde A, Rodrigues R, Costa C, Guerreiro S, Cardim N, Marques H. Accuracy of Pooled-Cohort Equation and SCORE cardiovascular risk calculators to identify individuals with high coronary atherosclerotic burden - implications for statin treatment. *Coron Artery Dis.* 2016 Nov;27(7):573-9. doi: 10.1097/MCA.0000000000000398.
210. Qureshi WT, Michos ED, Flueckiger P, Blaha M, Sandfort V, Herrington DM, Burke G, Yeboah J. Impact of Replacing the Pooled Cohort Equation With Other Cardiovascular Disease Risk Scores on Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Assessment (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol.* 2016 Sep 1;118(5):691-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.06.015. Epub 2016 Jun 15.)
211. Mortensen MB, Nordestgaard BG, Afzal S, Falk E. ACC/AHA guidelines superior to ESC/EAS guidelines for primary prevention with statins in non-diabetic Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J.* 2017 Feb 21;38(8):586-594. doi: 10.1093/eurheartj/ehw426.
212. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008;51:55-61
213. Johnson KM, Dowe DA. Accuracy of statin assignment using the 2013 AHA/ACC Cholesterol Guideline versus the 2001 NCEP ATP III guideline: correlation with atherosclerotic plaque imaging. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:910–919.

EK- 1

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Muammer Karakayalı

Doğum yeri ve tarihi : Giresun – 10/08/1990

Uyruğu : T.C

Medeni durumu : Bekar

Askerlik durumu :

İletişim adresi ve telefonu : muammer-28@hotmail.com – 0535 656 79 12

Yabancı dili : İngilizce, Fransızca

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

- 1) T.C Sağlık Bakanlığı İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi – Kardiyoloji asistanı (2014-2019)
- 2) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2014)
- 3) Pertevniyal Lisesi (2004-2008)
- 4) Füzûzan Sadıkoğlu i.ö.o (1996-2004)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Pratisyen Doktor (2014)

Kardiyoloji Asistan Doktor (2014-2019)

IV- Mesleki Deneyimi

Kardiyoloji Asistan Doktor (2014-2019)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Kardiyoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

- 1) TKD S.B.Ü Kardiyoloji Kış Günleri Toplantısı 16-17 Şubat 2018 – Stent sıyrılması ve yönetimi – Poster
- 2) 25. Ulusal Uygulamalı Girişimsel Kardiyoloji Toplantısı 3-6 Mayıs 2018 - Kifoskolyozlu hastada zorlu perkutan girişim – Poster
- 3) Assesment of long term prognostic value of admission vitamin D level in patients with acute STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention – Dicle Tıp Dergisi (4), 369-377, 2018
- 4) The advantages of live/real-time three-dimensional echocardiography in the assessmebt of left venricular myxoma, which causes partial left ventricular outflow tract obstruction - 2017 Wiley Periodicals, Inc. J Clin Ultrasound 46:273-277, 2018

- 5) Kardiyovasküler Akademi Derneği IV Güncel Kardiyoloji Pratiğinde Olgular ve Çözümleri Toplantısı 27-29 Nisan 2018 – Nikel allerjisi sonrası gelişen perikardiyal efüzyon – Olgu bildirimi
- 6) RE-DUAL PCI (Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation) – yardımcı çalışmacı
- 7) 34. Uluslararası Katılımlı Türk Kardiyoloji Kongresi 20-23 Ekim 2018 - Relationship between plasma levels of PIIINP (N-terminal Propeptide Procollagen Type III) and myocaridal fibrosis with cardiac MRI in heart failure – Sözlü bildiri
- 8) 34. Uluslararası Katılımlı Türk Kardiyoloji Kongresi 20-23 Ekim - Serum matrix metalloproteinases as biomarkers for mocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy – Sözlü bildiri
- 9) 34. Uluslararası Katılımlı Türk Kardiyoloji Kongresi 20-23 Ekim - Safety and efficacy of percutaneous baloon mitral valvotomy in sevre mitral stenosis with moderate mitral regurgitation – Poster bildiri
- 10) 34. Uluslararası Katılımlı Türk Kardiyoloji Kongresi 20-23 Ekim - Endovascular repair of complex juxtarenal aortic aneurysm using chimney technique – Poster olgu

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Kardiyovasküler Akademi Derneği IV Güncel Kardiyoloji Pratiğinde Olgular ve Çözümleri Toplantısı – En iyi olgu bildirimi 2.liği

VIII- Diğer Bilgiler

- 1) Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası (T.C SBÜ Mehmet Akif Ersoy Kalp Damar ve Göğüs Cerrahisi E.A.H) – 4-13 Şubat 2017
- 2) 46. İleri Yaşam Desteği Kursu (İKYD) – 19-20 Mart 2016 Başarı Sertifikası
- 3) İyi Klinik Uygulamalar (İKU) Başarı Sertifikası – TKD 7 Nisan 2018

EK-2 ETİK KURUL ONAY FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Esansiyel Hipertansiyon Hastalarında Uzun Dönem Kardiyovasküler Olay Gelişimi Açısından Risk Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kaek
	AÇIK ADRESİ:	İstasyon Mahallesi Turgut Özal Bulvarı No:11 Halkalı /Küçükçekmece/ İstanbul
	TELEFON	212 6922000
	FAKS	212 4719494
	E-POSTA	imaeh.etikkurul@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hamdi PÜŞÜROĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü. İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz Retrospektif			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Abdurrahman EKSİK
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Esansiyel Hipertansiyon Hastalarında Uzun Dönem Kardiyovasküler Olay Gelişimi Açısından Risk Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	25.12.2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	24.12.2018	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒		Başvuru Proje metni, Klinik Araştırmalar Başvuru Formu, Mali Taahhütname, Özgeçmiş Formları, Araştırmacı Bilgilendirme Formu, Araştırmacı Bilgilendirme Belgesi, Hasta Bilgilerini Gizli Tutacağına Dair Taahhütname, İKUK, Helsinki Bildirgesi, Litaratür, CD
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019-02	Tarih: 08.01.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Abdurrahman EKSİK
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Esansiyel Hipertansiyon Hastalarında Uzun Dönem Kardiyovasküler Olay Gelişimi Açısından Risk Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Abdurrahman EKSİK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Abdurrahman EKSİK	Kardiyoloji	İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Burak Onan	Kalp ve Damar Cerrahisi	İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Ünal Aydın	Kalp ve Damar Cerrahisi	İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Ender Öner	Kardiyoloji	İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
İsmail Gül	Hukuk	Özel Büro	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Ethem Erginöz	Halk Sağlığı	İÜ Çerçapşaya Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Enes Karabulut	Farmakoloji	İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Muhterem Yaldir	Sağlık Mensubu Olmayan Üye	İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Ömer Çelik	Kardiyoloji	İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
İsmihan Selen Onan	Kalp ve Damar Cerrahisi	İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Mustafa YILDIZ	Fizyoloji	İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
M. Yalçın GÜNAL	Fizyoloji	Alanya Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Abdurrahman EKSİK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.