

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

ACİL SERVİSTE KOMPLİKE OLMAYAN HİPERTANSİF
HASTALARDA KAPTOPRİL, FUROSEMİD VE
LORAZEPAMIN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ahmet UZUN
Dz.Tbp.Yzb.

ACİL TIP
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2009

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

ACİL SERVİSTE KOMPLİKE OLMAYAN HİPERTANSİF
HASTALARDA KAPTOPRİL, FUROSEMİD VE
LORAZEPAMIN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ahmet UZUN
Dz.Tbp.Yzb

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Acil Tıp Uzmanlığı İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
H.Levent YAMANEL
Doç.Hv.Tbp.Yb.

ANKARA
2009

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına;

“Acil Serviste Komplike Olmayan Hipertansif Hastalarda Kaptopril, Furosemid ve Lorazepamın Etkinliklerinin Karşılaştırılması” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez danışmanı : Doç.Hv.Tbp.Yb. H.Levent YAMANEL

Üye : Prof.Tbp.Kd.Alb. Bilgin CÖMERT

Üye : Prof.Tbp.Kd.Alb. Hürkan KURŞAKLIOĞLU

Üye : Yrd.Doç.Tbp.Kd.Alb. Mehmet ERYILMAZ

Üye : Yrd.Doç.J.Tbp.Bnb. Serkan BİLGİÇ

Üye : Yrd.Doç.Dz.Tbp.Kd.Yzb. Orhan ÇINAR

Üye(yedek) : Prof.Hv.Tbp.Kd.Alb. Ali İhsan UZAR

Üye(yedek) : Doç.Hv.Tbp.Yb. H.Levent YAMANEL

ONAY :

Dz.Tbp.Yzb.Ahmet UZUN’un 18.11.2009 tarihinde savunduğı bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

M.Zeki BAYRAKTAR
Prof.Tbp.Tümgeneral
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığının 30.10.2006 gün ve 0530–60-06/1577 sayılı kararı gereği Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı'nda yapılmıştır.

Bu çalışmada acil servise başvuran komplike olmayan hipertansiyon olgularında kaptopril, lorazepam ve furosemidin etkinliklerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Acil Tıp Uzmanlık öğrenciliği eğitimim süresince bana yol gösteren değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Tbp.Kd.Alb. Bilgin CÖMERT'e, tez yazım esnasında eksiklerimi gidermemde büyük emeği olan sayın Prof.Tbp.Kd.Alb. Mehmet UZUN'a, engin bilgi ve tecrübesinden yararlanma olanağı sağlayan tez danışmanım sayın Doç.Hv.Tbp.Yb. H.Levent YAMANEL'e, uzmanlık eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen ve sürekli desteğini hissettiğim sayın Yrd.Doç.Tbp.Kd.Alb.Mehmet ERYILMAZ'a, acil serviste ortopedik vakalara yaklaşımı öğrenmemde büyük katkısı olan sayın Yrd.Doç.J.Tbp.Bnb.Serkan BİLGİÇ'e, acil tıp uzmanlığını sevdiren, acil tıp hakkındaki bilgilerimizi daima arttıran sayın Yrd.Doç.Dz.Tbp.Kd.Yzb.Orhan ÇINAR'a, ve Acil Tıp Anabilim Dalı'nda görevli muvazzaf ve yedek subay uzman tabiplere, tüm asistan arkadaşlarıma, intörn doktor kardeşlerime, hemşirelerimize ve kliniğimizde çalışan diğer bütün personele teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca istatistiksel analizler konusunda destek veren GATA Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda görevli Tbp.Atğm. Ümit TOPÇU ve Dz.Tbp.Ütğm. Necmettin KOÇAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimi süresi boyunca her zaman bana sabırla destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Hipertansiyon ve buna bağlı rahatsızlıklarla acil servislere sıklıkla başvurulmaktadır. Bu hastalarda eğer hipertansif kriz saptanmazsa acil tedavileri gerekmemektedir. Ancak hasta memnuniyeti düşünölerek acil servislerde çalışan hekimler tarafından çeşitli ilaçlarla tansiyon değerleri düşürölerek taburcu edilmektedir.

Bu çalışma; acil servise başvuran komplike olmayan hipertansiyon olgularında kaptopril, furosemid ve lorazepamın kan basıncını düşürmede ve hasta memnuniyetini artırmada etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla acil servise başvuran komplike olmayan hipertansif hastalar rastgele dört gruba ayrılmıştır: (1) Kaptopril grubu (n=25), (2) Furosemid grubu (n=25), (3) Lorazepam grubu (n=25), (4) Plasebo grubu (n=25). 0, 30, 60 ve 90'ncı dakikalardaki tansiyon değerleri ölçölerek kaydedilmiştir. Görsel analog skala ile hastaların 0'nci dakika ve 90'nci dakikadaki memnuniyeti değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak kaptopril, lorazepam ve furosemidin tansiyon düşürmedeki etkinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış, fakat her üç ilaç da plaseboya göre üstün bulunmuştur ($p<0,05$). Görsel analog skala ile hasta memnuniyeti değerlendirildiğinde benzer şekilde kaptopril, lorazepam ve furosemid grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup her üç ilaç da yine plaseboya göre üstün bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler :Hipertansiyon, kaptopril, furosemid, lorazepam, plasebo.

Destekleyen Kurumlar : Yok

Yazar adı : Dr. Ahmet UZUN

Danışman : Doç. Dr. H. Levent YAMANEL

SUMMARY

Patients frequently refer to the emergency services with hypertension and related disorders. If hypertensive crisis is not found in these patients, urgent treatment is not necessary. However, taking the patient satisfaction into consideration, the physicians working in the emergency clinics discharge these patients after lowering the blood pressure with various medications. This study is designed in order to compare the effects of captopril, furosemide and lorazepam on lowering the blood pressure and increasing the patient satisfaction. For this purpose, the patients, who had referred to the Emergency Clinics with uncomplicated hypertension, were divided into four groups: (1) Captopril group, (2) Furosemide group, (3) Lorazepam group, (4) Placebo group. The blood pressure was measured at baseline, 30th, 60th and 90th minutes. The patient satisfaction was assessed with Visual Analog Scale at baseline and 90th minute. With statistical analysis, captopril, lorazepam and furosemide were found similarly effective in lowering blood pressure, but all three drugs were superior to placebo ($p<0,05$). When the patient satisfaction was assessed with visual analog scale, captopril furosemide and lorazepam were statistically similar and all three drugs were superior to placebo. In conclusion, all three drugs can be used in subjects referred to the emergency clinics with uncomplicated hypertension. They are similarly effective in both lowering the blood pressure and increasing the patient satisfaction.

Keywords	: Hypertension, captopril, furosemide, lorazepam, placebo (patient satisfaction)
Granting institutes	: Not present
Author name	: Ahmet Uzun, MD
Supervisor	: H. Levent Yamanel, MD, Assoc. Prof.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	xi
GİRİŞ	1
1.1. Giriş ve Amaç	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1 Hipertansiyon	3
2.2 Hipertansiyonun patofizyolojisi	4
2.3 Kan Basıncının Ölçümü ve Klinik Değerlendirme	9
2.4 Hipertansiyonda Klinik Değerlendirme	16
2.5 Hipertansiyonda Etiyolojik Tanı	19
2.6 Hipertansiyonda Kardiyovasküler Riskin Belirlenmesi	20
2.7 Hipertansif kriz	21
2.8 Hipertansiyon sınıflaması	22
2.9 Acil servislerde komplike olmayan hipertansiyon	22
2.10 Hipertansiyonda Korunma ve Tedavi	23
2.11 Hipertansiyonda Tedavinin Amaç ve Hedefleri	25
2.12 Hipertansiyonun Farmakolojik Tedavisi	28
2.13 Çalışmamızda kullandığımız ilaçlar	36
2.14 Çalışmada kullandığımız ilaçların genel özellikleri	36

2.15 Ortalama arter basıncı	39
2.16 Görsel (vizüel) analog skala (VAS)	39
2.17 Çalışmamızın amacı	40
GEREÇ VE YÖNTEM	41
BULGULAR	44
TARTIŞMA	54
SONUÇ VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	59
EK-A	
EK-B	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AMİ	: Akut Miyokard İnfarktüsü
ANOVA	: Analysis of Variance
AT-I	: Anjiotensin bir
AT-II:	: Anjiotensin iki
BMI	: Body Mass Index
Ca	: Kalsiyum
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DKB ₀	: Sıfırıncı Dakikadaki Diastolik Kan Basıncı
DKB ₉₀	: Doksanıncı Dakikadaki Diastolik Kan Basıncı
EDRF	: Endotelin Deriveted Release Factor
EKG	: Elektrokardiogram
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESH:	: Avrupa Hipertansiyon Derneği
ETA	: Endotelin A
ETB	: Endotelin B
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
HDL	: High Density Lypoprotein
JNC - 7	: Joint National Committee – 7
K ⁺	: Potasyum
K-S	: Kolmogorov – Smirnov
LDL	: Low Density Lypoprotein
mmHg	: Milimetre Civa
Na ⁺	: Sodyum
NaCl	: Sodyum Klorür
Na/K-ATPaz	: Sodyum Potasyum Adenozin Trifosfataz
NO	: Nitrik Oksit
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
OAB ₀	: 0'ncı dakikadaki ortalama arter basıncı
OAB ₃₀	: 30'ncü dakikadaki ortalama arter basıncı

OAB ₆₀	: 60'ncı dakikadaki ortalama arter basıncı
OAB ₉₀	: 90'ncı dakikadaki ortalama arter basıncı
PRA	: Plazma Renin Aktivitesi
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi
SD	: Standart Sapma
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SKB ₀	: Sıfırıncı Dakikadaki Sistolik Kan Basıncı
SKB ₉₀	: Doksanıncı Dakikadaki Sistolik Kan Basıncı
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
VAS	: Vizüel (Görsel) Analog Skala
VAS ₀	: 0'ncı dakikadaki vizüel analog skaladaki işaretleme puanı
VAS ₉₀	: 90'ncı dakikadaki vizüel analog skaladaki işaretleme puanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
4.1	Katılımcıların cinsiyetlere göre yaş dağılım grafiği	44
4.2	F grubunun OAB ₀ , OAB ₃₀ , OAB ₆₀ ve OAB ₉₀ grafiği	52
4.3	K grubunun OAB ₀ , OAB ₃₀ , OAB ₆₀ ve OAB ₉₀ grafiği	52
4.4	L grubunun OAB ₀ , OAB ₃₀ , OAB ₆₀ ve OAB ₉₀ grafiği	53
4.5	P grubunun OAB ₀ , OAB ₃₀ , OAB ₆₀ ve OAB ₉₀ grafiği	53

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1	Erişkin kol çevresi ve uygun tansiyon aleti kese boyutları	10
2.2	Hipertansiyon hastalarında SKB ve DKB değerlerine göre önerilen takip sıklığı	12
2.3	Hipertansiyonun saptanabilir nedenleri için tarama testleri	21
2.4	Hipertansiyon sınıflaması	22
2.5	Antihipertansif ilaçlar	28
2.6	Diüretiklerin sınıflandırılması ve özellikleri	29
4.1	Katılımcıların gruplara göre yaş dağılımı	44
4.2	Hastaların genel olarak başvuru şikâyetleri	45
4.3	Hastaların biyokimyasal parametreleri	45
4.4	OAB ₀ 'ların gruplara göre dağılımı	46
4.5	OAB ₀ -OAB ₉₀ arasındaki OAB farkının gruplara göre dağılımı	46
4.6	İlaç gruplarının OAB ₀ -OAB ₉₀ farklarının ikili karşılaştırılması	47
4.7	OAB ₀ ile OAB ₉₀ arasındaki OAB farkının gruplara göre analizi	48
4.8	Katılımcıların VAS ₀ ile VAS ₉₀ farklarının gruplar arasındaki analizi	48
4.9	İlaç gruplarının VAS ₀ ile VAS ₉₀ farkının ikili karşılaştırılması	49
4.10	OAB ₀ -OAB ₃₀ arasındaki OAB farkının gruplara göre dağılımı	49
4.11	OAB ₀ -OAB ₆₀ arasındaki OAB farkının gruplara göre dağılımı	50
4.12	SKB ₀ 'nın gruplara göre dağılımı	50
4.13	DKB ₀ 'nın gruplara göre dağılımı	50

4.14	SKB₉₀'nın gruplara göre dağılımı	51
4.15	DKB₉₀'nın gruplara göre dağılımı	51

1 – GİRİŞ

1.1 Giriş ve Amaç

Hipertansif durumlar acil servis başvurularının önemli bir kısmını oluşturur (1-3). Bu hastalar hayatı tehdit eden akut kalp yetmezliği, ensefalopati gibi ciddi hipertansif acillerden, basit komplike olmayan tansiyon yüksekliklerine kadar geniş bir yelpazede yer alabilirler. Acil servise başvuran hipertansif olguların büyük bir çoğunluğunu basit komplike olmayan tansiyon yükseklikleri oluşturur. Bu hasta grubunun yönetimi acil hekimleri için bir ikilem oluşturur (4). Kaynak kılavuzların bu hastalarda herhangi bir acil tedaviye ihtiyaç olmadığını belirtmelerine rağmen, hastaların mevcut şikayetleri nedeniyle oluşan beklentileri çoğunlukla hekimleri tansiyon düşürücü tedavilere yönlendirmektedir (4, 5).

Hipertansiyonun farmakolojik tedavisinde diüretikler, adrenerjik blokerler, anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, anjiotensin reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler tek başlarına veya kombine olarak kullanılmaktadır (5, 6). Antihipertansif ajanların yanında anksiyolitik ilaçların da aynı amaçla kullanıldığı ve etkin olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (3, 7).

Acil servislerde çalışan hekimler komplike olmayan hipertansiyon olgularında tansiyonu düşürmek için genellikle kaptopril, furosemid ve benzodiazepinleri tercih etmektedir.

Bu çalışmada acil servisimize başvuran komplike olmayan hipertansiyon olgularında hekimlerin sıkça kullandıkları kaptopril, furosemid

ve lorazepamın tansiyonu düşürmedeki etkinliklerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

2 – GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon:

Arteriyel kan basıncının normal kabul edilen sınırların üstüne çıkmasına hipertansiyon denir (8).

Hipertansiyon özellikle erişkin popülasyonu etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Epidemiyolojik çalışmalar hipertansiyon prevalansının yaşla birlikte arttığını göstermektedir (9). Türkiye'de hipertansiyon prevalansının %31,8 olduğu ve cinsiyete göre dağılımının erişkin erkeklerde %27,5, kadınlarda %36,1 olduğu bulunmuştur (10).

Acil servise en sık başvuru nedenleri arasında tansiyon yüksekliği ve buna bağlı baş ağrısı, kulak çınlaması, sersemlik hissi gibi şikayetler yer almaktadır (11). Bu hipertansif hastaların yaklaşık %1-2'sinde hipertansif kriz (hipertansif acil ve hipertansif ivedi durum) görülür (8).

Komplike olmayan hipertansiyon olguları; normalde acil ilaç uygulanmasına gerek olmayan, önerilerle evine gönderilmesinde herhangi bir sakınca olmayacağı bilinen hastalardır. Fakat ülkemizde hasta beklentileri tansiyonun düşürülmesiyle birlikte hastanın şikayetlerinin büyük bir oranda gerilemesi ve gelişebilecek komplikasyon endişeleri nedeniyle oral antihipertansif ajanların yaygın olarak bu hasta grubunda kullanıldığı bilinmektedir. Tansiyon düşürülmesinin ve hasta şikayetlerinin gerilemesinin hasta memnuniyetini artırdığı da gözlenmektedir. Bu amaçla çok farklı ilaçlar kullanılmaktadır. Antihipertansif ajanların yanı sıra anksiyolitik ilaçların da aynı amaçla kullanıldığı ve etkin olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (3, 7).

Bu çalışmanın amacı sık kullanılan bu ilaçların kan basıncını düşürmedeki etkinliğini ortaya koymak ve hasta şikayetlerinin gerilemesine katkısını karşılaştırmaktır.

2.2. Hipertansiyonun Patofizyolojisi

Hipertansiyon, bir kan basıncı regülasyonu bozukluğudur. Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizma yoktur. Bu nedenle primer hipertansiyon olarak adlandırılır. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal gland arasındaki karmaşık etkileşimle sağlanır. Bu heterojenik hastalık durumunda farklı hipertansif kişilerde kan basıncı yükselmesine neden olan patofizyolojik mekanizmalar içinde farklı faktörlerin bir etkileşimi vardır. Bu etkileşim, kişinin kan basıncı fenotipine etki eden genetik bir altyapı (yatkınlık) üzerinde gerçekleşir (12). Bu genetik altyapı üzerinde kişinin yaşam tarzı, sosyoekonomik durumu, çevresel faktörleri, demografik ve metabolik özelliklerini belirleyen birçok faktörün etkileşimiyle kan basıncı değişiklikleri belirlenir (13). Hipertansif hastaların tipik hemodinamik bulgusu, artmış periferik vasküler direnç eşlik eden normal kalp debisidir (14).

Hipertansiyon İçin Genetik Yatkınlık: Hipertansiyon gelişiminde etkili olan birçok gen olmasına rağmen hipertansiyon için aile içi geçiş Mendel veya multifaktöryel kalıtım türlerine uymamaktadır (15). Bu bulgular bir kişinin kan basıncına etki eden polijenik bir altyapının varlığını desteklemektedir. Bununla birlikte hipertansiflerin küçük bir azınlığında Mendel kalıtımına uyan genetik bozukluklar vardır (16). Genetik bozuklukların ortak bir noktası; artmış tuz ve su tutulumu ile sonuçlanan kalıtsal bir renal disfonksiyonun varlığıdır (17). Gebelerde preeklampsiye yatkınlık yaratan bir lokus saptanmıştır (18).

Fetal Dönemin Erişkin Hipertansiyonundaki Rolü: Fetal beslenme yetersizliği sonucu düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin erişkin dönemde sistolik kan basınçlarının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (19). İntrauterin

dönemde gelişme geriliğine bağlı nefrojenezde azalma sonucu, toplam nefron sayısı azalarak erişkin dönemde hipertansiyona neden olabilir (20). Bu bulgu, postmortem çalışmalarda, hipertansif hastaların nefron sayısının normotansiflerin yarısı kadar olduğunu gösterildiği çalışmalarda desteklenmektedir (21).

Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu: SSS aktivasyonu ile renal efferent sempatik lifler de uyarılır, böylece renal kan akımında düşme ve renal vasküler dirençte artmayla sonuçlanan vazokonstriksiyona neden olur (22). SSS'nin kan basıncının geçici ve kısa süreli kontrolünde önemli olduğu belirtilmiştir (23). SSS aktivasyon artışı, özellikle yeni tanı konmuş genç hipertansif kişilerde tanımlanmıştır (24). Postgangliyonik sempatik sinir uçlarından salınan temel nörotransmitter norepinefrindir (NE) ve hipertansiflerin yaklaşık %30'unda kandaki NE düzeyi yükselmiştir (25). Hastaların bir kısmında baroreseptör duyarlılığındaki bir bozukluğun SSS aktivasyonuna artmış anormal yanıtı sorumlu olduğu ileri sürülmüş ve bazı hipertansif hastalarda saptanan kalp hızı değişkenliğindeki azalmadan bu mekanizma sorumlu tutulmuştur (26). SSS aktivitesindeki artışın emosyonel veya fiziksel bir stresle ilişkili olmadan doğrudan serebral kaynaklı bir patolojiden de ileri gelebileceği yönünde bulgular da vardır (27). SSS aktivitesinin hipertansiyon patogeneziindeki spesifik rolünden ayrı olarak artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle de ilişkisi vardır (28).

İnsülin Direnci: İnsülin direnci, glikozun periferik dokularda, özellikle iskelet kaslarında kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bir bozukluktur (29). Prospektif gözlem çalışmalarında, açlık insülin düzeyi yüksek olanların kontrol grubuna göre ileride hipertansiyon gelişimi riskinin 2–3 kat arttığı saptanmıştır (30). Hipertansiflerde insülinin vazodilatör etkisi, insülin direnci ve artmış SSS aktivitesine bağlı olarak zayıflamıştır (31). İnsülin direnci ve

hiperinsülineminin kan basıncı yükselmesine yol açmasıyla ilgili diğer patojenik mekanizmalar arasında;

1. Diyetle alınan tuza kan basıncı duyarlılığının artışı,
2. Renal tuz ve su tutulumunun artması,
3. Hücre içinde sodyum ve kalsiyumun artması,
4. SSS aktivitesinin artması,
5. Vazodilatör prostaglandinlerin azalması,
6. Endotelin salınımının artması,
7. Anjiyotensin-II'nin vazokonstriktör etkisinin ve aldosteron salınımını uyarıcı etkisinin artması,
8. Damar düz kas hücresi büyüme faktörlerinin uyarılması sayılabilir (32).

Hipertansif hastalarda insülinin doğrudan vazodilatasyon yapıcı etkisinde azalma olduğundan, SSS uyarıcı etkisi yoluyla gerçekleşen kan basıncını artırıcı etkisi baskın hale gelir ve kan basıncı yükselir (32, 33). Hiperinsülineminin hipertansiyona neden olduğunun diğer bir kanıtı da insülin duyarlılığını artıran ve insülin düzeyini düşüren biguanid, metformin ve glitazon'ların kullanılmasıyla kan basıncında azalma görülmesidir (34). Sonuçta, bu patofizyolojik yollar damar duvarında endotel hücresi ve düz kas hücresi çoğalması ve matriks artışıyla ortaya çıkan vasküler yanıtı neden olur (35). Genetik yatkınlığı olan hastaların damarlarında ve son organlarında hasar meydana gelir (36). Sekonder hipertansiyonu olanlarda ise altta yatan hastalık ne olursa olsun, hipertansiyonun insülin direncine yol açmadığı gösterilmiştir (37).

Artmış Sodyum Alımı: Sodyum alımının artması, su tutulumunun artışı ve kalp debisinin artışına yol açarak ve ayrıca renal fonksiyonları ve vasküler reaktiviteyi değiştirerek hipertansiyona neden olabilir (38). Sodyumun klorlu tuzunun (NaCl) hipertansiyona neden olduğu, sodyum bikarbonat veya askorbatın ise böyle bir etkisinin olmadığıdır (39). Batı tipi diyetin fazla

sodyum içeriğine ek olarak düşük potasyum içeriği, sodyum fazlalığından gelen zararlı etkiyi artırmaktadır (40). Sodyum fazlalığı ayrıca kan basıncı yükseltici etkisinden bağımsız olarak inme riskini artırması ve sol ventrikül hipertrofisine yol açması, hiperfiltrasyona bağlı renal fonksiyonların bozulmasıdır (41, 42).

Renal Sodyum Tutulumu: Konjenital nedenlere bağlı olarak nefron sayısında azalmaya veya glomerülün filtrasyon yüzeyindeki azalmaya bağlı olarak böbreklerden sodyum ekskresyon miktarı azalmakta, kan basıncı yükselmekte, bu da bir kısır döngü neticesinde glomerüler hipertansiyon yoluyla sistemik hipertansiyonu indüklemektedir (43). Hipertansiflerde kan basıncı ile sodyum atılımı arasındaki ilişki bozulur (44). Hipertansiyonlu bir hastada kan basıncı diüretik olmayan bir ilaçla düşürüldüğünde, reaktif sodyum retansiyonu olur. Sodyum retansiyonuna sebep olan nefron heterojenitesi, yani böbreklerde afferent arteriyollerde vazokonstriksiyona veya intrensek bir daralmaya bağlı olarak iskemik nefron topluluklarının bulunması ve buna bağlı olarak renin salgısının homojenitesinin bozulmasıdır (45).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi: Hem hipertansif ve hem de normotansiflerde dolaşan kan hacmini ve kan basıncını düzenleyen en önemli mekanizmalardan biridir. Renin böbrekte jukstaglomerüler hücrelerden salınır ve karaciğerden plazmaya verilen anjiyotensinojenin anjiyotensin-I'e çevirilmesi reaksiyonunu katalize eder. Bu da anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) tarafından anjiyotensin-II'ye yıkılır. RAAS'nin fizyolojik ve patolojik etkileri anjiyotensin-II (A-II) üzerinden gerçekleşir (46). All'nin AT-I ve AT-II olmak üzere 2 tip reseptörü vardır ve etkilerinin çoğu AT-I üzerinden olur. All'nin AT-I reseptörüne bağlanmasıyla periferik damarlarda vazokonstriksiyon, aldosteron sentez ve salınımı, renal tübüler sodyum geri alımı SSS aktivitesi ve vasopressin salınımı uyarılır, negatif geri besleme ile

renin salınımı inhibe olur. Hipertansif hastalarda plazma renin düzeylerinin uygunsuz bir şekilde normal veya yüksek olmasını açıklayacak başlıca 2 mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi, nefron heterojenitesidir (45). İskemik nefronlardan salınan renin plazma düzeyini farklı seviyelerde artırarak normal ya da yüksek plazma renin düzeylerine neden olur. İskemik nefronlardan salınan aşırı renin dolaşıma geçerek A-II oluşumuna yol açar. Sonuçta, hiperfiltrasyon yapan nefronlarda aşırı vazokonstriksiyon ve sodyum tutulumu gerçekleşerek hipertansiyon gelişir. Plazma renin düzeyinin hipertansiflerde normal olmasının diğer bir nedeni, bu esansiyel hipertansifler arasında önemli bir oranda non-modülatör kişiler olmasıdır (47). Yani bu kişilerde sodyum kısıtlamasına yanıt olarak aldosteron salgılanması uyarılmaz. Dolaşan kandaki RAAS'den ayrı olarak kalpte, kan damarlarında, beyinde ve adrenal kortekste lokal anjiyotensin-II üretimiyle sonuçlanan doku RAAS de tanımlanmıştır. Özellikle patolojik olaylarda lokal A-II üretimi ADE aktivitesinden bağımsız olarak alternatif yollarla oluşabilmektedir. Kalpte ve kan damarlarında A-II oluşumundan serin proteaz kinaz aktivitesi sorumlu tutulmaktadır (48).

Endotel Disfonksiyonu: Endotel hücreleri, damar duvarındaki düz kas hücreleri üzerinde vazoaaktif dilatasyon ve konstriksiyon yapan birçok lokal parakrin etkili madde salgılayarak hipertansiyon patogeneğinde aktif rol alır. Bunların içinde en güçlüleri nitrik oksit (NO) ve endotelindir.

Nitrik Oksit: NO kısa etki süreli, yüksek penetrasyon özelliği olan bir gaz olup güçlü vazodilatör, trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe edici, damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü engelleyici etkileri vardır (49). Vazokonstriktör hormonlara yanıt olarak salgılanan bir vazodilatör maddedir ve normal kan basıncının sürdürülmesini sağlar (50). Ateroskleroza bağlı veya genetik olarak NO sentez veya salgılanmasındaki bir bozukluk, kişinin hipertansiyona olan yatkınlığını belirleyen önemli bir faktördür (51).

Endotelin: Endotel hücrelerinden salgılanan ve düz kas hücrelerine ETA reseptörü üzerinden etki ederek vazokonstriksiyona neden olan bir peptiddir (52). Endotelin üretimindeki artış, kan basıncı yükselmesinin yanında hipertansif kişilerde küçük damarlarda hipertrofik yeniden şekillenmenin oluşumundan da sorumlu tutulmaktadır. Ciddi hipertansiyonu olan Afrika kökenli Amerikalılarda endotelin artışının ön planda olduğu rapor edilmiştir (53). Kombine ETA/B reseptör blokeri olan bosentanın esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (54). Bu da endotelinin kan basıncı yükselmesindeki rolünü gösteren önemli bir kanıttır.

Vasküler Hipertrofi: Stres artışına bağlı SSS aktivitesinde artış, endotelin, A-II, hiperinsülinemi gibi birçok faktör, damar düz kas hücresinde tonus artışı ve vazokonstriksiyona yol açabilir (55). Periferik direnç, düz kas hücresi kontraktilesi, damar duvarının esnekliği ve geometrik şekli ve dışı doğru basınç arasındaki karmaşık etkileşimle belirlenir (56). Endotelin ve A-II gibi birçok medyatör periferik direnç artışı ile sonlanan bir süreci başlatan faktör olmakta, bu medyatörlerin etkisiyle ortaya çıkan vazokonstriksiyon ve hipertrofi ise periferik dirençteki artışın sürekliliğine neden olmaktadır. Bu mekanizma yavaş fakat ilerleyicidir ve sonuçta oluşan vasküler yapıdaki değişiklik (remodeling) nonspesifik olup başlatıcı mekanizma ne olursa olsun son patolojik yapı tüm esansiyel hipertansiyonlu hastalarda birbirine benzemektedir (57). Esansiyel hipertansiyonun patofizyolojik ve etiyolojik temelini daha iyi anlaşılması durumunda daha spesifik tedavi yöntemlerinin geliştirilebileceği açıktır (12).

2.3. Kan Basıncının Ölçümü ve Klinik Değerlendirme

Kan Basıncı Ölçüm Yöntemleri: Hipertansiyonun tedavi edilebilmesi öncelikle tanının doğru olarak konması ile mümkündür. Kan basıncındaki ciddi değişkenlikten dolayı ölçümlerin tekrarlanması, başlangıçta saptanan

yüksek değerlerin devam edip etmediğini veya normale dönerek yalnızca periyodik kontrollere mi ihtiyaç doğurduğunu öğrenmemizi sağlayacaktır.

Kan Basıncı Ölçümünde Kullanılan Donanım: Kan basıncını belirlemede altın standart; arter içine bir kateter konularak direkt yöntemle ölçülen metoddur. Standart kriterlere uygun olduğu bilinen tansiyon aletleri (sfigmomanometre) kullanılarak da ölçüm yapılabilir. Üç tip manometre kullanılmaktadır: Civalı, aneroid ve elektronik. Ölçümler tercihen civalı sfigmomanometre ile yapılmalıdır. Bu tip manometrelerde rezervuar dolu, civa sütunu göz seviyesinde olmalı, basınç uygulanmadığı sırada civa düzeyi mmHg olarak okunmalı ve basınç uygulanırken sütun oynamamalıdır. Civalı manometreler dışında kalibre edilmiş bir aneroid manometre veya osillometrik ölçüm yapan elektronik bir tansiyon aleti kullanılabilir. Bu cihazların kalibrasyonu en az altı ayda bir civalı manometrelerle karşılaştırılarak kontrol edilmelidir. Volüm-klamp pletismografi yöntemiyle parmaktan ölçüm yapan cihazlar güvenilir sonuçlar vermedikleri için kullanılmamalıdır (58). Doğru sonuç alınabilmesi için tansiyon aleti manşonunun boyutları hastaya uygun olmalı ve manşon içerisindeki şişen kese bölümü kol çevresinin en az %80'ini sarmalıdır. Manşonun genişliği ise kol uzunluğunun üçte ikisi kadar olmalıdır. Normal erişkinlerde kullanılan tansiyon aletlerinde manşonun kesesi 12 cm eninde ve 35 cm boyunda olmalıdır. Obezlerde ve kol yapısı kaslı kişilerde kese genişliği 20 cm, uzunluğu 40 cm civarında olmalıdır. Kanada Hipertansiyon Birliği'nin bu konudaki önerisi şöyledir (59):

Tablo 2.1. Erişkin kol çevresi ve uygun tansiyon aleti kese boyutları

Erişkin kol çevresi	Kese boyutları
<33 cm	12x23 cm
33-41 cm	15x33 cm
>41 cm	18x36 cm

Gerekli Alt Yapı ve Çevre Koşulları: Ölçüm sırasındaki koşullar kan basıncını önemli derece etkilemektedir (58). Ölçümün günün hangi saatinde yapıldığı bilinmelidir. Yemeklerden ya da egzersizden sonra alınan ölçümler normalden düşük, sigara ya da kahve içimi sonrası ölçümler normalden yüksek çıkabilir. Dolayısıyla ölçüm öncesindeki 30 dakikalık süre içinde hastanın sigara, çay veya kahve içmemiş, kafein almamış ve tercihen yemek yememiş olması gerekir. Fenilefrinli nazal dekonjestanlar veya benzeri adrenerjik uyarıcıların kullanımı da hatalı ölçümlere neden olabilirler. Ölçümlere, hasta sessiz bir odada en az 5 dakika istirahat ettikten sonra başlanmalıdır. Oda sıcaklığı ne soğuk ne de çok sıcak olmalıdır. Hasta sırtını herhangi bir yere (örneğin arkalıklı bir sandalyeye) yaslayarak oturmalı, tansiyon ölçülecek kolu çıplak olmalıdır. Ölçüm sırasında konuşmamalı, bacak bacak üstüne atmamalıdır. Manşon kalp düzeyinde duracak şekilde sarılmalı ve hastanın kolu desteklenmelidir.

Kan Basıncı Ölçüm Tekniği: Tansiyon aletinin manşonu alt ucu dirsek çukurunun 2.5-3 cm üzerinde olacak şekilde kolu sarmalıdır. Ölçüm sırasında stetoskop manşonun altına sıkıştırılmamalıdır. Stetoskop dirsek çukurunda serbest durmalı ve cilde hafifçe bastırılmalıdır. Ölçüm için manşonun kesesi brakial arter üzerine yerleştirilir, oskültatuar arayı önlemek amacıyla havası radial nabzın kaybolduğu düzeyin 20–30 mmHg üstüne kadar şişirilir. Stetoskop brakial arter üzerine yerleştirilir ve kontrol valvi açılarak saniyede 2–4 mmHg hızla indirilir. Oskültasyon yöntemi ile ölçüm yapıldığında manşonun basıncı azaltılmaya başladıktan sonra sesin ilk duyulduğu anda (Korotkoff faz 1) okunan değer, sistolik basınçtır. Sesin artık işitilmez olduğu anda okunan değer ise (Korotkoff faz 5) diastolik kan basıncı olarak kabul edilir. Diastolik basınç çok düşük ise seslerin hafiflemeye başladığı düzey (Korotkoff faz 4) diastolik basınç olarak kaydedilir. Manşon uzun süre şişirilmiş bırakılırsa venöz sistemde dönüş azalacağı için sesler güç duyulur. Venöz konjesyonu önlemek için ölçümler arasında en az bir dakika

beklenmelidir. Bunun tersine, sesler zor duyuluyorsa hastanın kolu baş seviyesinin üstüne kaldırılır, eli 5–10 kez açıp kapattırılarak venlerin boşalması sağlanır ve ölçümler tekrarlanır. Ölçümler arada ikişer dakika bırakılmak suretiyle en az iki defa yapılmalı ve bulunan sonuçların ortalaması alınmalıdır. Eğer iki değer arasındaki fark 5 mmHg'dan fazlaysa daha başka ölçümler de yapılmalı ve bunların sonuçlarının ortalaması alınmalıdır. Aritmisi olan hastalarda ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerini elde etmek için birkaç ölçüm yapmak gerekir. İlk muayenedeki ölçümler her iki koldan yapılmalı, yüksek olan koldaki kan basıncı hastanın kan basıncı olarak kabul edilmelidir. Yaşlılarda (65 yaş üzeri bireylerde), diyabetli hastalarda, ortostatik hipotansiyonun sık görüldüğü durumlarda ve antihipertansif ilaç tedavisi altındaki hastalarda ölçümlerin ayaktayken tekrar edilmesi gereklidir. Ayaktaki ölçümler hasta hemen ayağa kalkar kalkmaz ve ayağa kalktıktan 2 dakika sonra yapılmalıdır. Gençlerde (30 yaşın altında) kan basıncı yüksek bulunmuş ise koarktasyonu ekarte etmek için bacadan da ölçümler yapılmalıdır. Ölçümün hangi koldan ve hangi pozisyonda yapıldığı, sistolik ve diastolik kan basınçları kaydedilmelidir. Hekim ölçtüğü değer hakkında hastasını bilgilendirmeli ve bulunan değerlere göre periyodik ölçümlerin ne kadar zamanda bir yapılacağını belirtmelidir (60).

Tablo 2.2. Hipertansiyon hastalarında SKB ve DKB değerlerine göre önerilen takip sıklığı

SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	Önerilen takip sıklığı
<130	<85	2 yılda bir
130-139	85-89	Yılda bir
140-159	90-99	2 ay içerisinde kontrol
160-179	100-109	1 ay içerisinde değerlendirilecek
>180	110	Klinik duruma göre hemen ya da 1 hafta içerisinde değerlendirilecek

Evde Kan Basıncı Ölçümünün Önemi: Hipertansiflerin kan basıncı, muayenehanede veya klinikte ölçüldüğünde diğer yerlerdeki ölçüm sonuçlarına göre daha yüksek bulunma eğilimindedir. Kan basıncının muayenehane dışında ölçülmesi hipertansiyonlu hastaların ilk değerlendirmesi ve tedaviye verdikleri cevabın izlenmesi açısından değerli bilgiler verebilir. Son yıllarda hastanın kan basıncının evde izlenmesi yöntemi (self-monitoring) yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır. Kan basıncının hastanın kendisi tarafından ölçülmesinin avantajları şunlardır (61):

1. Gerçek hipertansiyonun “beyaz önlük” hipertansiyonundan ayırt edilmesi
2. Yeni başlayan kan basıncı yükselmelerinde ve sınırda hipertansiyonda günlük kan basıncı değerlerinin belirlenmesi
3. Antihipertansif ilaçlara alınan terapötik cevabın değerlendirilmesi
4. Hastanın tedavi planına daha iyi uyması
5. Hasta izleme maliyetinin azalması.

Ev ölçümleri ile ambulator kan basıncı ölçümleri arasında oldukça iyi bir korelasyon gözlenmiştir. Ev ölçümleri hem normotansif hem de hipertansif bireylerde muayenehane ölçümlerinden daha düşüktür. Evde kan basıncı ölçümü yapması önerilen hastaların kan basıncındaki dalgalanmalardan korkmamaları, ancak hekimlerine haber vermeleri, tanı amacıyla ölçüm yapılıyorsa günün farklı zamanlarında, tedaviyi izlemek için ölçüm yapılıyorsa günün aynı saatlerinde (özellikle sabah yataktan kalktıktan sonra) ölçüm yapmaları önerilir. Ölçüm sıklığına hastanın klinik durumuna göre karar verilmelidir. PAMELA çalışmasında muayenehanede ölçülen 140/90 mmHg’lık kan basıncının ev ölçümlerinde sistolik 121–132 mmHg ve diastolik 75–81 mmHg değerlerine denk düştüğü gözlenmiştir (62). Bu nedenle ev ölçümlerinde kan basıncı değerlerinin üst sınırını 140/90 mmHg değil, en fazla 135/85 mmHg olarak kabul etmelidir. Evdeki ölçümlerin klasik ölçümlere göre morbidite ve mortaliteyi belirlemede daha değerli olup olmadıklarını

anlamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. İleri derecede obez veya kalp ritmi düzensiz kişilerde ev izlemi yanıltıcı olabilir. Dolayısıyla evde ölçülen kan basıncı değerleri tanı ve tedavi konusunda hekim tarafından ölçülen değerleri destekleyici bilgi olarak kabul edilmeli ve muayene ölçümlerinin yerini almamalıdır.

Hasta ve Çevresinin Eğitimi: Ev ölçümlerinde kullanılacak tansiyon aleti genellikle aneroid veya elektronik sfigmomanometrelerdir. Aneroid monitorler öncelikle tercih edilmelidir. Bu cihazları kullanamayan veya işitme güçlüğü olan yaşlı bireylerde elektronik cihazlar önerilebilir. Bu cihazların doğru sonuç verip vermediği eşzamanlı olarak civalı bir tansiyon aletiyle yapılan ölçüm sonuçlarıyla karşılaştırmak suretiyle düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir.

Evde yapılacak ölçümlerde klinik ölçümlerindeki teknik kullanılır, ancak hekimlerin hastalarını ve hasta yakınlarını kan basıncı ölçüm tekniği konusunda eğitmeleri gereklidir.

Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemi: Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu hastanın günlük aktivitesini engellemeden bir ya da birkaç günlük dönemde otomatik olarak kan basıncını ölçme tekniğidir. Tekrarlayan klinik ve ev ölçümleri ambulatuvar kan basıncı ölçümüne eşdeğer bilgiler sağlasa da, bu yöntemin avantajı günlük ölçümleri daha güvenilir vermesi ve gece değerlerini de ölçmesidir. İlk üretilen ambulatuvar kan basıncı ölçüm cihazlarının aksine günümüzde kullanılan cihazlar otomatik, sessiz ve hafiftir. Kan basıncı ölçümü için oskültatuvar ve osilometrik olmak üzere iki teknik geliştirilmiştir. Oskültatuvar teknikte manşonun altına yerleştirilen bir ya da iki piezoelektrik mikrofona Korotkoff seslerini kaydeder. Osilometrik yöntemde ise brakiyal arterden manşona iletilen osilasyonlar kaydedilir. Bazı cihazlar her iki yöntemi de kullanmaktadır.

Ağır hipertansiyonlu hastalarda osilometrik cihazlar oskültatuvar cihazlara göre daha hatalı sonuçlar vermektedir (63, 64). Ancak iki yöntemi

karşılaştıran çalışmalar fazla değildir. Her ikisi de çeşitli teknik hatalara açıktır. Hata kaynakları, aygıt kalibrasyonu dışında, hastanın kolunu fazla hareket ettirmesi, gürültü, vibrasyon veya statik enerji gibi kaçınılmaz faktörlerdir. Aygıtın takılmadan hemen önce ve kullanım sonrasında civalı bir sfigmomanometre ile kalibre edilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Cihazın takılı olduğu sürede hasta günlük tutmalı, ilaçlarını, çalışma saatlerini, uyku, yemek yeme, üzülme ya da sinirlenme gibi dönemlerini kaydetmelidir. Kan basıncı izlenmesinde ölçüm sıklığı saatte en az iki-dört, hatta tercihan dört-altı kezdir.

Gece boyunca kan basıncı fazla değişiklik göstermediği için ölçüm sıklığı yarıya indirilir. Kısa dönemli olaylarda, örneğin tekrarlayan senkop ataklarında, daha sık (saatte sekiz kez) ölçümler önerilir. PAMELA çalışmasının (65) verilerine göre klinik ve 24 saatlik ortalama kan basıncı değerleri arasındaki fark yaşla ve klinik kan basıncı değeri ile doğru orantılı olarak artmaktadır.

Yirmi dört saatlik sistolik 119–126 mmHg ve diastolik 75–80 mmHg'lık kan basıncı değerleri klinik ölçümlerde 140/90 mmHg'ya denk gelmektedir. Sonuç olarak; ambulator ölçümlerde hasta uyanırken kan basıncı 135/85 mmHg'dan, uyurken 120/75 mmHg'dan daha düşük olmalıdır.

Kan basıncının ambulator olarak izlenmesinin klinikte yararlı olduğu durumlar şunlardır (65,66):

1. Tanı amacıyla (hedef organ hasarı olmayan “beyaz önlük hipertansiyonu”, hedef organ hasarı olan sınırdaki hipertansiyon, “dipper” ve “nondipper” hipertansifler, epizodik hipertansiyon, labil hipertansiyon, hipotansiyon, otonomik disfonksiyon, karotid sinus senkopu ve pacemaker sendromunda, nokturnal angina veya pulmoner konjesyon) (58–62).
2. Prognozu belirleme amacıyla (hedef organ hasarı, kardiyovasküler olaylar) (67).

3. Tedaviyi değerlendirme amacıyla (dirençli hipertansiyon, vadi-tepe oranı) (67, 68).

Manşon distalinde peteşi, ödem, dermatit ve ulnar sinir bölgesinde uyuşma, bildirilmiş komplikasyonlardır. Pahalı bir yöntem olduğu için gereksiz kullanımdan kaçınılmalıdır.

2.4 Hipertansiyonda Klinik Değerlendirme

Hipertansiyonlu bir kişide yapılacak klinik değerlendirme ve araştırmaların dört ana amacı vardır (61).

Bunlar:

1. Kan basıncının kronik olarak yüksek olduğunu doğrulamak ve düzeyini saptamak
2. Sekonder hipertansiyonun var olup olmadığını, varsa nedenini saptamak
3. Hedef organ hasarının varlığı ve yaygınlığını değerlendirmek
4. Prognozu ve tedaviyi etkileyebilecek diğer kardiyovasküler risk faktörlerini ve klinik özellikleri araştırmak.

Anamnez: Hipertansiyonlu bir hastanın klinik değerlendirilmesi anamnezle başlar. Anamnezde özellikle göz önüne alınması gereken noktalar aşağıda sıralanmıştır:

1. Hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, kalp yetersizliği, serebrovasküler olay veya böbrek hastalığı ile ilgili aile anamnezi.

2. Kan basıncı yüksekliğinin süresi ve daha önceki düzeyleri ile daha önce uygulanan antihipertansif tedavinin sonuçları ve yan etkileri.
3. Hastanın koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalık periferik damar hastalığı, diabetes mellitus, gut, dislipidemi, bronkospazm, seksüel disfonksiyon, böbrek hastalıkları ve diğer önemli hastalıkları ile ilgili geçmişi, bu klinik tablolarla ilgili şimdiki semptomları ve bu tabloların tedavisi için kullanılan ilaçlar ve sonuçları ile ilgili bilgiler.
4. Sekonder hipertansiyon nedenleri ile ilgili olması olası semptomlar.
5. Hastanın diyetteki yağ, tuz ve alkol alışkanlıkları, sigara içip içmediği ve içiyorsa süresi ve miktarı, fizik aktivite alışkanlıkları ve vücudundaki yağ fazlasını ortaya koymak açısından gençliğindeki ve şimdiki ağırlığı arasındaki fark.
6. Kan basıncını arttırması olası ilaçlar ve maddelerin kullanımı ile ilgili anamnez (örneğin; oral kontraseptifler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, meyan kökü, kokain, amfetamin türevleri, eritropoetin, siklosporinler, steroid hormonlar).
7. Hipertansiyonun seyri ve sonuçlarına etki edebilecek kişisel psikososyal ve çevresel faktörler (örneğin aile yapısı, çalışma ortamı, eğitim düzeyi, sosyokültürel ve sosyoekonomik yapısı) (60).

Fizik Muayene: Hipertansiyonlu bir kişide, kan basıncının ölçümü dışında tam bir fizik muayene yapılmalı ve muayene sırasında özellikle aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir (60, 61).

1. Kan basıncının her iki koldan ve en az iki kere ve ilgili bölümdeki kurallara uygun bir şekilde ölçülerek kaydedilmesi.

2. Hastanın boy ve kilosunun ölçümü ve vücut kitle indeksinin hesaplanması (kilogram olarak ağırlığın metre olarak boy'un karesine bölünmesi).
3. Kardiyovasküler sistemin ayrıntılı muayenesi, bu arada kalp boyutları, ritim bozuklukları, 3. ve/veya 4. ses duyulup duyulmadığı ve kalp yetersizliği bulunup bulunmadığının saptanması.
4. Boyun muayenesinde karotis üfürümlerinin, venöz dolgunluğun ve tiroid büyümesinin olup olmadığının tespiti.
5. Ekstremitelerde periferik arter nabızlarında zayıflama veya kaybolma, arteryel üfürüm ve ödem aranması.
6. Akciğerlerde rallerin ve bronkospazmın araştırılması.
7. Batın muayenesinde üfürüm, anormal pulsasyon, böbreklerde büyüme veya başka kitle olup olmadığının incelenmesi.
8. Göz dibinin ve serebrovasküler hasar açısından sinir sisteminin incelenmesi.

Laboratuvar İncelemeleri: Hipertansiyonlu hastalarda yapılacak laboratuvar incelemeleri, gerçekçi bir risk belirlemesi yapılması, hedef organ hasarının ve diğer klinik tabloların ortaya çıkartılması ve sekonder hipertansiyonun ekarte edilmesi amaçlarına yöneliktir.

1. Birinci basamak temel laboratuvar incelemeleri: tam idrar analizi, basit kan sayımı, glisemi, EKG, akciğer grafisi.
2. İkinci basamak temel laboratuvar incelemeleri: tam kan sayımı, kreatinin, sodyum, potasyum, total kolesterol, HDL kolesterol, açlık trigliseridi, LDL kolesterol.

3. Gereğinde yapılacak incelemeler: kreatinin klirensi, mikroalbüminüri, 24 saatlik idrarda protein, serum kalsiyumu, ürik asit, LDL kolesterol, apolipoproteinler, lipoprotein elektroforezi ve diğer lipid analizleri, Hemoglobin A1C ve/veya fruktozamin, TSH, PRA, aldosteron ve katekolaminler, ekokardiyografi, kranial, renal ve periferik arterlerin ultrasonografi/ Doppler incelenmesi, batin ultrasonografisi

Gereğinde yapılacak incelemeler sekonder hipertansiyonun nedenlerini veya hedef organ hasarı/klinik kardiyovasküler hastalık varlığını ve şiddetini ortaya çıkarmak amacına yöneliktir. EKG’de sol ventrikül hipertrofisinin saptanması durumunda bunun ekokardiyografi ile kanıtlanması gereklidir. Kranial, renal veya periferik arter darlıklarından ya da aort anevrizmasından şüphe edilmesi durumunda bu damarlar ultrasonografi ile ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir (60, 61).

2.5 Hipertansiyonda Etiyolojik Tanı

Yapılmış olan çalışmalar, hipertansiyonlu hastaların %92–95’inin esansiyel hipertansiyonlu olduğunu, %5–6 kadar hastada da hipertansiyonun kronik böbrek parankim hastalığına bağlı olduğunu göstermektedir. Diğer tüm nedenler hipertansiyon etyolojisinde ancak %1–3 oranında rol oynamaktadır. Bu nedenle, her hastada sekonder nedenlere bağlı hipertansiyonların araştırılmasına gerek yoktur (69, 70).

Hipertansiyonun nedenlerinin araştırılması gereken hastaların özellikleri şu şekilde sayılabilir:

1. Yaş, anamnez, fizik muayene, hipertansiyon şiddeti veya temel laboratuvar incelemelerinin sekonder hipertansiyonu akla getirdiği kişiler
2. İlaç tedavisine yanıtı zayıf olan hastalar

3. Hipertansiyonu kontrol altında iken yükselmeye başlayan hastalar
4. Ani başlayan hipertansiyonu olanlar

2.6 Hipertansiyonda Kardiyovasküler Riskin Belirlenmesi:

Hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler riski sadece kan basıncı düzeyi belirlemez. Birlikte bulunan diğer kardiyovasküler risk faktörleri, hedef organ hasarları ve klinik kardiyovasküler hastalıklar da kişinin riski üzerinde etkili olur. Bu nedenle, kan basıncı düzeyi dışında birlikte bulunan risk faktörlerinin ve klinik kardiyovasküler hastalıkların da araştırılması gereklidir. Majör risk faktörleri: Yaş (erkeklerde>55, kadınlarda>65), sigara, hiperkolesterolemi (total kolesterol>240 mg/dl veya LDL kolesterol>160 mg/dl), diyabetes mellitus, ailede serebrovasküler veya kardiyovasküler hastalık anamnezi (erkek>55, kadın>65).

Minör risk faktörleri: Yaş (erkeklerde>45, kadınlarda>55), ılımlı hiperkolesterolemi (total kolesterol>200 mg/dl veya LDL-kolesterol>130 mg/dl), düşük HDL-kolesterol (<35 mg/dl), hipertrigliseridemi (>200 mg/dl), şişmanlık, azalmış glukoz toleransı, sedanter yaşam tarzı.

Hedef organ hasarı/klinik kardiyovasküler hastalık: Kalp hastalıkları (sol ventrikül hipertrofisi, angina/geçirilmiş miyokard infarktüsü, geçirilmiş koroner revaskülarizasyon, kalp yetersizliği), inme veya geçici iskemik atak, nefropati, periferik arter hastalığı, retinopati.

Bu faktörlere göre risk belirlemesi yapılarak hastalar üç kategoriye ayrılır. Birinci kategori oluşturarak düşük risk grubunda hiçbir risk faktörü veya hedef organ hasarı /klinik kardiyovasküler hastalık yoktur. İkinci kategori orta derecede risk grubudur ve bu kategori diyabetes mellitus hariç olmak üzere, bir major veya iki minor risk faktörü bulunan hastalardan oluşur. Üçüncü

kategoriyi içeren yüksek risk grubunda ise diyabet veya hedef organ hasarı/klinik kardiyovasküler hastalık saptanmış olan hastalar bulunur.

Tablo 2.3. Hipertansiyonun saptanabilir nedenleri için tarama testleri.

Teşhis	Diagnostik test
Kronik Böbrek Hastalığı	GFR hesaplanması
Aort koarktasyonu	BT Anjiyografi
İlaçla alevlenen, ilaç ilişkili hipertansiyon	Anamnez/ilaç taraması
Feokromositoma	24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin
Primer aldosteronizm ve diğer mineralokortikoid fazlalığı durumları	24 saatlik idrarda aldosteron düzeyi ve diğer mineralokortikoidlere özel testler
Renovasküler hipertansiyon	Doppler akım çalışması
Uyku apne sendromu	Uyku laboratuvarı
Tiroid ve paratiroid hastalıkları	Hormon testleri
Cushing Sendromu ve kronik steroid tedavisi dahil diğer glukokortikoid fazlalığı durumları	Anamnez / deksametazon supresyon testi

2.7 Hipertansif kriz: Hipertansif hastaların yaklaşık %1-2'sinde hipertansif kriz görülür. Hipertansif kriz 2'ye ayrılır (8).

Hipertansif Acil Durumlar: Hedef organ hasarını önlemek veya sınırlamak amacıyla kan basıncının çok acil olarak parenteral yolla düşürülmesinin gerekli olduğu durumlardır.

Hipertansif acil durumlar şunlardır:

- Hipertansif ensefalopati
- Hipertansif sol ventrikül yetersizliği
- Akut aort diseksiyonu
- Akut koroner sendromlar
- Eklampsi

Adrenerjik kriz (feokromasitoma krizi, klonidin kesilme sendromu, amfetamin aşırı alımı, kokain kullanımı)

Renal transplantasyon sonrası ciddi hipertansiyon

Ciddi epistaksis

Postoperatif ciddi hipertansiyon

Hipertansif İvedi Durumlar: Kan basıncının birkaç saatte veya günde genellikle oral antihipertansif ilaçlarla düşürülmesinin tercih edildiği durumlardır.

Hipertansif ivedi durumlar şunlardır:

Hızlanmış hipertansiyon

Postoperatif hipertansiyon

Acil ameliyata girecek kan basıncı kontrolsüz hastalar

Renal transplantasyon yapılacak hastalarda ciddi hipertansiyon

İskemik kalp hastalığı ile birlikte olan hipertansiyon

2.8. Hipertansiyon Sınıflaması: JNC-7 kılavuzunda yayımlanan hipertansiyon sınıflaması şu şekildedir (Tablo 2.4) (5):

Tablo 2.4. Hipertansiyon sınıflaması

Kategori	SKB	DKB
Normal	<120 mmHg	<80 mmHg
Prehipertansiyon	120-139 mmHg	80-89 mmHg
Evre 1 hipertansiyon	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Evre 2 hipertansiyon	>160 mmHg	>100 mmHg

2.9 Acil Servislerde Komplike Olmayan Hipertansiyon

Acil servislere komplike olmayan hipertansiyon ve buna bağlı rahatsızlıklarla başvuran olgulara acil tedavi gerekmemektedir (8). Ancak hasta memnuniyeti açısından acil servislere çalışan hekimler bu hastalara

antihipertansif ilaç tedavisini acil tedavi olarak uygulamaktadırlar. Bu tedaviler arasında en çok tercih edilen ilaçlar ADE inhibitörleri (özellikle kaptopril), diüretikler (özellikle furosemid), benzodiazepinler (özellikle diazepam, lorazepam, alprazolam) ve kalsiyum kanal blokerleri (özellikle amlodipin) olmaktadır.

2.10 Hipertansiyonda Korunma ve Tedavi

Hipertansiyonda Primer Korunma Potansiyeli: Yeryüzünde her 5 kişiden birinin hipertansiyonlu olması gibi yaygın bir soruna yaklaşım, kesin hipertansiyonlu kişiyi belirleyerek değerlendirip tedavi etme stratejisine dayanıyordu. Bu yaklaşım son 30 yılda başarılar sağladı; yeryüzünde milyonlarca kişide hipertansiyonu kontrol altına aldığı gibi, koroner kalp hastalığı ve inmeden mortaliteyi azaltarak ömrü uzatmakta belli başlı bir rol oynadı. Ancak bu strateji yan etki ve maliyet gibi sorunları içeren ilaçla tedaviye dayanmaktaydı. Kan basıncı yüksekliğinden haberdar olmayan milyonlarca kişinin bu tedavi stratejisinden yararlanmadığı da bir gerçektir. Bu nedenle tedavi yaklaşımı yanında hipertansiyonun primer korunmasının önemi açıktır (71).

Gözleme dayanan ve randomize çalışmalar göstermektedir ki, kan basıncı toplumun yaşam biçimine, özellikle beslenme özelliklerine sıkıca bağlıdır. Bunlar arasında fazla kalori alınması, tuzlu yeme alışkanlığı, yetersiz potasyum alımı, aşırı alkol tüketimi ve sedanter hayat sayılabilir. Otuz iki ülkeden 10.000'i aşkın genç ve orta yaşlı erişkini içeren Uluslararası Tuz Çalışması, kan basınç düzeyleri ve hipertansiyon prevalansı ile sodyum ve potasyum atılımı, beden kitle indeksi ve alkol tüketimi arasındaki ilişkiyi açığa kavuşturmuştur. MRFIT çalışmasında da 11.342 orta yaşlı erkekte 6 yılda toplanan veriler çok sayıda besinsel faktörlerin kan basıncını etkilediğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada kan basıncı ile şişmanlık, doymuş yağ, günlük tuz ve içilen alkol miktarı arasında doğrusal, potasyum alımı arasında ters ilişki bulunduğu gösterilmiştir (72).

Dört geniş randomize klinik çalışmada yüksek-normal kan basıncına sahip erişkinlerde besinsel veya diğer yaşam şekli değişikliklerinin etkileri incelenmiştir. Bunlardan Hipertansiyonun Primer Önlenmesi (PPH) adlı 5 yıllık çalışmada zayıflama, tuz ve alkol alımını azaltma, beden hareketlerini arttırma gibi çok etkenli bir girişimin, izleme döneminde kontrol grubuna oranla ortalama kan basıncını 1–2 mmHg ve hipertansiyon prevalansını %19,2'den %8,8'e düşürdüğü görülmüştür. Hipertansiyon Prevansiyon çalışmasında diğer faktörlere ek olarak potasyum alımı fazlalığının etkisi incelenmiştir. Fazla potasyum alımının kan basıncı üzerine az da olsa olumlu etkisi görülmüştür (73).

Hipertansiyon prevansiyon çalışmalarının (TOHP) birinci fazında stresi azaltma ve ek besin elamanları dâhil olmak üzere birçok girişimin kan basıncı üzerine etkileri araştırılmıştır (74). Bu araştırmanın ilk altı ayında zayıflama ve tuz kısıtlamasının sistolik kan basıncında 2–4 mmHg'lık ve diastolik kan basıncında 1–3 mmHg'lık anlamlı bir düşüşe yol açtığı görülmüştür. Aynı çalışmada 18 aylık izlem sonunda zayıflamanın ve sodyum kısıtlamasının olumlu etkisinin devam ettiği, fakat stresi azaltmanın anlamlı bir etkisi bulunmadığı saptanmıştır. Çalışmanın ikinci fazında (75) 3–4 yıllık takipte zayıflama ve tuz kısıtlamasının hipertansiyon sıklığını anlamlı biçimde ve yaklaşık %20 oranında azalttığı gözlenmiştir. Yaşlıda İlaç-dışı Girişim Çalışmasında (TONE) zayıflama ve tuz kısıtlaması girişimlerinin birlikte kullanılması halinde bunların teker teker uygulamasından daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizin sanayileşme sürecinde hızlı gelişmesi ve süpermarketlerin yaygınlaşması sonucu, beslenme kalıplarımız değiştiğinden, besinden alınan sodyumun çoğunun mamul besinlerden kaynaklandığı bilinmelidir.

Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Hipertansiyon Derneği Kılavuz Kurulu'nun ve Hipertansiyon Primer Prevansiyonu için ABD Çalışma Grubu'nun raporlarında, koruyucu tıp ve halk sağlığı için aşağıdaki öneriler belirlenmiştir:

- Vücut ağırlığının kontrol altında tutulması ve fiziksel aktiviteyi artırma
- İlmli miktardan (günde 26 g etanol'dan) fazla alkol içilmemesi
- Günlük sodyum miktarı günde <6 g tuz (<2.4 g Na) sınırlandırılması
- Potasyum alımının artırılması

Aynı raporda psikososyal stresin azaltılmasının yararı konusunda daha fazla çalışmalara gereksinim duyulduğu, ek olarak kalsiyum ve magnezyum alımının spesifik bir rolünün olmadığı kaydedilmiştir.

Tansiyonu yüksek olmayan bireylerde de diyetin kan basıncını 3.5/2.1 mmHg kadar düşürdüğü saptanmıştır (60).

2.11 Hipertansiyonda Tedavinin Amaç ve Hedefleri

Hipertansiyon tedavisindeki amaç, morbidite ve mortalitenin mümkün olan en basit şekilde azaltılmasıdır. Buna göre tolere edilebilmesi halinde sistolik kan basıncının 140 mmHg'nın, diastolik kan basıncının ise 90 mmHg'nın altında tutulması hedeflenmelidir (60, 61). Kan basıncının azaltılmasına paralel olarak varsa diğer kardiyovasküler risk faktörleri de kontrol altına alınmalıdır. Kan basıncının daha da azaltılması özellikle inme oranının azaltılması, böbrek fonksiyonlarının korunması ve kalp yetersizliğinin ilerlemesinin önlenmesinde de yararlı olabilir. Kan basıncının belirgin bir değerin altına düşürülmesi ile bazı komplikasyon olasılıklarının artacağını kabul edenler vardır (76). Bu araştırmacılara göre kan basıncı azaltılınca yüksek kan basıncına bağlı yan etkiler, mortalite azalır fakat kan basıncı belirli bir rakamın altına (diastolik kan basıncı<80–85 mmHg) düştüğünde gerek yan etkiler gerekse mortalite de artış görülebilir. Bu olay J eğrisi fenomeni olarak adlandırılır. Kan basıncındaki istenilen seviyelere ulaşmak için tek başına ilaç tedavisi yeterli olmayacaktır, yaşam biçiminde yapılacak değişikliklerin de bu konuda kesin yararı vardır (77).

Yaşam Tarzı Değişikliği ve Non-Farmakolojik Tedavi: Non-farmakolojik tedaviyle kan basıncında sağlanan düşmenin kardiyovasküler

komplasyonları ve inmeyi azalttığını/önlediğini gösteren direkt, randomize klinik çalışmalar yoktur (78).

Yaşam tarzı değışikliğı ve non-farmakolojik tedaviyle sağlanan olumlu sonuçlar şunlardır:

Hastalarda sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncında düşme olur.

Hipertansiyonla birlikte sık görülen dislipidemi ve glukoz intoleransında düzelmeye yardımcı olur.

Hipertansiyon tedavisi için kullanılan ilaç sayısı ve dozunu azaltabilir.

İlaçların etkisini artırır.

Yaşam tarzı değışiklikleri ve non-farmakolojik tedavi uygulamaları her hasta için bireysel olmalıdır. Bu uygulamalar yüksek risk grubundaki hipertansiflerde ilaç tedavisine başlanmasını geciktirmemelidir.

Sigara içiminin bırakılması: Her sigara içiminden sonra 15–30 dk. süren akut kan basıncı yükselmesi olur. Tek başına sigarayı bırakmanın kan basıncını düşürdüğünü gösteren çalışma yoktur.

Şişmanlık-zayıflama: Vücut kütle indeksinin (BMI) 27 veya daha fazla olması ile kan basıncı yüksekliğı arasında ilişki vardır. Kilo kaybı başlangıçta yoğun natriürece neden olmakta, daha sonra ise sempatik aktivitede azalma ve insülin sensitivitesinde düzelme ile kan basıncının uzun süreli düşük olmasını sağlamaktadır.

Tuz kısıtlaması: Tuz ve sodyum kavramları karıştırılmamalıdır. Klorür sodyumun etkisini artırmaktadır. Klinik, randomize çalışmalarda hipertansif hastalarda sodyum alımı günde 80–100 mmol (4.7–5.8 g) ile kısıtlandığında sistolik kan basıncında 4.8 ± 1 mmHg, diastolik kan basıncında 2.5 ± 0.7 mmHg düşme görülmüştür (79).

Potasyum alımı: Diyetle, taze meyve ve sebzelerden sağlanan yaklaşık günde 90 mmol potasyum hipertansiflerde kan basıncını düşürür.

Kalsiyum alımı: Epidemiyolojik çalışmalarda kan basıncı düzeyi ile diyetle alınan kalsiyum arasındaki ilişki çelişkili sonuçlar göstermiştir.

Magnezyum alımı: Çalışmalar, düşük magnezyumlu diyet alanlarda hipertansiyon prevalansının fazla olduğunu göstermektedir.

Vejetaryen diyet: Vejetaryenlerde daha düşük kan basıncı eğilimi vardır.

Lifli gıda alımı: 4 yıllık izlemi olan bir çalışmada günde 12 g'dan daha az lifle beslenenlerde, hipertansiyon gelişmesinde relatif risk, günde 24 g lifle beslenenlere göre 1.6 defa daha fazla bulunmuştur.

Diyetteki yağ: Klinik, kontrollü çalışmalar diyetteki çoklu ve tekli doymamış, ya da doymuş yağ asitlerinin kan basıncı üzerinde anlamlı etkisi olmadığını göstermiştir.

Balık yağı: Omega-3 çoklu doymamış yağ asidi günde 3-6 g alınırsa hipertansiflerde sistolik kan basıncında 4 mmHg, diastolik kan basıncında 3 mmHg düşme sağlanmaktadır.

Protein: Diyetle alınan protein miktarı normalden %30 daha fazla olan kişilerdeki kan basıncının, diyetlerindeki protein miktarı normalden %30 daha az olanlara göre 3/1,5 mmHg daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır.

Karbonhidrat: Rafine edilmiş şekerlerin kan basıncını artırma, kompleks şekerlerin kan basıncını düşürme eğiliminde olduğunu ileri süren çalışmalar vardır. Ama bu konudaki bulgular kesin değildir.

Kafein: Kafein sistolik ve diastolik kan basıncını, bir kaç saat süreyle 5-15 mmHg yükseltir.

Diğer faktörler: C vitamininin kan basıncını düşürebileceğini ileri süren çalışmalar olmakla birlikte kesin kanıtlar yoktur.

Alkol kullanımı: Etil alkol miktarı günlük 28-55 gramı geçenlerde hipertansiyon prevalansı fazladır.

Fizik aktivite: Sedanter yaşam süren kişilerde hipertansiyon gelişme riski, düzenli fiziki aktivitesi olanlara göre %20-50 daha fazladır.

Psikolojik stres ve gevşeme teknikleri: Emosyonel stres kan basıncında akut yükselme yapabilir.

2.12 Hipertansiyonun Farmakolojik Tedavisi

Tablo 2.5. Antihipertansif İlaçlar

Diüretikler	Tiyazid benzeri diüretikler: Klortalidon, İndapamid, Metazonon
	K ⁺ tutucu diüretikler: Amilorid, Triamteren, Spiranolakton
	Loop diüretikleri: Bumetanid, Furosemid, Torzemid
Adrenerjik İnhibitörler	Periferik inhibitörler: Guanadrel, Guanetidin, Rezerpin
	Merkezi alfa 2 agonistleri: Klonidin, Guanabenz, Metildopa
	Alfa 1(α_1) blokerler: Doksazosin, Prazosin, Terazosin
	Beta (β) blokerler: Acebutolol, Atenolol, Betaksolol, Penbutolol Bisoprolol, Karteolol, Metoprolol, Nadolol,
	Kombine α_1 ve β blokerler: Karvedilol, Labetalol
İmidazolin Reseptör Agonistleri	Meksonidin, Rilmenidin
Vazodilata-Törler	Hidralazin, Minoksidil
Kalsiyum Kanal Blokörleri	Dihidropiridin Grubu: Amlodipin, Felodipin, İzradipin, Lasidipin, Verapamil
	Lerkarnidipin, Nikardipin, Nifedipin, Nizoldipin, Nondihidroksipiridin, Diltiazem
ADE inhibitörleri	Benazepril, Kaptopril, Silazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Moeksipril, Perindopril, Kuinapril, Ramipril, Spirapril, Trandolapril
Anjiotensin 2 reseptör blokörleri	Kandesartan, İrbesartan, Losartan, Telmisartan, Valsartan

I. Diüretikler: Antihipertansif etki mekanizmaları hala tam olarak bilinmeyen bu ilaçların uzun sürede vazodilatörler gibi davrandığı ya da sempatotik etki gösterdiği sanılmaktadır (61, 80–84).

Farmakolojik özelliklerine göre diüretikler günümüzde 4 grupta toplanmaktadır (Tablo 2.6.).

Tablo 2.6. Diüretiklerin Sınıflandırılması Ve Özellikleri:

	Tiyazidler	Loop diüretikleri	K⁺ tutucu diüretikler	Aldosteron reseptör antagonistleri
İlaçlar	Bendroflumetiyazid Benztiyazid Klopamid Klortalidon Klorotiyazid Siklotiyazid Hidroklorotiyazid Indapamid Mefrusid Metolazon Ksipamid	Furosemid Bumetanid Etakrinik asid Torsemid Azosemid Muzolimin Piretanid Tripamid	Amilorid Triamteren	Spiranolakton Eplerenon Kanrenon Atekanrenon
Etki hızı	Orta	Hızlı	Yavaş	Yavaş
Etki gücü	Orta	Güçlü	Zayıf	Zayıf
Etki süresi	Uzun (ort. 24 saat)	Kısa (ort. 6 saat)	Orta (ort. 12 saat)	Orta (ort. 12 saat)
Antihipertansif etki	Güçlü	Zayıf	Zayıf	Zayıf
Klinik özellikler	Oral uygulamada iyi tolere edilirler. Başlangıç antihipertansif tedavide kullanılırlar.	GFR düşük bile olsa etki iyi, başlangıç antihipertansif tedavide kullanılmaz		
Yan etki	Yüksek(düşük dozlarda risk azalır)	Orta	Düşük	Düşük

1. Tiyazid ailesi: Distal tubulus kıvrımlarının başlangıç bölgesinde " Na^+ , Cl^- transport"unu inhibe ederek Na^+ geri emilimini bozarlar. Tiyazid ailesi yan etki profili en yüksek diüretiklerdir. Tiyazidler ile tedaviye küçük dozlarda başlanılmalıdır (örneğin, 12.5 mg/gün hidroklorotiyazid gibi). Hidroklorotiyazidin hipertansiyon kontrolünde maksimum dozunun 25 mg/gün'ü geçmemesi önerilmiştir (67).
2. Loop diüretikleri: Henle kulpunun kalın çıkan kolunda etkilidirler. Bu ilaçların artan dozları ilave bir diürez sağlar.
3. Potasyum tutucu diüretikler: Distal tubulusların son bölümü ve toplayıcı kanallarda doğrudan etki ile Na^+ ile K^+ alış verişini duraklatırlar. Na^+ atılımını artırır, K^+ reabsorpsiyonunu çoğaltırlar.
4. Aldosteron reseptör antagonistleri: Primer etki yerleri distal tubulusların son bölümü ve toplayıcı kanallar olup Na^+ atılımında artma, K^+ reabsorpsiyonunda fazlalaşma meydana getirirler.

II. Adrenerjik Sistem Antagonistleri: Bu grup, sempatik sinir sistemini etkileyerek, sempatikolitik etki yaratan ilaçlardır. Merkezi ve periferik etkililer olmak üzere 2 ana grupta toplanırlar.

A) Merkezi etkili sempatikolitikler: Santral α_2 adrenerjik ya da imidazolin 2 (I_2) reseptör agonistleridir.

Klonidin, guanfasin, guanabenz ve α -metildopa santral α_2 adrenerjik agonist, Rilmenidin ve Moksonidin I_2 reseptör agonistleridir. Bu ilaçlar, beyin sapında postsinaptik α_2 adrenoreseptörleri ve I_2 reseptörleri uyararak vazomotor merkezi deprese ederler. Ayrıca, periferik presinaptik α_2 adrenoreseptörleri selektif olarak uyararak norepinefrin salınımını inhibe ederler. Sonuçta, sempatik tonusun ve buna paralel olarak periferik damar direncinin düşmesini sağlarlar. Kalp hızı ve debisi azalırken plazma volumü artar. PRA azalır. Bu grup ilaçların en önemli özelliklerinden biri de, renal kan akımını bozmamasıdır. Diüretikler dışında diğer antihipertansif ilaçlarla etkileşebildiğinden ve yan etkilerinin fazlalığına bağlı (%30) olarak ilacı

kullanamama nedeni ile klinik kullanımları oldukça kısıtlı kalmıştır. I₂ agonistleri hariç, bu gruptaki ajanların belirgin sedatif etkileri ve rebound hipertansiyona neden olmaları bu kısıtlamada en önemli faktörler olmuştur.

B) Periferik etkili sempatikolitikler: Adrenerjik nöron blokerleri ve ganglion bloke edici ilaçlar

1. Adrenerjik nöron blokerleri (postganglioner nöron inhibitörleri):Guanedrel, guanetidin, rauwolfia alkaloidleri (rauwolfia serpentina, reserpina), debrisoquin ve betanidin gibi ilaçlar periferik sinir uçlarında katekolamin depolarını boşaltarak ya da katekolaminlerin buralardan salınmasını inhibe ederek etki gösterirler. Yarılanma zamanları 2-3 günden 1-2 haftaya kadar değişen sürelerde uzun olan bu ilaçların, guanedrel dışında etkileri geç ve yavaş başlar. Bu sınıf antihipertansifler tüm diğer antihipertansiflere yanıt alınamayan şiddetli refrakter hipertansiyon dışında verilmemelidir. Sık olarak gelişen, ciddi ortostatik hipotansiyon nedeni ile hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilmezler. İlaç etkileşimleri çoktur. Periferik damar direncini düşürürken kalp atım sayısını ve debisini azaltırlar. Bunun yanı sıra plazma volumü ve plazma renin aktivitesini arttırırlar. Böbrek kan akımı düşer. Tuz ve su retansiyonuna neden oldukları gibi aritmi ve konvülsiyon eşiğinde düşme, depresyon ve parkinson tablosunda ağırlaşmaya neden olurlar.

2. Ganglion bloke ediciler: Hegzametonyum, mekamilamin, pentolinyum ve trimetafan'dan oluşan bu ilaçlar sempatik ve parasempatik ganglionlarda nikotinik reseptörleri kompetitif bir mekanizma ile bloke ederek ganglioplejik etki meydana getirirler. Sempatik ve parasempatik sistem inhibe olur. Arteriyel ve venöz dilatasyon, hipotansiyon, kalp dakika atım hacminde azalma, taşikardi, idrar retansiyonu, konstipasyon, görme bozuklukları oluşur. Şiddetli ortostatik hipotansiyon, Akut Mİ, ileus gibi önemli yan etkilerin görülmesi nedeni ile pratik hekimlikte kullanılmayan bu ilaçlar arasında günümüzde trimetafan acil hipertansiyon tedavisinde yer alır.

III- Adrenerjik reseptör antagonistleri: Adrenerjik sinir uçlarında reseptör düzeyinde blokaj etki gösterirler. Üç grupta bulunurlar.

A) α adrenerjik reseptör antagonistleri: Damar düz kas hücre membranında yer alan post sinaptik α -adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Selektivitelere göre 2 grupta toplanırlar.

a) Selektif α_1 adrenoseptör blokerler (prazosin, terazosin, doksazosin, urapidil)

b) Nonselektif adrenoseptör blokerler: Hem α_1 hem α_2 adrenerjik reseptörleri bloke ederler (fenoksibenzamin, tolazolin, dibenamin, fentolamin, ergot alkaloidleri)

Sonuçta damar düz kaslarında gevşeme, vasodilatasyon ve periferik dirençte düşme sağlarlar. Bu esnada kalp hızını ve debisini artırırlar. Plazma volumünde düşme meydana gelir. Plazma renin aktivitesi ve böbrek kan akımı değişmez. Nonselektif α adrenoseptör blokerler β_2 reseptörünü de bloke ederler, taşikardi hipertansif atak gibi sempatik aktiviteye ait semptomlara yol açabilirler. Bu grupta bulunan fentolamin, fenoksibenzamin ve tolazolin feokromasitoma tedavisinde kullanılırlar. Selektif α_1 adrenoseptör blokerlerin aynı zamanda lipid profili üzerine olumlu etkileri vardır. İlk doz fenomenine neden olabilirler. Bu nedenle doz titrasyonu yapılmalıdır.

B) Beta Adrenerjik reseptör antagonistleri (beta blokerler): Periferik β adrenerjik reseptörleri, katekolaminler ile yarışmaya dayanan (kompetitif) bir mekanizma ile kapatarak bloke ederler. Böylece arteriyel damar direncini düşürmek suretiyle antihipertansif etkilerini meydana getirirler. Ayrıca, miyokard üzerinde yaptıkları negatif inotrop etki sonucu kalp kontraktilitesini azaltarak kalp hızını ve debisini azaltırlar. Renal renin salınımını inhibe ederler. Merkezi sinir sisteminden sempatik “akış”ı azaltırlar. Bunların yanı sıra vasküler dokuda prostaglandin düzeylerini yükseltirler. Barorefleks duyarlılığını artırırlar. Yaşlılarda, siyah ırkta, düşük reninli hipertansiyonlular ve düşük kalp atım hacimli yüksek periferik dirençli hipodinamik hastalarda

etkileri oldukça zayıftır. Buna karşılık gençlerde, beyaz ırkta, yüksek ve normal reninli kişilerde, kalp atım hacmi yüksek, periferik direnci hiperdinamik hastalarda çok etkilidirler.

C) $\alpha + \beta$ adrenerjik reseptör antagonistleri (mikst reseptör blokerleri): Bu ajanlar kompetitif olarak hem selektif α_1 , hem de nonselektif, $\alpha_1 + \beta_2$ adrenoseptör blokajı yaparak vazodilatör etki gösteren bir β bloker grubudur.

IV. Renin Angiotensin (RAS) Sistemini Etkileyen İlaçlar

A) ADE inhibitörleri: Bu grup ajanlar, bir dekapeptid olan angiotensin I'nin bir oktapeptid olan angiotensin II (All)'ye dönüşünü katalize eden ADE'yi inhibe ederek güçlü bir vazokonstriktör olan All'nin oluşumunu engellemek suretiyle etki ederler. Bu ilaçlar aynı zamanda bir kininaz olan ve bradikinin parçalayarak inaktive eden bu enzimi (ADE'yi) inhibe ederek vazodilatör bir peptid olan bradikinin düzeylerini yükseltirler. Böylece vazokonstriksiyon önlenir ve vazodilatasyon sonucu periferik damar direnci düşer, antihipertansif etki meydana gelir. ADE inhibitörleri bunun yanı sıra, kalp ve damar düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve "remodeling"i azaltır. All'nin aldosteron salınımını uyarıcı etkisi önlenir, natriüretik etki meydana gelir, su ve tuz tutulması azalır. Kaptopril ve lisinopril dışında tüm ADE inhibitörlerinin aktif metabolitleri vardır. ADE inhibitörleri bilateral renal arter stenozu ve böbrek yetersizliğinde azotemi ve hiperpotasemi yapabilirler. Aldosteron ve sempatik "kaçış"a ve aşırı miktarda nitrik oksit (NO) yapımına neden olabilirler. Bu, serbest oksijen radikallerinin artmasına yol açarak endotel harabiyeti meydana getirebilir. Tedavide bir diğer sorun da öksürük ve allerjik reaksiyonlardır.

Halen kullanımda bulunan ADE inhibitörleri şunlardır:

- a) Birinci kuşak ADE inhibitörleri - Kaptopril, enalapril
- b) İkinci kuşak ADE inhibitörleri - Fosinopril, benazepril, silazepril, kvinapril, trandolapril, perindopril, lisinopril, ramipril

B) Angiotensin II (All) reseptör antagonistleri (sartanlar): Angiotensin II hipertansif ve diğer olumsuz etkilerinin çoğunu ATI reseptörleri aracılığıyla gösterirler. Angiotensin II reseptör antagonistleri ATI reseptörlerini selektif olarak bloke eden güçlü ve uzun etkili nonpeptid ajanlardır. Losartan, valsartan, kandesartan, eprosartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan'dan oluşan ve sartan ailesi olarak da anılan bu ilaçlar etkilerini, ekstrensek All dışında, intrinsek All'nin de etkilerini bloke ederek gösterirler. RAS aktivitesini düşürücü etkileri yanı sıra sempatikolitik ve antiproliferatif etkileri de vardır. Aldosteron üzerine dolaylı etkileri nedeniyle natriürezis sağlarlar. Bu ajanlardan losartan'ın ürikozürik etkisi de vardır.

V-Damar Düz Kasında Etkili İlaçlar: Kalsiyum kanal blokerleri, potasyum kanal açıcılar

A) Kalsiyum kanal blokerleri: Bu ilaçlar, damar düz kası ve miyokard hücre membranında adrenerjik (α_1 , β_1) ve angiotensin II tip 1 reseptörlerin uyarılması ile çalışan, voltaja bağımlı L-Tipi yavaş kalsiyum kanallarını inhibe ederler. Damar düz kası ve miyokard hücrelerine Ca^{+2} girişini azaltır ve böylece sitosolik Ca^{+2} düzeyini düşürerek eksitasyon kontraksiyon ikili ilişkisini bozarlar, sonuçta vasodilatasyon meydana gelir. Kalsiyum kanal blokerlerinin düz kas hücreesindeki etkisi, venöz yatağa göre arteriyel duvarda çok daha fazladır (86). Meydana gelen arteriyel dilatasyon sonucu periferik direncin azalması kalsiyum kanal blokerlerinin başlıca antihipertansif etki mekanizmalarıdır. Bu ilaçlardan fenilalkilamin ve benzodiyazepin grubunda olanlar kalp hızını ve ritmini etkileyebilirler. Dihidropiridin grubunda olanlar ise kalp debisini arttırabilirler (81).

B) Potasyum kanal açıcılar: Damar düz kas hücre membranında K^+ kanallarını açarak hücre içine K^+ girişini arttıran, sonuçta hiperpolarizasyon yapan ajanlardır. Aynı zamanda hücreden Ca^{+2} çıkışını da arttırırlar. Meydana gelen vazodilatasyon periferik direncin düşmesine neden olur. Çoğu henüz faz III ve IV çalışması halinde olan bu ilaçlar arasında pinasidil,

nikorandil, diazoksid, minoksidil sülfat ve kromakalin bulunur. Bu grup ajanlar daha çok, diğer ilaçlar ile yanıt alınamayan refrakter ya da habis hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Diazoksid'in acil hipertansiyon tedavisinde yeri vardır. Refleks taşikardi, su ve tuz tutucu etkileri tedavide sorunlar yaratabilmektedir.

Doğrudan damar düz kas gevşeticileri: Sodyum nitroprussid, hidralazin ve dihidralazin'den oluşan bu grup ilaçlar, antihipertansif etkilerini doğrudan arteriyoler düz kas gevşemesi yaparak periferik damar direncini düşürmek suretiyle gösterirler. Arteriyoler düz kasları gevşetme mekanizması kesin olarak bilinmeyen bu ajanların endotelden nitrik oksit salgılanmasını artırarak ya da K^+ kanallarını açarak hiperpolarizasyon meydana getirmek suretiyle etki gösterdiği sanılmaktadır. Bu ilaçlar aynı zamanda baroreseptörleri uyarak kalp hızını ve debisini arttırmalar, katekolamin salınımına yol açarlar. Plazma volumü, plazma renin aktivitesi ve böbrek kan akımını arttırmalar. Su ve tuz retansiyonuna neden olurlar. Bu nedenle β blokerler, ya da santral α agonistler ve diüretikler ile kombinasyon tedavisi biçiminde kullanılabilirler. Diğer antihipertansiflere dirençli (refrakter) hipertansiyonda, habis ve acil hipertansiyonda intravenöz olarak kullanılmaktadır.

VI- Yeni Geliştirilmekte Olan İlaçlar: Nötral endopeptidaz (NEP) inhibitörleri (sinorfan, tiorfan, omapatrilat), endotelin I reseptör antagonistleri (bosentan, fosforamidon), renin inhibitörleri (pepstatin, norstatin, difluorostatin, siklostatin), serotonin antagonistleri, vasopressin antagonistleri, adrenomedullin ve adenosin henüz klinik tedaviye girmemiş, geliştirilmekte olan antihipertansif ajanlar olarak sayılabilir.

İlk İlaç Seçimi: Hipertansiyon tedavisinin temel amacı kan basıncının düşürülmesi yanında, morbiditenin ve mortalitenin azaltılmasıdır. Diüretiklerin ve beta blokerlerin bu konudaki kanıtlanmış yararları bu ilaçların hipertansiyon tedavisinde ön planda yer almalarına neden olmuştur (87).

Hipertansiyonda, 1990'lı yıllara kadar 'basamak tedavisi' yaklaşımı uygulanmıştır (88). Önceleri ilk basamakta diüretikler yer almış, daha sonra beta blokerlere, kalsiyum kanal blokerleri ve ADE inhibitörlerine de birinci basamakta yer verilmiştir (88). Diğer antihipertansif ilaç gruplarıyla yapılan çok sayıdaki çalışmanın sonuçları 1990'lı yıllarda 'basamak tedavisi' kavramının terkedilmesine ve 'ilk seçenek' kavramının gündeme gelmesine yol açmıştır. Yeni ilaç gruplarının iyi tolere edilmeleri, yan etkilerinin azlığı ve hipertansiyona eşlik eden durumlar üzerindeki olumlu etkileri alternatif 'ilk seçenek'lerin oluşmasına neden olmuştur. Kardiyovasküler risk, bireyselleştirilmiş tedavi ve yaşam kalitesi kavramlarının giderek önem kazanmasıyla birlikte günümüzde çeşitli antihipertansif ilaçlara ilk seçenek olarak yer verilmektedir.

2.13 Çalışmamızda kullandığımız ilaçlar: Furosemid, Kaptopril, Lorazepam ve Plasebo

2.14 Çalışmamızda kullandığımız ilaçların genel özellikleri:

Furosemid: Henle kulpunun çıkan koluna etki ederek NaCl'ün geri emilimini inhibe eden çabuk etkili ve güçlü bir diüretik ajandır. Ayrıca renal damarlardaki vazodilatör etkileri nedeniyle de renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını artırır. Na^+ ve Cl^- 'dan başka K, Ca^{+2} , Mg^{+2} atılımını da artırır.

Furosemidin farmakokinetiği: Oral yolla alındığında gastrointestinal yoldan hızla emilir. İlaç alındıktan 30 dakika sonra etki görülmeye başlar. Atılımı %50 oranında renal tübüllerden, %15 feçes yoluyla olur, geri kalan kısmı da karaciğerde inaktive olur.

Furosemidin kullanım şekli ve dozajı: Erişkin oral dozu günlük 20-80 mg, parenteral 20-40 mg'dır. Gerekirse bu doz günde maksimum 6 mg/kg'a kadar çıkarılabilir.

Kaptopril: Güçlü bir ADE inhibitörüdür. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte etkisini renin anjiotensin aldosteron sistemini inhibe ederek gösterdiği sanılmaktadır. Renin, böbreklerde sentezlenen bir enzimdir ve kana salındıktan sonra anjiotensin I'in yapımında rol oynar. Anjiotensin I, ADE tarafından anjiotensin II'ye çevrilir. Anjiotensin II güçlü bir vazokonstrüktör olup, ayrıca adrenal korteksteki aldosteron yapımını da stimüle ederek sodyum ve sıvı retansiyonuna yol açar. Kaptopril ADE'yi inhibe ederek anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşmesini engeller. Kaptopril oral yoldan süratle emilir. Alındıktan 1 saat sonra doruk plazma seviyesine ulaşır. Biyolojik yarılanma zamanı 2-5 saattir. Kaptoprilin hipertansiyon tedavisinde önerilen kullanım şekli oral yoldan günde 2 veya 3 defa 25 mg verilerek başlanır. 2 hafta içinde yeterli cevap alınamazsa bu doz günde 3 defa 50 mg'a çıkarılmalıdır. Eğer yine de kan basıncında yeterli düşme sağlanamazsa kaptopril tablet, tiyazid grubundan bir diüretikle kombine edilmeli, diüretiğin dozu yeterli cevap sağlanana kadar arttırılmalıdır. Halen bir sonuç alınamazsa kaptopril'in dozu günde 3 defa 100 mg veya 150 mg'a kadar arttırılabilir. Maksimum günlük doz 450 mg'dır.

Lorazepam: Anksiyolitik, sedatif ve hipnotik özelliklere sahip bir benzodiazepindir. Benzodiazepinler muhtemelen etkilerini, merkezi sinir sistemi içindeki spesifik reseptörlere bağlanıp, gama-aminobütirik asit aracılığıyla oluşan sinaptik veya presinaptik inhibisyon etkilerini potansiyelize ederek veya direkt olarak mekanizmayı meydana getiren olayı etkileyerek gösterirler.

Lorazepamın farmakokinetiği: Piyasada mevcut olan tek formu Ekspidet tablet "dondurularak kurutulmuş" doz formudur. Tükürükle temas ettiği zaman hızlı dissolüsyon karakteristikleri gösterir ve bundan dolayı susuz yutulabilir. Lorazepam oral olarak verildiğinde hızla ve hemen hemen tamamen emilir. Pik plazma konsantrasyonuna alındıktan yaklaşık 2 saat sonra ulaşır. Konjuge olmamış lorazepam'ın insan plazmasındaki eliminasyon yarı ömrü

12-16 saattir. Klinik konsantrasyonlardaki lorazepam, serum proteinlerine yaklaşık % 90 oranında bağlanır. Lorazepam'ın plazma düzeyleri verilen doz ile orantılıdır. Sağlıklı kişilerde çoklu-doz tedavisini takiben aşırı ilaç birikimi görülmemiştir. Lorazepam başlıca glukuronik asit ile konjügasyon sonucu inaktif glukuronide dönüşerek metabolize olur. Aktif metaboliti yoktur. Dozun % 70-75'i glukuronid olarak idrarla atılır. Lorazepam belirgin derecede hidroksilasyon göstermez ve sitokrom P450 sisteminin N-dealkilasyon enzimleri için bir substrat değildir. Yaşın lorazepam farmakokinetiği üzerine klinik olarak belirgin bir etkisi yoktur. Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği (hepatit, alkolik siroz gibi) olan hastalarda, lorazepam klirensinde bir değişiklik bildirilmemiştir. Hafif böbrek bozukluğu ile böbrek yetmezliği arasında değişen derecelerde böbrek yetersizliği olan hastalar üzerindeki tek doz farmakokinetik çalışmaları, lorazepam'ın absorpsiyon, klirens veya atılımında belirgin değişiklikler olmadığını göstermiştir. İnaktif glukuronid metabolitin atılımı belirgin olarak azalmıştır. Kronik böbrek yetmezliği olan 2 hasta ile yapılan bir çalışmada subkronik uygulamayı takiben yarı ömrün uzaması ile birlikte lorazepam atılımında azalma bildirilmiştir. Hemodiyaliz bozulmamış lorazepam farmakokinetiği üzerine belirgin bir etkisi yoktur, ancak inaktif glukuronidi plazmadan önemli ölçüde uzaklaştırır.

Lorazepamın kullanım şekli ve dozu: Oral yolla alınır. Tablet tükürükle temas ettiği zaman hızla erir ve susuz yutulabilir. Dozaj ve tedavi süresi kişiye göre ayarlanmalıdır. Tedavi süresi mümkün olduğunca kısa olmalı ve mümkün olan en düşük doz yazılmalıdır. Genellikle, tedavi süresi doz azaltılması dahil, 2 veya 3 ayı aşmamalıdır. Tedavi süresi, terapiye devam etme ihtiyacı tekrar değerlendirilmeden uzatılmamalıdır. Tedavi kademe kademe kesilmelidir. Anksiyete tedavisi için ortalama günlük doz, 2–3 kez bölünerek verilen 2–3 mg'dır; ancak günlük doz 1–10 mg arasında değişebilir. En yüksek doz yatmadan önce alınmalıdır. Anksiyete veya geçici stresten kaynaklanan uykusuzluk için günde 1–2 mg'lık tek doz, genellikle

yatma vaktinde verilebilir. Yaşlı ve halsiz hastalarda, dozun ihtiyaca ve toleransa göre ayarlanması için başlangıç dozu olarak günde 1–2 mg'ın bölünerek verilmesi tavsiye edilir. Cerrahi premedikasyon için, 2–4 mg dozun cerrahi işlemiden bir gece önce ve/veya 1-2 saat önce verilmesi tavsiye edilir. Kanseri kemoterapisinden önce kullanılan standart antiemetik ilaçlara ilave olarak önerilen doz, kemoterapiden önceki gece yatarken 1 mg ve/veya kemoterapiden 1 saat önce 1 mg'dır ve eğer gerekirse kemoterapiden 6 ve 12 saat sonra tekrarlanır.

Plasebo: Absorbe edilmeyen, sistemik dolaşıma geçmeyen, ağız ve boğaz pastili olarak kullanılan dekualinyum klorür etken maddeli bir tablet kullanılmıştır.

2.15 Ortalama arter basıncı: Sol ventrikülün ritmik kontraksiyonu vasküler sistem içine kanı pompalar, bunun sonucunda da pulsatil arteryel basınç oluşur. Arteryel kan basıncının zaman ağırlıklı ortalaması olan ortalama arter basıncı şu formülle hesaplanır.

$$\text{Ortalama Arter Basıncı} = (\text{SKB} + 2 \text{DKB}) / 3$$

Ortalama arter basıncı; bütün kalp döngüsü içindeki basınçların ortalamasıdır.

2.16 Görsel (vizüel) analog skala (VAS): Hasta tatmininin ölçülmesi, verilen tıbbi bakımın kalitesini değerlendirmenin vazgeçilmez unsurlarından biridir. Bu skalada dikey duran düz bir çizgi ve çizginin alt ve üst uçlarında tam tatminsizlik ve en üst seviyede tatminini temsil eden iki yüz çizimi bulunur. Hasta, dikey çizgi üzerinde tıbbi bakımdan tatmin olma derecesine karşılık gelen noktayı bir çarpı işaretiyle belirtir ve 10 üzerinden puanlanır. Görsel analog hasta tatmini skalası her yaş ve kültür düzeyindeki hastalarda ve tüm hastalıklar için uygulanabilecek bir ölçüm aracıdır. Öte yandan hasta tatmininin bileşenlerine, yani hastayı bakımla ilgili neyin tatmin edip neyin

etmediğine hassas olmaması en önemli sınırlamasıdır. Skala, hastanın 'tıbbi bakımdan duyduğu genel tatmin derecesini' objektif ve pratik bir şekilde ölçmekte kullanıldığı bildirilmiştir (89). (Bkz. EK-B.Şekil 1)

Görsel analog skalanın değerlendirilmesi: Değerlendirmeyi yapan kişi, skala ile aynı boyda fakat dikey çizginin her 1/10'luk kısmının işaretlenmiş olduğu bir ölçek kullanarak hastanın koyduğu işaretin kaçınıcı 1/10'luk bölmeye karşılık geldiğini saptar. Bu bölmenin numarası kişinin 10 üzerinden tatmin olma derecesini gösterir (89). (Bkz. EK-B. Şekil 2)

2.17 Çalışmamızın amacı: Acil servise başvuran komplike olmayan hipertansiyon olgularında oral kaptopril, lorazepam ve furosemidin etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Ülkemizde acil servise tansiyon yüksekliği ve buna bağlı baş ağrısı, kulak çınlaması, sersemlik hissi gibi şikayetler ile başvuran hasta sayısı oldukça fazladır. Bu hastaların çok az bir kısmı hipertansif acil ve hipertansif ivedi tanımlamasına girmekte, çoğunlukla komplike olmayan hipertansiyon tanısı almaktadır. Normalde acil ilaç uygulamasına gerek olmayan, önerilerle taburcu edilmesinde herhangi bir sakınca yaratmayacağı bilinmektedir. Fakat ülkemizde hasta beklentileri, tansiyonun düşürülmesiyle birlikte hastanın şikayetlerinin büyük bir oranda gerilemesi ve gelişebilecek komplikasyon endişeleri nedeniyle oral antihipertansif ajanların yaygın olarak bu hasta grubunda kullanıldığı bilinmektedir. Tansiyon düşürülmesinin ve hasta şikayetlerinin gerilemesinin hasta memnuniyetini artırdığı da gözlenmektedir. Bu amaçla çok farklı ilaçlar kullanılmaktadır.

Antihipertansif ajanların yanında anksiyolitik ilaçların da aynı amaçla kullanıldığı ve etkin olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu çalışmanın amacı sık kullanılan bu ilaçların kan basıncını düşürmedeki etkinliğini ortaya koymak ve hasta şikayetlerinin gerilemesine katkısını karşılaştırmaktır.

3 – GEREÇ YÖNTEM

Araştırmamız Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Acil Tıp Anabilim Dalı'na başvuran komplike olmayan hipertansif olgular üzerinde yapılan prospektif, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmadır. Araştırma Mart 2008 - Şubat 2009 tarihleri arasında GATA Acil Tıp Anabilim Dalı Polikliniğine tansiyon yüksekliği ve/veya buna bağlı şikayetlerle başvuran komplike (hipertansif acil ve hipertansif ivedi) olmayan, kan basıncı değeri sistolik kan basıncı 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde ölçülen ve çalışmaya onam veren 100 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalar bilgisayar destekli (Version 10.3.0 (c) 1993–2009 MedCalc Software, Türkiye) randomizasyona tabi tutulmuştur. Kaptopril 25 miligram (mg) tablet (tb) (kaptoril® 25 mg tb), furosemid 40 mg tb (desal® 40 mg tb), lorazepam 1 mg tb (ativan® 1mg tb) ve plasebo tb (dequadin® boğaz pastili) olarak her biri 25 bireyden oluşan dört grup oluşturulmuştur.

Gruplar;

- 1. Furosemid 40 mg tb verilen hastalar grubu (n=25) : F grubu**
- 2. Kaptopril 25 mg tb verilen hastalar grubu (n=25) : K grubu**
- 3. Lorazepam 1 mg tb verilen hastalar grubu (n=25) : L grubu**
- 4. Plasebo tb verilen hastalar grubu (n=25) : P grubu**

Hastaların gözlem bölümünde sedyede uzanarak istirahat etmeleri sağlanmış ve 0, 30, 60 ve 90'nci dakikalarda tansiyon ölçümleri yapılarak takip edilmişlerdir. İlk kan basıncı ölçümü (sıfırıncı dakika) hasta 10 dakika istirahat ettirildikten sonra yapılmış ve bu ölçümün ardından randomizasyon sıra numarasındaki ilaç oral yoldan hastaya verilmiştir. Tüm ölçümler hastanın ilk ölçüm yapılan kolundan yapılmıştır. Tansiyon ölçümlerinin aynı personel tarafından ve aynı tansiyon ölçüm aleti (Erka D–83646 Bad Tölz Almanya) kullanılarak yapılması sağlanmıştır. Kalibrasyonları yapılmış olan tansiyon aletleri kullanılmıştır. Çalışmaya katılan hastalar ile tansiyon ilacını veren ve

ölçümleri kaydeden kişinin etken maddeyi bilmemesi için ilaçlar özel kutularda muhafaza edilmiştir. 0 ve 90'ncı dakikalarda tedavilerin hasta üzerindeki etkisi görsel analog skala ile değerlendirilmiştir.

Hastaya 'verilen tıbbi bakım ve hastalığınızın iyileşme derecesi sizi ne ölçüde tatmin etti?' şeklinde soru yöneltilmekte ve hasta çizgi üzerinde tatmin olma derecesine uyan yeri çarpı (x) ile işaretlemektedir. Hastaya 'tatmin olma derecesi yüksekse üst uca, hoşnut kalmadıysanız alt uca doğru işaretleme yapınız' şeklinde açıklayıcı bilgi verilmektedir. (Şekil 3.1)

Hastalarımıza 0'ncı ve 90'ncı dakikalarda görsel analog skala üzerinde memnuniyetlerini işaretlettirdik.

Çalışmaya dahil olma kriterleri

- 1- Acil servise tansiyon yüksekliği ve bunun neden olduğu şikayetlerle (baş ağrısı, kulaklarda çınlama, sersemlik hissi) başvuran hastalar.
- 2- Sistolik kan basıncı 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı 90 mmHg ve üzerinde olan hastalar

Çalışmaya alınmama veya çalışmadan çıkarılma kriterleri

- 1- Hipertansif acil veya hipertansif ivedi durum saptanan hastalar
- 2- Pediatrik hastalar
- 3- Çalışmayı kabul etmeyen veya çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan çıkan hastalar
- 4- Çalışma esnasında ölçümleri eksik kalan hastalar
- 5- Başka bir hastalık saptanan hipertansif olgular
- 6- Kooperasyon ve oryantasyon bozukluğu olan hastalar

Hastaların kayıtlarının tutulduğu belge EK-A'da gösterilmiştir (Bkz. EK-A Tablo 1).

Veri analizleri: Çalışmanın sonunda elde edilen veriler SPSS 15.0 (Chicago, USA) ve Version 10.3.0 (c) 1993–2009 MedCalc Software (Türkiye) programları kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler olarak yaş ve cinsiyet analiz edilmiştir. Katılımcılar arasında 0'ncı ile 90'ncı dakikadaki ortalama arter basınçları ile hastaların kullanmış oldukları ilaçlar arasındaki normallik analizine Kolmogorov Smirnov testiyle bakılıp, normal dağılıma uyduğundan dolayı bağımsız gruplarda ANOVA testi yapılmıştır. Kullanılan ilaçların ortalama arter basınçlarının 0'ncı ve 90'ncı dakikada olan ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı Student's t testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 olarak alınmıştır.

Testin bağımlı değişkenleri:

1. 0'ncı ve 90'ncı dakikalardaki OAB
2. Görsel analog skala

Testin bağımsız değişkenleri:

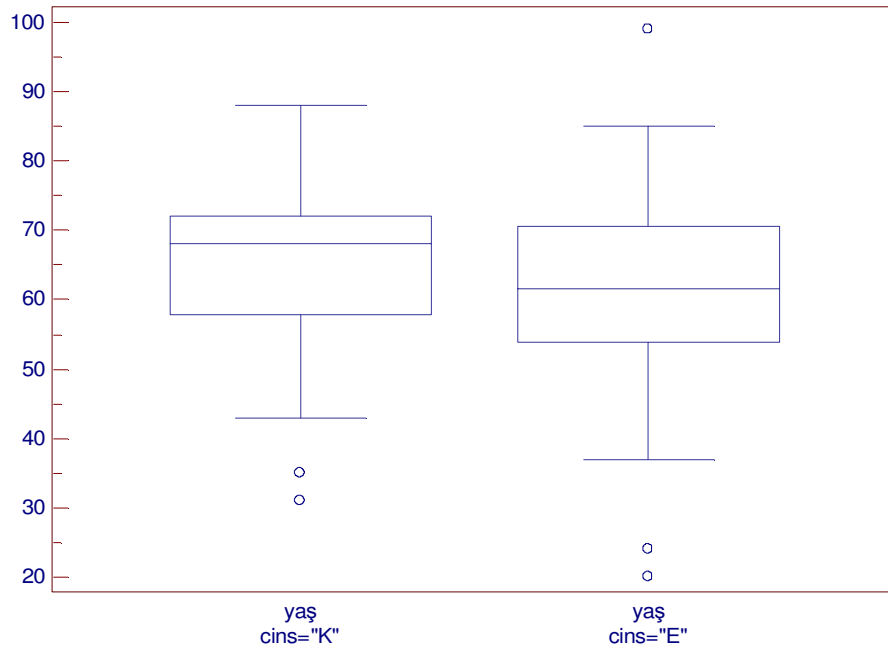
1. Gruplar
2. Yaş
3. Cinsiyet

4 – BULGULAR

Katılımcıların yaşları 20 ile 99 arasında değişmektedir. Yaş ortalaması $64,01 \pm 13,68$ 'dir. (Tablo 4.1.)

Tablo 4.1. Katılımcıların gruplara göre yaş dağılımı

Gruplar	Min. (yıl)	Maks. (yıl)	Ortalama (yıl)	Ortanca (yıl)	SD (yıl)	Güven aralığı (yıl)
F Grubu	46	81	63,44	62	9,6224	59,46-67,41
K Grubu	35	99	66,88	69	14,2750	60,99-72,77
L Grubu	43	88	64,64	65	11,8000	59,77-69,51
P Grubu	20	88	61,08	66	17,8604	53,71-68,45
Toplam	20	99	64,01	65	13,6881	61,29-66,73



Şekil 4.1. Katılımcıların cinsiyetlere göre yaş dağılım grafiği

Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunun şikayeti baş ve boyun ağrısı ya da rutin muayene sırasında fark edilen tansiyon yüksekliği idi. Çalışmamızda bu iki başvurunun oranı %56'yı oluşturuyordu. (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2. Hastaların genel olarak başvuru şikayetleri

Şikayetler	Sayı ve %
Baş ve boyun ağrısı	34
Atipik göğüs ağrısı	7
Kafada dolgunluk hissi	8
Kulakta çınlama	6
Halsizlik	6
Sersemlik hissi	8
Rutin kontrol	22
Diğer	9

Hastaların biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Hastaların biyokimyasal parametreleri

Gruplar (n=25)	Serum üre (mg/dl)	Serum kreatinin (mg/dl)	Serum sodyum (mEq/L)	Serum potasyum (mEq/L)	Serum glukoz (mg/dl)
F grubu	41	1,0±0,05	139	4,1	94
K grubu	39	0,9±0,06	140	4,2	92
L grubu	38	0,9±0,04	138	4,1	89
P grubu	40	1,0±0,03	141	4,3	90

Grupların OAB0 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu da çalışmamızın randomize olmasının ve verilerin homojenizasyonunu göstermektedir. (Tablo 4.4.)

Tablo 4.4. OAB₀'ların gruplara göre dağılımı

Gruplar (n=25)	Ortalama (mmHg)	SD (mmHg)	Min. (mmHg)	Maks. (mmHg)	Ortanca (mmHg)	Güven aralığı (mmHg)
F Grubu	125,31	10,31	108	150	126	121,06-129,57
K Grubu	126,68	8,17	110	141	129	123,37-129,98
L Grubu	125,50	10,62	108	150	123	121,12-129,89
P Grubu	123,86	8,55	110	143	123	120,34-127,40
Total	125,27	9,38	108	150	124	123,41-127,14

OAB₀ ile OAB₉₀ arasındaki OAB farkının değerlendirilmesinde F, K ve L grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). P grubuna göre OAB düşüşü sağladığına dair istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). (Tablo 4.5.)

Tablo 4.5. OAB₀ ile OAB₉₀ arasındaki OAB farkının gruplara göre dağılımı

Gruplar (n=25)	Ortalama (mmHg)	SD (mmHg)	Min. (mmHg)	Maks. (mmHg)	Ortanca (mmHg)	Güven aralığı (mmHg)
F Grubu	24,10	10,76	4,3	49,3	25,70	19,66-28,55
K Grubu	23,64	11,73	3,6	45,4	23,40	18,80-28,49
L Grubu	24,90	10,19	2,7	46,6	25,00	20,70-29,10
P Grubu	15,94	10,11	0	51,7	15,00	11,76-20,11
Total	22,14	11,16	0	51,7	23,30	19,93-24,36

Gruplar arasında OAB farkı ortalamalarının anlamlı olduğu analiz edilmiş olup ikili grupların karşılaştırılmasında t testi kullanılmıştır. Aşağıdaki tabloda F, K ve L gruplarının P grubu ile yapmış oldukları karşılaştırmalarda anlamlı düzeyde farklılıkların olduğu $p<0,05$, ancak F, K ve L gruplarının arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı farklılığın olmadığı görülmektedir. (Tablo 4.6.)

Tablo 4.6. İlaç gruplarının OAB₀ ile OAB₉₀ farklarının ikili karşılaştırılması

Gruplar	Ortalama	SD	t	p
F grubu	24,10	10,76	-0,144	0,880
K grubu	23,64	11,73		
F grubu	24,10	10,76	-2,765	0,0080*
P grubu	15,94	10,11		
K grubu	23,64	11,73	-2,488	0,0164*
P grubu	15,94	10,11		
L grubu	24,90	10,19	3,122	0,0030*
P grubu	15,94	10,11		
K grubu	23,64	11,73	0,404	0,6879
L grubu	24,90	10,19		
F grubu	24,10	10,76	0,269	0,7894
L grubu	24,90	10,19		

*istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğunu göstermektedir.(p<0,05)

OAB₀ ile OAB₉₀ farkının gruplara göre dağılımı incelendiğinde Kolmogorov-Smirnov testindeki analiz sonucuna göre homojen dağıldığı (K-S p=0,431) saptanmıştır. Grupların geneli dikkate alındığında OAB₀ ile OAB₉₀ dakikalar arasındaki düşüşün ortalama 22,14 olduğu standart sapmanın ise 11,16 olduğu belirlenmiştir. Ortalamalar arasındaki farkın analizinde tek yönlü varyans analizi yapılmış olup F değeri 2,788 ve ANOVA p değeri 0,045 olduğu bulunmuştur. Bu yönüyle ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir. (Tablo 4.7.)

Tablo 4.7. OAB₀ ile OAB₉₀ arasındaki OAB farkının gruplara göre analizi

Gruplar	Ortalama	SD	K-S z	K-S p	F	Anova p
F grubu	22,14	11,16	0,87	0,43	2,79	0,05
K grubu						
L grubu						
P grubu						

Gruplar arasında VAS farkı ortalamalarının anlamlı olduğu analiz edilmiş olup ikili grupların karşılaştırılmasında t testi kullanılmıştır. Aşağıdaki tabloda F, K ve L gruplarının P grubu ile yapmış oldukları karşılaştırmalarda anlamlı düzeyde farklılıkların olduğu ($p < 0,05$), ancak F, K ve L gruplarının birbirleri arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı farklılığın olmadığı ($p > 0,05$) görülmektedir.

Katılımcıların VAS₀ ile VAS₉₀ farkı ve gruplar arasında Kolmogorov Smirnov testi ile normal dağılıma uyduğu bulunmuş olup tek yönlü anova testiyle istatistikler olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p = 0,007$). (Tablo 4.8.)

Tablo 4.8. Katılımcıların VAS₀ ile VAS₉₀ farklarının gruplar arasındaki analizi.

Gruplar	Ortalama	SD.	K-S z	K-S p	F	Anova p
F grubu	28,45	10,85	1,09	0,18	4,28	0,007
K grubu						
L grubu						
P grubu						

Gruplar arasında VAS farkı ortalamalarının anlamlı olduğu analiz edilmiş olup ikili grupların karşılaştırılmasında t testi kullanılmıştır. Aşağıdaki tabloda F, K, L gruplarının P grubu ile yapmış oldukları karşılaştırmalarda anlamlı düzeyde farklılıkların olduğu ($p < 0,05$), ancak F, K ve L gruplarının

değişik kombinasyonlarındaki karşılaştırmalarında anlamlı farklılığın olmadığı ($p>0,05$) görülmektedir. (Tablo 4.9.)

Tablo 4.9. İlaç gruplarının VAS₀ ile VAS₉₀ farkının ikili karşılaştırılması

Gruplar	Ortalama	SD	t	p
F grubu	28,04	9,29	-0,81	0,42
K grubu	30,12	8,78		
F grubu	28,04	9,29	2,14	0,037*
P grubu	22,76	8,09		
K grubu	30,12	8,78	3,08	0,003*
P grubu	22,76	8,09		
L grubu	32,88	14,11	3,11	0,003*
P grubu	22,76	8,08		
K grubu	30,12	8,78	-0,83	0,44
L grubu	32,88	14,11		
F grubu	28,04	9,29	-1,43	0,16
L grubu	32,88	14,11		

*istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğunu göstermektedir. ($p<0,05$)

OAB₀ ve OAB₃₀ arasındaki OAB farkının değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). (Tablo 4.10.)

Tablo 4.10. OAB₀ ve OAB₃₀ arasındaki OAB farkının gruplara göre dağılımı

Gruplar (n=25)	Ortalama (mmHg)	SD (mmHg)	Min. (mmHg)	Maks. (mmHg)	Ortanca (mmHg)	Güven aralığı (mmHg)
F grubu	12,85	10,94	-3,7	36,7	11,60	8,33-17,36
K grubu	8,90	11,56	-21,4	36,7	9,70	4,13-13,67
L grubu	12,00	9,34	-10	33,3	10,00	8,14-15,86
P grubu	8,27	7,26	-10	26,7	8,40	5,27-11,27
Total	10,51	9,96	-21,4	36,7	10,00	8,53-12,48

OAB₀ ve OAB₆₀ arasındaki OAB farkının değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Yani 60'ncı dakikada F, K, L gruplarındaki OAB düşüşleri P grubuna göre henüz anlamlı bir fark oluşturmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 4.11.)

Tablo 4.11. OAB₀ ve OAB₆₀ arasındaki OAB farkının gruplara göre dağılımı

Gruplar (n=25)	Ortalama (mmHg)	SD (mmHg)	Min. (mmHg)	Maks. (mmHg)	Ortanca (mmHg)	Güven aralığı (mmHg)
F grubu	19,86	9,92	3,3	43,7	20,00	15,77-23,96
K grubu	15,32	11,98	-9,4	43,3	16,60	10,37-20,27
L grubu	18,69	10,67	-1,6	40,0	20,00	14,29-23,10
P grubu	13,46	8,60	-3,4	36,7	13,30	9,91-17,01
Total	16,84	10,53	-9,4	43,7	16,70	14,75-18,92

Grupların SKB₀ değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 4.12.)

Tablo 4.12. SKB₀'nın gruplara göre dağılımı

Gruplar (n=25)	Ortalama (mmHg)	SD (mmHg)	Min. (mmHg)	Maks. (mmHg)	Ortanca (mmHg)	Güven aralığı (mmHg)
F grubu	176,68	17,43	150	210	176	169,48-183,87
K grubu	182,60	11,11	147	205	190	176,39-188,83
L grubu	176,52	20,51	141	220	175	168,05-184,99
P grubu	176,80	16,07	150	210	175	170,17-183,43
Total	178,15	17,33	141	220	179	174,71-181,59

Grupların DKB₀ değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 4.13.)

Tablo 4.13. DKB₀'nın gruplara göre dağılımı

Gruplar (n=25)	Ortalama (mmHg)	SD (mmHg)	Min. (mmHg)	Maks. (mmHg)	Ortanca (mmHg)	Güven aralığı (mmHg)
F grubu	99,64	9,94	80	120	100	95,54-103,74
K grubu	98,72	8,49	77	110	100	95,22-102,22
L grubu	100,00	7,90	90	115	100	96,74-103,26
P grubu	97,60	9,26	80	115	100	93,78-101,42
Total	98,99	8,84	77	120	100	97,24-100,74

Grupların SKB₉₀ değerlendirilmesinde F, K, L grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

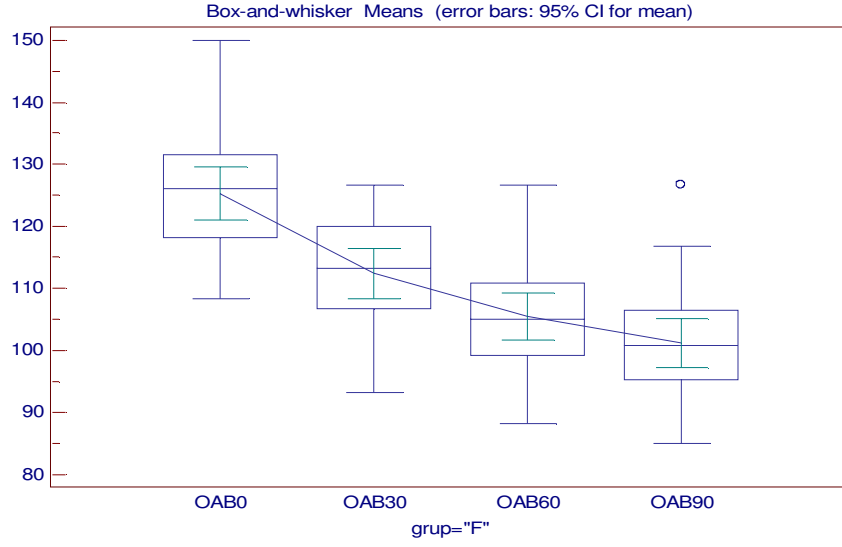
Tablo 4.14. SKB₉₀'nın gruplara göre dağılımı

Gruplar (n=25)	Ortalama (mmHg)	SD (mmHg)	Min. (mmHg)	Maks. (mmHg)	Ortanca (mmHg)	Güven aralığı (mmHg)
F grubu	138,04	16,06	110	180	140	131,41-144,67
K grubu	145,44	16,28	110	170	150	138,72-152,16
L grubu	137,68	20,33	101	182	130	129,29-146,07
P grubu	151,40	21,92	110	190	150	142,35-160,45
Total	143,14	19,39	101	190	141	139,29-146,99

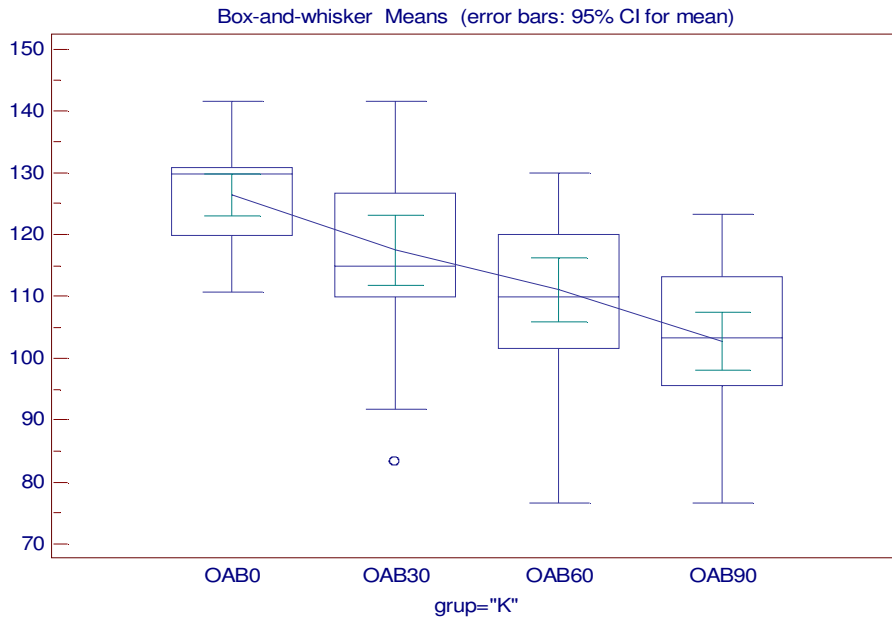
Grupların DKB₉₀ değerlendirilmesinde F, K, L ve P grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. DKB₉₀'nın gruplara göre dağılımı

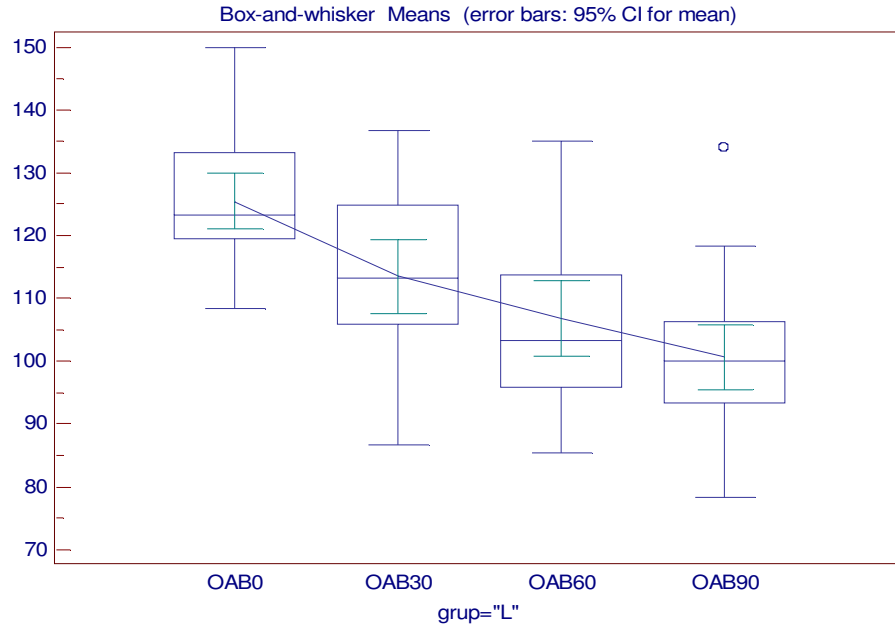
Gruplar (n=25)	Ortalama (mmHg)	SD (mmHg)	Min. (mmHg)	Maks. (mmHg)	Ortanca (mmHg)	Güven aralığı (mmHg)
F grubu	82,80	8,30	70	100	80	79,38-86,23
K grubu	81,88	13,48	60	110	80	76,32-87,44
L grubu	82,08	11,59	62	110	80	77,30-86,86
P grubu	86,00	9,01	70	100	90	82,28-89,72
Total	83,19	10,76	60	110	80	81,06-85,33



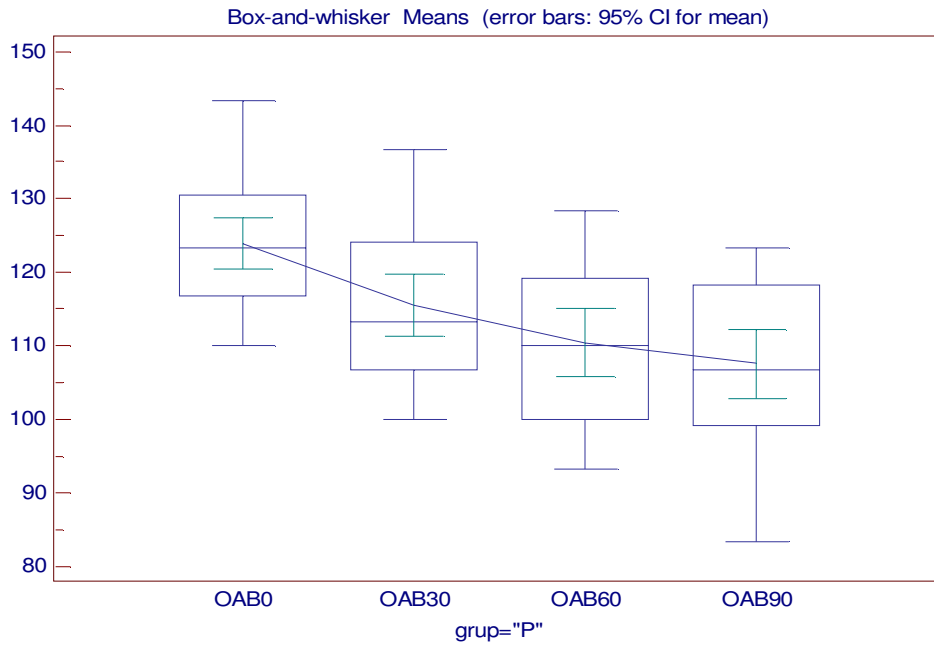
Şekil 4.2. F grubunun OAB₀, OAB₃₀, OAB₆₀ ve OAB₉₀ grafiği



Şekil 4.3. K grubunun OAB₀, OAB₃₀, OAB₆₀ ve OAB₉₀ grafiği



Şekil 4.4. L grubunun OAB₀, OAB₃₀, OAB₆₀ ve OAB₉₀ grafiği



Şekil 4.5. P grubunun OAB₀, OAB₃₀, OAB₆₀ ve OAB₉₀ grafiği

5 – TARTIŞMA

Çalışmamız göstermiştir ki acil servise başvuran komplike olmayan hipertansif olgularda furosemid, kaptopril ve lorazepam plaseboya oranla daha fazla kan basıncı düşüşü sağlamakta fakat birbirlerine üstünlükleri bulunmamaktadır. Literatürde lorazepam gibi anksiyolitik etkili bir ilacın da yer aldığı bu üç etken maddenin karşılaştırıldığı bizim çalışmamızdakine benzer plasebo kontrollü, randomize, çift kör bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat anksiyetenin tansiyon yükselmesine yol açtığı ve anksiyolitik ilaçların tansiyonu düşürmede etkin olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (3, 7, 92, 93). Acil serviste anksiyolitiklerin hipertansiyon üzerine etkisinin değerlendirildiği Grossman ve arkadaşlarının diazepam ve kaptoprili karşılaştırdıkları bir çalışmada, anksiyolitik tedavinin aşırı hipertansiyonlu olgularda kaptopril kadar etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada elde edilen veriler değerlendirildiğinde 3'ncü saatin sonunda diazepam grubunda SKB 213 ± 5 'ten 170 ± 8 'e ve DKB da 105 ± 3 'ten 88 ± 6 'ya düştüğü (OAB düşüşü 48.7 olarak hesaplanmıştır), kaptopril verilen grupta ise 208 ± 5 'ten 181 ± 8 'e ve DKB da 107 ± 3 'ten 95 ± 3 'e düştüğü (OAB düşüşü 17 olarak hesaplanmıştır) görülmektedir. Diazepam grubunda daha fazla kan basıncı düşüşü sağlanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (3). Bu değerler bizim çalışmamızdaki 90'ncı dakika ortalama arter basınçlardaki düşüş değerleri ile karşılaştırıldığında kaptopril verdiğimiz grupta elde edilen $23,64\pm11,73$ değer ile lorazepam verdiğimiz grupta elde edilen $24,90\pm10,19$ lık değer ile uyumlu olduğu aradaki farkın takip sürelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tedaviler esnasında ani kan basıncı düşüşü, aşırı sedasyon, alerjik reaksiyon gibi herhangi bir yan etki ile karşılaşılmamıştır. Bu durum kaptopril, furosemid ve lorezapamın bu hasta grubunda güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında plasebo grubunda da herhangi bir

komplikasyon ile karşılaşılmamıştır. Plasebo grubundaki hiçbir hasta ek tedaviye ihtiyaç duymamıştır.

Bunun yanında hasta şikayetlerinin gerilemesi ve hasta memnuniyetinin değerlendirildiği görsel analog skala testi sonuçları incelendiğinde plasebo grubunun diğer gruplara göre daha düşük puanlar aldığı gözlenmiştir. Bu durum hastaların görsel analog skaladaki pozitif yöndeki tercihleri ve bu değerlerin plasebo grubundan daha iyi olması kan basıncını düşürmenin hasta memnuniyetini artırdığını düşündürmektedir. OAB düşüşü ile hastaların VAS değerlerindeki düşüşün birbirine paralel olduğu görülmüştür.

Çalışmamızdaki bir diğer dikkat çekici konu da OAB düşüşü düzeylerinin 30'ncu ve 60'nci dakikalarda tüm gruplarda benzer olmasıdır. Furosemid, kaptopril, lorazepam ve plasebo gruplarının 0'nci ve 30'ncu dakikalardaki OAB değerleri arasındaki farkın değerlendirilmesinde tüm gruplarda ilk 30 dakikalık dönemde OAB'ta düşüş gözlenmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel anlamlılık ortaya çıkmamıştır. Benzer durum 0'nci ve 60'nci dakikadaki ortalama arter basınçları arasındaki farkın değerlendirilmesinde de saptanmıştır. Yani 60'nci dakikada furosemid, kaptopril, lorazepam gruplarındaki OAB düşüşleri plasebo grubuna göre henüz anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Dolayısıyla bu ilaçlar acil servislerde tansiyon düşürmek maksatlı kullanılacaksa 60'nci dakikada yeterli tansiyon düşüşü henüz sağlanmamış olsa bile ilave bir ilaç verilmemelidir. İlaçların farmakodinamik etkinlikleri göz önüne alındığında pik değerlerine ortalama 90'nci dakikada ulaştıkları görülmektedir. Bu durum hastalarda verilecek tedavinin takibi açısından önem taşımaktadır. Etki görülmediğini düşünerek ek tedaviler verilmesi yanlışından kaçınılmalıdır. Hastalara da beklenen etki süresinin bildirilmesinin hasta memnuniyeti açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

Gruplar arasındaki SKB ve DKB düşüşleri ayrı ayrı analiz edildiğinde Grupların SKB düşüşleri arasındaki farkın plasebo grubuna göre belirgin

düşük olduğu fakat aynı durumun DKB için geçerli olmadığı görülmüştür. Buradan hareketle çalışmadan elde edilen bir diğer sonucun da özellikle SKB düşüşlerinin ağırlıkta olduğu DKB değerlerindeki düşüşün ise daha az olduğu yönündedir. Kaptopril, furosemid ve lorezepamın ilk 90 dakika için ağırlıklı olarak SKB üzerinde etkili olduğu fakat DKB üzerine etkilerinin plasebo ile karşılaştırılabilir olduğu görülmektedir. Bu durum aynı zamanda SKB'nin hasta semptomları üzerinde de ön planda etkin olduğunu düşündürmektedir.

Angeli ve arkadaşlarının yaptığı hipertansif acillerin tedavisinde sublingual nifedipin ve kaptoprili karşılaştırdıkları tek kör randomize bir çalışmada sublingual kaptopril 25 mg tb alan hastalarda 50 dakika içinde SKB'nin 245 ± 39 'dan 190 ± 25 'e ve DKB'nin 144 ± 8 'den 115 ± 8 'e düştüğü gözlenmiştir. Her iki tedavi grubunda kan basıncı düşürücü etki süresinde ve pik hipotansiyon düzeyinde anlamlı fark gözlenmemiş. Yan etkilerin daha az olması dolayısıyla kaptoprilin nifedipine göre daha güvenli olduğu saptanmış (94). Gemici ve arkadaşlarının yaptığı hipertansif krizde sublingual nifedipin ve sublingual kaptoprilin etkinliği ve güvenilirliğinin karşılaştırıldığı çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır (95).

Komşuoğlu ve arkadaşlarının yaptığı hipertansif ivedilerin tedavisinde oral nifedipin, nikardipin ve kaptoprili karşılaştırdıkları bir çalışmada 65 komplike olmayan hipertansiyon hastası çalışmaya dahil edilmiş ve kan basıncı takipleri yapılmış. Nifedipin 60 dakika içinde ortalama SKB'nda 74,7 mmHg, Nikardipin 81,6 mmHg ve Kaptopril 79,4 düşüş sağladığı görülmüş. 60'nci dakikada DKB'nda Nifedipin 35,4 mmHg, Nikardipin 37,3 mmHg ve kaptopril 33 mmHg düşüş sağlamıştır (96).

Bizim çalışmamızda kaptopril 25 mg tb verdiğimiz hasta grubunda 60'nci dakikada SKB $182,60\pm11,11$ 'den $154,08\pm19,99$ 'a ve DKB $98,72\pm8,49$ 'dan $88,80\pm11,81$ 'e düşmüştür. Plasebo verdiğimiz hasta grubunda 60'nci dakikada SKB $176,80\pm16,06$ 'dan $157,20\pm20,92$ 'ye ve DKB $97,60\pm9,25$ 'den $87,40\pm9,25$ 'e düşmüştür. Her iki gruptaki hastaların sistolik

ve diastolik kan basınçlarında düşme gözlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Ayrıca yine acil servislerde çalışan hekimlerin bir kısmı intravenöz furosemid kullanarak da tansiyonu düşürme eğilimi göstermektedirler. Her ne kadar bizim çalışmamızda intravenöz furosemid yer almasa da oral furosemid tabletin de tansiyonu etkin şekilde düşürdüğü görülmüştür. Öncelikle hastalara uygulanacak tedavi yöntemlerinin non invaziv seçilmesi hasta konforu ve memnuniyetini artıracakları aşikardır. Bu nedenle tansiyonu düşürmek maksatlı olarak eğer furosemid kullanılacaksa parenteral yerine oral preparatın tercih edilmesi hastanın ve doktorun konforunu ve hastanın memnuniyetini artıracakları düşünülmektedir.

6 – SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız sonucunda şu bulgular elde edilmiştir;

1. Bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan kaptopril, loop diüretiği olan furosemid ve bir anksiyolitik olan lorazepam, plaseboyla karşılaştırıldığında plaseboya göre daha etkin kan basıncı düşüşü sağlamış, fakat birbirleri arasında fark bulunmamıştır.
2. Bu ilaçların etkin plazma konsantrasyonuna ulaşma süreleri beklenerek hastaya fazladan veya gereksiz ilaç yüklemesi yanlışıından kaçınılmalıdır.
3. Hastaların tansiyonlarının etkin şekilde düşürülmesiyle memnuniyetlerinde artış görülmüştür.

7– KAYNAKLAR

i. Kitap Bölümü:

6. Erdine S (eds), Baysoy NG. Arteryel Hipertansiyon 2007 Tedavi Kılavuzu 2007. Pg:39

13. Harrap SB. Gentic. In: Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999:ch.4.

15. Hunt SC, Hopkins PN, Lalouel JM. Hypertension. In: King RA, Rotter JI, Motulsky AG, eds. The Genetic basis of Common Diseases. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002. pp. 127-54.

20. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy:An inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? Curr Opin Nephrol Hypertens 1993; 2:691.

58. Kaplan N: Measurement of blood pressure. Clinical Hypertension. Williams and Wilkins, USA 7th ed. 1998, p. 19-39 ve 181-248

71. Cutler JA, StamlerJ: Prevention of hypertension. İzzo JL, Black HR (eds): Hypertension Primer: The essentials of high blood presssure (2th ed). Am Heart Assn, Dallas TX, 1999 p. 274-8.

78. Swales JD: Manual of Hypertension. Blackwell Science Ltd. London, 1995; pp 153-60.

- 80.** Khan MG: Hypertension in Heart Disease Diagnosis and Therapy. A Practical approach. Khan MG, Topol EJ, Saksena S, Goodwin JF. (eds.). Williams and Wilkins Comp. Baltimore, 1996 p. 323-78
- 81.** Oates JP: Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension In: Goodman Gilmans the Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. (eds.) Ninth Ed. Mc Graw Hill Comp. New York, 1996 p. 780-808
- 82.** Nayler WG: The Pharmacology of the Calcium Antagonists in Hypertension the Next Decade. Fleckenstein A, Laragh JH. (eds). Churchill Livingstone, London, 1987, p. 53-66
- 84.** Laurence DR, Bennett PN: Kidney and urinary tract. Diuretics. in Clinical Pharmacology. Laurence DR, Bennett PN. (eds.) Seventh Ed. ELBs with Churchill Livingstone Edinburgh, 1992, p. 459-47
- 85.** Sobel BJ, Bakris GL: Treatment of the hypertensive patient in hypertension. A Clinicians Guide to diagnosis and Treatment. Sobel BJ, Bakris GL. (Eds.) Hanley and Belfur Inc. /Philadelphia, 1995, p. 29-46
- 90.** Özcan R (ed) et al: Kalp Hastalıkları. İstanbul, Sanal Matbaası 1983; 596
- 91.** Wyngaarden JB, Smith LH: Cecil Textbook of Medicine, Eighteened edition. Philadelphia: W B Saunders Company 1988; 286-8

ii. Dergi makalesi:

1. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P: Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996;27:144–147.
2. Grossman E, Ironi AN, Messerli FH: Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. *Drug Safety* 1998;19:99 –122.
3. Grossman E, Nadler M, Sharabi Y, Thaler M, Shachar A, Shamiss A: Antianxiety treatment in patients with excessive hypertension. *American Journal of Hypertension* 2005;18:1174-1177.
4. Decker WW, Godwin SA, Hess EP, Lenamond CC, Jagoda AS; American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Asymptomatic Hypertension in the ED: Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients with asymptomatic hypertension in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2006; 47:237-49.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, Jones DW, Materson JB, Oparil S, Wright JT, Jr, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: JNC – 7 Complete version. *Hypertension.* 2003;42:1206–1252.
7. Hart WL, Parmley LF. The effect of lorazepam on hypertension-associated anxiety: a double-blind study. *The Journal of clinical psychiatry* 1978;39:41-45.

- 9.** Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalance of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey,1988-1991.Hypertension 1995;25:303-304.
- 10.** Arıcı M, Altun B, Erdem Y, Derici Ü, Nergizoğlu G, Turgan Ç, Sindel Ş, Erbay B, Karatan O, Hasanoğlu E, Çağlar Ş, Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. J Hypertens. 2005;23:1817-23.
- 11.** Chiang WK, Jamshahi B: Asymptomatic hypertension in the ED. Am J Emerg Med. 1998;16:701-4.
- 12.** Babalık E. Hipertansiyon patofizyolojisi. Klinik Gelişim 2005;18:25-32
- 14.** Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 1992;72:231-300.
- 16.** Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 2001;104:545.
- 17.** Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA): diagnosis, variability of phenotype and regulation of potassium homeostasis. Steroids 1995;60: 48-51.
- 18.** Arngrimsson R, Siguroardottir S, Frigge ML, et al. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p 13. Hum Molec Genet 1999;8:1799.

19. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: A longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002;105:1088.
21. Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:101.
22. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:76-97.
23. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW, et al. Arterial pressure regulation: Overriding dominance of the kidneys. *Am J Med* 1972;52:584-94.
24. Julius S, Schork MA. Predictors of hypertension. *Ann NY Acad Sci* 1978;304:38-58.
25. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1979-87.
26. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998;32:1039-43.
27. Schobel HP, Frank H, Naraghi R, et al. Hypertension in patients with neurovascular compression is associated with increased central sympathetic flow. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:35.
28. Marfella R, Gualdiero P, Siniscalchi M, et al. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003;41:237.

- 29.** Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure. *Hypertension* 1997;30:1144-9.
- 30.** Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, et al. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertension* 1992;20:38-45.
- 31.** Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, et al. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993;21:129-35.
- 32.** Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993;21:129-35.
- 33.** Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK, et al. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly versus young subjects. *Hypertension* 1997;29:700-5.
- 34.** Chen S, Noguchi Y, Izumida T, et al. A comparison of the hypotensive and hypoglycemic actions of an angiotensin converting enzyme inhibitor, an AT1 antagonist and troglitazone. *J Hypertension* 1996;14:1325-30.
- 35.** Stehouwer CDA, Lambert J, Donker AJM, Van Hinsbergh VWM. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997;34:55-68.
- 36.** Sowers JR, Sowers PS, Peuler JD. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in the development of hypertension and atherosclerosis. *J Lab Clin Med* 1994;123:647-52.

- 37.** Natali A, Galvan Q, Arzilli F, et al. Renovascular hypertension and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1996;26:556-63.
- 38.** Barba G, Cappuccio FP, Russo L, et al. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. *Hypertension* 1996;27:1160-4.
- 39.** Schorr U, Distler A, Sharma AM. Effect of sodium chloride and sodium bicarbonate rich mineral water on blood pressure and metabolic parameters in elderly normotensive individuals: a randomized double blind crossover trial. *J Hypertens* 1996;14:131-5.
- 40.** Geleijnse JM, Witteman JCM, den Breeijen JH, et al. Dietary electrolyte intake and blood pressure in older subjects: the Rotterdam study. *J Hypertens* 1996;14:737-41.
- 41.** Sasaki S, Zhang X-H, Kestelott H. Dietary sodium, potassium, saturated fat, alcohol and stroke mortality. *Stroke* 1995;26:783-9.
- 42.** Mac Gregor GA, Sever PS. Salt-overwhelming evidence but still no action: can a consensus be reached with the food industry. *Br Med J* 1996;312:1287-9.
- 43.** Brenner BM, Chertow GM. Congenital oigonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994;23:171-5.
- 44.** Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:633-9.

45. Laragh JH. The renin system and four lines of hypertension research. *Hypertension* 1992;20:267-79.
46. Googfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996;334:1649-54.
47. Williams GH, Fisher NDL, Hunt SC, et al. Effects of gender and genotype on the phenotypic expression of nonmodulating essential hypertension. *Kidney Int* 2000;57:1404.
48. Urata H, Boehm KD, Philip A, et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin-II forming chimase in the heart. *J Clin Invest* 1993;91:1269-81.
49. Nava E, Luscher TF. Endothelium-derived vaso-active factors in hypertension: nitric oxide and endothelin. *J Hypertens* 1995;13:S39-48.
50. Higashi Y, Oshima T, Ozono R, et al. Effect of L-arginin infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999;12:8-15.
51. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med* 1999;107:479-87.
52. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:356-63.
53. Ergul S, Parish DC, Puett D, et al. Racial differnces in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1996;28:652-5.

- 54.** Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, et al. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators. N Engl J Med 1998;338: 784-90.
- 55.** Dzau VJ, Gibbons GH, Cooke JP, et al. Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials, and perspectives. Circulation 1993;87:705-19.
- 56.** Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension. Hypertension 1990;16:89-101.
- 57.** Lever AF, Harrap SB. Essential hypertension: a disorder of growth with origins in childhood? J Hypertens 1992;10:101-20.
- 59.** Haynes RB, Lacourcière Y, Rabkin SW: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: Diagnosis of hypertension in adults. Canadian Medical Association Journal 1993; 149: 409-18
- 60.** Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46
- 61.** 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
- 62.** Mancia G, Sega R, Bravi C et al: Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. J Hypertens 1995; 12: 1377-90

- 63.** National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Working Group Report on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. National Institutes of Health National Heart, Lung, And Blood Institute NIH Publication No. 92-3028 reprinted February 1992
- 64.** Graettinger W, Lipson J, Cheung D, Weber M: Validation of portable noninvasive blood pressure monitoring devices: Comparisons with intra-arterial and sphygmomanometer measurements. *Am Heart J* 1988; 116: 1155-60
- 65.** Zanchetti A: The role of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1069-80
- 66.** Fagard R, Brauljan J, Thijs L, Staessen J: Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24h pressure analysis. *J Hypertens* 1996; 14: 557-563
- 67.** Pickering TG: Blood pressure monitoring outside the office for the evaluation of patients with resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 1196-11100
- 68.** Omboni S, Parati G, Zanchetti A, Mancia G: Calculation of trough: peak ratio of antihypertensive treatment from ambulatory blood pressure: methodological aspects. *J Hypertens* 1995; 13: 1105-12
- 69.** Rudnick JV, Sackett DL, Hirst S, and Holmes C: Hypertension in family practice. *Can Med Assoc J* 1977; 3: 492.
- 70.** Sinclair AM, Isles CG, Brown I et al: Secondary hypertension in blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1289.

- 72.** Stamler J, Caggiula A, Grandits GA, Kjelsberg M: Cutler JA for the MRFIT research group: Relationship to blood pressure of combinations of dietary macronutrients: findings of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *Circulation* 1996; 94: 2417-23.
- 73.** Hypertension Prevention Trial Research Group: The Hypertension Prevention Trial: three-year effects of dietary changes on blood pressure. *Arch Intern Med* 1990; 150: 153-62.
- 74.** The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group: The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase I. *JAMA* 1992; 1213-20.
- 75.** The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group: Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure: the trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997; 157: 657-67.
- 76.** Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 1993; 24: 1844 -9
- 77.** National Institutes of Health: Working Group report on primary prevention of hypertension. NIH Pub. no: 93-2669, 1993
- 78.** Cutler JA, Follman D, Allender PS: Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Suppl): 643-51.

- 79.** Ehring T, Heusch G: Dihydropyridine calcium antagonists. Beneficial or adverse effects in the setting of myocardial ischaemia/reperfusion. *Cardiology*, 1997; 88 (Suppl. I): 3-14
- 86.** Schols H: Pharmacological aspects of calcium channel blockers. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 10: 869-72
- 87.** Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al: Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-45
- 88.** Moser MA: Critique of the World Health Organization: International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Cardiovascular Reviews & Reports* 1999; 20: 4: 1-4
- 89.** Kılınçer, C, Zileli M: Görsel Analog Hasta Tatmini Skalası. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2006;23(3):113-118
- 92.** White WB, Baker LH: Ambulatory blood pressure monitoring in patients with panic disorder. *Arch Intern Med* 1987;147:1973–1975.
- 93.** Kaplan NM: Anxiety-induced hyperventilation. A common cause of symptoms in patients with hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:945–948.
- 94.** Angeli P, Chiesa M, Caregaro L, Merkel C, Sacerdoti D, Rondana M, Gatta A: Comparison of sublingual captopril and nifedipine in immediate treatment of hypertensive emergencies. A randomized, single-blind clinical trial. *Arch Intern Med*. 1991;151:678-82.

95. Gemici K, Karakoç Y, Ersoy A, Baran I I, Güllülü S, Cordan J: A Comparison of Safety and Efficacy of Sublingual Captopril with Sublingual Nifedipine in Hypertensive Crisis. Int J Angiol. 1999;8:147-149.

96. Komsuoğlu B, Sengün B, Bayram A, Komsuoğlu SS: Treatment of hypertensive urgencies with oral nifedipine, nicardipine, and captopril. Angiology. 1991;42:447-54

iv. İnternet Kaynakları:

8. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k03.htm> (05/05/2009)

EK-A Hastaların kayıtlarının tutulduğu belge

Tablo EK-A.1 Hastaların kayıtlarının tutulduğu belge.

Hastanın adı ve soyadı	
Hastaya verilen ilaç	
Hastanın yaşı ve cinsiyeti	
Hastanın başvuru şikayetleri	
Serum üre - kr değerleri	
Serum sodyum – potasyum değerleri	
Serum glukoz	
SKB ₀ - DKB ₀	
SKB ₃₀ - DKB ₃₀	
SKB ₆₀ - DKB ₆₀	
SKB ₉₀ - DKB ₉₀	

Hastaların 0'nci dakikadaki sistolik kan basınçları : SKB₀

Hastaların 30'ncu dakikadaki sistolik kan basınçları : SKB₃₀

Hastaların 60'nci dakikadaki sistolik kan basınçları : SKB₆₀

Hastaların 90'nci dakikadaki sistolik kan basınçları : SKB₉₀

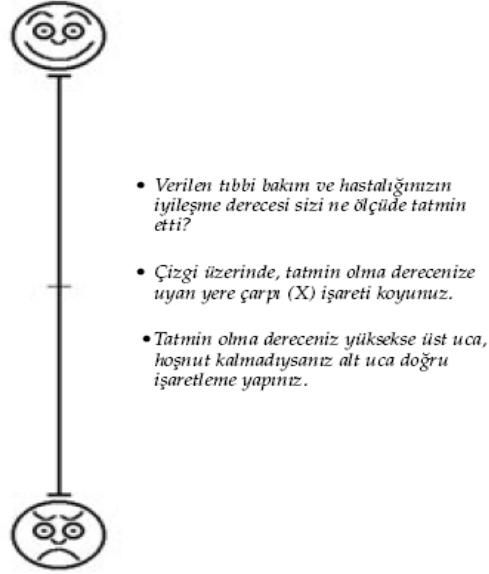
Hastaların 0'nci dakikadaki diastolik kan basınçları : DKB₀

Hastaların 30'ncu dakikadaki diastolik kan basınçları : DKB₃₀

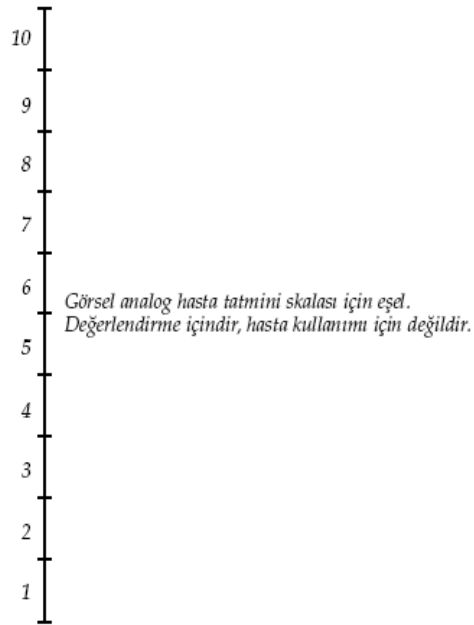
Hastaların 60'nci dakikadaki diastolik kan basınçları : DKB₆₀

Hastaların 90'nci dakikadaki diastolik kan basınçları : DKB₉₀

EK-B Görsel Analog Skala ve Ölçekle Değerlendirilmesi



Şekil EK-A.1 Hastalara işaretlettiğimiz görsel analog skala



Şekil EK-A.2 Görsel analog skalanın değerlendirme eşeli