

Bölüm 1

HİPERTANSİYONDA TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Süleyman AKKAYA¹

GİRİŞ

Hipertansiyon, bir insanda arteriyel kan basıncı değerlerinin devamlı yüksek olarak seyretmesi şeklinde tanımlanan klinik bir durumdur. İnsanlarda arteriyel kan basıncı değerinin kontrol altında tutulmaması halinde, hipertansiyonun neden olduğu birçok sekonder hastalık oluşacaktır. Kontrol altında tutulmayan kan basıncı sonucu oluşan hipertansiyon hastalığının direkt olarak neden olduğu hastalıklar; renal hastalıklar, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı gibi hastalılardır. Bu yüzden kan basıncı değerlerinde başarılı bir düşüş, kontrol altında olan hipertansiyon klinik durumu Serebral, koroner ve renal morbidite ve mortalite insidansında ciddi bir şekilde azalmaya neden olacaktır.

Tüm dünyada, hipertansiyon ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Kardiyak hastalıkların en yaygın risk faktörü de hipertansiyondur. Hipertansiyon, Amerika'daki doktorların bürolarına yapılan başvuruların en yaygın sebeplerinden biri olduğu gösterilmiştir.(1) Amerika'da 65 yaşın üzerindeki insanlarda en sık reçete edilen ilaçlar, kan basıncını kontrol altında tutmaya yarayan ilaçlardır.(2) ABD'de hipertansiyon prevalansı son 10 yıldır %30 şeklinde devam etmektedir 55 yaş üstü her 10 kan basıncı değeri normal seyreden erkek ve kadının 8-9'unda Önümüzdeki 20 yıl içinde hipertansiyon gelişmesi muhtemel olarak görülmektedir.(3) Bu yüzden de arteriyel kan basıncı değerlerinin kontrol altında tutulması, halk sağlığı açısından çok önemli olacaktır. Hipertansiyon prevalansı yaşlandıkça artmaktadır; 18-39 yaşlarındaki insanlarda %7 iken 59 yaşın üzerindeki bireylerde % 65'tir. (4)“Hipertansiyon prevalansı son 10 yılda yaklaşık yüzde on artmıştır”.(5) ABD'de yapılan bir araştırmaya göre; araştırmaya katılanların yaklaşık üçte biri, mevcut kan basıncı değerlerinin yüksekliğinden haberleri yoktu. Aynı araştırmada; araştırmaya katılanların yaklaşık üçte ikisi yaşam biçimi değişiklikleri ve ilaç tedavisi ile %31' de başarılı bir şekilde kontrol altında tutulan kan basıncı değerleri görülmüştür.”(5)

¹ Uzm. Dr., S.B.Ü. Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği AD, AD
e-mail: akkayasuleyman@hotmail.com

Hipertansiyon Patofizyoloji

Hipertansiyonu patofizyolojik olarak primer ve sekonder hipertansiyon olarak ikiye ayırmak gerekiyor. Sekonder hipertansiyon, birtakım dışarıdan alınan besin maddelerinin sindirimi veya vücutta varolan başka bir hastalığın sonucunda, kan basıncındaki artışın meydana geldiği klinik bir durumdur. Primer hipertansiyon ise insan vücudundaki birçok patofizyolojik olaydan etkilenerek oluşan ve nedeni tam olarak ortaya koyulmayan kan basıncı yüksekliği durumudur. Primer hipertansiyon patofizyolojisinde rol alabilecek durumları; vasküler, nöral, renal ve hormonal nedenler şeklinde sıralayabiliriz. Primer hipertansiyonun oluşumunda kalıtım, çevresel faktörler, obezite, beslenme tarzı, stres ve alkol tüketimi rol alabilmektedir.(6)

Kan basıncının temel belirleyicileri; damar direnci ve kardiyak outputtur. Hipertansiyonun patofizyolojisinde, vasküler dirence neden olan vazokonstriksiyon temel rol oynamaktadır. Yapılan birçok çalışmada; arteryel elastikiyet kaybının yüksek sistolik kan basıncına yol açtığı gösterilmiştir. Birçok epidemiyolojik çalışmada; erkek ve kadında, yaş arttıkça, sistolik kan basıncı da arttığı gözlemlenmiştir. (7)

Normalde aort damarının elastik yapısı, sistol sırasında, kan basıncının kontrol edilmesine yardımcı olur; bu yüzden aort damarındaki elastik yapının kaybedilmesi, kan basıncının yükselmesine neden olur. Ayrıca elastik yapısını yitirmiş olan aort periferden gelen dalgayı kıramayıp, kan basıncının daha çok artmasına neden olacaktır. Bu yüzden insan vücudundaki büyük arterlerin duvar yapılarındaki değişimler, yani elastik yapısının değişmesi, Primer hipertansiyonun patofizyolojisinde önemli yer tutar.

Primer hipertansiyonun oluşumunda; nöral kontrol mekanizmalarının da önemli bir rolü olduğu ortaya konulmuştur. Primer hipertansiyon hastalarında; aşırı sempatik sinir sisteminin çalışması başka bir neden olarak ortaya koyulmuştur. Aşırı sempatik aktivite, periferik vazokonstriksiyon ve kardiyak output artışına neden olarak primer hipertansiyonun oluşumuna neden olur.(8) Sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılması ile sinir uçlarından salınan noradrenalin, Beta 1 adrenerjik reseptörleri uyarır ve bunun sonucunda renin salınımı artar; renin salgısının artmasıyla da renal sodyum tutulumu olur ve kan basıncı artar. Primer hipertansiyon patofizyolojisinde; nöral, hormonal ve damar duvar yapısındaki değişimler tek başına veya bazen beraberce etkili olmaktadır. (9)

Hipertansiyonda Klinik Bulgular

Kan Basıncı

Uygun olarak yapılan kan basıncı ölçümü, hipertansiyonun tanı ve tedavisinde önemli bir klinik bulgudur. Kan basıncı ölçümü, evde ve klinikte yapılabilir. Klinikte yapılacak kan basıncı ölçümü; kişinin konforlu bir şekilde en az 5 dakika sırt kısımdan tamamen destekli bir şekilde oturtulduktan sonra, brakial arter kalp hizasında olacak şekilde yapılmalıdır.(10) Hipertansiyon ile ilgili yapılan çalışmalar göstermiştir ki ideal ölçüm, pompa ve manşon kullanılarak üst kolun en az yüzde seksenini kapsayacak şekilde yapılan ölçümlerdir. Ayrıca klinikte kan basıncı ölçülümü yapacak personel, sessiz bir şekilde bu girişimi yapmalıdır. Çünkü hasta ile personel arasındaki diyalog, hastada merkezi sinir sistemine etki ederek kan basıncının yanlış elde edilmesine neden olacaktır.(11) Manşon şişirilirken sistolik kan basıncından en az 20 mmhg fazla şişirilmelidir. Ayrıca kan basıncı ölçümü 2 kez yapılmalıdır. Kan basıncı ölçümünün ideal bir şekilde olması için iki koldan da ayrı ayrı ölçüm yapmakta fayda olacaktır. Çünkü ilk defa yapılan kan basıncı ölçümünde, subklavian ve brakial arter stenozunu da ekarte etmek gerekir. Kan basıncı ölçümünden en az 1 saat öncesine kadar kafein ve sigara gibi maddelerden uzak durmak gerekir; özellikle bu tür stimulanlardan uzak durmak evde tansiyon takibi yapan hastalar için çok önemlidir. Gün içerisinde yapılan kan basıncı ölçümleri, yapılan saate göre yüzde 15-20 kadar fizyolojik bir değişiklik de gösterebilir. Ayrıca kan basıncı değerleri gün içerisinde uykuda en düşük görülür. Kan basıncı artışı diüurnal kortizol düzeyleri ile uygun bir şekilde sabahdan başlayıp öğlen 12'ye kadar devam eder.(12)

Kan basıncı ölçümü evde alınan ölçüm ve klinikte alınan ölçüm olarak iki şekilde yapılmaktadır. Hipertansif hastalarda, evde kan basıncı ölçümü teşvik edilmelidir. Çünkü hipertansiyon hastalarının %20-40'ı klinikte kan basıncı yüksek olup klinik dışında ise normal olarak seyreden hastalardır. Evde yapılan ölçüm ile klinikte yapılan ölçüm örtüşmüyorsa mutlaka ambulatuvar kan basıncı ölçümleri düşünülmelidir. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü, hipertansiyonda antihipertansif ilaç alımına bağlı gelişen semptomların kan basıncı ile ilişkisinde, gün içerisinde yaşanan stresin tansiyon üzerindeki etkilerinde ve otonomik disfonksiyonun değerlendirilmesinde çok değerlidir. Kan basıncı ölçümlerinin yer ve mekan farklılıklarından etkilenmesi; beyaz önlük hipertansiyonu ve maskeli hipertansiyon dediğimiz klinik durumlarda görülür. Bu iki durumun tespiti için ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapmak önemli olacaktır. Beyaz önlük hipertansiyonu; klinikte yüksek kan basınçları mevcut iken evde ölçülen

kan basıncı ölçümleri normal olarak saptanması halidir. Maskeli hipertansiyon dediğimiz klinik durumda ise klinikte normal kan basıncı değerleri mevcut, dışarıda kan basıncı değerlerinin yüksek olarak izlenir. Maskeli hipertansiyon, hipertansiyon hastalarının %20-45' inde tanımlanmıştır. Uzun zamanlı bir takip çalışması olan PAMELA çalışmasında; klinikte muayene kan basıncı ölçümü, ambulatuar kan basıncı ölçümü ve evde kan basıncı ölçümünün 10 yıllık kardiyovasküler göstermede eşit prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Yani bu üç metodun da geçerli yöntemler olduğu, birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı ortaya koyulmuştur. Yukarıda da belirttiğimiz gibi kan basıncı ölçümü için farklı yöntemlere başvurmamızın temel amacı, beyaz önlük hipertansiyonu, maskeli hipertansiyon gibi klinik durumların tespit etmektir. (13)

Kan basıncı ölçümlerinde, kan basıncı değerinin 119/79 mmhg' nin üzerinde olması kardiyovasküler olay olma riskini arttırır. Yüksek Kan basıncının saptanması, değerlendirilmesi ve tedavisi üzerine Birleşik Ulusal Komitenin 7 raporu (JNC VII); kan basıncı ölçümlerinin 119/79 mmhg üstünü dört evreye ayırmıştır. Sistolik kan basıncı ölçümü 120-139 mmg arası ve diastolik kan basıncı ölçümü 80-89 mmhg arasındaki kan basıncı değerleri, hipertansiyon ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi tanımladığı için bu değerler artık kabul edilenden fazlası olarak görülmektedir. Bu yüzden JNC7; bu ölçüleri hipertansiyon olarak değerlendirmektedir. 140-159/90-99 mmhg aralığındaki kan basıncı değerleri ise evre 1 hipertansiyon olarak değerlendirilmektedir. 160/100 mmhg üstündeki kan basıncı değerlerini ise evre 2 hipertansiyon olarak değerlendirmektedir. Böylelikle JNC 6 ile sınıflama 6 evre iken JNC7 ile sınıflama 4 evreye indirilmiş oldu. (14)

Hipertansiyonda Semptom Ve Bulgular

Hipertansiyon hastalarının tamamından mutlaka klinik semptom ve bulgular ortaya çıkmayabilir. Hipertansiyon hastaların bir kısmında, organ hasarı gelişinceye kadar semptom izlenmeyebilir. Bazı hipertansiyon hastalarında ise kan basıncı değerlerinin yüksek olmasına bağlı olarak farklı semptomlar oluşabilmektedir. Örneğin kan basıncı değeri yüksek olan bir hastada, horlama ve gün içi uykusuzluk şikayetleri de mevcut ise obstrüktif uyku apne sendromu akla gelmelidir. Hastada çarpıntı ve beraberinde paroksizmal bir şekilde kan basıncı değerlerinin yüksek olması görülürse feokromositoma tanısı akla gelmelidir. Hipertansiyonun yanında kas güçsüzlüğü poliüri, polidipsi mevcut ise Primer aldosteronizm ve hiperkortizolizm kaynaklı hipokalemi akla gelmelidir. Kan basıncı değerleri yüksek olan bir hastada, özellikle genç premenopozal bir kadında, kontrasepsiyon yöntemi sorgulanmalıdır.

Hipertansiyonda Fizik Muayene Bulguları

Kan basıncı değeri yüksek bulunan bir hastada, fizik muayene yapılırken mutlaka hipertansiyonun sekonder sebepleri açısından bir değerlendirme yapmak gerekir. Örneğin Abdominal bir üfürüm, renal arter stenozuna işaret edebilir. Hipertansiyonlu hasta muayene edilirken, kol ve bacak arasında basınç farkı olması ve femoral ile radial nabız gecikmesi, aort koarktasyonu tanısını düşündürmelidir. Sonuç olarak fizik muayene, hipertansiyonun sekonder etkilerini veya sekonder hipertansiyon etyolojisini ortaya koymada önemlidir.

Hipertansiyonda Tanı

Bir hastanın kan basıncı ölçümlerini yüksek gören bir hekim, öncelikle hipertansiyonun sekonder sebeplerini ekarte edebilmek için birtakım tanısal çalışmalar içine girmelidir. Hekim öncelikle kan basıncı ölçümünün doğru yapılmış yapılmadığını tespit etmelidir; kan basıncı ölçümü standartlara uygun yapılmış ise kan basıncı ölçümü yüksekliğinin evresi ortaya koyulmalıdır. Daha sonra mutlaka sekonder organ hasarı mevcut mu? değil mi?; mevcut ise hasarın boyutu ortaya konulmalıdır. Hipertansiyon tanısı bırakılan hastanın kardiyovasküler risk sınıflandırılması mutlaka yapılmalıdır; bunun için vücut kitle indeksi hesaplanması yapılmalıdır. Diyabet ve renal fonksiyon bozukluğu gibi hipertansiyon tedavisini daha çok zorlayacak hastalıkların saptanması gerekecektir. Hipertansiyon tanısı bırakılan hasta; mutlaka nörolojik olarak da değerlendirilmelidir. Bu yüzden hipertansiyon tanısı bırakılan hastada; renal analiz için serum potasyum, serum sodyumu, kreatinin, GFR ölçümleri yapılmalıdır. Hipertansiyon tanısı bırakılan hastada, bir taraftan da hipertiroidizm hastalığının ekartasyonu için mutlaka tiroid fonksiyon testlerini incelemek gerekir. Hipertansiyon tedavisinin daha zorlu hale getirebilecek olan diyabet hastalığının varlığını araştırmak için de açlık glikozu, glikolize hemoglobin çalışması gerekir. Ayrıca hipertansiyonlu hastalarda, sekonder organ hasarı açısından sol ventrikül hipertrofisi ve koroner arter hastalığının varlığı araştırması için ekokardiyografisi yapılması gerekir. (15) Sonuç olarak hipertansiyon tanısı bırakılan bir hastada mutlaka sekonder organ hasarı araştırması yapılması ve olası birlikte olan kronik hastalıklarının ortaya konulması gerekir. Ayrıca hipertansiyon için farmakolojik tedavi alınırken ortaya çıkabilecek komplikasyonların önceden engellenmesi açısından yukarıda saydığımız test ve tekniklerin bir arada araştırılması gerekmektedir. (16)

Hipertansiyonda Tedavi

Hipertansiyon tedavisi kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi önlemeyi amaçlamaktadır. Nonfarmakolojik hipertansiyon tedavisi, bütün hipertansiyon evreleri için geçerli ve önemlidir. Farmakolojik hipertansiyon tedavisi ise hipertansiyon klinik durumu ile beraber oluşabilecek sekonder organ hasarlarını engellemek için önemlidir. (17) Farmakolojik tedavinin başarısı, yüksek kan basıncının tedavisinin yanında birçok risk faktörünün de olduğu hastalarda daha çok artacaktır. Ayrıca yapılan araştırmalar göstermiştir ki: farmakolojik tedavinin yararı, ilerleyen yaşla daha çok artar.(18)

Non Farmakolojik Tedavi

Hipertansiyon tedavisinde farmakolojik tedavinin yanı sıra non farmakolojik tedavi de önemlidir. Non farmakolojik tedavi ve farmakolojik tedavinin kombine edilmesi sadece farmakolojik tedavi ile elde edilecek faydadan daha ileri düzeyde fayda sağlayacaktır. Non farmakolojik tedavi içerisinde yer alan yaşam tarzı değişiklikleri, alkol tüketimi, kilo fazlalığı, egzersiz gibi yöntemler kan basıncı kontrolünde çok önemlidir.

Kilo Verme

Kilo verme sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncını azaltır. ABD'de yapılan bir sağlık çalışmasında, verilen her kilogram başına 1 mmhg kan basıncı düşüşü sağlandığı gösterilmiştir. Çoğu çalışma kilo vermenin direkt olarak kan basıncını azalttığını göstermiştir. Ancak kilo veren bu kişilerin daha sonra tekrar kilo almalarıyla kan basıncı artışlarının olması yani hipertansiyon hastalığına geri dönebilmesi mümkündür. (19)

Egzersiz

Egzersiz; serum nöradrenalin düzeyleri, insülin duyarlılığı, elektrolit dengesi, nöral mekanizmalar düzeltilmesi mekanizmalarıyla kan basıncının düşünü arttırır. (20) Yapılan araştırmalara göre, 20 dakikalık yürüyüşün farmakolojik tedaviye eklenmesiyle hipertansiyon insidansı %29 azalmıştır. (21) Hipertansiyonda kan basıncını düşürmede en etkili egzersiz tipi kardiyovasküler egzersiz antrenman tipidir. Ağır olarak yürüme ve jocking egzersizin kullanıldığı 39 çalışmada; daha düşük yoğunluktaki egzersiz daha yüksek yoğunluktaki egzersizden daha fazla kan basıncını düşürmüştür. Özet olarak kan basıncı düşüşünde en etkili egzersiz tipi hafif orta yoğunluktaki kardiyovasküler egzersiz tipidir.(22)

Beslenme alışkanlıkları ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Hipertansiyon hastalarının nonfarmakolojik tedavileri arasında önemli olanlardan biri; beslenme alışkanlıklarındaki değişimdir. Hipertansiyon hastalarında meyve ve sebzededen oluşan ve satüre yağlardan düşük bir beslenme alışkanlığına geçilmesi, kan basıncı değerlerinin düşmesine yardımcı olmaktadır. Bu beslenme tarzı ile beraber sodyum kısıtlaması yapılması da bu faydayı daha da arttıracaktır. Hipertansiyon tedavisinde non farmakolojik tedaviyi destekleyen DASH çalışmasında; hastalar normal diyet, doymuş yağ alımının azaltıldığı diyet ve sebze meyvenin arttırıldığı diyet şeklinde randomize edilmiştir. Bu çalışma boyunca hastaların sodyum alımı ve kiloları kontrol edilmiştir. Bu çalışmanın 8. haftasından sonra sebze meyve ile kan basıncındaki azalma; kombine diyet ile elde edilmiş başarıdan daha az gözükmiştir. Belirgin olarak kombine olarak yapılan diyet uygulamasıyla kan basıncında ciddi düşüşler görülmüştür. (23) Bazı çalışmalarda ise kombinasyon diyetlerinin sürekli yapılması, özellikle sekonder organ hasarı riskinin yüksek olduğu hastalarda, daha başarılı sonuçlar ortaya koyacağını göstermiştir. (24)

Hipertansiyon hastalarında, tuz kısıtlamasının faydaları hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, tuz kısıtlamasının kan basıncı değerlerinin düşmesine yardımcı olduğu şeklinde fikir birliği mevcuttur. Yapılan bu çalışmalarda, tuz kısıtlamasının alınan antihipertansif ilaç ihtiyacını da azalttığı da ortaya koyulmuştur. Yapılan bu çalışmalarda ortaya konulan ortak sonuç; beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi ve tuz diyetinin beraberce yapılması kan basıncını düşürmede daha faydalı olacaktır. (25)

Alkol; düşük dozlarda vazodilatör, yüksek dozlarda ise vazokonstriktör etki yapar. Bu konu hakkında birçok çalışma yapılmasına rağmen, görüş birliği yoktur. Bazı çalışmalarda, kırmızı şarabın faydaları, bazı çalışmalarda ise alkol miktar kısıtlaması faydaları üzerine göstergeler mevcuttur. Alkol alımını takip eden ilk saatlerde vazodilatör etkisine bağlı olarak kan basıncının düştüğü ancak ilerleyen saatlerde alkolün vazokonstriktör etkisi ile kan basıncının yükseldiği görülmüştür. Bu yüzden hipertansiyon hastalarına alkol içmemelerini önermek kan basıncı düşürme açısından daha anlamlı olacaktır. (26) (27) (28) Sonuç olarak hipertansiyon tedavisinde; nonfarmakolojik yöntemler için karar verilirken kişiye özel yöntemler seçilmelidir, kişinin kardiyovasküler risk analizi yapılarak mevcut sosyo-demografik özellikleri göz önüne alınarak diyet, sigara, alkol kullanımı, egzersiz ve Stresle baş etme yöntemlerine başvurmak gerekir.

Hipertansiyonda Farmakolojik Tedavi

Hipertansiyonun farmakolojik tedavisinde öncelikle yapılması gereken hipertansiyonun klinik evrelemesidir. Hipertansiyon tedavisinde asıl amaç kardiyovasküler kötü sonlanım oranlarını azaltmak, bunun içinde kan basıncını düşürmek gayesiyle farmakolojik tedaviye başvurulmalıdır. Yapılan geniş bir çalışmada; 60 yaş ve üzerindeki 4736 hipertansif hastanın 5 yıldan daha uzun takibi yapılan bir çalışmasında, ilaç tedavisi relatif riski toplamda %36, miyokart enfarktüsünde %27 ve toplam kardiyovasküler hastalıklarda ise %32 azaltmıştır (29) (30) Hipertansiyonun farmakolojik tedavisi mono ve kombine olmak üzere iki farklı şekilde yapılabilmektedir. Bütün hastalar için genel bir farmakolojik tedavi yolu saptamak yanlış olacaktır; bunun içinde her hastanın özelinde bireyselleştirilmiş farmakolojik tedavi yöntemlerine başvurmak gerekir, bireysel olarak hastanın sekonder organ hasarı var olup olmaması, sosyo demografik özelliklerinin nasıl olduğuna bağlı olarak karar verilmelidir. Çünkü farmakolojik tedavi de vereceğimiz ilaçların yan etkileri ve zorlayıcı yönleri kişiden kişiye farklılık gösterecektir.

Antihipertansif İlaçlar

ACE İnh İlaçları

ACEİ, anjiyotensin 1'in güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin 2'ye dönüşümünü inhibe ederek kan basıncını düşürmektedir. ACEİ kan basıncını düşürmenin yanında, konjestif kalp yetmezliği olan hastada mortaliteyi de düşürür ve kardiyovasküler sekonder kötü sonlanım riskini de azaltmış olur. ACEİ, hipertansiyonu tedavi etmek amacıyla kullanılırken, aynı zamanda hastada diyabete bağlı veya herhangi bir nedenle renal fonksiyonlarında azalma varsa; bu ilaçların kullanımı ile renal fonksiyonlardaki azalmanın düşüşüne neden olur. Çünkü ACEİ'leri intraglomeruler basıncı azaltırlar. Bu yüzden hipertansif olup, renal fonksiyon bozukluğu da varsa bu tip hastalarda ACEİ düşünmek daha doğru olur. ACEİ'lerinin hafif orta renal fonksiyon kaybı olan hastalarda kullanımı sırasında hiperkalemi bakımından dikkatli olunmalıdır. ACEİ'nin en büyük yan etkisi, aşırı bradikinin salgılanması sonucunda öksürük ve anjiyo ödem oluşmasıdır. ACEİ kullanımını kısıtlayan birçok sebep de olabilir; hiperkalemi, kronik böbrek hastalığı, bilateral renal arter stenozu gibi.

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

ARB'ler Anjiyotensin 2'nin vasküler yapıdaki vazokonstriktör etkisini inhibe ederek kan basıncını düşürürler. ARB'ler anjiyotensinin AT 1 reseptörü üzerindeki

etkisini engeller ve kan basıncı düşüşüne neden olur. ARB'ler direkt reseptör üzerinden etki ettiği için bradikinin artışına neden olmaz; bu nedenle ACEİ kullanımında oluşan öksürük veya anjioödem şikayetleri oluşmaz. Bu ilaçlar antihipertansif ilaçlar içerisinde en iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda; ACEİ kullanılmayan sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda ARB'ler mortaliteyi düşürmüştür ve Diyabetik hastalarda renal koruma sağlamıştır .(31)(32)

Kalsiyum Kanal Blokerleri

KKB'ler hipertansiyon hastalarında kan basıncının düşürülmesinde çok etkili ilaçlardır. KKB' ler arterioldeki düz kasları gevşeterek etki eder. Fakat hastaların bir kısmında, kapiller hidrostatik basınç üzerindeki etkisi nedeniyle doza bağlı olarak alt ekstremitelerde ödeme neden olabilmekteler. KKB'ler dihidropiridin ve non dihidropiridin olarak iki gruba ayrılırlar Dihidropiridin KKB'ler amlodipin, benidipin, nikardipin, nifedipin etken maddelerinden oluşur. Bu ilaçlar periferik vazodilatasyon yaparak etki ederler. Nondihidropiridin KKB'ler diltizem, verapamil gibi etken maddeleri içerir; bu ilaçlar negatif inotropik ve kronotropik etki ederler. Nonhidropiridin KKB'ler, artan kardiyovasküler mortalite nedeniyle kalp yetmezliğinde kontrendikedir ve semptomatik aritmisi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bütün KKB'ler miyokart kan akımını artırır ve anti anjinal görevi görürler. Dihidropiridin KKB'ler afferent erterollerini genişleterek intra glomerüler alanda basıncı artırır; bu yüzden diyabetik ve non Diyabetik böbrek hastalıklarında renal fonksiyonda azalmayı önlemede, ACEİ ve ARB'ler kadar etkili değildirler. Bu yüzden KKB'ler böbrek hastalıklarında renin anjiyotensin aldosteron sisteminin blokajı olmadan kullanılmamalıdır. (33) (34) (35)

Diüretikler

JNC7'de tiazid diüretikler, kan basıncını düşürmedeki etkinlikleri çok iyi olduğundan dolayı hipertansiyon tedavisinde birincil olarak tercih edilen bir diüretik ilaç olmuştur. Tiazidler; renal distal tübülde sodyum-klor transportunu inhibe ederek idrarla sodyum çıkışını artırır. Tiazid diüretikler içerisinde hidroklorotiyazid; 8-15 saat yarı ömre sahipken, klortalidon 40-60 saat yarı ömür ile en uzun yarı ömürlü olanıdır. Tiazidlerin hipokalemi, ürik asit yüksekliği, hipertrigliseridemi ve hiperglisemi gibi yan etkileri vardır.(35) (36)(37)

Loop diüretikler, böbreğin henle kulpunun inen kalın kolunda; Na/Cl/K kotransportunu inhibe ederek diürezi sağlar. Loop diüretikler, tiazidlerden daha

güçlü diürez yapmalarına karşın yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle kan basıncını düşürmedeki etkisi daha kısa süreli olacaktır. Bu yüzden normal renal fonksiyonu olan hastalarda, çok sık tercih edilmezler. Çünkü yarı ömürleri kısa olduğu için gün içerisinde çok defa bu ilacı almaları gerekecektir. Konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda sıvı tutulumuna karşı tedavi amaçlı kullanılmaları ön plandadır. Loop diüretiklerinden furosemid, en az emilimi olan torsemid ise en uzun yarı ömürlü olan loop diüretiktir. (37) (38)

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri, böbrek toplayıcı tüpündeki mineralokortikoid reseptör bağımlı epitelyal sodyum kanalı aktivasyonunu inhibe ederek kan basıncını düşürürler. Bu ilaçlar tek başına veya diğer antihipertansif ilaçlarla kombine edilebilmektedir. Hipertansiyon tedavisinde, spironolakton, eprelenondan daha fazla güçlü olup kan basıncını daha etkin düşürürler. Ancak spironolaktonun, jinekomasti ve testiküler atrofi gibi yan etkileri vardır. Bu yüzden erkeklerde günde 25 miligramdan daha fazla vermekten kaçınılmalıdır. Bu tür hastalarda, eprelenon tercih edilmelidir. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri, şu durumlarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır; kronik böbrek hastalığı hiporeninemik hipoaldesteronizmi hastalarda, diabet hastalarında ve ACEİ, ARB, NSAİ ilaç kullanılanlarda. (39)

B Blokerler

Beta blokerler, B1 adrenerjik reseptör inhibisyonu yaparak kalp atım hızını ve kalp kontraktilesini azaltarak kan basıncını düşürürler. Bu ilaçların bir başka kan basıncını düşürme yolu ise B1 reseptör inhibisyonu ile renal juxta glomeruler hücrelerden renin salgısını azaltarak ve presinaptik B2 reseptör inhibisyonu ile sempatik sinir uçlarından noradrenalin salgısını azaltır ve böylelikle kan basıncını düşürmektir. Bu ilaçlar, selektif ve nonselektif olarak iki ana sınıfa ayrılırlar. Beta blokerler, sistolik kalp yetmezliği ve miyokart enfarktüsü olan hastalarda mortaliteyi azaltır. Bu yüzden kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olan hastalarda kan basıncını düşürmek hedefleniyorsa, bu tür ilaçlar ilk sıralarda yer alabilecektir. (40)(41)

Alfa Blokerler

Alfa adrenerjik reseptör blokerleri, vasküler kaslardaki alfa-1 adrenerjik reseptörlerin postsinaptik inhibisyonu ile kan basıncını düşürürler. Alfa reseptör blokerleri, selektif ve non selektif diye iki gruba ayrılırlar; selektif Alfa reseptör blokerleri; prazosin terazosin doksazosindir. Non selektif olan alfa reseptör blokerleri; Alfa 1 ve Alfa 2 reseptörlerini inhibe eden fentolamin ve

fenoksibenzamindir. Alfa blokerlerinin yan etkilerinden en önemlisi ortostatik hipotansiyondur. Non selektif Alfa blokerler, daha fazla taşıkardi yaparlar. Alfa blokerler, aşırı sempatik aktivitenin olduğu feokromasitoma, kokain zehirlenmesi, alkol yoksunluğu gibi durumlarda kan basıncını düşürmek amacıyla ilk tercih edilen ilaçlar arasındadır.

Direkt Renin İnhibitörleri

Direkt renin inhibitörleri, renin dolaşımını bloke ederek anjiotensin 1 oluşumunu önlerler. Ayrıca Prorenin aktivitesini inhibe ederek anjiotensinojenin anjiyotensin 1'e dönüşümünü önler. Bunun sonucunda anjiyotensin 2 ve kan basıncında azalma meydana gelir. Klinik kullanımı onaylanmış tek ilaç Aliskirendir. Genel görüş, direkt renin inhibitörlerinin klinik uygulamada, hipertansiyon tedavisindeki rolü çok sınırlı olduğu yönündedir.(42) (43)

Hipertansiyonun Farmakolojik Tedavisinde Seçim Yolları

Hipertansiyon tedavisinde; alternatif tedaviler arasında seçim yaparken, hastanın spesifik özelliklerine göre yani bireyselleştirilmiş kararlar verilmelidir. Örneğin yaşlı hastalarda ve siyahı hastalarda tuza duyarlı olan hafif hipertansiyonda, tiazit diüretikleri düşünülmelidir. JNC7 çalışmasında; kontrendikasyon veya zorlu bir endikasyon yoksa hipertansiyon monoterapi için tiazid diüretikleri ilk etapta düşünülmesi gerektiği ortaya koyulmuştur. Bu konuda yapılan ALLHAT çalışmasında; 33157 hipertansif erişkin hasta üzerinde anjiotensin konverting enzim inhibitörü, kalsiyum kanal blokeri ve tiazit grubu diüretikler karşılaştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada, tüm sebeplere bağlı mortalite anlamında bir farklılık gözlenmemiştir. Çok sayıda yapılan çalışmanın meta analizlerinde, düşük doz diüretikler kardiyovasküler mortalite ve morbidite açısından etkili başlangıç tedavisi olarak görülmüştür. (34)(44)(45) Bir başka çalışmada; 6083 hipertansif hasta prospektif randomize açık etkili 4 yıldan daha uzun takip edilerek ACEİ ve diüretiklerin kullanımının hastalarda benzer kan basıncı düşüşüne sebep olduğu görülmüştür. Yaşlı erkek hipertansiflerde ACEİ ile tedavi, diüretik tedavisi ile karşılaştırılmış; ACEİ ile yapılan tedavi kolunda daha az kardiyovasküler olay ve ölüm görülmüştür.(46)

Hipertansiyon tedavisinde, başlangıçta monoterapi olarak hangi ilaca başlanacağı, kişiden kişiye değişmekle beraber bir takım zorlayıcı koşullara bağlı olabilmektedir. Örneğin koroner arter hastalıklarında, Beta bloker ve ACE inhibitörlerin kullanımının hastalarda mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir. Bu yüzden koroner arter hastalığı olup hipertansif olan hastalarda herhangi bir

kontrendikasyon olmadıkça B bloker ve ACEİ düşünülmalıdır.(47) Hipertansiyon başlangıç monoterapi tedavisinde, yukarıda saydığımız gibi bazı zorunlu endikasyon sebepleri mevcuttur. Örneğin hastada hiperglisemi, hiperlipidemi, hiponatremi, hiperpotasemi, iletim bozukluğu, bronkospazm gibi nedenlerin olması, hekimi bazı ilaç guruplarına yönelik hedeflendirici olacaktır. Örneğin tiazide bağlı hiponatremi oluşabilir, bu yüzden özellikle yaşlı hastalarda ve kaşektik hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Aynı zamanda tiyazit diüretikleri, lipit ve karbonhidrat metabolizmasında değişikliklere neden olabilir.(37) Beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerlerinin beraberce kullanılması; bradikardi, hasta sinüs sendromu, 2. ve 3. atriyoventriküler bloka neden olabilir. Aynı zamanda non selektif beta blokerler obstrüktif akciğer hastalıkları hastalarında bronkospazma neden olabilir; bu yüzden bu tip hastalarda kardiyolojik selektif beta blokerler ile tedaviye devam etmek daha faydalı olacaktır.(41) Bir başka zorunlu endikasyon grubu ise gebelerdir; gebelikte, ARB ve ACEİ fetal toksisiteye neden olurlar. (48)

Hipertansiyon tedavisinde, monoterapinin yetersiz kan basıncı düşüşü yaptığı süreçler yaşanabilmektedir. Bu tür durumlarda, kombine ilaç tedavisine geçmek gerekir. Hipertansiyon hastalarının yaklaşık %85'de kombine hipertansiyon tedavisi uygulanır. (49) Monoterapinin yetersiz olduğu ve bu yüzden yüksek doz monoterapik ilaç ile devam etmektense kombine antihipertansif tedavi ile devam etmek ; yüksek doz monoterapik ilacın yan etkilerinden uzaklaşılmasını sağlar.(50) Hipertansiyon tedavisinde; düşük doz kombinasyon tedavisi, sürekli Monoterapik tedavi ve basamaklandırılmış bakım olmak üzere 3 yaklaşım karşılaştırılmıştır Yapılan bu çalışmada düşük doz kombinasyon tedavisi, diğer iki yöntemle karşılaştırıldığında kan basıncı düşünde daha etkili görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada kombinasyon tedavisi basamağında daha az yan etki görülmüştür. (51)

Sekonder Hipertansiyon

Hipertansiyon hastalarının %90'dan fazlasında etyolojik neden bulunamamıştır. Bu yüzden hipertansiyon hastalarının çoğu esansiyel hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyonunun sekonder sebepleri; renal hastalıklar endokrinolojik hastalıklar, vasküler hastalıklar gibi hastalıklar gösterilebilir. (52)

Renal Hastalıklar

Renal parankimal hastalıklar hem hipertansiyonun nedeni olabilir hem de hipertansiyonun sonucu olarak gerçekleşebilir. Parankimal renal hastalıklar, glomerüler filtrasyonu azaltarak aşırı sıvı ve tuzun atılmasını engelleyerek kan basıncını artırır. Renal parankimal hastalıklar kendi içerisinde birçok değişikliklere

neden olarak sekonder hipertansiyona da neden olabilir. Glomerüler hastalıklar, sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu sağlayarak anjiyotensin sistem aktivasyonu yaparak, volümün artmasını sağlayarak vazodilatatör maddelerin sentezinin azalması ve sodyum geri alımının artması ile sekonder hipertansiyona neden olabilir. Glomerüler hastalıklarda bu saydığımız fizyolojik nedenler ile renal parankiminde histolojik olarak; fibrozis, Monosit ve makrofaj infiltrasyonu ve renal hücre kaybı olur.(53) Bu nedenlerle kan basıncı artışı meydana gelir, artan kan basıncı da intra glomerüler basıncı artırır. Böylelikle renal parankim, bir kısır döngü içine girer ve hipertansiyonun ilerlemesine neden olur. Bu yüzden renal parankimal hastalıklarda kan basıncının kontrol altında tutulması hastalığın ilerlemesini de engelleyecektir.

Hipertansiyonun sekonder sebeplerinden biri de renal arter stenozudur. Hipertansiyon hastası olup, genç yaşta renal disfonksiyonu olan, ACEİ ve ARB verilince renal fonksiyonlarında kötüleşme olanlarda hekimlere renal arter stenozu tanısını ekarte etme gerekliliği verecektir. Bu tür hastalarda yapılan fizik muayenede, abdominal bölgede üfürüm alınması beraberinde hastada periferik vasküler hastalık olması da renal arter stenozu tanısını olasılığını gösterir. Aterosklerotik renal arter stenozu, tüm renal vasküler hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %90'nı oluşturur.(54) Renal arter stenozu, koroner arter hastalığı gibi vasküler hastalığı olan hastalarda sıklıkla bir arada bulunur. Renal arter stenozunda renal parankimal hasar, prognozun önemli bir göstergesidir. Renal vasküler stenozunun tarama testi mevcut değildir. Renal arter stenozunda altın standart anjiyografidir.(55) Renal arter stenozunun tanısında renal ultrasonu, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans anjiyografi gibi görüntüleme yöntemleri de kullanılır. Renal arter stenozunun tedavisinde, cerrahi işlem, anjiyoplasti ile stentleme, balon işlemleri ve medikal tedavi ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler morbidite ve mortalite düzeltme ve renal fonksiyonları korumada yardımcı olup olmadığı hakkında tartışmalar sürmektedir. Renal arter stenozunda balon anjiyoplasti ve stentleme en yaygın tercih edilen yöntemdir. Balon anjiyoplasti ile Medikal tedaviyi karşılaştırılan karşılaştıran 3 randomize çalışmanın Meta analizinde Anjiyonun daha iyi kan basıncı kontrolü sağladığı gösterilmiştir.(56)

Primer Aldosteronizm

Aldesteron, adrenal korteksten salınan bir mineralokortikoidtir. Primer aldosteronizm ise Zona glomerulosadan aşırı şekilde bir mineralokortikoid olan aldesteron salgılanması durumudur. Primer hiper aldosteronizme adrenal kortekste yer alan adenom, Karsinom veya Bilateral hiperplazi neden olmaktadır.

Benign en sık rastlanan durumlar ise adenom ve hiperplazidir.(57) Adenom ve hiperplazide aşırı bir şekilde uygunsuz olarak aldosteron salgılanır; aldosteron salgısı arttığında distal tübüllerde sodyum geri alımı ve potasyum atılımı artar, intravasküler hacim artar ve renin salınımı baskılanır, aldosteron artması ile beraber volüm artışına bağlı olarak hipertansiyon oluşur. Hipertansiyonu olup ilaca dirençli kişilerde veya genç yaşta hipokalemi başlayanlarda primer hiperaldosteronizm için incelemeler yapılmalıdır. Bu tür hastalarda ilk yapılacak olan plazma konsantrasyonunun aktivitesi saptanmalıdır. Aldosteron yüksekliğine neden olan hastalığın ne olduğunu bulmak için adrenal bezlerinin MR veya CT ile görüntülenmesinin yapılması gerekmektedir. Adrenal bezler deki adenom ve hiperplazinin tedavisi farklı olduğundan dolayı bu ikisini ayırt etmek klinik açıdan çok önemlidir. Adenomda tedavi adrenalectomi şeklinde, hiperplazide ise cerrahinin yeri yoktur. Adrenal bezdeki hiperplazinin ana tedavi seçeneği ise non selektif aldosteron reseptör antagonisti ile medikal tedavi şeklindedir. Bu ilaca alternatif olarak da selektif aldosteron reseptör antagonisti olan eplerenon da kullanılabilir.

Feokromasitoma

Sempatik sistem aktivasyonunun görüldüğü nadir görülen bir neoplazmdir. Bu neoplazm adrenal medulladan kaynaklanabileceği gibi bunun dışından da kaynaklanabilir. Adrenal bezlerin dışında oluşan neoplazm türü paragangliom olarak adlandırılır. Ancak en yaygın olarak adrenal medulladan kaynaklanır ve feokromasitoma şeklinde adlandırılır. Klasik olarak% 10 u multipl, %10'u adrenal dışı yerleşimli, %10 u ise maligndir. Bu hastalarda hipertansiyon atakları sinüs taşikardisi veya supraventriküler aritmilerden kaynaklanan çarpıntı ve kotekolamin fazlalığından kaynaklanan panik durumu görülebilir. Bu hastalığın tanısı plazma ve idrar metanefrin değerlerine bakılarak yapılır.

Cushing Sendromu

Cushing sendromu, aşırı glukokortikoide maruz kalma sonucu oluşan klinik bir durumdur. Cushing sendromu vakalarının %80'i endojen olarak ACTH (adreno korti ko tropik hormon) aşırı üretime bağlı olarak ortaya çıkar. ACTH aşırı üretimini yapan genellikle bir pituitier adenom veya nadiren Extrapituitier ACTH salgılayan tümör olabilmektedir. Vakaların % 20'si ise ACTH'dan bağımsız bilateral adrenal hiperplazi veya adrenokortiko tümörlerdir .(58) Cushing sendromu; kemik kaybı, gövdesel obezite, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipertansiyon ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Cushing sendromlu

hastaların çoğunda hipertansiyon mevcuttur. Cushing sendromunun tedavisi sonrası, hipertansiyon ve mortalite oranları genel popülasyona yaklaşmıştır. Cushing sendromunun taraması için 24 saatlik idrarda serbest kortizol, düşük doz deksametazon supresyon testi veya gece geç saatte tükürükte kortizol testleri kullanılır. Cushing sendromunun tedavisi Medikal veya cerrahi olabilir. Medikal tedavide ACTH biyosentezinin düzenlenmesi, kortikotropin salan hormonun veya glukokortikoid reseptörünün antagonize edilmesi veya glukokortikoid sentezini inhibe edilmesi ile olur. Medikal tedavi genellikle ilk tedavidir, bu tedavi sonrasında cerrahi tedavi yapılır.

SONUÇ

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar açısından bir risk faktörüdür. Hipertansiyonun tedavi edilmesiyle sekonder hastalık olan renal hastalık ve kalp yetmezliği gibi birçok hastalık açısından koruma yapmış oluruz. Geniş ölçekli çalışmaların çoğu hipertansiyon hastalarının kan basıncı kontrollerinin çok önemli olduğunu gösterir, bu durum özellikle hipertansiyonun yanında diğer hastalıkları olanlar için daha çok önem arz edecektir Hipertansiyon tedavisinde öncelikli olarak bir ilaç grubu önerilmez Çünkü hipertansiyon tedavisi bireyselleştirilmiş şekilde yapılmalıdır yani kişiye özel ve duruma özel tedavi başlanmalıdır. Bu yüzden en iyi hipertansiyon tedavisi şeklinde bir değerlendirme yapmak yanlış olacaktır. Çünkü her kişinin kendine özel en iyi hipertansiyon tedavisi vardır Hipertansiyon hastalığının tanısı kolay ve günümüzde tedavisi bilimsel prensiplere bağlanmıştır. Hipertansiyon tedavisi sadece medikal tedavi ile giderilecek bir tedavi türü değildir. Hipertansiyon tedavisi ilaç tedavisi ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi tedavi türlerinin de olduğu kombine tedavi ile mümkündür. Her ne kadar kan basıncı için standart değerler ortaya koyulsa da bu değerler gün geçtikçe birçok araştırma ile revize edilmektedir

KAYNAKÇA

1. Woodwell DA, Chery DK, National Ambulatory Medical Care Survey;2002 summary.Adv data 2004;26;1-44.
2. Moxey ED, O'Connor JP, Novielli KD, Teutsch S, Nash DB. Prescription drug use in the elderly: a descriptive analysis. Health Care Financ Rev. 2003;24:127-141.
3. Egan BM, et al.Uncontrolled and Apparent Treatment Resistant Hypertension in the United States, 1988 to 2008. Circulation.2011;124(9):1046-58.
4. Ihab Hajjar, MD, MS; Theodore A. Kotchen, MD;Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the United States, 1988-2000;JAMA. 2003;290(2):199-206. doi:10.1001/jama.290.2.199.

5. Youfa Wang, Qiong Joanna Wang, The Prevalence of Prehypertension and Hypertension Among US Adults According to the New Joint National Committee Guidelines New Challenges of the Old Problem, *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2126-2134. doi:10.1001/archinte.164.19.2126.
6. Gareth Beevers, Gregory Y H Lip, Eoin O'Brien; The pathophysiology of hypertension; *BMJ* 2001;322:912.
7. John E. Hall,Joey P. Granger,Jussara M. do Carmo,Alexandre A. da Silva,John Dubinion,Eric George,Shereen Hamza,Joshua Speed,Michael E. Hall;Hypertension: Physiology and Pathophysiology; *Comprehensive Physiology*, Volume 2,Issue 4. October 2012.
8. Sinny Delacroix , Ramesh G Chokka, and Stephen G Worthley Hypertension: Pathophysiology and Treatment; *J Neurol Neurophysiol* 2014, 5:6.
9. The ACCORD Study Group,,Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus;*N Engl J Med* 2010; 362:1575-1585 DOI: 10.1056/NEJMoa1001286.
10. Omboni, Stefano, et al., Hypertension types defined by clinic and ambulatory blood pressure in 14 143 patients referred to hypertension clinics worldwide. Data from the ARTEMIS study; *Journal of Hypertension*: November 2016 - Volume 34 - Issue 11 - p 2187-2198.
11. Pickering, TG.;The effects of environmental and lifestyle factors on blood pressure and the intermediary role of the sympathetic nervous system; *Journal of Human Hypertension* . Aug97 Supplement 1, Vol. 11, pS9-S18. 10p.
12. Neutel JM1, Smith DH;The circadian pattern of blood pressure: cardiovascular risk and therapeutic opportunities;*Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 01 May 1997, 6(3):250-256.
13. Roberto Segal, et al; Alterations of Cardiac Structure in Patients With Isolated Office, Ambulatory, or Home Hypertension; *Circulation.* 2001;104:1385–1392.
14. Kei Asayama, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh and Yutaka Imai Prediction of Stroke by Self-Measurement of Blood Pressure at Home Versus Casual Screening Blood Pressure Measurement in Relation to the Joint National Committee 7 Classification; *Stroke.* 2004;35:2356–2361.
15. Phyllis August,Initial Treatment of Hypertension; *N Engl J Med* 2003; 348:610-617.
16. S M Haffner,E Ferrannini,H P Hazuda andM P Stern;Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals.; *Hypertension.* 1992;20:38–45.
17. Labarthe Darwin, Carma Ayala;Nondrug interventions in hypertension prevention and control; *Cardiol clin*; 2002;20;249-260.
18. Kawachi I',Malcolm LA;The cost-effectiveness of treating mild-to-moderate hypertension: a reappraisal; *Journal of Hypertension*, 01 Mar 1991, 9(3):199-208.
19. James A. Blumenthal, PhD; Andrew Sherwood, PhD; Michael A. Babyak, PhD; et al; Effects of Exercise and Stress Management Training on Markers of Cardiovascular Risk in Patients With Ischemic Heart DiseaseA Randomized Controlled Trial; *JAMA.* 2005;293(13):1626-1634.
20. Patrick r. Steffen, andrew sherwood, elizabeth c. D. Gullette, anastasia georgiades, alan hinderliter, and james a. Blumenthal ; *Medicine & Science in Sports & Exercise*2001;33;1635-1640, Effects of exercise and weight loss on blood pressure during daily life.
21. Tomoshige Hayashi et al;Walking to Work and the Risk for Hypertension in Men: The Osaka Health Survey;*Annals of internal medicine*1999;131;21-26.
22. Janet P. Wallace; Exercise in Hypertension; *Sports Medicine* volume 33, pages585–598 ;2003.
23. Paul R. Conlin, Dominic Chow, Edgar R. Miller, Laura P. Svetkey, Pao-Hwa Lin, David W. Harsha, Thomas J. Moore, Frank M. Sacks, Lawrence J. Appel ;The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: Results from the dietary approaches to stop hypertension (DASH) trial; *American Journal of Hypertension*, Volume 13, Issue 9, September 2000, Pages 949–955.
24. Jamy D. Ard, Cynthia J. Coffman, Pao-Hwa Lin, Laura P. Svetkey ;One-year follow-up study of blood pressure and dietary patterns in dietary approaches to stop hypertension (DASH)–

- sodium participants; American Journal of Hypertension, Volume 17, Issue 12, December 2004, Pages 1156–1162.
25. George ABrayMDaWilliam MVollmerPhDbFrank MSacksMDcEvaObarzanekPhDdLaura PSvetkeyMDeLawrence JAppelMDF; A further subgroup analysis of the effects of the DASH diet and three dietary sodium levels on blood pressure: results of the DASH-Sodium Trial; The American Journal of Cardiology Volume 94, Issue 2, 15 July 2004, Pages 222-227.
 26. Ronald G. Victor, M.D., and Jim Hansen, M.D.; Alcohol and Blood Pressure; N Engl J Med 1995; 332:1782-1783.
 27. Influence of pattern of alcohol intake on blood pressure in regular drinkers a controlled trial Rakic, Valentina^{1,2}; Puddey, Ian B.¹; Burke, Valerie¹; Dimmitt, Simon B.¹; Beilin, Lawrence J.¹; Influence of pattern of alcohol intake on blood pressure in regular drinkers a controlled trial; Journal of Hypertension: February 1998 - Volume 16 - Issue 2 - p 165-174.
 28. Ramón Estruch, Emilio Sacanella, Alejandro De la Sierra, María Teresa Aguilera, Emilia Antúnez, José M. Nicolás, Joaquín Fernández-Solá, Antonio Coca, Álvaro Urbano-Márquez; Effects of Alcohol Withdrawal on 24 Hour Ambulatory Blood Pressure Among Alcohol-Dependent Patients; Alcohol Clin Exp Res 2003;27;2002-2008.
 29. Petrovitch HI, Vogt TM, KG Berge Search articles by 'K GBerge' Berge KG; Isolated systolic hypertension: lowering the risk of stroke in older patients. SHEP Cooperative Research Group; Geriatrics, 01 Mar 1992, 47(3):30-2, 35-8.
 30. Staessen, Jan A; Wang, Ji-Guang; Thijs, Lutgarde; Cardiovascular prevention and blood pressure reduction a quantitative overview updated until 1 March 2003; Journal of Hypertension: June 2003 - Volume 21 - Issue 6 - p 1055-1076.
 31. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial; Johannes FEMann et al ; Lancet 2008;372:547-553.
 32. Krause T, et al; Management of hypertension: summary of NICE guidance; BMJ 2011; 343.
 33. Kenneth Jamerson Et al; Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients; N Engl J Med 2008; 359:2417-2428.
 34. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) ; JAMA. 2002;288(23):2981-2997 (doi:10.1001/jama.288.23.2981).
 35. Jackson T. Et al; Outcomes in Hypertensive Black and Nonblack Patients Treated With Chlorthalidone, Amlodipine, and Lisinopril; JAMA. 2005;293(13):1595-1608.
 36. John B.Kostis et al; Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes; The American Journal of Cardiology, Volume 95, Issue 1, 1 January 2005, Pages 53-54.
 37. K.M. Chow et al; Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia; *An International Journal of Medicine*, Volume 96, Issue 12, December 2003, Pages 911–917.
 38. Wing, LMH, Reid CM, Ryan P, et al; A Comparison of Outcomes with Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly; N Engl J Med 2003, 348:583–592.
 39. Kamala P.TamirisaMD^aKeith D.AaronsonMD, MS^aTodd M.Koelling; Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure American Heart Journal
 40. Kristian Wachtell, Mika Lehto, et al; Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: The Losartan Intervention For End point reduction in hypertension (LIFE) study; J Am Coll Cardiol. 2005 Mar, 45 (5) 712–719.
 41. Edoute, Yeouda; Nagachandran, Pradeep; Svirski, Boris; Ben-Ami, Haim; Cardiovascular Adverse Drug Reaction Associated with Combined β -Adrenergic and Calcium Entry-Blocking Agents; Journal of Cardiovascular Pharmacology: April 2000 - Volume 35 - Issue 4 - p 556-559.
 42. Chris Jensen, Peter Herold & Hans Rudolf Brunner ; Aliskiren: the first renin inhibitor for clinical treatment; Nature Reviews Drug Discovery volume 7, pages 399–410 2008.

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları V

43. John J.V. McMurray, Bertram Pitt, et al; Effects of the Oral Direct Renin Inhibitor Aliskiren in Patients With Symptomatic Heart Failure; *Circulation: Heart Failure*. 2008;1:17–24.
44. Association Between Cardiovascular Outcomes and Antihypertensive Drug Treatment in Older Women; Sylvia Wassertheil-Smoller, PhD; Bruce Psaty, MD, PhD; Philip Greenland, MD; et al; *JAMA*. 2004;292(23):2849-2859. doi:10.1001/jama.292.23.2849.
45. Bruce M. Psaty, MD, PhD; Thomas Lumley, PhD; Curt D. Furberg, MD, PhD; et al; Health Outcomes Associated With Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents; *JAMA*. 2003;289(19):2534-2544.
46. Joel M. Neutel, Michael A. Weber, Stevo Julius, Jay N. Cohn, Prasad Turlapaty, Yannan Shen, Weinong Guo, Alicia Batchelor & Hjalmar Lagast Clinical Experience with Perindopril in Elderly Hypertensive Patients; *American Journal of Cardiovascular Drugs* volume 4, 335–341 2004.
47. Steven R. Erickson Pharm.D., Brent C. Williams M.D., M.P.H., Larry D. Gruppen Ph.D. Relationship Between Symptoms and Health-Related Quality of Life in Patients Treated for Hypertension; *pharmacotherapy* 2004;24:344-350.
48. Montán, Sven; Drugs used in hypertensive diseases in pregnancy; *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*: April 2004 - Volume 16 - Issue 2 - p 111-115)
49. Stevo Julius, Sverre E. Kjeldsen, Hans Brunner, Lennart Hansson, Francis Platt, Steffan Ekman, John H. Laragh, Gordon McInnes, Anthony M. Schork, Beverly Smith ... Show more; VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk; *American Journal of Hypertension*, Volume 16, Issue 7, July 2003, Pages 544–548.
50. Philip T. Rodgers PharmD; Combination Drug Therapy in Hypertension: A Rational Approach for the Pharmacist; *Journal of the American Pharmaceutical Association* (1996) Volume 38, Issue 4, July–August 1998, Pages 469-479.
51. Ruilope, Luis Miguel de la Sierra, Alejandro²; Moreno, Emilio³; Fernández, Raúl³; Garrido, Jesus³; de la Figuera, Mariano⁴; de la Cámara, Agustín Gómez¹; Coca, Antonio²; Luque-Otero, Manuel⁵ on behalf of the EDICTA Study Group, Spain; Prospective comparison of therapeutical attitudes in hypertensive type 2 diabetic patients uncontrolled on monotherapy; *Journal of Hypertension*: December 1999 - Volume 17 - Issue 12 - p 1917-1923.
52. Anderson GH Jr, Blakeman N DH. Search articles by 'D H Streeten' Streeten DH; The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients; *Journal of Hypertension*, 01 May 1994, 12(5):609-615.
53. Inge H.H.T. Klein, Gerry Ligtenberg, Jutta Neumann, P. Liam Oey, Hein A. Koomans and Peter J. Blankestijn ; Sympathetic Nerve Activity Is Inappropriately Increased in Chronic Renal Disease; *JASN* December 2003, 14 (12) 3239-3244.
54. Zalunardo, Nadia^a; Tuttle, Katherine R; Atherosclerotic renal artery stenosis: current status and future directions; *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*: November 2004 - Volume 13 - Issue 6 - p 613-621.
55. Rabbia, C; Valpreda, S; Duplex scan sonography of renal artery stenosis; **International Angiology**; **Turin** Vol. 22, Iss. 2, (Jun 2003): 101-15.
56. Jeffrey W Olin; Atherosclerotic renal artery disease; *cardiology clinics* volume ;20, issue 4; 547-562, 2002.
57. Veglio F¹, Morello F, Rabbia F, Leotta G, P. Mulatero P; Recent advances in diagnosis and treatment of primary aldosteronism; *Minerva Medica*, 01 Aug 2003, 94(4):259-265. Volume 148, Issue 6, December 2004, Pages 971-978.
58. G. Arnaldi, A. Angeli, A. B. Atkinson, X. Bertagna, F. Cavagnini, G. P. Chrousos, G. A. Fava, J. W. Findling, R. C. Gaillard, A. B. Grossman; Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement; *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 88, Issue 12, 1 December 2003, Pages 5593–5602. pages