



T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

ANTİHİPERTANSİF İLAÇLARIN İNVAZİV OLARAK ÖLÇÜLEN
SANTRAL AORT BASINCI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. BELMA YAMAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ADNAN ABACI

ANKARA
EYLÜL 2014



T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

ANTİHİPERTANSİF İLAÇLARIN İNVAZİV OLARAK ÖLÇÜLEN
SANTRAL AORT BASINCI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. BELMA YAMAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ADNAN ABACI

EYLÜL 2014
ANKARA

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'nda ihtisasımı tamamladığım için büyük onur duymaktayım. İhtisas yaptığım süre boyunca eşsiz bilgi ve birikimini bizlerle paylaşan, birlikte çalışmaktan büyük gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Atiye Çengel' e, Prof. Dr. N. Bülent Boyacı' ya, Prof. Dr. Rıdvan Yalçın' a, Prof. Dr. H. Murat Özdemir'e, Prof. Dr. Mustafa Cemri' ye, Prof. Dr. Yusuf Tavil' e, Doç. Dr. Sedat Türkoğlu' na, Doç Dr. Gülten Taçoy' a ve Doç. Dr. Asife Şahinarslan' a teşekkürlerimi sunarım. Anabilim Dalımız kurucu öğretim üyeleri Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Prof. Dr. Övsev Dörtlemez'e, ayrıca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm Kardiyoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ediyorum. Bu teze konu olan çalışmanın planlanması ve hazırlanması aşamasında büyük emeği olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Adnan Abacı'ya teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında karşılıksız sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili annem, babam ve ablama da teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Kan Basıncı Fizyolojisi	4
2.2 Periferik Arter Basıncı	5
2.3 Santral Arter Basıncı	6
2.3.1 Santral Aort Basıncı ve Hemodinamik Parametreler	7
2.3.1.1 Sistolik ve Diastolik Kan Basıncı.....	8
2.3.1.2 Nabız Basıncı	9
2.3.1.3 Dalga Yansıması (Wave Reflection).....	10
2.3.1.4 Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velocity)	11
2.3.1.5 Artırma İndeksi (Augmentation İndex).....	12
2.3.1.6 Arteriyel Sertlik (Arterial Stiffness).....	13
2.3.2 Santral Arter Basıncı Ölçüm Metodları	15
2.3.2.1 İnvaziv Olmayan Metod.....	15
2.3.2.2 İnvaziv Metod	15
2.4 Hipertansiyon	16

2.4.1 Tanım ve Epidemiyoloji	16
2.4.2 Etyopatogenez	19
2.4.3 Esansiyel Hipertansiyon	21
2.4.4 Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Risk.....	21
2.4.5 Hipertansiyon ve Sistemik Etkileri.....	23
2.4.5.1 Kardiyovasküler Etkiler	23
2.4.5.2 Serebral Etkiler.....	24
2.4.5.3 Renal Etkiler.....	24
2.4.5.4 Göz Fonksiyonları Üzerine Etkisi	25
2.5 Antihipertansif Tedaviler ve Santral Aorta Basıncı Üzerine Etkileri	26
2.5.1 Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitörleri ve Anjiotensin	
Reseptör Blokerleri (ARB).....	26
2.5.2 Beta Blokerler.....	28
2.5.4 Kalsiyum Kanal Blokerleri	30
2.5.5 Diüretikler	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
3.1 Hasta Seçimi.....	32

3.2 Periferik Kan Basıncı Ölçümü	33
3.3 Santral Aort Basıncı Ölçümü	33
3.4 İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR	35
5.TARTIŞMA	43
5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	48
6. SONUÇ	49
ÖZET	50
SUMMARY.....	52
KAYNAKLAR.....	54

ŒEKİL LİSTESİ

Œekil 1 : Santral aort ve periferik arter basınçları

Œekil 2 : Basınç dalga eğrileri

Œekil 3 : Nabız dalga hızının yaşlara göre dağılımı

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1** : 18 yaş ve üstündeki erişkinler için kan basıncının sınıflandırılması
- Tablo 2** : Sekonder Hipertansiyon nedenleri
- Tablo 3** : Kan basıncı yüksekliği ile risk grupları
- Tablo 4** : Bazal özellikler
- Tablo 5** : Çalışma hastalarının santral ve periferik kan basıncı değerleri
- Tablo 6** : İlaç gruplarındaki kan basıncı değerleri
- Tablo 7** : Genel populasyonda beta blokerler ile diğer ilaç gruplarının bazal karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması
- Tablo 8** : Genel populasyonda beta blokerler ile diğer ilaç gruplarının santral ve periferik kan basıncı üzerindeki etkisinin karşılaştırılması
- Tablo 9** : Hipertansif hastalarda beta blokerler ile diğer ilaç gruplarının karşılaştırılması
- Tablo 10** : Hipertansif olmayan hastalarda beta blokerler ile diğer ilaç gruplarının karşılaştırılması

KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin converting enzyme
ARB	: Anjiyotensin II reseptör blokeri
AIx	: Artırma indeksi (Augmentation index)
AP	: Artırma basıncı (Augmentation pressure)
ASCOT	: Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-The Conduit Artery Functional Endpoint Study
AT	: Anjiotensin
CAFE	: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation Study
DM	: Diabetes mellitus
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
ESH/ESC	: European Society of Hypertension/European Society of Cardiology
JNC	: Joint National Committee

NB	: Nabız basıncı
NDH	: Nabız dalga hızı
OKB	: Ortalama kan basıncı
PATENT	: Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey
RAAS	: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RENAAL	: The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan
SCORE	: Systematic COronary Risk Evaluation
SKB	: Sistolik kan basıncı
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences Program
SV	: Sol ventrikül
SVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
TEKHARF	: Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Arteriyel hipertansiyon, görülme sıklığının fazla olması, kardiyovasküler, serebrovasküler ve böbrek ile ilişkili komplikasyonları nedeniyle tüm dünyada en önemli sağlık sorunlarından biridir (1). Sol ventrikül hipertrofisi (SVH), ateroskleroz ve ateroskleroz plak gelişimi kardiyovasküler komplikasyonları arasındadır (2).

Brakial arter oskültasyonu, çok uzun süredir hipertansiyon tanısında kan basıncı ölçümü için kullanılan en temel yöntemdir (3). Brakial arterden ölçülen kan basıncının sistemik dolaşımdaki basıncı yansıttığı düşünülmektedir ve kardiyovasküler hasar, morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (4). Son yıllarda özellikle santral aort basıncının önemini ortaya koyan çalışma sayısı artmaktadır (5). Yeni çalışmalar, santral kan basıncının koroner arter hastalığı olan veya olmayan sağlıklı kişilerde, kardiyovasküler riski belirlemede periferik kan basıncından daha üstün olduğunu göstermiştir (3). Jankowski ve ark. tarafından koroner anjiyografiye giden 1109 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, kardiyovasküler risk açısından santral aort basıncı periferik arter basıncına göre daha üstün, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile eş düzeyde bağımsız bir risk faktörü olarak çıkmıştır (6). Santral aort basıncının sol ventrikül yükünü daha doğru yansıttığı için periferik arter basıncından daha iyi olduğu düşünülmektedir (7).

Santral aort sistolik basıncı, genç ve sağlıklı bireylerde brakial arter sistolik basıncından daha düşüktür. Santral ve periferik arter basıncı arasındaki bu fark, damar sertliği ve dalga yansımaları ile açıklanmaktadır. Yansıyan dalga normal bireylerde santral aortaya geç sistolde geri dönerek santral aort basıncında çok hafif bir artış yaparken, brakial artere sistolde dönerek brakial arter sistolik basıncında daha fazla artış yapmaktadır. Dalga yansımalarını artıran her faktörün brakial arter basıncından bağımsız olarak santral aort basıncını da artırdığı düşünülmektedir. Birçok çalışmada hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, metabolik sendrom gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin santral aort basıncı üzerinde daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir (8). Yine birçok çalışma hipertansiyonu olan veya yaşlı kişilerde, arter sertliği veya dejenerasyonuna bağlı olarak gelişen erken dalga yansımalarının sonucunda santral aort sistolik kan basıncının artmış olduğunu göstermiştir (9). Ancak bu fenomenin periferik arterler üzerindeki etkisi, kan basıncı sfigmanometre ile non-invaziv olarak ölçüldüğü için net olarak bilinmemektedir (9-11).

Antihipertansif ilaçların brakial kan basıncı üzerinde benzer etkileri olsa da santral aort basıncı üzerindeki etkilerinin farklı olduğu düşünülmektedir (7). Bu konuda 19 257 kişi üzerinde yapılmış en büyük çalışmalardan biri olan Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-The Conduit Artery Functional Endpoint Study (ASCOT) çalışmasında, perindopril±amlodipin ve atenolol±hidroklorotiazid karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda amlodipin grubunda atenolol grubuna göre tüm kardiyovasküler olaylarda %16 rölatif risk

azalması saptanmıştır. Bu çalışmanın Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study adlı alt grup analizinde santral aort basıncı ölçümü de yapılmış, atenolol grubunda santral aort basıncı üzerindeki etkinin daha az olduğu, kalp hızı düşük olan hastalarda santral aort basıncı ve nabız basıncının (NB) daha yüksek olduğu gösterilmiştir (12). Böylece beta blokerlerin santral aort basıncı üzerinde diğer antihipertansif ilaçlardan daha az etkili olduğu öne sürülmüştür (13). Bu çalışma sonuçlarına göre diğer antihipertansif ilaç gruplarının santral aort basıncı üzerindeki etkisi son yıllarda oldukça fazla tartışılan bir konu olmuştur.

CAFE çalışmasında brakial arter basıncı için osilometrik yöntem, santral aort basıncı ölçümü için ise indirekt bir yöntem olan radial arter aplanasyon tonometrisi kullanılmıştır (5). Ancak bazı çalışmalarda santral aort basıncı için kullanılan bu indirekt ölçüm metodunun, invaziv ölçümlere göre santral aort basıncını daha düşük hesapladığı gösterilmiştir (14). Bu sonuçlar aplanasyon tonometrisi yönteminin bazı eksikliklerinin olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmadaki ana amacımız direkt invaziv metod ile ölçülen santral aort basıncı ile non-invaziv olarak ölçülen periferik kan basıncını karşılaştırmak, farklı antihipertansif ilaçların santral aort basıncı ile periferik arter kan basıncı üzerine etkisini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Kan Basıncı Fizyolojisi

Kalp debisi birim zamanda kalp tarafından pompalanan kan miktarıdır, atım hacmi ile kalp hızının çarpımıyla elde edilmektedir. Kan basıncı, kanın arter duvarına uyguladığı gücün ölçümü olup kalp debisi ve periferik vasküler direnç tarafından oluşturulmaktadır (Kan basıncı= Kalp debisi x total periferik vasküler direnç) . Kan basıncı, sabit faz (steady-state) ve pulsatil faz olmak üzere iki birleşenden oluşmaktadır. Sabit faz, kardiyak output ve periferik vasküler dirençle ilişkili olan ortalama kan basıncı (OKB) ile karakterizedir (15). Pulsatil komponent ise arter dolaşımının esnekliğine ek olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve atım hacmi ile belirlenmektedir.

Arterin esnekliği kan basıncı değişikliğine cevaben arter hacminde meydana gelen değişiklik olarak tanımlanmaktadır. Aortun elastik yapısı, pulsatil akımın olduğu sol ventrikülden, daha az pulsatil akımın olduğu distal damar yatağı ve pulsatil akımın olmadığı kapiller yatağa doğru kan akışını sağlamaktadır. Bu sistem sayesinde mikrodolaşım, basınca bağlı olarak damar duvarında oluşabilecek hasardan korunmaktadır (16). Yaşlanma ve hipertansiyon ile birlikte, aort ve karotis gibi büyük elastik arterlerde dejeneratif değişiklikler

meydana gelirken brakial ve radial arter gibi periferik müsküler yapıdaki arterlerde bu değişiklikler daha az olmaktadır (17).

2.2 Periferik Arter Basıncı

Günümüzde periferik kan basıncı ölümü için oskltatuar veya osilometrik yarı-otomatik sfingomanometreler kullanılmaktadır. Sfingomanometre ilk kez Riva-Rocci tarafından bulunmuş, sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı lm (DKB) ise Korotkov tarafından geliştirilmiştir (18, 19). Ofis kan basıncı ölümü için ideal olan en az 3-5 dakika istirahat sonrası her iki üst ekstremiteden ölümdür. İki ekstremitte arasında 10 mmHg ‘nın üzerinde bir fark var ise sonraki ölümler en yüksek ölüm alınan ekstremiteden alınmalıdır. Ayrıca yaşı, diyabet tanısıyla takipli veya ortostatik hipotansiyona başka nedenler yüzünden yatkınlığı olan kişilerde en az 1-3 dakika ayakta kalındıktan sonra kan basıncı ölümü yapılması önerilmektedir. Ölüm için manşonun kesesi brakial arter üzerine yerleştirilir, oskltatuar aray önlemek amacıyla radial nabzın kaybolduğu düzeyin 20-30 mmHg üstüne kadar şişirilir. Steteskop brakial arter üzerine yerleştirilir ve kontrol valvi açılarak saniyede 2-4 mmHg hızla indirilir. Oskültasyon yöntemi ile ölüm yapıldığında manşonun basıncı azaltılmaya başlandıktan sonra sesin ilk duyulduğu anda (Korotkoff faz 1) okunan değer SKB, sesin artık işitilmez olduğu anda okunan değer ise (Korotkoff faz 5) DKB olarak kabul edilir.

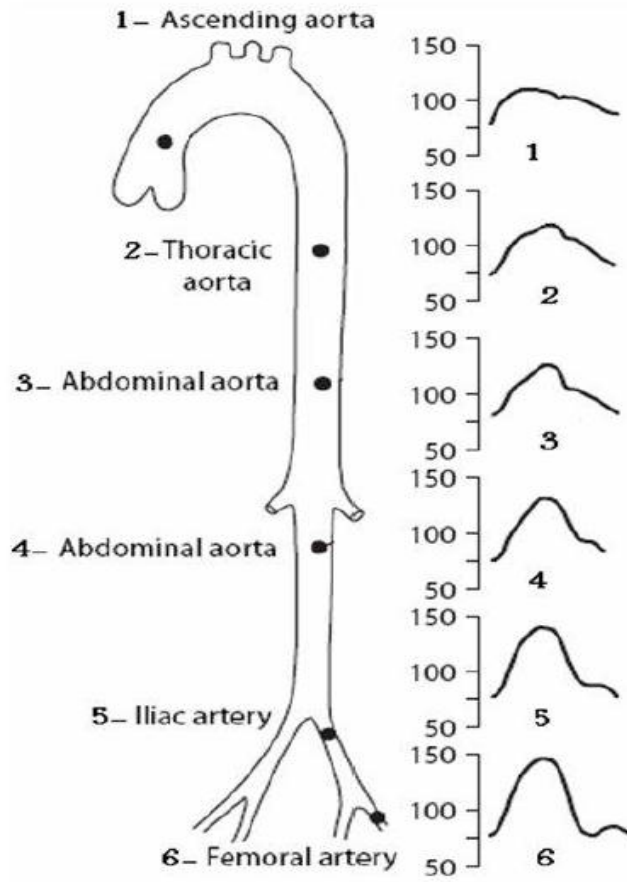
Osilometrik cihazlar günümüzde en yaygın olarak kullanılan ve en doğru ölçümü yaptığı düşünülen cihazlardır. Bunlar kan basıncı manşonu ile brakial arter pulsasyonu sırasında gelişen kan hacmindeki ufak değişikliklerin tespit edilmesine dayalı çalışmaktadırlar.

İstirahat halindeki kalp hızı değerlerinin kardiyovasküler morbidite ve olaylar için prediktör olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kan basıncı ölçümleri her zaman kalp hızı ölçümü ile korele olarak yapılmalıdır (20, 21).

2.3 Santral Arter Basıncı

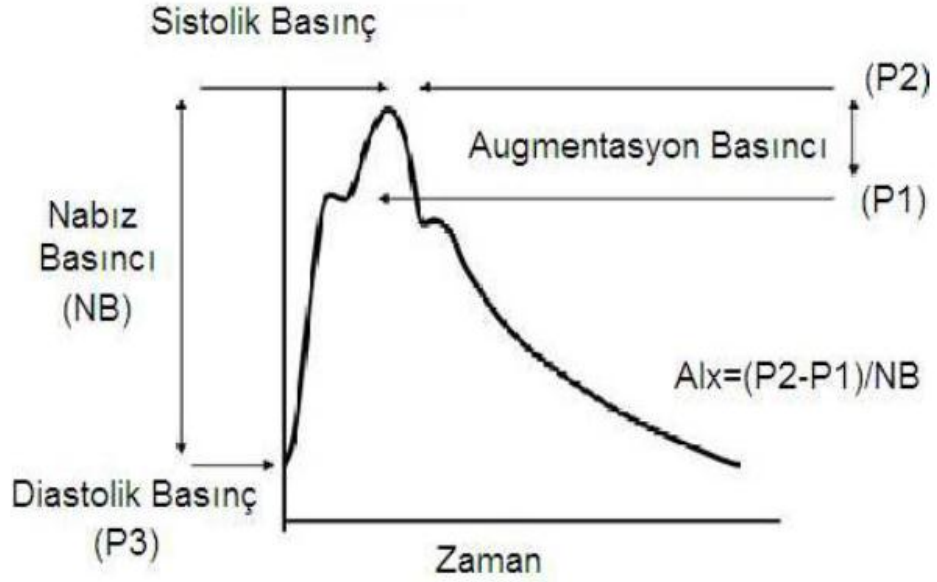
Hipertansiyon hastalarında santral aort basıncı ölçümü, kardiyovasküler olaylar ve antihipertansif ilaçların etkinliğinin daha iyi değerlendirilebilmesi için son yıllarda önem kazanmaktadır. Santral aort basıncının kalp, böbrek, beyin ve büyük arterler üzerindeki yükü daha iyi yansıttığı düşünülmektedir (22). Santral aort basıncı kardiyak output ve periferik vasküler direncin yanı sıra büyük damarların sertlik ve dalga yansımalarının süresi ve büyüklüğüyle de ilişkilidir (23-26). Genç ve sağlıklı bireylerde santral aort SKB, periferik SKB'den daha düşüktür (Şekil 1) (27). Santral ve periferik kan basınçları arasındaki fark yaşlanmayla veya arteriyel sertlik yapabilen diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle birlikte azalmaktadır (8, 28).

Bir çalışmada EF'si bozulmuş olan hastalarda periferik SKB, DKB ve NB benzer olmasına rağmen santral olarak ölçülen SKB ve NB daha düşük bulunmuştur. Bu durum santral aort basıncının EF ile direkt olarak ilişkili olduğunu göstermektedir (29) .



Şekil 1. Santral aort ve periferik arter basınçları

2.3.1 Santral Aort Basıncı ve Hemodinamik Parametreler



Şekil 2. Basıncı dalga eğrileri

2.3.1.1 Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı

Sistolik ve diyastolik kan basıncı artan yaşla birlikte farklı eğriler çizmektedir. DKB 50 yaşa kadar plato çizer, sonrasında düşmeye başlarken SKB 50 yaşın üzerinde artmaya devam etmektedir. Diyastoliksistolik kan basıncı ve nabız basıncının koroner arter hastalığını öngörmedeki değeri de yaşla birlikte değişmektedir. 60 yaşın üzerinde diyastolik kan basıncı koroner arter hastalığı açısından negatif korelasyon göstermektedir (30). Bu dönemde NB ve SKB kardiyovasküler olayları öngörmeye diyastolik kan basıncından daha üstün bulunmuştur (31, 32).

2.3.1.2 Nabız Basıncı

NB, sistolik kan basıncından diastolik kan basıncının çıkarılması ile elde edilir. NB, genel popülasyonda, hipertansiyon nedeniyle tedavi alan veya almayan grupta, sağlıklı kişilerde ve tip 2 diyabet (DM) tanısıyla takipli kişilerde kardiyovasküler hastalıklar için prediktör olarak kabul edilen bir parametredir (33-36). Yine sağlıklı yaşlı kişilerde artmış nabız basıncı konjestif kalp yetmezliği için öngördürücü bir faktör olarak kabul edilmektedir (37). Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu ve sistolik kalp yetmezliği gelişmiş olan hastalarda artmış NB ile sonlanım noktaları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak dekompanze sol kalp yetmezliği gelişmiş olan hastalarda NB ile sonlanım noktaları arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiş, nabız basıncının düşük olması mortalite için risk faktörü olarak bulunmuştur (38-40).

Santral olarak ölçülen NB periferik olarak ölçülen değerlere göre endotel disfonksiyonunu göstermede daha anlamlı bulunmuştur (41, 42). Santral olarak ölçülen NB esas olarak arteriyel sertlik ile belirlenir, bunun yanında sol ventrikül atım hacmi hızı ve basınç dalga yansımalarından da etkilenmektedir (43).

2.3.1.3 Dalga Yansıması (Wave Reflection)

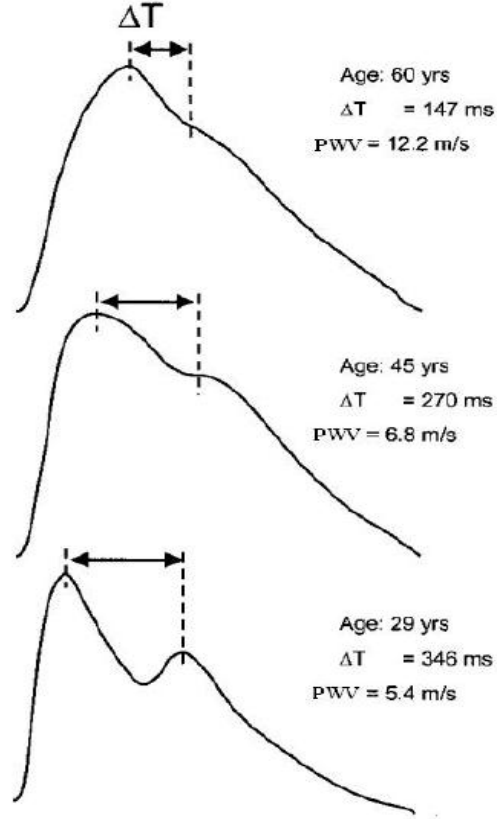
Basınç dalgası sol ventrikül kaynaklı olup ejeksiyon ile birlikte tüm arteriyel ağaç boyunca periferik arterlere doğru ilerlemektedir. İleriye doğru olan bu dalga periferik arterler ile etkileştikten sonra geriye, çıkan aorta doğru giden bir yansıyan dalga oluşturmaktadır. Bu yansımanın derecesi arter yapısı, basınç dalgalarının gitmesi gereken uzaklık ve arter fonksiyonlarına bağlıdır. Çıkan aorta ve santral arterler dalgaların yansıdıkları yerlerden uzaktadır. Genç ve sağlıklı bireylerde bu santral arterlerdeki yansıyan dalga, nabız dalga hızı (NDH) ve arteriyel uzaklığa bağlı olarak gecikir ve diyastolde izlenir.

Basınç dalga yansıması iki ana fayda sağlamaktadır (44). Bunlardan birincisi diyastolde santral aorta geri dönen yansıyan basınç dalgasının koroner arterlerin diyastolik perfüzyonunu artırmasıdır. Diğer faydası ise pulsatil enerjinin periferik gidişini kısıtlayarak mikrodolaşım yatağının daha az hasar görmesini sağlamaktır (43). Gençlerde santral arterlerde dalga yansıması diyastolik dalgada başlayarak diyastolik kan basıncını artırırken yaşlanmayla birlikte yansıyan dalga daha erken geri dönerek sistolde görülmeye başlar (45).

2.3.1.4 Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velocity)

NDH, nabız dalgasının arteriyel segment boyunca ilerleme hızı olup arteriyel sertliğin ölçülmesinde kullanılmaktadır. İki nokta arasındaki uzaklığın nabız dalgasının hedef noktaya ulaşmasına kadar geçen süreye bölünmesiyle elde edilir. Bu ölçümde nabız dalgasının kat ettiği mesafenin ölçümü için en güvenilir yöntem invaziv anjiyografik yöntem gibi gözükmele birlikte ekokardiyografik olarak ölçülen aort çapı ve sfigomanometre ile ölçülen kan basıncı değerleri ile hesaplanan sonuçların benzer olduğu bildirilmiştir (46, 47).

NDH referans değerleri genç santral arterler için 5 m/s olup yaşlı periferik arterlere doğru gidildikçe 15 m/s 'ye kadar yükselmektedir. NDH'nın yaşlara göre dağılımı şekil 3'te gösterilmiştir. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) 2007 kılavuzuna göre 12 m/s üzerindeki değerlerin özellikle orta yaş grubundaki hipertansif hastalarda arteriyel fonksiyonlarda önemli değişiklikleri yansıttığı düşünülmektedir (48). NDH, arteriyel sertliğin değerlendirilmesi ve yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır. Ayrıca son dönem böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve yaşlı hastalarda kardiyovasküler olayları öngörmede bağımsız bir göstergedir (49-51).



Şekil 3. Nabız dalgı hızının yaşlara göre dağılımı

2.3.1.5 Artırma İndeksi (Augmentation İndex)

Sol ventrikül ejeksiyonunu takiben periferden geri dönen dalganın oluşturduğu basınç aort kökünde basınç artışına neden olmaktadır ve bu artırma basıncı (AP) olarak tanımlanmaktadır. Geri dönen bu basınç dalgasının ölçülebildiği nokta ise artırma noktası olarak tanımlanır (52). Artırma indeksi (AIx) ; artırma noktasının matematiksel ifadesi olup artırma basıncının santral

nabız basıncına oranı ile hesaplanmakta ve yüzde olarak verilmektedir (53). Aİx sol ventrikül sistolik yüklenmesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir ve koroner arter hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi (54, 55), diyabetik retinopati, kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (5, 56, 57). Hipertansiyon nedeniyle bir yılın üzerinde tedavi edilmiş hastalarda tedavi sonucunda oluşan Aİx'deki değişiklik sol ventrikül (SV) kitlesindeki değişiklik için güçlü bir prediktör olarak bulunmuştur (58). Aİx SV ejeksiyonu, NDH, refleksiyon zamanı, arterial tonus, periferik yansıma bölgelerinin yapısı, kan basıncı, yaş, cinsiyet, boy ve kalp hızı gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Kalp hızında her 10 atım/dk artış Aİx'de yaklaşık %4 azalmaya neden olmaktadır (59).

2.3.1.6 Arteriyel Sertlik (Arterial Stiffness)

Son yıllarda oldukça fazla araştırılan arter sertliği artışı erken mortalite için kuvvetli bir risk faktörüdür ve yaş, cinsiyet, sigara ve dislipidemi gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinden daha fazla klinik öneme sahiptir (60). Arteriyel sertliğin koroner arter hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve tiroid hastalıkları gibi klinik durumlarda artmış olduğu gösterilmiştir. Aort sertliği santral ve periferik dolaşım arasında direnç uyumsuzluğuna neden olarak, nabız dalga hızında artma ve sonuçta yansıyan basınç dalgasının diyastolden sistole doğru kaymasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda SKB'de artma, DKB'de

azalma ile nabız basıncında genişleme meydana gelmektedir. Ayrıca AP'deki artış, Aİx ve NDH'de yükselmeye neden olmaktadır. Bunların sonucunda diyastolde koroner perfüzyon azalmakta ve mikrodolaşıma giden pulsatil enerji artmaktadır (44). Bu değişiklikler SVH ve koroner iskemide artış ile sonuçlanmaktadır (61-63). Ayrıca arter sertliğinde artma sonucunda aterosklerotik plak rüptür riski de artmaktadır (64). Bundan dolayı, arteriyel sertleşmenin değerlendirilmesi ve diğer risk faktörlerinin kontrolü kardiyovasküler olaylardan korunma ve erken tedavide önemlidir (60).

Arteriyel sertlik 'esneklik' ve 'gerilebilirlik' azalması ile eş anlamlı olarak kullanılsa da bu iki kavramın aksine, direkt bir ölçüm metodu yoktur (65). Non-invaziv bir yöntem olan transtorasik ekokardiyografi ile aortun sistol ve diyastoldeki çap değişiklikleri, gerilim ve esnekliği ölçülebilir. Ancak bu indirekt bir değerlendirme sağlamakta olup arteriyel sertliğin direkt olarak ölçülmesi için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. İnvaziv yöntemlerle olan bu değerlendirmelerde NDH, Aİx hesaplanması gibi yöntemler mevcut olsa da altın standart karotis-femoral NDH ölçümü olarak belirtilmektedir (66). Aortik NDH ile ölçülmüş olan aort sertliği artışı son dönem böbrek yetmezliği, esansiyel hipertansiyon ve tip 2 DM hastalarında mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (49, 51, 67). Yaşlı kişilerde arter sertliğinin değerlendirilmesinde NDH oldukça duyarlı bir gösterge iken, genç kişilerde arter yaşlanmasının değerlendirilmesinde Aİx daha duyarlı bir gösterge olarak bilinmektedir (68).

2.3.2 Santral Arter Basıncı Ölçüm Metodları

2.3.2.1 İnvaziv Olmayan Metod

Santral aort basıncının non-invaziv olarak ölçülmesi için geliştirilmiş bir teknik karotis ve radial arter dalgalarını kullanarak ölçüm yapan aplanasyon tonometrisidir. Klinik çalışmalarda bu amaçla en sık kullanılan cihaz ise SphygmoCor® cihazıdır. Bu cihaz jeneralize transfer fonksiyonunu kullanarak radial veya karotis arter tonometrisinden santral aort basınç dalgalarını elde etmektedir. Brakial arter basıncı non-invaziv olarak brakial arterden ölçülmektedir (69). Bu cihazla ölçülen santral aort basıncı, gerçek bir ölçüm olmayıp tahmine dayanmaktadır.

2.3.2.2 İnvaziv Metod

Kardiyak kateterizasyon sırasında çıkan aortaya yerleştirilen bir kateter yardımıyla santral aort basıncının direkt olarak ölçülmesidir. Böylelikle basınç dalga kayıtları da direkt olarak santral aortadan alınmaktadır.

Santral aort basıncının ölçüm metotlarını karşılaştıran bir çalışmada aplanasyon tonometrisi ile ölçülen santral aort basıncı invaziv ölçümlere göre

daha düşük bulunmuştur. (14). Yine Takazawa ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada non-invaziv ölçüm metodunun direkt invaziv metoda göre SKB'yi 11 mm Hg daha düşük, DKB'yi ise 8 mm Hg daha fazla ölçtüğü gösterilmiştir (70). İnvaziv metotla ölçüldüğünde yetişkinlerde nabız basıncının aortadan brakial artere doğru gidildikçe yükseldiği bilinmektedir (71). Ancak bu konuda yapılan başka bir çalışmada, santraldan non-invaziv olarak ölçülen nabız basıncının, periferden non-invaziv olarak ölçülen nabız basıncına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (72). Bu sonuçlar SphygmoCor® ile ölçülen santral aort basınçlarının direkt ölçümlerle pek iyi eşleşmediğini göstermektedir. Bunun nedeni indirekt ölçümlerin SKB'yi daha düşük , DKB'yi daha yüksek göstermesi ve sonuçta nabız basıncının daha düşük çıkmasıdır (14, 71). Böylelikle non-invaziv metodun klinik kullanımı kısıtlanmaktadır. Ancak ESH-ESC kılavuzunda, özellikle hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi tanıları ile takipli hastalarda SphygmoCor® sisteminin kardiyovasküler riskin belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmektedir (73).

2.4 Hipertansiyon

2.4.1 Tanım ve Epidemiyoloji

2003'den 2007'ye kadar olan ESH/ESC kılavuzlarına göre, yapılan çok sayıda randomize kontrollü çalışma sonucunda hipertansiyon; iki veya daha fazla

ölçüm ortalaması olarak sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ya da hastanın antihipertansif ilaç kullanıyor olması olarak tanımlanmaktadır (74).

Türkiye’de hipertansiyon prevalansı ile ilgili ilk geniş kapsamlı çalışma Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı (TEKHARF) çalışmasıdır. Arteriyel kan basıncı 140/90 mmHg veya daha yüksek olan erişkinlerin oranı kentsel kesimde % 31,7, kırsal kesimde % 36,4, Türkiye genelinde ise % 33,7 bulunmuştur. Daha sonra yapılan en kapsamlı çalışma ise 2003 yılında yaklaşık 5000 kişinin incelendiği Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması olan PATENT (Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey) çalışmasıdır. Bu çalışma sonuçlarına göre ülkemizde hipertansiyon prevalansı % 31,8 bulunmuştur (75).

Ülkemizde hipertansiyonun farkında olma oranı % 40.7 ve tedavi alma oranı % 31.1 olup oldukça düşüktür (76). Bu sonuçlar kan basıncı ölçümlerinin yetersiz olmasına bağlanmaktadır. Bütün grupta daha önce hiç kan basıncı ölçtürmemiş kişilerin oranı % 32.2 olarak bulunmuştur ve bu oran 18-29 yaş grubunda % 51.3’e kadar yükselmektedir. Bu sonuçlar hipertansiyonun önlenabilir bir neden olmasına rağmen yeterince farkında olunmadığını ve tedavi edilmediğini göstermektedir.

Amerikan Joint National Committee (JNC) 7 hipertansiyon kılavuzu, sistolik kan basıncının 130-139 mm Hg, diyastolik kan basıncının 85-89 mm Hg arasında olması prehipertansiyon olarak tanımlanmaktadır, bu kişilerde hipertansiyon gelişme riski normal popülasyona göre 2 kat fazladır (76).

Hipertansiyon kan basıncı düzeylerine göre 3 evreye ayrılmaktadır, Tablo 1’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir (75). Bu evreleme antihipertansif ilaç almayan ve akut olarak hasta olmayan kişiler için kullanılmaktadır.

Tablo 1. 18 yaş ve üstündeki erişkinler için kan basıncının sınıflandırılması			
Kan Basıncı (mm Hg)			
Kan Basıncı Derecesi	Sistolik		Diyastolik
Optimal	< 120	Ve	<80
Normal	<130	Ve	< 85
Yüksek- Normal	130-139	Veya	85-89
Hipertansiyon			
Evre 1	140-159	Veya	90-99
Evre 2	160-179	Veya	100-109
Evre 3	≥180	Veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon (sınırdaki)	140-160		<90
İzole sistolik hipertansiyon	≥160		<90

2.4.2 Etiyopatogenez

Hipertansiyon etiyolojisi halen net olarak tanımlanamamış olan bir klinik tablodur. Kan basıncı kalp debisi ve periferik vasküler direnç tarafından oluşturulmakta olup kan basıncı yüksekliği yapabilen pek çok faktör mevcuttur. Genetik faktörler, vücudun sıvı-sodyum dengesi, böbrek fonksiyonları, merkezi ve periferik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) gibi nörohumoral faktörler ve lokal vasküler faktörler kan basıncı yüksekliğinde rol oynamaktadır. Hipertansiyon etiyolojisine göre primer ve sekonder hipertansiyon olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Sekonder hipertansiyon altında yatan belirli bir nedene bağlı tansiyon yüksekliğini tanımlamak için kullanılmaktadır ve hipertansiyon hastalarının %5-10'unu oluşturmaktadır. Sekonder hipertansiyon nedenleri tablo 2'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 2. Sekonder Hipertansiyon nedenleri

a. Renal hipertansiyon

- Renal parankimal hipertansiyon
- Renovasküler hipertansiyon
- Renin salgılayan tümörler
- Primer sodyum retansiyonu (Liddle sendromu.)

b. Endokrin hipertansiyon

- Akromegali
- Hipotiroidi
- Hipertiroidi
- Hiperkalsemi (hiperparatiroidi)
- Sürrrenal kökenli hipertansiyonlar
- Cushing sendromu
- Primer hiperaldosteronizm
- Konjenital sürrrenal hiperplazi
- Feokromositoma
- Karsinoid

c. Aort koarktasyonu

d. Gebelige bağlı hipertansiyon

e. Nörolojik bozukluklara bağlı hipertansiyon

- Kafa içi basınç artışı
- Uyku apnesi
- Kuadripleji
- Ailevi disotonomi
- Kursun zehirlenmesi
- Guillain-Barre sendromu

2.4.3 Esansiyel Hipertansiyon

Primer hipertansiyon olarak da adlandırılan esansiyel hipertansiyon kan basıncında nedeni bilinmeyen yükselme olarak tanımlanmakta ve tüm hipertansiyon olgularının %90'ını oluşturmaktadır (77-79). Etyopatogenezinde genetik faktörlerin yanında fazla tuz ve alkol tüketimi, obezite, sedanter yaşam, stres, insülin direnci, yaşlanma, düşük potasyum ve kalsiyum alımı gibi kan basıncı yüksekliği yapabilecek birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir.(80)

2.4.4 Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Risk

Kardiyovasküler hastalık insidansı 45 yaş üzerinde her dekatta 2 kat artmakta ve 65 yaş üzeri ölümlerin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Kardiyovasküler morbidite riskini artıran kan basıncı değerleri net olarak bilinmese de yapılan çalışmalarda diyastolik kan basıncındaki her 5 mm Hg'lık artış koroner arter hastalığı riskini %21, 10 mm Hg'lık artış ise %37 oranında artırmaktadır (81). İzole sistolik hipertansiyon olan kişilerde de kardiyovasküler olay riski artmıştır (82).

ESH/ESC 2003 kılavuzu hipertansiyon hastasının yönetiminde toplam kardiyovasküler risk değerlendirmesini ve subklinik hedef organ hasarı açısından risk belirlenmesini de önermektedir (83). Bu faktörlere göre risk belirlemesi yapılarak hastalar üç gruba ayrılır. A grubu düşük risk grubu olup hiçbir risk

faktörü veya hedef organ hasarı /klinik kardiyovasküler hastalık yoktur. B grubu orta riskli gruptur ve bu kategori DM hariç olmak üzere, bir major veya iki minor risk faktörü bulunan hastalardan oluşmaktadır. Üçüncü kategori C kategorisi olup yüksek risk grubudur ve diyabet veya hedef organ hasarı/klinik kardiyovasküler hastalık saptanmış olan hastalardan oluşmaktadır. Kan basıncı yüksekliği ve risk grupları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Kan basıncı yüksekliği ile risk grupları (6,7)				
Kan basıncının derecesi(mm Hg)	Risk grubu A	Risk grubu B	Risk grubu C	
	Risk faktörleri yok HOH/KKH yok	Diyabet hariç en az bir risk faktörü var HOH/KKH yok	HOH/ KKH, ve/veya var (diğer risk faktörleri var veya yok)	
Yüksek-normal (130-139 / 85-89)	Non-farmakolojik tedavi	Non-farmakolojik tedavi	İlaç tedavisi ©	
Evre (140-159 / 90-99)	1 Non-farmakolojik tedavi (12 aya kadar)	Non-farmakolojik tedavi (6 aya kadar)	İlaç tedavisi	
Evre 2 ve 3 (≥ 160 / ≥ 100)	İlaç tedavisi	İlaç tedavisi	İlaç tedavisi	
©: Kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği veya diyabet'i olanlar.				
HOH: Hedef organ hasarı, KKH: Klinik kardiyovasküler hastalık, DM: Diabetes mellitus				

2.4.5 Hipertansiyon ve Sistemik Etkileri

2.4.5.1 Kardiyovasküler Etkiler

Uzun süreli kontrolsüz hipertansiyon ve volüm yüklenmesinin sonucunda SVH oluşmaktadır. Konsantrik hipertrofi başlangıçta olumlu bir kompensasyon gibi gözükse de ilerleyen zamanlarda kalp yetmezliği ve ani ölüm ile sonuçlanabilir. Framingham çalışmasına göre sol ventrikül kitlesinde her 39g/m² artış major kardiyovasküler olay riskini %40 oranında artırmaktadır. Yaş ve diğer risk faktörleri de göz önüne alındığında SVH olan hastalarda konjestif kalp yetmezliği (KKY) 2-3 kat artmaktadır. Diyastolik kan basıncında her 10 mm Hg yükselme KKY insidansını %25 artırmaktadır (33, 84).

Hipertansiyonlu hastalarda, sol ventrikülde yapısal değişiklikler ile birlikte (SVH veya dilatasyonu), koroner ateroskleroza bağlı miyokard iskemisi de kalp yetersizliğinin gelişmesine katkıda bulunabilir.

Hipertansiyon santral ve periferik arterlerde de önemli değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler; koroner ateroskleroz gelişiminin hızlanması, karotis arterde intima-media kalınlığında artış veya aterosklerotik plak, büyük arterlerde komplians azalması, endotel disfonksiyonu, torasik veya abdominal arterlerde dilatasyon /anevrizma olarak sayılabilir. Karotis intima-media kalınlığında artış kardiyovasküler risk artışı ile yakından ilişkilidir.

Kan basıncı yüksekliği uzun süre devam ettiğinde arterlerin internal elastik laminasında hasar oluşmaktadır ve yerini intraselüler matriks doldurmakta, bu durum mediyal nekroza kadar ilerlemektedir. Bütün bunların sonucunda büyük ve küçük arterlerin elastikiyetini azalarak arteriyel sertleşme oluşmaktadır. Arteriyel sertleşme hipertansif hastalarda kardiyovasküler veya kalp dışı ölüm nedenleri için bağımsız bir prediktör olarak kabul edilmektedir (50).

2.4.5.2 Serebral Etkiler

İnme, yaşlılardaki tüm kardiyovasküler ölümlerin %20'sinden sorumludur. 55 yaş üzeri her on yılda inme riski 2 kat artmaktadır. Hipertansiyon inme için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada diyastolik kan basıncındaki 5 mm Hg artışın inme riskinde %34, 10 mm Hg artışın %57 oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca evre 2 veya 3 hipertansiyonu olan kişilerde evre 1 hipertansiyon olan kişilere kıyasla inme riski önemli ölçüde artmıştır (81).

2.4.5.3 Renal Etkiler

Yaşlanmayla birlikte renal fonksiyonlarda progresif bir azalma olmakta, tuza duyarlılık, hipertansiyon ve diyabet gibi risk faktörlerinin de eklenmesiyle birlikte yaşlı bireylerde son dönem böbrek yetmezliği gelişme riski artmaktadır. Hipertansiyona bağlı gelişen böbrek hasarı azalmış böbrek fonksiyonları veya

idrarda artmış albümin atılımına dayanmaktadır. Tüm hipertansiflerde tam idrar tetkikinde idrarda protein araştırılmalıdır. Mikroalbüminürinin yalnızca diyabette değil, diyabeti olmayan bireylerde de artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (85).

Yapılan çalışmalar özellikle SKB ile renal hastalık arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Bu konuda yapılan çalışmalardan biri olan The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) çalışmasında tip 2 diyabet hastalarında anjiotensin reseptör blokerleri ile antihipertansif tedavinin son dönem böbrek yetmezliğine gidişi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (86).

2.4.5.4 Göz Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Göz dibi incelemesi hipertansiyona bağlı mikrovasküler hasarı direkt olarak değerlendirme imkânı vermektedir. Hipertansiyona bağlı olarak en sık bilinen göz komplikasyonu retinopati olmasına rağmen, retinopati dışında retinal ven ve retinal arter oklüzyonları, retinal emboli, iskemik optik nöropati ve hipertansif korioidopati gibi tablolar da görülebilir.

Keith-Wagener sınıflaması günümüzde halen geçerliliğini korumakta olan hipertansif göz dibi değişiklikleri sınıflamasıdır .

Evre 1 Fokal veya genel arterioler vazokonstriksiyon

Evre 2 Arteriovenöz çaprazlanma (Gunn Belirtisi)

Evre 3 Hemoraji ve eksüda

Evre 4 Papil ödemi

Evre 2 retinopatiden itibaren damarlarda organik hasarlar ortaya çıkmaya başlamaktadır, bu nedenle evre 2 retinopatiden itibaren hedef organ hasarı olduğu kabul edilmekte, tedavi ona göre yönlendirilmektedir (87) .

2.5 Antihipertansif Tedaviler ve Santral Aort Basıncı Üzerine Etkileri

2.5.1 Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitörleri ve Anjiotensin

Reseptör Blokerleri (ARB)

ACE inhibitörleri, anjiotensin (AT) I'in anjiotensin II'ye dönüşümünü katalize eden ACE enzimini inhibe ederek anjiotensin II oluşumunu önlemektedir. ACE aynı zamanda bradikininini de parçalayarak inaktif hale getirmektedir, bu nedenle ACE inhibitörleri güçlü bir vazodilatör olan bradikinin artışına da yol açmaktadır. Ayrıca damar ve kalp düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve yeniden

şekillenmeyi (remodelling) azaltmaktadırlar. AT II güçlü bir vazokonstriktör hormon olup etkilerinin büyük bir kısmını ATI reseptörleri üzerinden göstermektedir. Anjiotensin II reseptör blokerleri ATI reseptörlerini selektif olarak bloke eden güçlü ve uzun etkili ajanlardır.

Anjiotensin II özellikle yüksek-renin içeren hipertansiyon tipindeki hastalarda dolaşımında çok miktarda bulunmaktadır. Ancak normal renin veya anjiotensin seviyesi olan hipertansiyon hastalarında da ACE inhibisyonunun güçlü antihipertansif etkinliğinin olduğu bilinmektedir (88-90). Lokal olarak parakrin veya otokrin salgılanan anjiotensinin de damar düz kas hücrelerini etkileyerek arteriyel hipertansiyondan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (91, 92).

ACE inhibitörleri ve ARB'ler antihipertansif tedavide en çok kullanılan ajanlardır. Uzun yıllardan beri ACE inhibitörlerinin inme sıklığını azaltıcı etkisinin ARB'lere göre daha az olduğu, ARB'lerin ise kardiyovasküler mortalite üzerindeki etkisinin ACE inhibitörlerine göre daha az olduğu düşünülmektedir (93, 94). Ancak bu konuda yapılan en büyük çalışmalardan biri olan ONTARGET çalışmasında ramipril ve telmisartan kıyaslanmış, tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler sonlanımlar ve inme açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır (95).

Bunların yanında ACE inhibitörlerinin santral aort basıncı üzerindeki etkileri ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Bu konuda yapılmış olan bir çalışmada

normotansif ve hipertansif hastalara intravenöz olarak kaptopril verildikten sonra alınan ölçümlerde santral aort basıncının önemli ölçüde azaldığı ve damar esnekliğinin normale yaklaştığı görülse de yansıyan dalga indeksi ve diğer yansıyan dalga parametrelerinin daha az etkilendiği gösterilmiştir (96). Başka bir çalışmada kaptopril alımıyla kan basıncı düşüş miktarı farklı olsa da damar esnekliğindeki artışın hemen hemen aynı olduğu, yine yüksek doz ACE inhibitörü ile hipotansif etkide artış olmaksızın büyük damarların esnekliğinde önemli miktarda artış olduğu gösterilmiştir (97, 98). Yine randomize kontrollü çalışmalar ve metaanalizlerde ACE inhibitörleri ve ARB'lerin NDH'nı azalttığı ve bu etkilerini kan basıncını azaltıcı etkilerinden bağımsız olarak yaptıkları gösterilmiştir (99, 100).

2.5.2 Beta Blokerler

Beta blokerler periferik alfa adrenerjik reseptörlerini, katekolaminler ile yarışarak (kompetitif) kapatır ve bloke ederler. Böylece arteriyel damar direncini düşürerek antihipertansif etkilerini meydana getirirler. Ayrıca, miyokard üzerinde yaptıkları negatif inotrop etki sonucu kalp kontraktilitesini, kalp hızı ve debisini azaltırlar. Bunların yanında renal renin salınımını inhibe ederler, vasküler dokuda prostoglandin düzeylerini yükseltirler. Merkezi sinir sisteminden sempatik aktiviteyi azaltırlar.

İnsan ve hayvan çalışmalarından bilindiği gibi beta-blokerler alternatif antihipertansif tedavilerle kıyaslandığında kan basıncında benzer azalma sağlasa da SVH, karotis intima-media kalınlığı ve arteriyel sertlik üzerine daha az etkilidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar neticesinde beta-blokerlerin tüm bu etkilerinin santral aort basıncı üzerindeki etkisi ile açıklanabileceği düşünülmektedir (101-105). Kısa süreli intravenöz olarak verilen non-spesifik beta-blokerlerin damar direnci ve dalga yansımalarını artırarak hipertansif hemodinamik anomalilere neden olduğu gösterilmiştir.

CAFE çalışmasında beta-bloker olan atenolol diğer antihipertansif ilaçlarla kıyaslandığında brakial arter basıncı üzerinde benzer etkileri olsa da santral aort basıncı üzerine daha az etkili olduğu gösterilmiştir (5) . Bu çalışmada beta-blokerlerin santral aort basıncı üzerindeki temel farklı etkisinin basınç dalga yansımaları yüksekliğinde olduğu, buna bağlı olarak da AIX, santral sistolik kan basıncı ve nabız basıncında yükselme olduğu düşünülmüştür. Daha önceki çalışmalarda kalp hızı ile AIX arasında ters ilişki olduğu gösterilmiş olup beta-blokerlerin hız kısıtlayıcı etkisinin de altta yatan neden olabileceği düşünülmektedir (106, 107). Kalp hızı ile santral aort basıncı ilişkisini araştıran bir çalışmada kalp hızında her 10 atım/dk düşüşün santral kan basıncında 3 mmHg yükselme ile sonuçlandığını göstermiştir. Ayrıca düşük kalp hızlarında santral aorta basıncı ve periferik arter basıncı arasındaki farkın da azaldığı gösterilmiştir (13). Günümüzde daha fazla kullanılan beta-blokerlerden nebivolol, karvedilol ve seliprolol ile santral aort basıncı ve arteriyel sertlik üzerindeki etkinin metoprolol

ve atenolol grubuna göre daha olumlu olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (108-110).

2.5.4 Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri, damar düz kası ve miyokard hücre membranında bulunan adrenerjik (α_1 , β_1) ve angiotensin II reseptörlerinin uyarılması ile çalışan, voltaj bağımlı L-tipi yavaş kalsiyum kanallarını inhibe ederler. Böylece damar düz kası ve miyokard hücresine Ca^{2+} girişi azalmakta, arteriyel dilatasyon meydana gelmektedir.

Metaanalizlerde kalsiyum kanal blokerlerinin yeni başlangıçlı kalp yetmezliğini %20 azalttığı ancak diğer antihipertansif ilaç grupları (beta-blokerler, ACE inhibitörleri, diüretikler) ile kıyaslandığında daha geride kaldığı gösterilmiş olsa da bu sonuçların çalışma dizaynlarına bağlı olabileceği düşünülmektedir (93). Farklı antihipertansif ilaçların non-invaziv olarak ölçülen santral ve periferik kan basıncı üzerindeki etkisini karşılaştıran bir çalışmada kalsiyum kanal blokerlerinin hem santral hem de periferik SKB'yi, DKB'ye göre daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca diğer antihipertansif ilaç grupları ile kıyaslandığında kalsiyum kanal blokerlerinin diüretik ilaç grubuyla benzer olarak santral aort sistolik kan basıncını daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir (27). Bu konudayapılan başka bir büyük çalışma ise kalsiyum kanal blokerleri/ACE inhibitörleri kombinasyonunun santral aort basıncını brakial arter basıncına göre ve

ARB/tiazid diüretik kombinasyonuna göre daha fazla düşürdüğünü göstermiştir (5).

2.5.5 Diüretikler

Diüretiklerin etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir, uzun süreli kullanımlarında vazodilatörler gibi davrandığı veya sempatikolitik etki gösterdikleri düşünülmektedir (111).

Diüretikler 1977 yılında JNC ve 1978 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün ilk raporlarından, 2003 yılındaki JNC ve DSÖ/uluslararası hipertansiyon kılavuzlarına kadar antihipertansif tedavide ilk seçenek olarak önerilmeyi sürdürmüştür (112). Yapılan metaanalizlerde hidroklorotiazidlerin diğer diüretik ajanlara göre ambulatuvar kan basıncını ve sonlanım noktalarını daha az azalttığı gösterilmiş ancak indapamid, klortalidon ve tiazid gruplarını karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma olmaması nedeniyle 2009 ESC kılavuzları diüretik tedavi seçiminde herhangi bir ilaç grubuna öncelik vermemiştir (113, 114). Spirinolakton ise hipertansiyon ile ilgili randomize kontrollü bir çalışması olmamasına rağmen kalp yetmezliği ile ilgili yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Eplerenon da kalp yetmezliği üzerinde faydalı etkileri kanıtlanmış bir diüretik olup spirinolaktone alternatif olarak önerilmektedir (115)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmaya 2010 ve 2014 yılları arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalında koroner anjiyografi için hemodinami laboratuvarına alınan, herhangi bir nedenle tek çeşit antihipertansif ilaç kullanan 201 hasta dâhil edildi. Periferik arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, ciddi kalp kapak hastalığı olan, birden fazla antihipertansif ilaç kullanan, koroner anjiyografi sırasında kan basıncını etkileyecek ilaç verilen veya hemodinamisi stabil olmayan ve çalışmaya dahil olmayı reddeden hastalar çalışmadan dışlandı.

Çalışmaya alınan hastaların koroner anjiyografi sırasında santral aort basıncı ve eş zamanlı brakial arterden periferik kan basıncı ölçüldü. Hastalığın tetkik ve tedavi sürecinde yapılan rutin tetkikler retrospektif olarak çalışmada kullanıldı. Hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından detaylı olarak sorgulandı. Hipertansiyon tanısı için daha önceden tanı almış ve antihipertansif tedavi başlanmış olması kriteri alındı. Diyabet tanısı için hastanın daha önceden tanı almış olup medikal tedavi alıyor olması, hiperlipidemi tanısı için ESC dislipidemi kılavuzu kriterleri temel alındı. Aile öyküsü için, birinci derece akrabalarında erkeklerde 55 yaş, kadınlarda 65 yaş altında koroner arter hastalığı veya inme öyküsü olması kabul edildi. Hastalar kullandıkları antihipertansif tedavi grupları (ACE inhibitörleri, ARB, Beta-blokerler, kalsiyum kanal

blokerleri, diüretikler ve alfa-blokerler olarak) belirlendi. Çalışmamız için hastanemiz etik kurulu tarafından onay alınmıştır.

3.2 Periferik Kan Basıncı Ölçümü

Hemodinami laboratuvarına alınan hastaların koroner anjiyografi yapıldıktan sonra santral aort basıncı ile eş zamanlı olarak periferik kan basıncı ölçümü yapıldı. Ölçümler hasta yatar pozisyondayken, yarı-otomatik osilometrik cihaz ile sağ brakial arterden üç kez yapıldı (Omron 705CP).

3.3 Santral Aort Basıncı Ölçümü

Koroner anjiyografi lidokain ile lokal anestezi altında, sağ veya sol femoral arterden giriş ile yapıldı. Hastalara herhangi bir sedasyon veya anestezi uygulanmadı. Femoral artere 6F sheath yerleştirildikten sonra floroskopi eşliğinde guidewire ile 6F kateter çıkan aortaya yerleştirildi. Santral aort basıncı ölçümü ile birlikte kan basıncı dalga örnekleri alındı. Santral aorta basıncı için üç ölçüm alınarak ortalaması hesaplandı. Dalga örneklerine göre NB, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki fark, AP birinci ve ikinci sistolik pik arasındaki fark olarak hesaplandı. AIX; artırma basıncının nabız basıncına oranının yüzdesel ifadesi olarak hesaplandı ($AIX=AP/NB \times 100$). Kalp hızı ve ortalama arteryel basınç için basınç trasesinde görünen rakamlar kullanıldı.

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program) 17.0 versiyonu kullanıldı. Devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik değişkenler yüzde olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar ve istatistiksel önemi Pearson'un ki kare testi ile değerlendirildi. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Student T testi kullanıldı, gruplar arası varyansların homojenliği Levene's testi ile kontrol edildi. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hemodinami laboratuvarına koroner anjiyografi amacıyla başvurmuş, herhangi bir nedenle antihipertansif ilaç kullanmakta olan hastalar çalışmamıza dâhil edildi. Çalışmamıza alınan toplam 201 hastanın bazal özellikleri Tablo 4’de özetlenmiştir. Ortalama yaş 59.9 ± 9.1 olup hastaların %53.2’si erkek idi. Hastaların %61.2 ‘sinde anjiyografi sonucunda koroner arter hastalığı, %38.8’inde ise normal koronerler tespit edildi. Yüz hastanın santral aort basınç traseleri uygun olmadığı için artırma basıncı ve artırma indeksi hesaplamalarından çıkarıldı.

Çalışma hastalarının santral ve periferik kan basıncı değerleri Tablo 5’de verildi. Santral olarak ölçülen sistolik kan basıncı ve nabız basıncı periferik olarak ölçülen sistolik kan basıncından ve nabız basıncından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Diyastolik kan basıncı ise periferik ölçümlerde santral kan basıncı ölçümlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ortalama kan basıncında santral ve periferik ölçümler arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışma hastalarından 91’i (%45.3) renin-anjiyotensin-aldosteron antagonisti (RAAS), 67 hasta (%33.3) beta-bloker, 34 hasta (%16.9) kalsiyum kanal blokeri, 9 hasta ise (%4.5) diğer antihipertansif ilaç gruplarından kullanmaktaydı. RAAS blokeri kullananlar içerisinde 47 kişi ACE inhibitörü, 44

kişi ARB, beta bloker grubunda 47 kişi metoprolol, 8 kişi karvedilol, 7 kişi nebivolol, 3 kişi bisoprolol ve 2 kişi atenolol, kalsiyum kanal blokeri grubunda 18 kişi amlodipin, 6 kişi verapamil, 5 kişi nifedipin, 3 kişi diltiazem, 1 kişi lasidipinve 1 kişi lerkanidipin kullanmaktaydı. Diğer ilaçlar grubu ise alfa-bloker ve diüretiklerden oluşmaktaydı. İlaç gruplarına göre periferik ve santral kan basıncı değerleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 4. Bazal özellikler

Değişkenler	n (%)
Yaş (yıl)	59.9 ± 9.1
Cinsiyet	
Erkek	107 (53,2)
Kadın	94 (46,8)
Boy (m)	1.6 ± 7
Kilo (kg)	75.4 ± 11.1
Özgeçmiş	
HT	171 (85.1)
DM	56 (27.9)
HPL	76 (37.8)
Sigara	38 (18.9)
Aile öyküsü	34 (16.9)
İlaç tedavisi	
RAAS	91 (45,3)
BB	67 (33,3)
KKB	34 (16,9)
Diğer	9 (4,5)
Koroner anjiografi	
Normal	78 (38.8)
Koroner arter hastalığı	123 (61.2)
Hb (g/dl)	13.5 ± 1.6
Bk	16.9 ± 3.1
Plt	265.5 ± 2.7
Akş (mg/dl)	115.2 ± 45.8
Bun (mg/dl)	18.3 ± 12.3
Kre (mg/dl)	0.8 ± 0.57
Total kolesterol (mg/dl)	200 ± 46.7
LDL kolesterol (mg/dl)	122.4 ± 39.8
HDL kolesterol (mg/dl)	44.8 ± 11.8
Trigliserit (mg/dl)	168.4 ± 15.5

HT, hipertansiyon; DM, diyabet; HPL, hiperlipidemi; RAAS, renin-anjiotensin-aldosteron antagonisti; BB, beta-bloker; KKB, kalsiyum kanal blokeri; Hb, hemoglobinin; Bk, beyaz küre; Plt, platelet; Kre, kreatinin; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; OKB, ortalama kan basıncı; NB, nabız basıncı

Tablo 5. Çalışma hastalarının santral ve periferik kan basıncı değerleri

	Periferik (n=201)	Santral (n=201)	Ort.fark	P
Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	148±20.8	150±26	-2.67	0.006
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	81±11.4	78±15	2.9	<0.001
Ortalama Kan Basıncı (mmHg)	104±13.4	102±17.3	-5.5	0.141
Nabız Basıncı (mmHg)	66±15.1	72±18.5	1.1	<0.001

Hastalar kullandıkları antihipertansif tedavi şekline göre beta-bloker kullananlar ve diğer ilaç gruplarını kullananlar olarak 2 gruba ayrıldı (Tablo 7). Ortalama kalp hızı beta bloker kullanan hastalarda 73.5 ± 14.3 , diğer antihipertansif ilaçları kullanan hastalarda ise 78.8 ± 15.2 olarak hesaplanmış olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.025$).

Tablo 6. İlaç gruplarındaki kan basıncı değerleri

	Tüm grup	RAAS	BB	KKB	DİĞER
Kalp hızı	77±15.1	78.3±15.5	73.5±14.3	78.5±15.6	84.5±10.7
Brakial arter basıncı					
SKB (mmHg)	147±2	148.9±18.5	146.4±24.8	149.8±17.8	149.8±23.4
DKB (mmHg)	81±12.8	82.3±10	82.5±13.3	79.7±11.5	80.2±11.1
OKB (mmHg)	59±12.3	104±11.8	103.8±16	103.1±12.5	103.4±13.5
NB (mmHg)	66±16.2	66.6±13.6	63.9±17.1	70±13.2	69.6±19.4
Santral aort basıncı					
SKB (mmHg)	149±26.6	151.8±22.5	147.5±31.3	154.3±23.3	154.7±26.8
DKB (mmHg)	77±15	80.5±13	76.3±16.6	80±16.5	78.3±15.4
OKB (mmHg)	107±18	104.3±15	100±20	104.8±17.2	103.8±18.1
NB (mmHg)	70±19.8	71.3±16	71.2±22.2	74.2±17.3	76.4±17.3
Artırma basıncı	19±11.6	19.9±12.4	20.2±12.3	17.4±7.3	10.6±4.1
Artırma indeksi	26±14.1	26.16±14	27.7±15.2	25.2±12	14.6±4.8

SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; OKB, ortalama kan basıncı; NB, nabız basıncı; RAAS, renin-anjiyotensin-aldosteron antagonisti; BB, beta-bloker; KKB, kalsiyum kanal blokeri

Tablo 7. Genel populasyonda beta blokerler ile diğer ilaç gruplarının bazal karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Beta-bloker (n=67)	Diğer (n=134)	p
Yaş	58.1 ± 8.1	60.7 ± 9.5	0.05
Boy (m)	168.1 ± 6.6	1.6 ± 7	0.04
Kilo (kg)	75.8 ± 11.1	75.2 ± 11.2	0.73
Hb (g/dl)	13.6 ± 1.8	13.4 ± 1.5	0.50
Wbc	18.1 ± 3	16.4 ± 3.1	0.74
Plt	240.4 ± 79.2	278.5 ± 32.4	0.36
Akş (mg/dl)	118.6 ± 62.5	113.4 ± 34.1	0.53
Bun	16.9 ± 6	19 ± 14.5	0.28
Kre (mg/dl)	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.7	0.54
Total kolesterol (mg/dl)	201.3 ± 44.5	198.9 ± 47.8	0.75
LDL kolesterol (mg/dl)	121.6 ± 36.3	122 ± 41	0.95
HDL kolesterol (mg/dl)	42.5 ± 11.5	46 ± 11.9	0.08
TG (mg/dl)	183.6 ± 10.6	160.5 ± 17.7	0.30
Özgeçmiş			
HT	48	123	<0.001
DM	13	43	0.06
HPL	28	48	0.49
Sigara	18	20	0.01
Aile öyküsü	13	21	0.54
Koroner anjiyografi			
Normal koronerler	21	57	0.16
Koroner arter hastalığı	46	77	0.08

Hb, hemoglobin; Bk, beyaz küre; Plt, platelet; Kre, kreatinin; HT, hipertansiyon; DM, diyabet; HPL, hiperlipidemi

Beta-bloker ve diğer ilaç grupları arasındaki santral ve periferik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması Tablo 8’te gösterilmiştir. Buna göre iki grup arasında periferik SKB, DKB, OKB ve NB değerleri ile santral SKB, DKB, OKB ve NB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Artırma basıncı beta bloker kullanan hastalarda 20.2 ± 12.3 , diğer grupta 18.8 ± 11.2 ($p=0.56$), artırma indeksi beta bloker kullanan grupta 27.7 ± 15.1 ($p=0.39$), diğer

grupta 25.4 ± 13.3 olarak hesaplandı, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 8. Beta-blokerler ile diğer ilaç gruplarının santral ve periferik kan basıncı üzerindeki etkisinin karşılaştırılması

	Beta-bloker (n=67)	Diğer (n=134)	P	Ortalama fark
Brakial arter basıncı				
SKB (mmHg)	146.4 ± 24.7	149.2 ± 18.5	0.42	-2.77
DKB (mmHg)	82.5 ± 13.3	81.5 ± 10.4	0.60	0.97
OKB (mmHg)	103.8 ± 16	104.1 ± 12	0.89	-0.29
NB (mmHg)	63.9 ± 17.1	67.7 ± 13.9	0.11	-3.82
Santral aort basıncı				
SKB(mmHg)	147.5 ± 31.3	152.7 ± 22.8	0.23	-5.15
DKB(mmHg)	76.3 ± 16.6	80.2 ± 14	0.07	-3.97
OKB (mmHg)	100 ± 20	104.4 ± 15.6	0.12	-4.36
NB (mmHg)	71.2 ± 22.2	72.4 ± 16.4	0.70	-1.18
Augmentation basıncı	20.2 ± 12.3	18.8 ± 11.2	0.56	1.38
Augmentaton indeksi	27.7 ± 15.1	25.4 ± 13.3	0.39	2.35

SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; OKB, ortalama kan basıncı; NB, nabız basıncı;

Bu analizler hipertansiyon tanısı olan ve olmayan hasta grupları için tekrarlandığında da ilaç gruplarının periferik ve santral kan basıncı değerleri üzerindeki etkisi benzer bulundu. Hipertansiyon tanısı olan ve olmayan hastalar için kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması tablo 9 ve 10 'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Hipertansif hastalarda beta-blokerler ile diğer ilaç gruplarının karşılaştırılması

	Diğer (n=123)	Beta-bloker (n=48)	p
Yaş	60.9 ± 9.3	59.7 ± 8.5	0.45
Boy (m)	1.6 ± 7.1	1.7 ± 6.8	0.08
Kilo (kg)	75.4 ± 11.6	75 ± 11.1	0.85
Hb (g/dl)	13.4 ± 1.5	13.3 ± 1.9	0.57
Wbc	17 ± 3.2	20 ± 3.3	0.61
Plt	283.9 ± 33.8	233 ± 77.9	0.32
Akş (mg/dl)	112 ± 34.2	116.8 ± 66.1	0.67
Bun (mg/dl)	19 ± 14.9	17.7 ± 6.7	0.57
Kre (mg/dl)	0.9 ± 0.7	0.8 ± 0.2	0.63
Total kolesterol (mg/dl)	197.3 ± 48.4	202 ± 44	0.58
LDL kolesterol (mg/dl)	120.6 ± 41.7	121.6 ± 36.7	0.90
HDL kolesterol (mg/dl)	45.6 ± 12.3	43.9 ± 12.2	0.48
TG (mg/dl)	161.9 ± 18.3	165 ± 8.0	0.91
Brakial arter basıncı			
Sistolik basınç (mmHg)	150.2 ± 18.9	149.4 ± 24.5	0.85
Diyastolik basınç (mmHg)	81.8 ± 10.7	82.3 ± 12.7	0.80
Ortalama basınç (mmHg)	104.6 ± 12.3	104.7 ± 15.7	0.98
Nabız basıncı (mmHg)	68.4 ± 14.1	67.1 ± 16.5	0.60
Santral aort basıncı			
Sistolik basınç (mmHg)	154.1 ± 23	151.6 ± 31.4	0.61
Diyastolik basınç (mmHg)	81.0 ± 14.3	76.7 ± 16.8	0.10
Ortalama basınç (mmHg)	105.4 ± 15.9	101.7 ± 19.8	0.25
Nabız basıncı (mmHg)	73.1 ± 16.6	74.8 ± 23.5	0.64
Augmentation basıncı	18.4 ± 11.3	20.3 ± 12.6	0.44
Augmentaton indeksi	24.5 ± 13.3	27.2 ± 16.1	0.41

Hb, hemoglobin; Bk, beyaz küre; Plt, platelet; Kre, kreatinin; HT, hipertansiyon; DM, diyabet; HPL, hiperlipidemi

Tablo 10. Hipertansif olmayan hastalarda beta-blokerler ile diğer ilaç gruplarının karşılaştırılması

	Diğer (n=11)	Beta-bloker (n=19)	p
Yaş	59 ± 12.2	54 ± 5.26	0.20
Boy (m)	1.66 ± 5.21	1.68 ± 6.17	0.48
Kilo (kg)	72 ± 7.10	77 ± 11.3	0.21
Hb (g/dl)	13 ± 1.72	14 ± 1.63	0.10
Wbc	10 ± 2	13 ± 2.6	0.72
Plt	220 ± 75.7	258 ± 81.9	0.23
Akş (mg/dl)	112 ± 35.9	123 ± 54.1	0.59
Bun (mg/dl)	18 ± 9.89	15 ± 2.99	0.30
Kre (mg/dl)	0.9 ± 0.11	0.8 ± 0.14	0.06
Total kolesterol (mg/dl)	219 ± 35.3	199 ± 47.5	0.31
LDL kolesterol (mg/dl)	138 ± 28.5	121 ± 36.6	0.27
HDL kolesterol (mg/dl)	50 ± 5.87	39 ± 9.36	0.005
TG (mg/dl)	140 ± 65.4	232 ± 148	0.05
Brakial arter basıncı			
SKB (mmHg)	138 ± 7.44	138 ± 24.4	0.92
DKB (mmHg)	78 ± 5.77	83 ± 15.2	0.22
OKB (mmHg)	98 ± 5.26	101 ± 17.1	0.43
NB (mmHg)	59 ± 7.65	55 ± 16.2	0.34
Santral aort basıncı			
SKB (mmHg)	136 ± 12.4	137 ± 29.4	0.90
DKB (mmHg)	72 ± 4.89	75 ± 16.6	0.45
OKB (mmHg)	93 ± 5.89	95 ± 20.4	0.63
NB (mmHg)	64 ± 11.9	61 ± 15.8	0.70
Augmentation basıncı	25 ± 9.8	19 ± 11.8	0.46
Augmentaton indeksi	35 ± 9.9	29 ± 11.8	0.35

Hb, hemoglobin; Bk, beyaz küre; Plt, platelet; Kre, kreatinin; HT, hipertansiyon; DM, diyabet; HPL, hiperlipidemi; DKB, diyastolik kan basıncı; SKB, sistolik kan basıncı; OKB, ortalama kan basıncı; NB, nabız basıncı

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda beta-blokerler ile diğer antihipertansif ilaçların periferik kan basıncı üzerindeki etkileri beklenildiği gibi benzer bulundu. Santral SKB, DKB, OKB, ve NB üzerindeki etkileri açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışma popülasyonu hipertansiyon tanısı olan ve olmayanlar olarak iki alt gruba ayrıldığında da beta-blokerler ile diğer antihipertansif ilaçların santral ve periferik kan basıncı üzerindeki etkileri benzer bulundu.

Çalışmamızda santral SKB ve NB periferik değerlerden daha yüksek bulunmuştur. Nabız basıncındaki yükseklik daha belirgin idi. Bu durumun hasta popülasyonumuzdaki yaş ortalamasının ileri (59 ± 9.1 yıl), koroner arter hastalığı oranının yüksek olması (%61.2) gibi faktörlere bağlı olabileceği düşünüldü. Genç ve sağlıklı bireylerde santral aort basıncı periferik arter basıncından daha düşüktür (116). İleri yaş, kan basıncı yüksekliği, hiperlipidemi gibi arter sertliğini artıran durumlar santral aort basıncını da artırmaktadır (117).

Son yıllarda antihipertansif ilaçların periferik kan basıncı ve kardiyovasküler sonlanımlar üzerine etkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur (118). Bu çalışmalarda ilaçların periferik kan basıncını azaltma yönünde benzer etkileri olsa da beta-blokerlerin kardiyovasküler olayları önlemede daha az etkili

olduğu gösterilmiştir. Bu durumun beta-blokerlerin RAAS blokerleri ve kalsiyum kanal blokerlerine göre santral kan basıncını daha az dşurmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (27). Bu nedenle beta blokerlerin hipertansiyon tedavisindeki yeri her geçen gün biraz daha tartışılan bir konu haline gelmiştir.

Antihipertansif ilaçların santral aort basıncı üzerindeki etkilerini karşılaştıran ilk randomize, prospektif büyük çalışma atenolol±tiyazid ile amlodipin±perindopril kombinasyonunun kıyaslandığı ASCOT çalışmasının bir alt grubu olan CAFE alışmasıdır. Bu çalışmada her iki ilaç grubunun periferik arter basıncını aynı oranda azalttığı ancak amlodipin grubunun santral aort basıncını düşürmede daha etkin olduğu bulunmuştur (5). Bu konuda yapılmış diğer bir çalışma olan EXPLOR çalışmasında amlodipin+atenolol kombinasyonu ile amlodipin+valsartan kombinasyonu karşılaştırılmış, amlodipin+atenolol grubu santral aorta basıncını düşürmede daha az etkili bulunmuştur (119). Çalışmamızda beta blokerlerin direk invaziv yöntemle llen santral aort basıncı üzerine etkisi, diğer antihipertansif ilaçlar ile benzer bulundu.

Çalışmamızdaki beta bloker grubunda 47 kişi metoprolol, 8 kişi karvedilol, 7 kişi nebivolol, 3 kişi bisoprolol ve 2 kişi atenolol kullanmaktaydı. Beta bloker ilaçlar, bazılarının kardiyoselektif, bazılarının ise vazodilatör özellikte olması nedeniyle homojen bir grup değildir. Atenolol, metoprolol, bisoprolol ve

nebivolol kardiyoselektif beta blokerlerdir, labetolol, karvedilol ve nebivolol ise direkt vazodilatasyona neden olmaktadır. Bu nedenle beta bloker ilaçların santral aorta basıncı üzerindeki etkisi farklı olabilir. Metoprolol ile nebivololün kıyaslandığı randomize, prospektif bir çalışmada iki ilacın brakial arter basıncı üzerinde benzer etkileri olsa da nebivolol grubunun santral arter basıncını daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir (110). Yine yapılan kısa süre takipli iki çalışmada nebivololün atenonole göre santral aorta basıncını düşürmede daha etkin olduğu bulunmuştur (109).

Metoprolol, karvedilol ve nebivololün santral arter basıncı ve AIX üzerindeki etkisinin kıyaslandığı randomize, kontrollü bir çalışmada ise nebivolol santral kan basıncını metoprolole göre 6 mmHg daha fazla düşürdüğü gözlenirse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Üç ilacın da santral kan basıncını düşürücü etkisinin benzer olduğu ancak nebivololün kalp hızı üzerindeki etkisinden bağımsız olarak AIX üzerindeki etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür (120).

Son olarak Vitale ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada nebivolol ve irbesartanın tiazid grubu diüretikerle kombinasyonu karşılaştırıldığında her iki grubun da periferik kan basıncı, santral kan basıncı, nabız basıncı, NDH ve AIX üzerinde benzer oranda azalma yaptığı gösterilmiştir (121)..

Bu sonuçlar vazodilatör etkisi olan beta bloker ilaçların santral aort basıncı üzerinde daha etkili olduğunu düşündürmektedir (110). Yukarda bahsedilen, beta-blokerlerin santral aort basıncı üzerine etkisini daha az olduğunu gösteren çalışmalarda atenolol kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda beta-blokerler ile diğer ilaçlar arasında santral aort basıncı üzerine etkinlik farkı bulamamış olmamız, çalışmamızda atenolol'ün neredeyse hiç kullanılmamış olmasına bağlı olabilir. Bu nedenle yeni jenerasyon beta bloker ilaçların santral aorta basıncı üzerindeki etkisini karşılaştıran daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Beta-blokerlerin santral kan basıncı üzerindeki etkisinin kalp hızıyla ilişkili olabileceği yönünde bazı araştırmalar yapılmıştır. CAFE çalışmasının alt grup analizlerinde kalp hızındaki azalmayla brakial arter basıncı arasında ilişki bulunmazken, kalp hızındaki her 10 atım/dk azalmanın santral kan basıncını 3 mmHg artırdığı bulunmuştur. Ayrıca kalp hızının AIX ile de ters orantılı olduğu gösterilmiştir (13). Çalışmamızda beta-bloker kullanan grupta ortalama kalp hızı diğer antihipertansif ilaçları kullanan gruba göre anlamlı derecede düşük olmasına rağmen santral kan basıncı üzerindeki etkileri benzer bulundu. Beta bloker grubu ve diğer antihipertansif ilaç grupları arasında AIX açısından anlamlı bir fark izlenmedi

Diğer antihipertansif ilaçlar oldukça heterojen bir gruptan oluşmaktadır. Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri NDH ve dalga yansımaları azaltmaktayken amlodipin ile ilgili bu konuda yeterli data yoktur (122). Yine tiazid diüretiklerinin NDH ve arter dalga yansıması üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (122-124).

Santral aort basıncı ölçümü için birçok metod geliştirilmiştir. Bunlar invaziv ve non-invaziv metodlar olarak ikiye ayrılır. Non-invaziv yöntemler arasında aplanasyon tonometrisi, brakial arter üzerinden ölçüm yapan manşon temelli yöntem ve parmaktan ölçüm yapan fotopletizmografik cihaz bulunmaktadır (125-128). Günümüzde non-invaziv metodlar arasında en çok kullanılan radial arter aplanasyon tonometrisidir. Bu yöntemde SphygmoCor® cihazı kullanılarak radial arterden alınan basınç dalgalarından jeneralize transfer yöntemiyle santral arter basınçları elde edilmektedir (129). CAFE çalışması da dâhil olmak üzere yapılan birçok çalışmada indirekt ölçüm metodu olan radial arter aplanasyon tonometrisi kullanılmıştır (5, 27, 130). Bu cihaz ile invaziv santral aort basınç ölçümlerini karşılaştıran, 30 kişilik bir çalışmada, indirekt olarak ölçülen santral aort basınç ölçümlerinin invaziv yöntemle göre 11 mmHg daha düşük olduğu bulunmuştur (14). SphygmoCor® ile invaziv direkt santral aorta basıncı ölçümlerinin kıyaslandığı başka bir çalışmada da aort nabız basıncının indirekt yöntemle daha düşük hesaplandığı gösterilmiştir (131). SphygmoCor® sistemi ile uyumsuz sonuçlar alınması ile ilgili bazı nedenler öne

sürülmektedir. Osilometrik yöntem ile ölçülen sonuçların arter içi basınçları pek iyi yansıtmadığı uzun yıllardan beri bilinmektedir. SphygmoCor® sistemi osilometrik olarak ölçülen periferik kan basıncı ile basınç dalga kalibrasyonuna ihtiyaç duyan bir yöntemdir. Kalibrasyonunun direkt radial arter içi basınçla yapılamamasının invaziv aort basıncıyla farklı sonuçlara neden olduğu düşünülmektedir (132). Sonuçlardaki farklılığı açıklayabilecek diğer bir neden ise SphygmoCor® sistemine ait verilerin daha genç popülasyona ait olmasıdır (133). Genç popülasyonda arter sistemi boyunca nabız basıncında oluşan artış periferik sistolik kan basıncında artma ile sonuçlanmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte arteriyel sistem daha az esnek hale geldiğinden periferik ve santral kan basıncı arasındaki fark azalmaktadır. Aplanasyon tonometrisi radial arter üzerinden indirekt ölçüm yaptığı için santral aort basıncını olduğundan daha düşük ölçtüğü düşünülmektedir (133). Bu verilere dayanarak çalışmamızda daha güvenilir ölçüm alabilmek için invaziv yöntemle direkt çıkan aortadan santral aort basınç ölçümünü kullandık. Çalışmamızda santral aort sistolik ve nabız basıncının periferik kan basınçlarına göre daha yüksek bulunmasının bir nedeni de invaziv ölçüm metodunun kullanılmış olması olabilir.

5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta sayısının yetersiz olması, randomize kontrollü bir çalışma olmaması sayılabilir. Çalışmamızın bir diğer

kısıtlılığı santral aort basınçlarının invaziv yöntem yanında indirek yöntemle de ölçülmemiş olmasıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda invaziv olarak direkt santral aortadan alınan basınç örneklerinde beta-blokerler ile diğer antihipertansif ilaçlar kıyaslandığında santral aort basıncı üzerindeki etkilerinin benzer olduğu bulunmuştur.

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, direkt invaziv ölçüm metodu kullanılarak ölçülen santral aorta basıncı ile non-invaziv olarak ölçülen periferik kan basıncını karşılaştırmak ve beta blokerler ile diğer antihipertansif ilaçların direk ölçülen santral aorta basıncı ile non-invaziv olarak ölçülen brakial arter kan basıncı üzerine etkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya herhangi bir nedenle antihipertansif ilaç kullanmakta olan ve koroner anjiyografi yapılmak üzere hemodinami laboratuvarına alınan 201 hasta dâhil edildi. Hastaların kalp kateterizasyonu sırasında eş zamanlı olarak periferik arter basıncı ve invaziv olarak çıkan aortadan santral aorta basıncı ölçüldü. Periferik ve santral ölçümler için 3 değer in ortalaması alındı. Ayrıca invaziv santral aort basıncı ölçümü sırasında alınan basınç traselerinden artırma basıncı ve artırma indeksi hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 59.9 ± 9.1 olup hastaların %53.2'si erkek idi. Hastaların %61.2 'sinde anjiyografi sonucunda koroner arter hastalığı, %38.8'inde ise normal koronerler tespit edildi. Ortalama kalp hızı beta-bloker kullanan hastalarda 73.5 ± 14.3 , diğer antihipertansif ilaçları kullanan hastalarda ise 78.8 ± 15.2 saptandı ($p=0.025$). Hastaların santral sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, periferik değerlerden daha yüksek bulundu. Diyastolik kan basıncı ise periferik ölçümde daha yüksek idi. Ortalama kan

basıncı santral ve periferik ölçümde benzer bulundu. Beta-bloker kullanan hastaların santral sistolik kan basıncı , diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı ve nabız basıncı diğer antihipertansif ilaçları kullanan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla santral SKB 147 ± 31.3 'e karşı 152 ± 22.8 , $p=0.23$; DKB 76 ± 16.6 'ya karşı 80 ± 14 , $p=0.07$; OKB 100 ± 20 'ye karşı, 104 ± 15.6 , $p=0.12$; NB 71 ± 22.2 ye karşı 72 ± 16.4 , $p=0.7$). Beta-blokerlerin ve diğer ilaç gruplarının periferik arter basıncı üzerindeki etkileri de benzer bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda invaziv olarak direkt santral aortadan alınan basınç örneklerinde beta-blokerler ile diğer antihipertansif ilaçların santral aort basıncı üzerindeki etkilerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Farklı antihipertansif ilaçların santral kan basıncı üzerindeki etkisini araştıran daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SUMMARY

Aim: The aim of this study to evaluate central aortic pressure with direct invasive measurement from ascending aorta and compare the effects of different antihypertensive drugs on central aortic pressure and peripheral blood pressure.

Methods: The study included 201 patients who use an any antihypertensive drug and admitted to our hemodynamic laboratory for coronary angiography. During left heart catheterization peripheral brachial and invasive central aortic pressure measured simultaneously and thrice, mean values were calculated. Augmentation pressure and augmentation index are calculated from the central aortic pressure waveforms.

Results: Study population were mainly male (53.2%), with a mean age of 59.9 ± 9.17 and 61.2% of them had coronary atherosclerosis, 38.8% of them had normal coronary arteries. There was statistically significant difference with the heart rate between the beta blockers and other antihypertensive drugs (respectively 73.5 ± 14.3 , 78.8 ± 15.2 $p = 0.025$). Central systolic and pulse pressure were higher than peripheral values, peripheral diastolic pressure was higher than central values in the study cohort. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood

pressure (DBP), mean blood pressure (MBP) and pulse pressure (PP) were similar between the patients treated with beta-blockers and other antihypertensive drugs. (respectively central SBP 147 ± 31.3 , 152 ± 22.8 P = 0.23; DBP 76 ± 16.6 , 80 ± 14 P = 0.07; MBP 100 ± 20 , 104 ± 15.6 p = 0.12; PP 71 ± 22.2 , 72 ± 16.4 p = 0.7). Similarly there were no statistically significant difference between the beta-blockers and other antihypertensives on peripheral blood pressure.

Conclusion: In our study beta-blockers or other antihypertensive drugs were found similar about the effects on central aortic pressure measured with the invasive method. Future clinical studies should focus on the different antihypertensive drugs and their effects on the central aortic pressure.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi: 29.04.1985

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Bahçelievler, Ankara 06100

Telefon: 312 2025629

Elektronik Posta: belmayaman@yahoo.com

Eğitim:

Lise: Ankara Atatürk Anadolu Lisesi

Üniversite: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.B.D

(Kasım 2009 –Kasım 2014)

Katıldığı Bilimsel Toplantılar:

28. Uluslar arası Katılımlı Türk Kardiyoloji Kongresi

29. Uluslar arası Katılımlı Türk Kardiyoloji Kongresi

30. Uluslar arası Katılımlı Türk Kardiyoloji Kongresi

21. Ulusal Uygulamalı Girişimsel Kardiyoloji Kongresi

Kalp Yetersizliği Aritmi Çalışma Grubu Ortak Toplantısı

Kardiyak Ritm Yönetiminde Yenilikler Kursu

Yayın Bilgileri:

1. Yaman B, Açıkgöz E, Açıkgöz K, Abacı A. Sağlıklı Kişilerde ErkenRepolarizasyon ile QT Aralığı İlişkisi (yayın aşamasında)
2. Açıkgöz SK, Açıkgöz E, Topal S, Okuyan H, Yaman B, Er O, Sensoy B, Balcı MM, Aydoğdu S. Effect of herbal medicine use on medication adherence of cardiology patients. *Complement Ther Med*. 2014 Aug;22(4):648-54
3. Açıkgöz E, Yaman B, Açıkgöz SK, Topal S, Tavil Y, Boyacı NB. Fragmented QRS Can Predict Severity of Aortic Stenosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014 May 21
4. Bas HD¹, Baser K, Yavuz E, Bolayir HA, Yaman B, Unlu S, Cengel A, Bagriacik EU, Yalcin R. A shift in the balance of regulatory T and T helper 17 cells in rheumatic heart disease. *J Investig Med*. 2014 Jan;62(1):78-83
5. Bas HD¹, Baser K, Yilmaz S, Tuncel AF, Yaman B, Abacı A. The relationship of plasma neuropeptide Y levels with coronary collateral development. *Coron Artery Dis*. 2014 Jan;25(1):73-8
6. Akyel A, Yayla C, Kunak T, Yaman B, Tavil Y, Boyacı B. Idioventricular rhythm in a patient with acute cholecystitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011 Nov;35(11):774-6

KAYNAKLAR

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
2. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, Cooper RS. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Annals of internal medicine*. 1992;117(10):831-6.
3. Safar ME, Smulyan H. Central blood pressure and hypertension. *Hypertension*. 2008;51(4):819-20.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
5. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25.

6. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Loster M, et al. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension*. 2008;51(4):848-55.
7. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension*. 2007;50(1):154-60.
8. McEniery CM, Yasmin, McDonnell B, Munnery M, Wallace SM, Rowe CV, et al. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension*. 2008;51(6):1476-82.
9. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985;71(2):202-10.
10. O'Rourke MF, Yaginuma T. Wave reflections and the arterial pulse. *Archives of internal medicine*. 1984;144(2):366-71.
11. Merillon JP, Motte G, Masquet C, Azancot I, Aumont MC, Guiomard A, et al. [Changes in the physical properties of the arterial system and left ventricular performance with age and in permanent arterial hypertension: their interrelation]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1982;75 Spec No:127-32.

12. Bloch MJ, Basile J. Analysis of recent papers in hypertension: differences in central aortic blood pressure explain outcome differences in ASCOT: the CAFE substudy; and rimonabant improves multiple cardiometabolic parameters in overweight and obese individuals. *Journal of clinical hypertension*. 2006;8(5):376-80.
13. Williams B, Lacy PS, Cafe, the AI. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(8):705-13.
14. Cloud GC, Rajkumar C, Kooner J, Cooke J, Bulpitt CJ. Estimation of central aortic pressure by SphygmoCor requires intra-arterial peripheral pressures. *Clinical science*. 2003;105(2):219-25.
15. St John Sutton M. Aortic stiffness: a predictor of acute coronary events? *European heart journal*. 2000;21(5):342-4.
16. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, et al. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension*. 1999;33(6):1392-8.
17. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983;68(1):50-8.

18. Riva-Rocci S, Zanchetti A, Mancia G. A new sphygmomanometer. Sphygmomanometric technique. *Journal of hypertension*. 1996;14(1):1-12.
19. Korotkov NS. Concerning the problem of the methods of blood pressure measurement. *Journal of hypertension*. 2005;23(1):5.
20. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *The American journal of cardiology*. 2012;109(5):685-92.
21. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension*. 1999;33(1):44-52.
22. Sung J, Choi SH, Choi YH, Kim DK, Park WH. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. *Journal of hypertension*. 2012;30(3):587-91.
23. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension*. 1995;26(1):2-9.
24. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension*. 1990;15(4):339-47.
25. Mitchell GF, Lacourciere Y, Ouellet JP, Izzo JL, Jr., Neutel J, Kerwin LJ, et al. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects

with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship. *Circulation*. 2003;108(13):1592-8.

26. Izzo JL, Jr. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Current opinion in cardiology*. 2004;19(4):341-52.

27. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *American journal of hypertension*. 2004;17(2):118-23.

28. O'Rourke MF, Adji A. Basis for use of central blood pressure measurement in office clinical practice. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2008;2(1):28-38.

29. Wilhelm B, Weber MM, Kreisselmeier HP, Kugler M, Ries C, Pfutzner A, et al. Endothelial function and arterial stiffness in uncomplicated type 1 diabetes and healthy controls and the impact of insulin on these parameters during an euglycemic clamp. *Journal of diabetes science and technology*. 2007;1(4):582-9.

30. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103(9):1245-9.

31. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):308-15.

32. Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jorgensen T, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension*. 2012;60(5):1117-23.
33. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999;100(4):354-60.
34. Garcia-Palmieri MR, Crespo CJ, Mc Gee D, Sempos C, Smit E, Sorlie PD. Wide pulse pressure is an independent predictor of cardiovascular mortality in Puerto Rican men. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2005;15(1):71-8.
35. Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *Journal of hypertension*. 1999;17(8):1065-72.
36. Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *Journal of hypertension*. 1995;13(4):413-9.
37. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999;281(7):634-9.

38. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(4):951-8.
39. Aronson D, Burger AJ. Relation between pulse pressure and survival in patients with decompensated heart failure. *The American journal of cardiology*. 2004;93(6):785-8.
40. Voors AA, Petrie CJ, Petrie MC, Charlesworth A, Hillege HL, Zijlstra F, et al. Low pulse pressure is independently related to elevated natriuretic peptides and increased mortality in advanced chronic heart failure. *European heart journal*. 2005;26(17):1759-64.
41. Laurent S, Tropeano AI, Boutouyrie P. Pulse pressure reduction and cardiovascular protection. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 2006;24(3):S13-8.
42. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension*. 2006;48(4):602-8.

43. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107(22):2864-9.
44. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(6):1239-45.
45. Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation*. 1980;62(1):105-16.
46. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *European heart journal*. 1992;13(8):1040-5.
47. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Vlachopoulos C, Kallikazaros I, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta in coronary artery disease and changes after nifedipine administration. *Chest*. 1994;105(4):1017-23.
48. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2007;25(6):1105-87.

49. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99(18):2434-9.
50. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
51. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(5):1203-6.
52. Kingwell BA, Gatzka CD. Arterial stiffness and prediction of cardiovascular risk. *Journal of hypertension*. 2002;20(12):2337-40.
53. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clinic proceedings*. 2010;85(5):460-72.
54. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2004;109(2):184-9.
55. Marchais SJ, Guerin AP, Pannier BM, Levy BI, Safar ME, London GM. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. Influence of body size. *Hypertension*. 1993;22(6):876-83.

56. Weber T, Auer J, O'Rourke M F, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *European heart journal*. 2005;26(24):2657-63.
57. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38(3):434-8.
58. Hashimoto J, Imai Y, O'Rourke MF. Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. *American journal of hypertension*. 2007;20(4):378-84.
59. Williams B. Pulse wave analysis and hypertension: evangelism versus scepticism. *Journal of hypertension*. 2004;22(3):447-9.
60. Kim JH, Oh SJ, Lee JM, Hong EG, Yu JM, Han KA, et al. The effect of an Angiotensin receptor blocker on arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus patients with hypertension. *Diabetes & metabolism journal*. 2011;35(3):236-42.
61. Girerd X, Laurent S, Pannier B, Asmar R, Safar M. Arterial distensibility and left ventricular hypertrophy in patients with sustained essential hypertension. *American heart journal*. 1991;122(4 Pt 2):1210-4.
62. Fukuda D, Yoshiyama M, Shimada K, Yamashita H, Ehara S, Nakamura Y, et al. Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2006;92(6):759-62.

63. Leung MC, Meredith IT, Cameron JD. Aortic stiffness affects the coronary blood flow response to percutaneous coronary intervention. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2006;290(2):H624-30.
64. Van Bortel L. Focus on small artery stiffness. *Journal of hypertension*. 2002;20(9):1707-9.
65. Hughes SM, Dixon LJ, McVeigh GE. Arterial stiffness and pulse wave velocity: problems with terminology. *Circulation*. 2004;109(2):e3; author reply e.
66. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006;27(21):2588-605.
67. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106(16):2085-90.
68. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(9):1753-60.
69. Karamanoglu M, Feneley MP. Derivation of the ascending aortic-carotid pressure transfer function with an arterial model. *The American journal of physiology*. 1996;271(6 Pt 2):H2399-404.

70. Takazawa K, O'Rourke MF, Fujita M, Tanaka N, Takeda K, Kurosu F, et al. Estimation of ascending aortic pressure from radial arterial pressure using a generalised transfer function. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 1996;85 Suppl 3:137-9.
71. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001;38(4):932-7.
72. O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. Brachial and central arterial pressure. *Hypertension*. 2006;48(1):e1; author reply e2.
73. Volpe M, Tocci G. 2007 ESH/ESC Guidelines for the management of hypertension, from theory to practice: global cardiovascular risk concept. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 2009;27(3):S3-11.
74. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31(7):1281-357.
75. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Deric U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. *Journal of hypertension*. 2005;23(10):1817-23.

76. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289(19):2560-72.
77. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370(9587):591-603.
78. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003;361(9369):1629-41.
79. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101(3):329-35.
80. Sodium, potassium, body mass, alcohol and blood pressure: the INTERSALT Study. The INTERSALT Co-operative Research Group. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1988;6(4):S584-6.
81. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-74.
82. Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *The American journal of cardiology*. 2000;85(2):251-5.

83. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines C. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of hypertension*. 2003;21(6):1011-53.
84. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Ambrosio G, Pede S, Porcellati C. Prognostic value of midwall shortening fraction and its relation with left ventricular mass in systemic hypertension. *The American journal of cardiology*. 2001;87(4):479-82, A7.
85. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Annals of internal medicine*. 2003;139(11):901-6.
86. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Archives of internal medicine*. 2003;163(13):1555-65.
87. Couper DJ, Klein R, Hubbard LD, Wong TY, Sorlie PD, Cooper LS, et al. Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American journal of ophthalmology*. 2002;133(1):78-88.

88. Berecek KH, Kirk KA, Nagahama S, Oparil S. Sympathetic function in spontaneously hypertensive rats after chronic administration of captopril. *The American journal of physiology*. 1987;252(4 Pt 2):H796-806.
89. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *Journal of hypertension*. 1988;6(10):763-77.
90. Zimmerman BG. Adrenergic facilitation by angiotensin: does it serve a physiological function? *Clinical science*. 1981;60(4):343-8.
91. Dzau VJ, Safar ME. Large conduit arteries in hypertension: role of the vascular renin-angiotensin system. *Circulation*. 1988;77(5):947-54.
92. Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation*. 1988;77(6 Pt 2):I4-13.
93. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj*. 2009;338:b1665.
94. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation*. 2006;114(8):838-54.

95. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine*. 2008;358(15):1547-59.
96. Ting CT, Yang TM, Chen JW, Chang MS, Yin FC. Arterial hemodynamics in human hypertension. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 1993;22(6):839-46.
97. Simon AC, Levenson JA, Bouthier JL, Safar ME. Captopril-induced changes in large arteries in essential hypertension. *The American journal of medicine*. 1984;76(5B):71-5.
98. Asmar RG, Iannascoli F, Benetos A, Safar ME. Dose optimization study of arterial changes associated with angiotensin converting enzyme inhibition in hypertension. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1992;10(5):S13-9.
99. Ong KT, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *Journal of hypertension*. 2011;29(6):1034-42.
100. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):18-33.

101. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation*. 2000;101(14):1653-9.
102. Schiffrin EL, Park JB, Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. *Journal of hypertension*. 2002;20(1):71-8.
103. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension*. 1995;25(4 Pt 1):474-81.
104. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P. Effects of a beta-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;23(1):83-91.
105. Paliotti R, Ciulla MM, Hennig M, Tang R, Bond MG, Mancia G, et al. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or atenolol: an echoreflexivity study. *Journal of hypertension*. 2005;23(6):1203-9.
106. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *The Journal of physiology*. 2000;525 Pt 1:263-70.

107. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *American journal of hypertension*. 2002;15(1 Pt 1):24-30.
108. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation*. 2000;101(22):2601-6.
109. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *Journal of hypertension*. 2008;26(2):351-6.
110. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension*. 2011;57(6):1122-8.
111. Ehring T, Heusch G. Dihydropyridine calcium antagonists: beneficial or adverse effects in the setting of myocardial ischaemia/reperfusion? *Cardiology*. 1997;88 Suppl 1:3-14; discussion 5-6.
112. Whitworth JA, World Health Organization ISoHWG. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Journal of hypertension*. 2003;21(11):1983-92.
113. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory

blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(5):590-600.

114. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension*. 2012;59(6):1110-7.

115. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England journal of medicine*. 2011;364(1):11-21.

116. O'Rourke MF. From theory into practice: arterial haemodynamics in clinical hypertension. *Journal of hypertension*. 2002;20(10):1901-15.

117. Chowienczyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, Millasseau SC, Andersson TL, Gosling RG, et al. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(7):2007-14.

118. Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitations. *American journal of hypertension*. 2006;19(1):1-7.

119. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S, Group ET. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively

than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*. 2010;55(6):1314-22.

120. Studinger P, Tabak AG, Chen CH, Salvi P, Othmane TE, Torzsa P, et al. The effect of low-dose carvedilol, nebivolol, and metoprolol on central arterial pressure and its determinants: a randomized clinical trial. *Journal of clinical hypertension*. 2013;15(12):910-7.

121. Vitale C, Marazzi G, Iellamo F, Spoletini I, Dall'Armi V, Fini M, et al. Effects of nebivolol or irbesartan in combination with hydrochlorothiazide on vascular functions in newly-diagnosed hypertensive patients: the NINFE (Nebivololo, Irbesartan Nella Funzione Endoteliale) study. *International journal of cardiology*. 2012;155(2):279-84.

122. Mahmud A, Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2003;1(1):65-78.

123. Winer N, Weber MA, Sowers JR. The effect of antihypertensive drugs on vascular compliance. *Current hypertension reports*. 2001;3(4):297-304.

124. Benetos A, Lافleche A, Asmar R, Gautier S, Safar A, Safar ME. Arterial stiffness, hydrochlorothiazide and converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Journal of human hypertension*. 1996;10(2):77-82.

125. Horvath IG, Nemeth A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring

augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity.

Journal of hypertension. 2010;28(10):2068-75.

126. Lowe A, Harrison W, El-Aklouk E, Ruygrok P, Al-Jumaily AM. Non-invasive model-based estimation of aortic pulse pressure using suprasystolic brachial pressure waveforms. Journal of biomechanics. 2009;42(13):2111-5.

127. Gizdulich P, Prentza A, Wesseling KH. Models of brachial to finger pulse wave distortion and pressure decrement. Cardiovascular research. 1997;33(3):698-705.

128. Karamanoglu M, Feneley MP. On-line synthesis of the human ascending aortic pressure pulse from the finger pulse. Hypertension. 1997;30(6):1416-24.

129. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. Circulation. 1997;95(7):1827-36.

130. Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD, Willson K, Liang YL, Berry KL, et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. Hypertension. 2007;49(6):1242-7.

131. Soderstrom S, Nyberg G, O'Rourke MF, Sellgren J, Ponten J. Can a clinically useful aortic pressure wave be derived from a radial pressure wave? British journal of anaesthesia. 2002;88(4):481-8.

132. Jiang XJ, O'Rourke MF, Jin WQ, Liu LS, Li CW, Tai PC, et al. Quantification of glyceryl trinitrate effect through analysis of the synthesised ascending aortic pressure waveform. *Heart*. 2002;88(2):143-8.
133. Karamanoglu M, Gallagher DE, Avolio AP, O'Rourke MF. Pressure wave propagation in a multibranched model of the human upper limb. *The American journal of physiology*. 1995;269(4 Pt 2):H1363-9.