



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS BİTİRME TEZİ

**DİYABET VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIĞI OLAN
BİREYLERDE REÇETE EDİLEN İLAÇLAR ARASINDAKİ
ETKİLEŞİMİN GÖZLENMESİ**

ÜLFET KARA

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. GÜLDEN ZEHRA OMURTAG

İSTANBUL-2021

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi

Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()

Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık

Tez Sahibi : Ülfet KARA

Tez Başlığı : Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalığı Olan Bireylerde Reçete Edilen İlaçlar Arasındaki Etkileşimin Gözlenmesi

Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi

Sınav Tarihi : 24.05.2021

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Kurumu

İmza

Prof.Dr. Gülden Zehra OMURTAG İstanbul Medipol Üniversitesi

Sınav Jüri Üyeleri

Dr.Öğr.Üyesi Neda TANER İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof.Dr. Hatice Kübra ELÇİOĞLU Marmara Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür V.

ETİK İLKE VE KURALLARA

UYGUNLUK BEYANI

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

Tez Sahibinin

Adı ve Soyadı

İmza

İTHAF VE TEŞEKKÜR

Destekleriyle her zaman yanımda olan başta sevgili nişanım ve aileme, tezimi yazmamda bilgi ve becerileriyle beni yalnız bırakmayan Prof. Dr. Gülden Zehra OMURTAG ve Dr. Öğr. Üyesi Neda TANER hocalarıma teşekkür edip tezimi onlara ithaf ediyorum.



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI FORMU	I
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	II
İTHAF VE TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	IX
TABLolar LİSTESİ	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabet	3
2.1.1. Diyabet Tanımı	3
2.1.2. Diyabet Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Diyabet Risk Faktörleri	4
2.1.4. Diyabet Tanısı	5
2.1.5. Diyabet Semptomları	7
2.1.6. Diyabet Komplikasyonları	7
2.1.7. Diyabet Tedavisi	10
2.1.7.1. Diyabette Nonfarmakolojik Tedavi	10
2.1.7.2. Diyabette Farmakolojik Tedavi	11
2.1.7.2.1. İnsülin Salgılatıcılar (Sekretagog)	12

2.1.7.2.1.1. Sülfonilüreler	12
2.1.7.2.1.2. Meglinidler	13
2.1.7.2.2. İnsülin Duyarlılaştırıcılar	13
2.1.7.2.2.1. Biguanidler	13
2.1.7.2.2.2. Tiazolidindionlar	14
2.1.7.2.3. Alfa – Glukozidaz Enzim İnhibitörleri	15
2.1.7.2.4. İncretin Etkililer	15
2.1.7.2.4.1. GLP1A (Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri)	15
2.1.7.2.4.2. DPP-4 İnhibitörleri (Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri)	16
2.1.7.2.5. Sodyum Glikoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2)	16
2.1.7.2.6. İnsülin	16
2.2. Hipertansiyon	18
2.2.1. Hipertansiyon Tanımı	18
2.2.2. Hipertansiyon Epidemiyolojisi	20
2.2.3. Hipertansiyonun Sınıflandırılması	21
2.2.3.1. Primer Hipertansiyon	21
2.2.3.2. Sekonder Hipertansiyon	22
2.2.4. Hipertansiyon Patofizyolojisi	23
2.2.5. Hipertansiyon Risk Faktörleri	27
2.2.6. Hipertansiyonda Teşhis ve Tarama	28
2.2.7. Standart Kan Basıncı Ölçümü	29
2.2.8. Hipertansiyonda Tedavi Stratejileri	30

2.2.9. Hipertansiyon Tedavisi	30
2.2.9.1. Hipertansiyonda Nonfarmakolojik Tedavi	30
2.2.9.2. Hipertansiyonda Farmakolojik Tedavi	33
2.2.9.2.1. Diüretikler	37
2.2.9.2.2. Adrenerjik Sistem Antagonistleri	40
2.2.9.2.2.1. Merkezi Etkili Sempatikolitikler	40
2.2.9.2.2.2. Periferik Etkili Sempatikolitikler	41
2.2.9.2.3. Renin Anjiyotensin (RAS) Sistemini Etkileyen İlaçlar	44
2.2.9.2.3.1. ACE İnhibitörleri	44
2.2.9.2.3.2. Anjiyotensin (AII) Reseptör Antagonistleri (ARBler)	45
2.2.9.2.4. Damar Düz Kasında Etkili İlaçlar	46
2.2.9.2.4.1. Kalsiyum Kanal Blokerleri	46
2.2.9.2.4.2. Potasyum Kanal Açıcılar	48
2.2.9.2.4.3. Doğrudan Damar Düz Kas Gevşeticiler	48
2.3. Hiperlipidemi	49
2.3.1. Hiperlipidemi Tanımı	49
2.3.2. Hiperlipidemi Epidemiyolojisi	50
2.3.3. Aterosklerozun Patofizyolojisi	50
2.3.4. Hiperlipidemi Risk Faktörleri	53
2.3.5. Hiperlipidemide Hasta Taraması	54
2.3.6. Hiperlipidemi Teşhisi	55
2.3.7. Hiperlipidemi Tedavisi	56

2.3.7.1. Hiperlipidemide Nonfarmakolojik Tedavi	56
2.3.7.1.1. Kalori Kısıtlaması ve Kilo Kontrolü	57
2.3.7.1.2. Fiziksel Hareketlilik	57
2.3.7.1.3. Sigara Kullanımı	57
2.3.7.1.4. Alkol Tüketimi	58
2.3.7.1.5. Diğer Yaklaşımlar	58
2.3.7.2. Hiperlipidemide Farmakolojik Tedavi	59
2.3.7.2.1. Lipoprotein Katabolizmasını Arttıran İlaçlar	59
2.3.7.2.1.1. Safra Asidi Bağlayan Reçineler	59
2.3.7.2.2. Lipoprotein Sentezini Azaltan İlaçlar	60
2.3.7.2.2.1. Fibrik Asit Türevleri (Fibratlar)	60
2.3.7.2.2.2. Nikotik Asit (Niasin) ve Türevleri	62
2.3.7.2.2.3. HMG-KoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)	63
2.3.7.2.3. Ezetimib	65
2.4. Konjestif Kalp Yetmezliği	65
2.4.1. Konjestif Kalp Yetmezliği Tanımı	65
2.4.2. Konjestif Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi	66
2.4.3. Konjestif Kalp Yetmezliği Nedenleri	67
2.4.4. Konjestif Kalp Yetmezliği Semptomları	68
2.4.5. Konjestif Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi	69
2.4.6. Konjestif Kalp Yetmezliği Belirti ve Tanısı	70
2.4.7. Konjestif Kalp Yetmezliği Komplikasyonları	72

2.4.8. Konjestif Kalp Yetmezliği Tedavisi	73
2.4.8.1. Konjestif Kalp Yetmezliğinde Nonfarmakolojik Tedavi	73
2.4.8.2. Konjestif Kalp Yetmezliğinde Farmakolojik Tedavi	74
2.4.8.2.1. Kardiyak Glikozitler	74
2.4.8.2.2. Konjestif Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Diğer İlaçlar	76
2.4.8.2.2.1. Diüretikler	76
2.4.8.2.2.2. Anjiyotensin Antagonistleri	77
2.4.8.2.2.3. Beta1 Adrenoseptör Agonistleri	78
2.4.8.2.2.4. Beta Adrenoseptör Antagonistleri	78
2.4.8.2.2.5. Fosfodiesteraz İnhibitörleri	79
2.4.8.2.2.6. Vazodilatörler	79
3. MATERYAL VE METOD	81
4. BULGULAR	82
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	92
KAYNAKLAR	96
ÖZGEÇMİŞ	104

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptid
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ASCVD	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
BAR	: Safra Asidi Reçineleri
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
DKD	: Diyabetik Böbrek Hastalığı
DM	: Diabetes Mellitus
DPP-4 İ	: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri
DR	: Diyabetik Retinopati
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ESKD	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
GLP1A	: Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HMG-KoA	: 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IDL	: Orta Yoğunluklu Lipoprotein
INR	: Uluslararası Normalize Oran
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KVD	: Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
SGLT2 İ	: Sodyum Glikoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri
SNS	: Santral Sinir Sistemi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Tüm istatistik yüzdeleri

Tablo 2: Hastaların etkileşim sayı ve oranları

Tablo 3: Erkek ve kadın cinsiyet gruplarında ilaç etkileşim oranları

Tablo 4: Yaş gruplarında ilaç etkileşim oranları

Tablo 5: Ek hastalıklarda ilaç etkileşim oranları



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Diyabet Tanı Kriterleri

Şekil 2: Kan Basıncı Sınıflandırılması

Şekil 3: Hipertansiyon Nedenleri

Şekil 4: Hipertansiyon Risk Faktörleri

Şekil 5: Hipertansiyon Tanısında Laboratuvar İncelemeleri

Şekil 6: Antihipertansif ilaçların sınıflandırılması

Şekil 7: Bazı durumlarda yararı kanıtlanmış olan ilaçlar

Şekil 8: Hipertansiyon tedavisinde eşlik eden duruma da yararlı olabileceği düşünülen ilaç grupları

Şekil 9: Hipertansiyon tedavisinde eşlik eden durum nedeniyle kontrendike olan ilaç grupları

Şekil 10: Hipertansiyon tedavisinde eşlik eden duruma zararlı olabileceği düşünülen ilaç grupları

Şekil 11: Kardiyoselektif ve Nonselektif Beta Blokerler

Şekil 12: Kalsiyum Kanal Blokerleri

Şekil 13: Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz

Şekil 14: Dislipidemi Tarama Sıklığı

Şekil 15: Serum lipitlerinin referans aralığı

Şekil 16: Konjestif Kalp Yetmezliğinde Kullanılan İlaçlar

Şekil 17: Hastaların etkileşim oranları

ÖZET

DİYABET VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE REÇETE EDİLEN İLAÇLAR ARASINDAKİ ETKİLEŞİMİN GÖZLENMESİ

İnsanlar yaşlandıkça kronik hastalık görülme olasılığı artmaktadır. Kronik hastalıklarla birlikte çoklu ilaç kullanımı da kaçınılmaz olmaktadır. Çoklu ilaç kullanımı kontrol edilmediği takdirde ilaç-ilaç etkileşimi görülmektedir. Çalışmamızda diyabeti ve beraberinde kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda ilaç etkileşimlerinin türünün yaşa ve cinsiyete göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bunun için geçmişe dönük olarak medulla sistemi üzerinden hastaların reçeteleri incelenmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanılmış, oranlar bağımsız gruplarda Ki Kare testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Çalışmamızda 151 hastanın reçetesi incelenmiş ve yapılan çalışmada ilaç etkileşim oranları %6 serious-use alternative etkileşim, %66,9 monitor closely etkileşim, %29,8 minor etkileşim ve %70,2 total etkileşim bulunmuştur. Monitor closely etkileşim sayısı yaş ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlenmiştir. Serious-use alternative etkileşim sayısı, Minör etkileşim sayısı ve toplam etkileşim sayısı yaş ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Erkek ve kadın cinsiyet gruplarında ilaç etkileşim oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmayla hastaların ciddi sorunlara neden olabilecek ilaç-ilaç etkileşimlerine maruz kaldığı gözlenmiştir. Bu nedenle sağlık profesyonellerinin polifarmasiye karşı daha dikkatli olmaları gerektiği ve akılcı ilaç kullanımı konusunda daha bilinçli olmaları gerektiği düşünülmektedir. İlaç etkileşimlerinin sağlık profesyonellerinin farmakolojik bilgi düzeylerinin iyileştirilmesi ve bu konuda farkındalığın artırılmasıyla önlenileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İlaç etkileşimleri, Polifarmasi, Diyabette İlaç Etkileşimi, Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık

ABSTRACT

OBSERVATION OF INTERACTION BETWEEN PRESCRIBED DRUGS IN INDIVIDUALS WITH DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASE

As people get older, their chance to develop chronic diseases increases. The use of multiple drug using with chronic diseases becomes inevitable. If multiple drug use is not controlled, drug-drug interactions are seen. In this study, it is aimed to evaluate the type of drug interactions in patients with diabetes and concomitant cardiovascular disease according to age and gender. Hence, prescriptions of patients were examined retrospectively through the medulla system. SPSS 15.0 for Windows was used for statistical analysis and the rates were compared with the chi-square test in independent groups. Statistical significance level of alpha was accepted as $p < 0.05$. In the study, the prescriptions of 151 patients were examined and the drug interaction rates in the study; 6% serious-use alternative interaction; 66.9% monitor closely interaction; 29.8% minor interaction; and 70.2% total interaction was explored. Statistically, positive significant relationship was observed between the number of monitor closely interactions and age. According to the study, statistically significant relationship was not found with the number of serious-use alternative interactions, the number of minor interactions and the total number of interactions and age. Statistically significant difference in drug interaction rates between male and female gender groups could not be seen. In this study, it was observed that patients were exposed to drug-drug interactions which can cause serious health problems. Therefore, it is thought that healthcare professionals should be more careful about polypharmacy and be more conscious about rational drug use. It is thought that drug interactions can be prevented by improving the pharmacological knowledge of health professionals and raising awareness on this issue.

Keywords: Drug Interactions, Polypharmacy, Drug Interaction in Diabetes, Diabetes and Cardiovascular Disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1946'da sağlığı şöyle tanımlamıştır:

“Sağlık sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil; bedence, ruhça ve sosyal yönden tam iyilik halidir” (1).

İnsan her ne kadar hastalanmamak için çabalasa da bazı durumlarda hastalıklar onun kendi genetik geçmişinden ya da çevresel faktörlerden dolayı karşısına çıkabilir. Bazı hastalıklarda ek olarak özel bir ilgi ve tedavi gerektirebilir (1). İlerleyen yaşlarla birlikte görülen hastalıklar artmaktadır. Hastanın kendi durumuna göre aldığı ilaçların farmakolojik etkileri ve sayısına dikkat edilmesi gerekir. Hastanın sağlığını risk altına alan birkaç hatayı şu şekilde örnekleyebiliriz:

1. Polifarmasi
2. Akılcı ilaç kullanımının yeterince uygulanmaması
3. İlaç-ilaç etkileşimleri

Yukarıdaki maddeleri sırasıyla açıklayacak olursak:

Polifarmasi, hasta güvenliği açısından günümüzde özellikle yaşlı hastalar açısından sorun teşkil etmektedir. Polifarmasi bir hastalık için aynı mekanizmaya sahip birçok ilacı ya da gerekli olmadığı halde bir çok ilacın aynı zamanda kullanımını ifade eder (2). Polifarmasinin önüne geçebilmek için akılcı ilaç kullanımının yaygınlaştırılması şarttır.

DSÖ akılcı olmayan ilaç kullanımının önemini şu şekilde vurgulamaktadır:

“Tüm ilaçların yarısından fazlasının uygun şekilde reçete edildiğini, dağıtıldığını veya satıldığını ve tüm hastaların yarısının bunları doğru bir şekilde alamadığını tahmin etmektedir. İlaçların aşırı kullanımı, az veya yanlış kullanılması, kıt kaynakların israfına ve yaygın sağlık tehlikelerine yol açar. Akılcı olmayan ilaç kullanımına örnek olarak şunlar gösterilebilir:

Hasta başına çok fazla ilaç kullanımı (polifarmasi); genellikle bakteriyel olmayan enfeksiyonlar için yetersiz dozda antimikrobiklerin uygunsuz kullanımı” (3).

İlaç-ilaç etkileşimi literatürde hasta ilacı kullandığında, ilacın beklenen etkisinin başka bir ilaç, kimyasal ya da fizyolojik güç tarafından değiştirilmesi veya durdurulması olarak tanımlanmıştır (4). İlaç etkileşimi hastaya maddi ve manevi zarar verme potansiyeline sahiptir. Hastaya ve devlet ekonomisine negatif etkileri vardır.

Son olarak ilaçta yapılan hatalar hasta güvenliğini etkileyen en yaygın hatalardan biridir. Bu konuda literatür tarandığında karşımıza çok fazla bilgi çıkmamaktadır. Bunun sebepleri arasında bu hatanın bildirilmesi büyük ölçüde sağlık personelinin vicdanına bırakılmıştır (4).

Bu çalışmanın amacı ileri yaşlardaki hastaların kronik hastalık için olan reçetelerindeki potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabet

2.1.1. Diyabet Tanımı

Tip-2 diyabet, pankreasın yeterli miktarda insülin salgılayamaması veya salgılanan insülinin kullanılmamasından kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize edilen bir grup metabolik hastalıktır (5). Sağlıksız beslenme, fiziksel hareketsizlik, aşırı kilo / obezite, alkol ve tütün tüketimi gibi yaşam tarzıyla ilişkili genetik veya çevresel faktörler, diyabet insidansının ve komplikasyonlarının artmasına neden olan faktörlerdendir (6, 7). Diyabetli hastaların çoğu obezdir ve obezite bir dereceye kadar insülin direncine neden olur. Birçok ilaç insülin salgılanmasını bozabilir. Bu ilaçlar tek başlarına şeker hastalığına neden olmaz ancak insülin direnci olan kişilerde şeker hastalığına zemin hazırlayabilir. İnsülin etkisini bozabilecek hormonlar da vardır. Örnekler arasında nikotinik asit ve glukokortikoidler yer alır. Neyse ki bu tür ilaç reaksiyonları azdır (5).

2014 yılında tahminen 422 milyon yetişkin çeşitli kronik hastalıkla yaşıyordu ve 2016 yılında DM (diabetes mellitus) nedeniyle 1,6 milyon kişi öldü. Böylece diabetes mellitus, dünya çapında ölüm nedeni olarak yedinci sırada yer aldı (8). DM prevalansının 2040 yılına kadar 642 milyona çıkacağı tahmin edilmekte ve DM mortalitesinin temel nedeninin KVD (kardiyovasküler hastalıklar) olduğu göz önüne alındığında, diyabetin uzun vadeli komplikasyonlarını önlemek için çalışmaların geliştirilmesi her zamankinden daha fazla önem arz etmektedir (8, 9).

2.1.2. Diyabet Epidemiyolojisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2014 yılı verilerine göre: Dünya genelinde 387 milyon (%8,2) yetişkinin (20–79 yaş) diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. 2035 yılında bu sayının 592 milyon olacağı düşünülmektedir.

Türkiye’de diyabetli yetişkin sayısı 2013 yılında 7 milyon iken 2035 yılında 12 milyon kişinin diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir. Yaklaşık 3,7 milyon kişide ise diyabet öncüsü diyebileceğimiz bozulmuş glikoz toleransı (BGT) vardır.

2.1.3. Diyabet Risk Faktörleri

40 yaş üzerinde olup aşağıdaki risk faktörlerinden bir ya da birkaçı bulunan kişiler diyabet açısından risklidir:

Ailede diyabet hikayesi,

Prediyabet,

Hipertansiyon,

HDL kolesterol <40 mg/dL ve trigliserid >250 mg/dL,

Kardiyovasküler hastalık,

Fazla kilo veya obezite,

Polikistik over sendromu

Gestasyonel diyabet hikayesi,

4 kilonun üzerinde bebek doğurma öyküsü,

İnsülin direnci ile ilişkili durumlar,

Şizofreni,

Bazı atipik antipsikotik ve antidepresan ilaçların kullanımı,
Fiziksel olarak inaktif olan kişiler (10).

2.1.4. Diyabet Tanısı

Herhangi bir risk faktörü olmayan ve vücut kitle indeksi (VKİ) normal olan 40 yaş üstü erişkinlerin periyodik olarak diyabet açısından taranması önerilmektedir. Bunun dışında, VKİ 25 kg/m² ve üzerinde olan kişilerde ve diyabet açısından risk faktörü taşıyanlarda diyabet taramasına herhangi bir yaşta başlanabilir (18). Diyabet tanısı; açlık plazma glikozu, 2 saatlik oral glikoz tolerans testi (OGTT) ve hemogloblin A1c (HbA1c) ölçümleri ile konur. Tek bir test ile tanı koymak yerine sonuç diğer bir test ile tekrarlanmalıdır (11).

Açlık plazma glikoz ölçümü: En son kalori alımından en az 8 saat sonra alınan kan örneğindeki açlık plazma glikozu ölçülür. Sağlıklı bireylerde, normal değer 100 mg/dL'den azdır. 126 mg/dL'ye eşit veya yüksek değerler diyabet için tanısalsıdır. Enfeksiyon, travma, ilaçlar ve bu tür diğer baskılayıcılara bağlı olarak glikozda hafif yükselmeler meydana gelebileceğinden, 126 mg/dL'den yüksek değer başka bir gün tekrarlanmalıdır.

Oral glikoz tolerans testi (OGTT): OGTT vücudun oral glikoz yüklemesine nasıl cevap vereceğini belirler ve diyabet için temel bir stres testidir. Açlık glikoz ölçümü yapıldıktan sonra bireye suda çözülmüş 75 gram glikoz verilir. Kan glikozu sonraki 2 saatte, bir saatlik aralıklarla ölçülür. Glikoz yüklemesinden 2 saat sonraki kan glikoz değeri ≥ 200 mg/dL ise diyabet teşhisi konur. Her ne kadar OGTT, insülin duyarsızlığı için standart bir test olsa da, diyabeti teşhis etmek için çok tercih edilen bir yöntem değildir. Çünkü zahmetli ve açlık plazma glikoz ölçümünden çok daha pahalıdır.

ADA (American Diabetes Association)'ya göre, açlık plazma glikoz ölçümü diyabetin teşhisi için çocuklarda ve gebe olmayan erişkinlerde tercih edilen testtir. Ancak, hamileliğin 24 ile 28. haftalarına kadarki gebeliklerde gestasyonel diyabetin teşhisi için kadınların izlenmesinde 50 gr glikoz yükleme testi tavsiye edilir. Pozitif sonuç veren gebelerde, 100 gr glikoz kullanılarak, 1 ile 3 saat süreyle glikoz ölçümlerinin yapıldığı takip testi yapılmalıdır. Testin sonucunu etkileyebileceği durumlar; Enfeksiyon, gebelik, stres, metabolik bozukluklar.

Rastgele kan glikoz ölçümü: Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi) varlığında rastgele bir zamanda ölçülen plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması da diyabet tanısı koydurur.

HbA1c ölçümü: HbA1c ölçümü de diyabet tanı kriterleri arasındadır. Buna göre HbA1c \geq %6.5 olması diyabet tanısı için yeterlidir. HbA1c'nin açlık gerektirmemesi, akut hastalık ve stres durumlarında değişkenlik göstermemesi gibi avantajları olmakla birlikte; daha pahalı olması, plazma glikoz ölçümü kadar yaygın olmaması gibi dezavantajları da vardır (11).

Şekil 1: Diyabet Tanı Kriterleri: (12)

	APG	OGTT 2-st PG	Rastgele PG	HbA1c
Normal	<100 mg/dL	<140 mg/dL		% \leq 5.6 (\leq 38 mmol/mol)
Prediyabet				
İzole BAG	100-125 mg/dL	<140 mg/dL		
İzole BGT	<100 mg/dL	140-199 mg/dL		
KGTB	100-125 mg/dL	140-199 mg/dL		
YRG				%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)
Diyabet	\geq 126 mg/dL	\geq 200 mg/dL	Diyabet semptomları (+) \geq 200 mg/dL	% \geq 6.5 (\geq 48 mmol/mol)

APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı. KGTB: Kombine glukoz tolerans bozukluğu, YRG: Yüksek risk grubu.

2.1.5. Diyabet Semptomları

Klasik Semptomlar:

Poliüri, Polidipsi, Polifaji veya iştahsızlık, Halsizlik, çabuk yorulma, Ağız kuruluğu, Noktüri

Diğer Semptomlar:

Bulanık görme, Açıklanamayan kilo kaybı, İnatçı infeksiyonlar, Tekrarlayan mantar infeksiyonları, Kaşıntı (5)

2.1.6. Diyabet Komplikasyonları

Hiperglisemi yavaş yavaş gelişir. Hastalığın erken evrelerinde hasta asemptomatiktir. Bu nedenle tip-2 diyabet türü sıklıkla yıllarca teşhis edilmez. Bununla birlikte, bu tür hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar geliştirme açısından yüksek risk altındadır. Epidemiyolojik çalışmalar, prediyabetin KVVH'nin güçlü bir prediktörü olduğunu göstermiştir. Diyabetin önemli kardiyovasküler risklere neden olduğu uzun zamandır bilinmekle birlikte, artık KVVH risklerinin diyabetten önce olduğu ve prediyabetli kişilerde belirgin olduğu anlaşılmaktadır. Tüm dünyada prediyabetli milyonlarca insan göz önüne alındığında, kardiyovasküler sağlık üzerindeki etki şaşırtıcıdır. Çok sayıda çalışma, diyabetli kişilerde aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı önlemede veya yavaşlatmada kişinin kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol etmenin etkinliğini göstermiştir. Bununla birlikte birden fazla kardiyovasküler risk faktörü aynı anda ele alındığında büyük faydalar görülmektedir. Hem aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın hem de kalp yetmezliğinin önlenmesi ve yönetimi için tüm diyabetli hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri yılda bir kez değerlendirilmelidir. Bu risk faktörleri arasında obezite / aşırı kilo, hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı, ailede koroner hastalık öyküsü, kronik böbrek hastalığı ve albüminüri vardır (13, 14, 15, 16).

Diyabet mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olur.

Mikrovasküler Komplikasyonlar: Diyabetik nefropati, nöropati ve retinopati, kronik hipergliseminin ileri glikasyon son ürünlerinin üretimi, proinflamatuvar mikro ortamın oluşturulması ve oksidatif stresin indüksiyonu gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla indüklediği ana mikrovasküler komplikasyonlardır.

Makrovasküler Komplikasyonlar: Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı vb. ateroskleroz, diyabetli kişilerde oldukça yaygındır. Örneğin, diyabet 20-65 yaş arası kişilerde inme riskini 5 kattan fazla artırır (17).

Diabetes Mellitus, kalp krizi ve felç, retinopati, nefropati ve nöropatiye yol açan mikrovasküler hastalık gibi kardiyovasküler hastalıkların başlıca nedenidir. Bu nedenle bu durumlar da diyabetteki morbidite ve erken ölümlerin çoğunu oluşturur (6, 7).

Diyabetik Nefropati (Diyabetik Böbrek Hastalığı); Diyabetli hastalar, hem afferent hem de efferent arteriyoldeki azalmış direnç nedeniyle artmış glomerüler perfüzyon ve plazma filtrasyonuna sahiptir (18). Diyabetik böbrek hastalığı (DKD), çoğu gelişmiş ülkelerde kronik böbrek hastalığının ve son dönem böbrek hastalığının (ESKD) önde gelen nedenidir (6, 19). Tip 1 diyabeti olan hastaların yaklaşık %30'u ve tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %40'ında bu mikrovasküler komplikasyon gelişir (6). Diyabetik nefropati için mevcut yönetim şeması; glisemik kontrol, antihipertansif ilaçlar, lipid düşürücü tedavi, obezitenin azaltılması, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerini içermektedir. Son yapılan çalışmalarda DKD'nin gelişmesinde ve bunun ESKD'ye dönüşmesinde immun ve inflamatuvar mekanizmaların önemli bir yeri olduğu kanıtlanmıştır (18, 20).

Diyabetik Retinopati; Diyabetik retinopati (DR), tip 1 ve tip 2 diyabetin yaygın bir komplikasyonudur ve yaşlı insanlardaki görme bozukluğu ve körlüğün başlıca nedenidir. Diyabetli kişilerin yaklaşık %35'i diyabetik retinopatiye sahiptir. Diyabetik retinopati, prevalansı yaş ve hastalık süresi ile artmaktadır. DR; mikrovasküler, genetik, nörodejeneratif, immünolojik ve inflamatuvar ile ilişkili olayların karmaşık bir etkileşimi olan çok faktörlü bir hastalıktır. Diyabetik nefropatide olduğu gibi hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon dahil birçok faktör diyabetik retinopatiyi etkileyebilir, ancak altta yatan biyokimyasal ve moleküler mekanizmalar hala tam olarak tanımlanmamıştır (6, 18).

Diyabetik Nöropati; Sinir hasarı, kronik ağrı, uyuşukluk, halsizlik ve önemli yaşam kalitesi kaybına yol açan diyabetin yaygın başka bir komplikasyonu da diyabetik nöropatidir. Düzenli glisemik kontrol, diyabetik nöropati gelişimini önleyebilir veya geciktirebilir. Ancak diyabetli tüm hastaların yarısından fazlasında sonunda bu komplikasyon görülür. Şu anda diyabetik nöropatiyi önlemek veya tedavi etmek için onaylanmış bir tedavi yoktur. Yalnızca değişken etkinliğe sahip semptomatik ağrı tedavileri mevcuttur. Diyabetik nöropati geleneksel olarak mikrovasküler komplikasyonlar arasında sayılsa da nöronal hücrelerdeki anormallikler muhtemelen diyabetik nöropati gelişimine kritik bir katkı sağlar (18).

Diyabetik Kardiyovasküler Hastalık; Diyabet, majör kardiyovasküler olaylar (MACE'ler) için iki ile üç kat daha fazla risk oluşturan, KVH için başlıca risk faktörüdür (8, 9). Hipertansiyon ile birlikte artan ateroskleroz ve kronik böbrek hastalığı prevalansı, diyabet ile ilişkili görülen kardiyovasküler hastalıkların başlıcalarıdır (18). Diyabetik ateroskleroz ve ilişkili kardiyovasküler olaylar için klasik terapötik yaklaşım glisemik kontrol, lipid ve kan basıncı kontrolünü içerir. Ancak yoğun kan şekeri rejimi yalnızca hastalığın seyrinde erken başlatılırsa etkilidir (21).

2.1.7. Diyabet Tedavisi

2.1.7.1. Diyabette Nonfarmakolojik Tedavi

Yaşam tarzı değişikliği önerilir. Bunun için diyet, fiziksel aktivite, sigara bırakılması ve psikososyal sorunların çözümü önerilir.

Diyet

- ✓ Yağlı diyetten kaçınmak
- ✓ Uzun süreli aç kalmamak
- ✓ Basit şekerden uzak durmak
- ✓ Doymuş hayvansal yağ oranını azaltmak
- ✓ Diyetteki lifli besin oranını yükseltmek
- ✓ Vitamin ve mineral desteği sağlamak
- ✓ İdeal vücut ağırlığına göre kalori hesabı yapmak önerilir.

Fiziksel Aktivite / Egzersiz

- ✓ Diyabetin kontrol altına alınmasına yardımcı olur.
 - ✓ İnsülin duyarlılığını artırır.
 - ✓ Glikozun hücre içine sokulmasında insülinin etkinliğini artırır.
 - ✓ Glikoz metabolizmasını hızlandırır.
 - ✓ Kan şekerinin düşürülmesine yardım eder.
 - ✓ DM olmayan bireylerde ise tip2 diyabet riskini azaltır.

- ✓ Kardiyovasküler hastalıklar, eklem hastalıkları, depresyon, demans riskini azaltır.
- ✓ Kilo vermeye / sağlıklı kiloyu korumaya yardımcı olur.
- ✓ Özgüveni artırır.

Egzersizler insülin reseptör sayısını ve dolayısıyla glikozun periferik kullanımını artırır ve kan şekerini insülden bağımsız olarak düşürürler. Bu nedenle diyabetli hastalarının spor faaliyetlerine girmesi teşvik edilmelidir (22).

2.1.7.2. Diyabette Farmakolojik Tedavi

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlara bakacak olursak;

- A. İnsülin Salgılatıcılar (sekretagoglar)
 - 1. Sülfonilüre Türeveli İlaçlar
 - 2. Meglitinidler
 - B. İnsüline Duyarlılaştırıcılar
 - 1. Biguanidler
 - 2. Tiazolidindionlar
- (23)
- C. Alfa-Glukozidaz Enzim İnhibitörleri
 - D. İnkretin Etkililer
 - GLP1A (Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri)
 - DPP-4 İnhibitörleri (Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri)
 - E. Sodyum glikoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2)
 - F. İNSÜLİN

2.1.7.2.1. İnsülin Salgılatıcılar (Sekretagog)

İnsülin salgılatıcıları, pankreas B hücresi zarındaki potasyum kanallarının kapanmasını teşvik ederek endojen insülin salınımını uyarır. Kanalın kapanması hücreyi depolarize eder ve insülin salınımını tetikler. Fonksiyonel pankreas B hücrelerinden yoksun hastalarda insülin sekretagogları etkili değildir. Çoğu insülin sekretagogu, sülfonilüreler olarak bilinen kimyasal sınıftadır. İkinci nesil sülfonilüreler (gliburit, glipizid, glimepirid) önemli ölçüde daha güçlüdür ve eski ajanlardan (tolbutamid, klorpropamid, diğerleri) daha yaygın olarak kullanılır. Bir meglitinid olan repaglinid ve nateglinid de insülin sekretagoglarıdır. Her ikisinin de hızlı bir başlangıç ve kısa etki süresi vardır. Yani yemekten hemen önce kullanılmaları uygundur (24).

2.1.7.2.1.1. Sülfonilüreler

Sülfonilüreler, insülinin pankreastan salgılanmasını uyarak hipoglisemik etki gösterir. Tüm sülfonilüreler, eş etkili dozlarda uygulandığında kan şekerini düşürmede eşit derecede etkilidir. Ortalama olarak A1C düzeyini %1,5 ile %2, kan şekerini ise 60 ile 70 mg/dL (3,3–3,9 mmol/L) düşürürler.

En sık görülen yan etki, uzun yarı ömürlü ilaçlarda daha sorunlu olan hipoglisemidir. Yüksek risk altındaki kişiler arasında yaşlılar, böbrek yetmezliği veya ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlar ve öğün atlayan, kuvvetli egzersiz yapan veya önemli miktarda kilo veren kişiler yer alır. Kilo alımı yaygındır, daha az yaygın yan etkiler arasında deri döküntüsü, hemolitik anemi, GI rahatsızlığı bulunur. Böbrek veya karaciğer fonksiyonlarını bozabilecek yaşlı hastalarda önerilen başlangıç dozları azaltılmalıdır (25).

2.1.7.2.1.2. Meglinidler

Sülfonilürelelere benzer şekilde meglitinidler, pankreas insülin sekresyonunu uyararak glikozu düşürür, ancak insülin salınımı glikoza bağlıdır ve düşük kan glikoz konsantrasyonlarında azalır. Hipoglisemik risk meglitinidlerde sülfonilürelerden daha az görünmektedir. Ortalama A1C azalması %0,8 ile %1'dir. Bu ilaçlar, glisemik hedeflere yakın hastalarda yemek sırasında (ihtiyaç duyulduğunda) artan insülin sekresyonunu sağlamak için kullanılabilir. Her yemekten önce uygulanmalıdır (30 dakika öncesine kadar). Bir öğün atlanırsa, ilaç da atlanmalıdır (25).

2.1.7.2.2. İnsülin Duyarlılaştırıcılar

2.1.7.2.2.1. Biguanidler

Mekanizma; Biguanid grubunun birincil üyesi olan metformin, yemek sonrası ve açlık glikoz seviyelerini düşürür. Biguanidler, hepatik ve renal glukoneogenezi inhibe eder. Diğer etkisi, periferik dokularda glikoz alımının ve glikolizin uyarılmasını, mide bağırsak yolundan glikoz emiliminin yavaşlamasını ve plazma glukagon seviyelerinin azalmasına neden olur.

İnsülin direnci olan hastalarda metformin, muhtemelen artan insülin duyarlılığı yoluyla endojen insülin üretimini azaltır. Bu insülin koruyucu etkisi nedeniyle ve insülin, sekretagoglar veya tiazolidindionlardan farklı olarak kilo alımına neden olmadığı için metformin, tip 2 diyabetli aşırı kilolu hastalarda giderek artan bir şekilde ilk tercih edilen ilaçtır. Son klinik araştırmalar, metforminin yüksek riskli hastalarda diyabet riskini azalttığını göstermektedir. Metformin ayrıca polikistik yumurtalık hastalığı ve insülin direnci olan kadınlarda doğurganlığı geri kazanmak için kullanılır (24).

Metformin, A1C seviyelerini %1,5 ile %2, kan şekerini ise 60 ile 80 mg / dL (3,3-4,4 mmol / L) azaltır. Metformin, plazma trigliseridlerini ve LDL kolesterolü %8 ile %15 oranında azaltır ve HDL kolesterolü %2 artırır. Tek başına kullanıldığında hipoglisemiye neden olmaz. Metformin aşırı kilolu / obez tip 2 DM hastalarında mantıklıdır (tolere edilirse ve kontrendike değilse), çünkü toplam ölüm riskini azalttığı gösterilen tek oral antihyperglisemik ilaçtır.

En yaygın yan etkiler karın ağrısı, mide rahatsızlığı, ishaldir. Dozun yavaşça titre edilmesi ve yemekle birlikte alınmasıyla bu etkiler en aza indirilebilir. Laktik asidoz nadiren ortaya çıkar. Böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR 30 ml/dk altında), kadınlarda serum kreatininin 1,4 mg/dL ve 1,5 mg/dL erkeklerde kontrendikedir (25).

2.1.7.2.2. Tiazolidindionlar

Tiazolidindionların (rosiglitazon ve pioglitazon), birincil etkisi, kas ve yağ dokusunda glikoz alımını arttırmasıdır. Ayrıca hepatik glukoneogenezi inhibe ederler ve lipid metabolizması ve vücut yağ dağılımını etkilerler. Tiazolidindionlar hem açlık hem de yemek sonrası hiperglisemiyi azaltır. Monoterapi olarak veya insülin veya diğer oral antidiyabetik ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılırlar.

Metformin gibi tiazolidindionların da yüksek riskli hastalarda diyabet riskini azalttığı gösterilmiştir (24).

Maksimum dozlarda 6 ay verildiğinde, pioglitazon ve rosiglitazon A1C'yi ~ %1,5 ve kan şekerini 60 ile 70 mg / dL (3.3-3.9 mmol / L) azaltır. Maksimum etkiler 3 ile 4 aylık tedaviye kadar görülemeyebilir. Pioglitazon, plazma trigliseritlerini %10 ile %20 oranında azaltırken, rosiglitazonun hiçbir etkisi yoktur. Pioglitazon, LDL

kolesterolda önemli artışlara neden olmazken, LDL kolesterol, rosiglitazon ile %5 ile %15 artabilir (25).

2.1.7.2.3. Alfa – Glukozidaz Enzim İnhibitörleri

Bu ilaçlar, ince bağırsakta sakaroz ve kompleks karbonhidratların parçalanmasını önleyerek karbonhidrat emilimini uzatır. Kan şekerinde 40–50 mg / dL; 2.2–2.8 mmol / L azalma sağlarlar. Ortalama %0,3 ile %1 A1C azalması ile etkinlik gösterirler. En yaygın yan etkiler, yavaş doz titrasyonu ile en aza indirilebilen gaz, şişkinlik, abdominal rahatsızlık ve ishaldir (25).

2.1.7.2.4. İnkretin Etkililer

2.1.7.2.4.1. GLP1A (Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri)

Exenatide, insülin salgılanmasını artırır ve hepatik glikoz üretimini azaltır. Ayrıca tokluğu artırır, mide boşalmasını yavaşlatır ve kilo vermeyi destekler. Yemek sonrası glikoz dalgalanmalarını önemli ölçüde azaltır, ancak kan glikozu üzerinde sadece orta düzeyde bir etkiye sahiptir. Günde iki kez eksenatid ile ortalama A1C azalması ~%0.9'dur. En yaygın yan etkiler mide bulantısı, kusma ve ishaldir.

Liraglutide, eksenatide benzer farmakolojik ve yan etkilere sahiptir. Daha uzun yarı ömür, günde bir kez dozlamaya izin verir. Ortalama A1C azalması ~%1,1'dir ve liraglutid, kan şekerini ve postprandiyal glikoz düzeylerini 25 ile 40 mg / dL (1,4-2,2 mmol / L) düşürür (25).

2.1.7.2.4.2. DPP-4 İnhibitörleri (Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri)

DPP-4 inhibitörleri (sitagliptin, saksagliptin, linagliptin, vildagliptin), postprandiyal olarak uygunsuz şekilde yükselmiş glukagonu kısmen azaltır ve glikoza bağımlı insülin salgılanmasını uyarır. Maksimum dozda ortalama A1C azalması %0.7 ile %1'dir. İlaçlar iyi tolere edilir, ağırlığı nötrdür ve GI yan etkilerine neden olmaz. Hafif hipoglisemi oluşabilir, ancak DPP-4 inhibitörleri, monoterapi olarak veya düşük hipoglisemi insidansına sahip ilaçlarla kombinasyon halinde hipoglisemi riskini artırmaz. Hastaların %1'inde ürtiker ve/veya yüz ödemi görülebilir ve ilacın kesilmesi gerekir. Nadir Stevens-Johnson sendromu vakaları bildirilmiştir. Saksagliptin, mutlak lenfosit sayısında doza bağlı bir azalmaya neden olur; Uzun süreli enfeksiyon ortaya çıkarsa ilacın kesilmesi düşünülmelidir (25).

2.1.7.2.5. Sodyum Glikoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2)

Sodyum-glikoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri (canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozinin), SGLT2'yi inhibe ederek proksimal tübülde glikoz emilimini bloke ederek insülin bağımsız glikozu düşürmeyi sağlar. İnsülin bağımsız olarak etki gösterdiklerinden metforminden sonra diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler.

Başlıca avantajları: Bir miktar kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlaması, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmesidir. Klasik antidiyabetiklere göre daha pahalıdır (24).

2.1.7.2.6. İnsülin

İnsülin protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında rol oynayan bir hormondur. İnsülinin vücudun hemen hemen her dokusu üzerinde önemli etkileri vardır. Fizikokimyasal ve farmakokinetik avantaj sağlamak amacıyla modifiye edilmiş insülin analogları mevcuttur.

Regular insülin; subkutan (SC) olarak verildiğinde nispeten yavaş bir etki başlangıcına sahiptir ve optimum yemek sonrası glikoz kontrolünü sağlamak ve öğün sonrası gecikmiş hipoglisemiye önlemek için yemeklerden 30 dakika önce enjeksiyon gerektirir.

Lispro, aspart ve glulisine insülinleri, normal insüline göre daha hızlı emilen, daha hızlı pik yapan ve daha kısa etki sürelerine sahip analoglardır. Bu, öğünlerden 10 dakika sonra (30 dakika öncesinden ziyade) daha uygun dozlamaya izin verir, yemek sonrası kan şekerini düşürmede tip 1 DM'de normal insüline göre daha iyi etkinlik sağlar ve öğün sonrası gecikmiş hipoglisemiye en aza indirir.

Neutral Protamine Hagedorn (NPH) orta derecede etkilidir. Emilimdeki değişkenlik, hasta tarafından tutarsız hazırlık ve doğuştan gelen farmakokinetik farklılıklar, kararsız bir glikoz tepkisine, gece hipoglisemisine ve açlık hiperglisemisine katkıda bulunabilir.

Glarjin ve detemir, yatma zamanında verildiğinde NPH insülininden daha az gece hipoglisemisine neden olan uzun etkili insan insülini analoglarıdır (24, 25).

Kardiyovasküler sonuç çalışmalarından elde edilen son kanıtlar, iki yeni antidiyabetik ajan sınıfının yani Glukagon benzeri peptid (GLP)-1 reseptör

agonistlerinin ve sodyum glikoz kotransporter (SGLT) 2 inhibitörlerinin, diyabetik hastalar için glikoz düşürücü etkilerinin ötesinde kalp koruyucu olduklarını ve ölümleri azalttığını da göstermiştir (26). Aynı şekilde diyabette ilk tercih olarak kullanılan metforminin de aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ile ilişkili ana kardiyovasküler olayları azalttığı kanıtlanmıştır (27).

2.2. Hipertansiyon

Kardiyovasküler hastalık (kalp-damar hastalığı), kalp ve/veya vücudun kan damarlarını olumsuz etkileyen hastalıklara verilen genel bir isimdir. Yani hipertansiyon, kalp yetmezliği, hiperlipidemi, aritmi vb. hastalıklar kardiyovasküler hastalık sınıfında yer alır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) raporuna göre, 2012 yılında 56 milyon ölümden 38 milyon kişi kronik hastalıklar nedeniyle öldü. Ve bu 38 milyon kişinin çoğunu (17,5 milyon) kardiyovasküler hastalığı olanlar oluşturdu (28). Kardiyovasküler hastalıkları ayrıntılı bir şekilde ele alalım.

2.2.1. Hipertansiyon Tanımı

Tansiyon ya da kan basıncı, kalbin kanı pompalarken damar cidarında oluşturduğu basınçtır ve mm cıva (Hg) olarak ifade edilir. Bu basıncın istenilen değerlerin üzerinde olması durumu ise hipertansiyon olarak tanımlanır.

Kan basıncı sistolik (halk arasında büyük tansiyon) ya da kalbin kanı pompalarken oluşturduğu basınç ve diastolik (halk arasında küçük tansiyon) ya da kalbin kan pompalamaya ara verdiği dönemdeki basınç olarak iki farklı değerden oluşur. Normal kan basıncı değerleri sırasıyla sistolik için en çok 130 mmHg, diastolik için ise en çok 85 mmHg olmalıdır. Bu değerler normal kan basıncı değerleridir. Sınırdaki normal değerler ise sistolik kan basıncı için 130-139 mmHg, diastolik kan

basıncı için ise 85-89 mmHg dir. Hipertansiyon sınırı ise sistolik kan basıncı için 140 mmHg, diastolik kan basıncı için ise 90 mmHg dir (29).

Şekil 2: Kan Basıncı Sınıflandırılması (29)

Klinik kan basıncı düzeylerine göre kan basıncı sınıflandırması			
Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Artmış	120–139	ve/veya	80–89
Hipertansiyon	≥140	ve/veya	≥90
Evre 1	140–159	ve/veya	90–99
Evre 2	≥160	ve/veya	≥100

SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı.

Hipertansiyon; başlangıçta asemptomatik olarak ilerleyen, yüksek arteriyel kan basıncı ile karakterize bir klinik tablodur. Damarın içindeki kanın damar duvarına yaptığı yüksek basınca hipertansiyon denir. Arteriyel basınç, ventriküllerden arterlere giden kanın arter duvarına yaptığı basınçtır. Uzun dönemde kanın damar duvarlarındaki etkisi damarın iç yüzeyinde hasara yol açar. Yüksek tansiyon nedeniyle organları besleyen damarlarda tıkanma, genişleme veya yırtılma meydana gelebilir. Aynı zamanda hipertansiyon organlara giden kan akışını bozarak organ yetmezliklerine neden olabilir. Hipertansiyon, uzun süre belirti vermeden (asemptomatik) böbrek, beyin, kalp ve damar sistemine hasar verebileceğinden dolayı “sessiz düşman” olarak da anılmaktadır.

Vasküler direnç ve kardiyak output arteriyel kan basıncını belirler. Hipertansiyon hakkında farkındalığın artırılması, erken tanı ve uygun bir tedavi ile kan basıncı kontrolü, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlar (30).

Hipertansiyon prevalansı yaş ilerledikçe artar, bu da onu yaşlı insanlar için önemli bir sağlık problemi haline getirir. Yaşlanma ile birlikte, nabız basıncında artma, arteriyel sertlikte artma, renin ve aldosteron düzeylerinde değişiklikler, renal tuz atılımında azalma, böbrek fonksiyonlarında azalma, otonom sinir sistemi duyarlılığında ve fonksiyonunda değişiklikler ve endotel fonksiyonunda değişiklikler gibi bir dizi fizyolojik değişiklik görülür. Bunlar sadece kan basıncını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda hipertansiyonu ve organ hasarını yönetmek ve kan basıncı kontrolüyle ilişkili diğer komplikasyonları önlemek için kullanılan farmakoterapiye bireysel yanıtı da etkileyebilir (31).

2.2.2. Hipertansiyon Epidemiyolojisi

Hipertansiyon dünya çapında 1,2 milyardan fazla kişiyi etkilemektedir ve en kritik ve pahalı halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Hipertansiyon, çevresel ve genetik faktörleri içeren çok yönlü bir hastalıktır. Hastalığın nedeni vakaların ~%10'unda belirlenir (sekonder hipertansiyon) ancak vakaların % 90'ında etiyojisi bilinmez (birincil veya esansiyel hipertansiyon) (31).

Hipertansiyon hastalığı, ülkemizde yaklaşık 15 milyon kişide görülmektedir. Türkiye’de yapılan değişik çalışmalarda erişkin yaş grubunda hipertansiyon prevalansı %33 (Türk Kardiyoloji Derneği), %35,9 (Türkiye Endokrinolojive Metabolizma Derneği) ve %30,3 (Türk HT ve Böbrek Hastalıkları Derneği) arasında değişmektedir. Ülkemizde hipertansiyon prevalansı ile ilgili ilk geniş kapsamlı çalışma “Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)” çalışmasıdır.

Bu çalışmada, hipertansiyon prevalansının %33,7 olduğu, yaş ilerledikçe prevalansın arttığı saptanmıştır. Daha yakın zamanda tamamlanmış olan Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey, PatenT), ülkemizde hipertansiyonun sıklığı, dağılımı,

farkındalığı, tedavi ve kontrol oranları konusunda en güncel ve kapsamlı bilgilere erişmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmada erişkin yaş grubunda hipertansiyon prevalansı %31,8 olarak bulunmuştur. Prevalans kadınlarda %36,1 iken, erkeklerde %27,7 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca, hipertansiyonlu hastaların sadece %40,7'sinin hastalıklarının farkında olduğu tespit edilmiş, %31,1'inin antihipertansif tedavi aldığı ve tedavi alanların sadece %20,7'sinin kan basıncının kontrol altında olduğu saptanmıştır. Yüksek tansiyonu olanların %95'inde primer (esansiyel) hipertansiyon olup %5'inde ise parankimal böbrek hastalığı, renal arter stenozu, aşırı aldosteron salınımı, feokromasitoma ve uyku apnesi gibi bir nedene bağlı sekonder hipertansiyon mevcuttur.

Hipertansiyon komplikasyonları dünyada her yıl 9,4 milyon ölüme neden olmaktadır. Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %45'inden, inmeye bağlı ölümlerin %51'inden hipertansiyon sorumludur. Erişkinde hipertansiyon prevalansı %35–46 arasında bildirilmektedir. Türkiye'de erişkinlerde popülasyon bazlı epidemiyolojik çalışmalarda hipertansiyon prevalansı %31,8 (kadınlarda %36,1, erkeklerde %27,5) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmalarda taranan kişilerin %32,2'sinin daha önce hiç kan basıncı ölçümü yaptırmadığı belirlenmiştir (32).

2.2.3. Hipertansiyonun Sınıflandırılması

2.2.3.1. Primer Hipertansiyon

Esansiyel veya primer hipertansiyon kan basıncının belirli bilinen bir neden olmaksızın yükselmesidir. Primer hipertansiyon, tüm hipertansiyonların %90-95ini oluşturur. Birçok patofizyolojik olay primer hipertansiyon oluşumuyla suçlanmaktadır. Genetik yatkınlık, artmış sempatik aktivite, sodyum tutulumunu arttıran durumlar ve vazokonstriksiyon, yüksek miktarda sodyum, düşük miktarda potasyum ve kalsiyum alımı, renin salınım fazlalığına bağlı olarak artan anjiotensin II ve aldosteron fazlalığı, nitrik oksit ve natriüretik peptidler gibi vazodilatatörlerin azalmış üretimi, vasküler tonüsü arttıran kallikrein-kinin sisteminin aktive olması, damarlarda direnç artışı, diabetes mellitus, insülin direnci, obezite, vasküler büyüme faktörleri, kalbi etkileyen adrenerjik reseptörlerin artışı gibi değişik patolojik durumlar primer hipertansiyonun ortaya çıkmasında suçlanan mekanizmalardan bazılarıdır (32).

2.2.3.2. Sekonder Hipertansiyon

Sekonder hipertansiyon, çoğunlukla bir veya birden çok organ hasarının yol açtığı ve altta yatan nedeni bilinen tansiyon yüksekliğine sekonder hipertansiyon denir. Yani bu tip hipertansiyon gösterilebilir bir nedene bağlıdır. Aşırı alkol alımı, sigara, sedanter yaşam, nonsteroidal antiinflamatuvarlar ve düşük potasyum alımı hipertansiyonu artıran faktörler arasında sayılabilir.

Tüm yetişkin yaşlarda; renovasküler hipertansiyon, böbrek hastalığı, aldosteronizm ve obstrüktif uyku apnesi (OUA) sekonder hipertansiyonun en yaygın nedenlerini temsil eder. Renovasküler hipertansiyon; sekonder hipertansiyonun yaygın, potansiyel olarak geri döndürülebilir bir nedenidir.

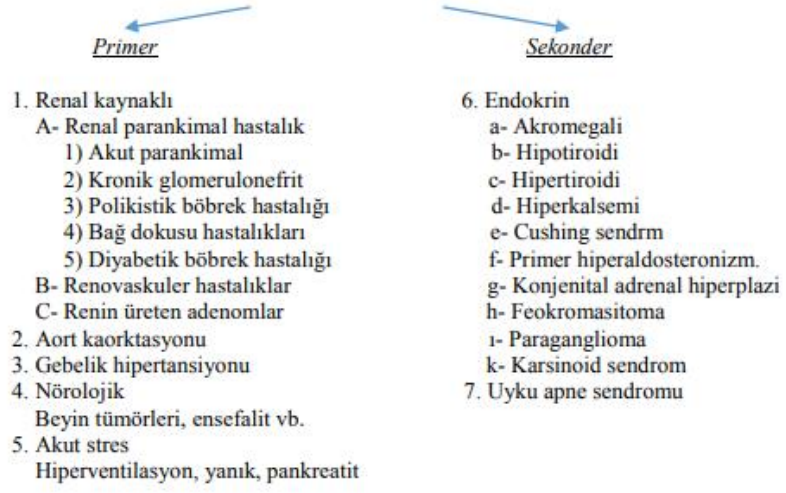
Renovasküler hipertansiyon, genellikle renal arter stenozu (RAS) dahil olmak üzere koroner veya periferik aterosklerozlu hastalarda bulunur. Genç yetişkinlerde, özellikle kadınlarda, renovasküler hipertansiyon fibromusküler displaziden kaynaklanabilir.

Böbrek Hastalıkları; hipertansiyon, yaşlı yetişkinlerde böbrek yetmezliğinin başlıca nedeni olabilir ve bu da hipertansiyonun kötüleşmesine neden olur. Bu vakalarda sekonder hipertansiyon, idrar tahlilinde serum kreatinin seviyesinin yükselmesi veya proteinüri ile ortaya çıkar.

Hiperaldosteronizm; bir zamanlar nadir olduğu düşünülen hiperaldosteronizm, artık sekonder hipertansiyonun en yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Hiperaldosteronizm, renin-anjiyotensin sisteminden bağımsız olarak aşırı aldosteron üretimidir. Üriner potasyum kaybına bağlı hipokalemi, hiperaldosteronizmin en belirgin özelliğidir. Hiperaldosteronizm, ilaca dirençli hipertansiyonun en yaygın nedenidir. Aldosteron-renin oranı, birincil hiperaldosteronizmi saptamak için en hassas testtir. Çünkü bu duruma sahip hastaların yaklaşık %25'i normal aldosteron seviyelerine sahiptir. Oran, sabah uyandıktan iki saat sonra ve dik pozisyonda ölçülmelidir. Aldosteron-renin oranını etkileyebilecek ajanlar, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, aldosteron antagonistleri (spironolakton), amilorid gibi ilaçlardır ve bu ilaçlar testten dört hafta önce kesilmelidir.

Obstrüktif uyku apnesi, sekonder hipertansiyonun önde gelen tedavi edilebilir bir nedenidir. Uyku apnesi, obez olan ve horlayan 40-59 yaş arası erkeklerde yaygındır. Diğer semptomlar arasında baş ağrısı, yorgunluk, gündüz uyku hali, konfüzyon, konsantrasyon güçlüğü, depresyon, kişilik değişiklikleri, hipertansiyon ve kardiyak aritmiler yer alır. Uyku apneli hastalar sodyum tutar ve hipertansif ilaca yanıt vermez. Tedavi ile kan basıncı kontrol altına alınır, uyku kalitesi artar, gündüz uyuklamaları azalır ve mortaliteyi iyileştirebilir (33, 34).

Şekil 3: Hipertansiyon Nedenleri (34)



2.2.4. Hipertansiyon Patofizyolojisi

Kan basıncı, hem intravasküler hacim hem de nörohumoral sistemlerden etkilenen kan hacmi ve kardiyak çıktı (kalp tarafından pompalanan kan miktarı) dahil olmak üzere kardiyovasküler sistemin çeşitli parametreleri tarafından belirlenir. Kan basıncı seviyelerinin korunması, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS), natriüretik peptitlerin rolünü ve endotelium, sempatik sinir sistemi ve bağışıklık sistemini içeren entegre bir nörohumoral sistemin çeşitli unsurlarının karmaşık bir etkileşimini içerir. Bu sistemlerin herhangi birinin bozulması, doğrudan veya dolaylı olarak kan basıncında artışa yol açabilir ve zamanla hedef organ hasarına (örneğin, sol ventrikül hipertrofisi) neden olabilir (35, 36).

Sodyum homeostaz düzenlemesi; Sodyum, kan hacminin çok önemli bir düzenleyicisidir. Yüksek serum Na⁺ konsantrasyonu, sıvı tutulmasına neden olarak kan hacmini ve kan basıncını artırır. Normotansif bireylerde diyetle alınan sodyum arttığında, kan basıncını korumak için hemodinamik değişiklikler meydana gelir.

Bu değişiklikler arasında renal ve periferik vasküler dirençte azalma ve endoteliumdan nitrik oksit (vazodilatör) üretiminin artması yer alır. Endotel disfonksiyonu, tuz duyarlılığının oluşmasında ve devamında hipertansiyonun gelişmesi için bir risk faktörüdür. Tuza duyarlı bireylerde genetik veya çevresel etkiler nedeniyle altta yatan endotel disfonksiyonu vardır. Kronik yüksek tuz alımı, tuza dirençli bireylerde bile endotel disfonksiyonuna neden olabilir ve ayrıca bağırsak mikrobiyotasını etkiler. Sonuçta ortaya çıkan değişiklikler artan tuz duyarlılığına ve hipertansiyon gelişimine neden olur. Farelerde yüksek tuz alımının, bağırsak mikrobiyotasında *Lactobacillus murinus*'u tükettiği gösterilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, insanlarda yapılan bir çalışmada yüksek tuz alımı, *Lactobacillus* türlerinin bağırsaktaki miktarını azalttı. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasının tuz duyarlılığına ve hipertansiyonun patogenezinde katkıda bulunduğu görülmektedir (35, 36).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS); kan basıncı regülasyonu üzerinde sodyum retansiyonu, basınç natriürezisi (böbrek perfüzyon basıncını artıran mekanizma), tuz duyarlılığı, vazokonstriksiyon, endotel disfonksiyonu, vasküler yaralanma ve hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynayan geniş kapsamlı etkilere sahiptir. RAAS'ın en önemli rolü, hacim azalması durumlarında perfüzyonu sürdürmek ve hacim genişlemesi (aşırı sıvı yüklenmesi) koşullarında böbrekteki basınç-hacim homeostazının düzenlenmesine yardımcı olmaktır. Renin ve prekürsörü prorenin böbreğin juktaglomerüler hücrelerinde sentezlenir ve depolanır ve çeşitli uyaranlara yanıt olarak salınır. Renin'in ana işlevi, anjiyotensin I oluşturmak için anjiyotensinojeni parçalamaktır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin II'yi oluşturmak için anjiyotensin I'i parçalara ayırır. Anjiyotensin II, sodyum-hidrojen değiştirici, sodyum-bikarbonat değiştirici ve sodyum-potasyum ATPaz'ın aktivitesini artırarak ve aldosteron sentezini indükleyerek ve adrenal glomerulozadan salgılayarak proksimal tübülde sodyumun yeniden emilimini artırır. Anjiyotensin II aynı zamanda endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir ve büyük oranda artmış oksidatif stresin aracılık ettiği, renal, kardiyak ve vasküler hasara neden olur. Anjiyotensin II, bu mekanizmalar aracılığıyla hipertansiyondaki hedef organ hasarına büyük katkı sağlar.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), anjiyotensin II'yi anjiyotensine metabolize etmedeki rolü nedeniyle hipertansiyon, böbrek ve kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir modülatördür. Vazodilatasyon, diürez ve natriürez indükler ve vasküler düz kas hücreleri, kardiyak miyositler ve fibroblastların yanı sıra glomerüler ve proksimal tübüler hücreler üzerinde antiproliferatif ve anti-büyüme etkileri uygular. Aldosteron, hipertansiyonda çok önemli bir rol oynar, mineralokortikoid reseptörüne bağlanarak, genellikle epitel sodyum kanalı ve kortikal toplama kanalında renal sodyumun yeniden emiliminin uyarılmasına neden olur. Aldosteron ayrıca endotel disfonksiyonuna, vazokonstriksiyona ve hipertansiyona katkıda bulunan birçok epitelyal olmayan etkiye sahiptir (37, 38, 39).

Natriüretik Peptitler; Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptid (BNP), tuz duyarlılığı ve hipertansiyonda önemli bir rol oynar. Bu peptitlerin natriüretik ve vazodilatör özellikleri vardır. Bir Na⁺ yükü uygulandığında, atriyal ve ventriküler gerilme sırasıyla ANP ve BNP'nin salınmasına yol açar, bu da sistemik vazodilatasyona ve plazma hacminin azalmasına yol açar. Natriüretik peptitler, hacim genişlemiş durumlarda efferent arteriolar tonustaki bir artış yoluyla glomerüler filtrasyon hızını artırır ve hem doğrudan hem de dolaylı etkiler yoluyla renal sodyumun geri emilimini inhibe eder. Doğrudan etkiler, distal nefrondaki epitelyal sodyum kanalının inhibisyonunu içerir. Dolaylı etkiler, renin ve aldosteron salınımının inhibisyonunu içerir. Natriüretik peptid eksikliği hipertansiyonu teşvik eder. Natriüretik peptid eksikliği ayrıca insülin direncine ve tip 2 diabetes mellitusa da yatkınlık yaratır. Natriüretik peptitler, metabolik sendrom için terapötik potansiyele sahiptir. Metabolik sendrom, yüksek kan basıncı, yüksek açlık glikoz seviyeleri, abdominal obezite, yüksek trigliserid ve mikroalbüminüri dahil kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskini artırır (40).

Endotel; Endotelyum, vasküler tonusun önemli bir düzenleyicisidir ve nitrik oksit (NO) aracılığıyla tuz duyarlılığına büyük katkıda bulunur. Endotel hücreleri, kan basıncı regülasyonunda bir dizi vazoaktif madde (NO gibi) üretir. NO, endotel hücreleri tarafından sürekli olarak salınır ve vasküler düz kas gevşemesine yol açar.

NO üretimini kesintiye uğraması, hayvanlarda ve insanlarda kan basıncı yükselmesine ve hipertansiyon gelişimine neden olur. Endotel hücreleri ayrıca prostasiklin ve endotelden türetilmiş hiperpolarize edici faktörler gibi vazodilatörler ve endotelin 1 (ET-1) gibi vazokonstriktörler, lokal olarak üretilen anjiyotensin II ve prostanoidler tromboksan A2 ve prostaglandin A2 gibi çeşitli başka damar düzenleyici maddeler de salgılar. Endotelin güçlü bir vazokonstriktördür. Glikoz düzenleyici bağırsak hormonu, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ayrıca damar genişletici özelliklere sahiptir. NO ve ET-1 ile birlikte bu faktörler arasındaki denge, endotelyumun vasküler ton üzerindeki nihai etkisini belirler. Endotel disfonksiyonu, hipertansiyon patogenezinde önemli bir rol oynar. Hipertansiyonu olan ebeveynlerin normotansif yavruları genellikle bozulmuş endotele bağlı vazodilatasyona sahiptir, bu da endotel disfonksiyonunun gelişiminde genetik bir bileşen anlamına gelir (41).

Sempatik sinir sistemi; dolaşım sistemindeki basınç değişikliklerini algılayan mekanoreseptörler olan baroreseptörler, arterlerin çeşitli yerlerinde (karotis sinüste) bulunurlar. Santral sinir sistemi (SNS) genellikle hipertansiyonu olan kişilerde normotansif bireylere göre daha aktiftir. SNS aktivitesi ayrıca obeziteye sahip bireyde, erkeklerde kadınlara göre, daha gençlerde ve ileri böbrek hastalığı olanlarda daha fazladır. Hipertansiyonlu birçok hasta, artmış sempatik ve azalmış parasempatik aktivite ile otonomik bir dengesizlik durumundadır. SNS hiperaktivitesi, hipertansiyonun hem oluşumu hem de sürdürülmesi ile ilgilidir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, ailede hipertansiyon öyküsü olan normotansif bireylerde sempatik aşırı aktivitenin belirteçleri (artmış katekolamin yayılımı gibi) belirlendi. Hipertansiyon patogenezinde SNS'nin önemi, çeşitli deneysel modellerde tanımlanmıştır. Ayrıca artırılmış SNS aktivitesi, alfa-1 adrenerjik reseptör aracılı endotel disfonksiyonuna, vazokonstriksiyona, vasküler düz kas proliferasyonuna ve hipertansiyonun gelişimine ve korunmasına katkıda bulunan artmış arteriyel sertliğe neden olur (42).

2.2.5. Hipertansiyon Risk Faktörleri

Şekil 4: Hipertansiyon Risk Faktörleri (32)

Total KVH riskini arttıran kan basıncı yüksekliği dışındaki faktörler			
Risk Faktörleri	Asemptomatik Organ Hasarı	Mevcut Makrovasküler Hastalık	Renal Hastalık
<ul style="list-style-type: none">• Diabetes Mellitus• Erkek Cinsiyet• Yaş(Erkek≥55, Kadın ≥65 yaş)• Sigara• Dislipidemi• BAG/BGT*• Obezite**• Abdominal obezite#	<ul style="list-style-type: none">• Nabız Basıncı ≥ 60 mmHg• Karotis duvar kalınlaşması (IMK ≥0.9 mm)• Ankle/brakial indeks < 0.9• GFR <60 ml/dk• Mikroalbuminüri• Ekokardiyografi veya EKG ile Sol ventrikül hipertrofisi varlığı• İleri Retinopati	<ul style="list-style-type: none">• SVO• KAH• MI• Angina• Stent varlığı• KABG• KKY• PAH	<ul style="list-style-type: none">• GFR<60 ml/dk• Proteinüri

*BAG: 100-125 mg/dl, BGT: OGTT. 2 saat kan glukozu 140-199 mg/dl
**Obezite (BKİ)> 30 kg/m²
*Abdominal Obezite (Bel Çevresi): Türkiye popülasyonu için: Erkek ≥ 100 ve Kadın ≥90 (TEMDEP verisi) Erkek ≥96 cm ve Kadın ≥90 cm. (TURDEP verisi) . Amerika popülasyonu için: Erkek ≥102 cm ve Kadın ≥88 cm. (ATP-3 ve WHO verisi) . Avrupa popülasyonu için: Erkek ≥94 cm ve Kadın ≥80 cm. (IDF verisi).

BAG: Bozulmuş açlık glukozu, **IMK:** İntima media kalınlığı, **SVO:** Serebro vasküler Olay, **KAH:** Koroner arter Hastalığı, **MI:** Miyokard İnfarktüsü, **KABG:** Koroner Arter Baypass Greft, **KKY:** Konjestif Kalp Yetmezliği, **PAH:** Periferik Arter Hastalığı

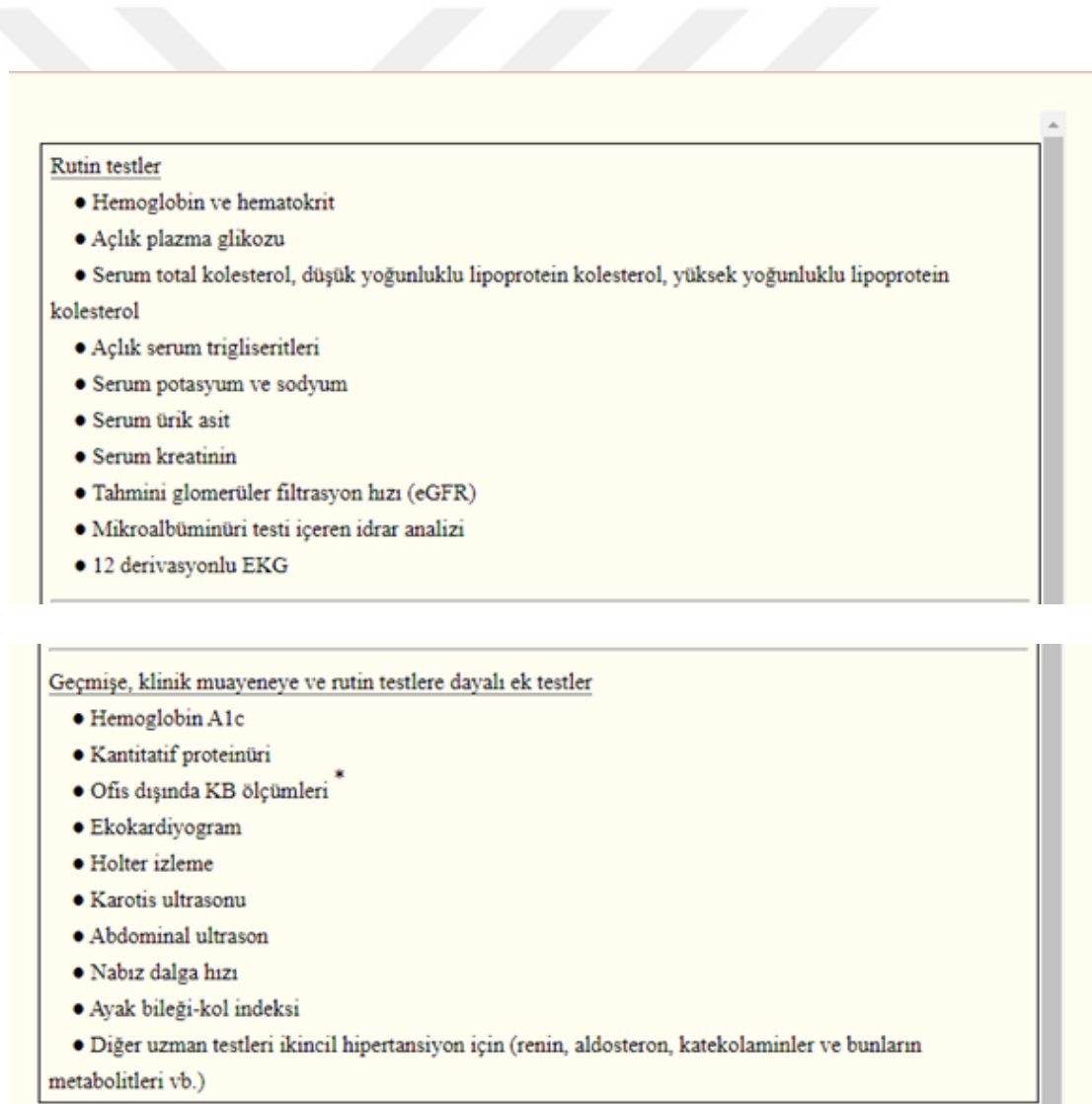
2.2.6. Hipertansiyonda Teşhis ve Tarama

Hipertansiyon genellikle asemptomatiktir; bu nedenle, klinik uygulamada tüm yetişkinlerin kan basıncı düzenli olarak ölçülmelidir. Hipertansiyon en yaygın olarak klinik bir ofis ortamında tekrarlanan kan basıncı (KB) ölçümlerine göre teşhis edilir.

Bunun için evde kan basıncı izleme (bireyin evinde veya klinik ortamının dışında başka bir yerde düzenli aralıklarla kan basıncını ölçmesi) ve ambulatuvar kan basıncı izleme (genellikle her 20-30 dakikada bir, 24 saatlik süre boyunca ve bireyler günlük aktivitelerine devam ederken kan basıncını ölçmek) yapılmalıdır.

Hipertansiyonlu bir hastanın değerlendirilmesi, yüksek kan basıncı tanısından daha fazlasını gerektirir. KVH riski, hedef organ hasarı ve sekonder hipertansiyonu düşündüren özelliklerin tanınmasını da içermelidir. Bu araştırmalardan bazıları, tüm hastalarda gerekli rutin testlerdir, ancak diğerleri yalnızca geçmiş, klinik muayene ve rutin testlerle tanımlanan belirli hasta gruplarında gereklidir. Nadir kalıtsal hipertansiyon formlarında, tek bir gen mutasyonu hipertansiyon patogenezi açıklar (36).

Şekil 5: Hipertansiyon Tanısında Laboratuvar İncelemeleri (36)



<p><u>Rutin testler</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Hemogloblin ve hematokrit• Açlık plazma glikozu• Serum total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol• Açlık serum trigliseritleri• Serum potasyum ve sodyum• Serum ürik asit• Serum kreatinin• Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR)• Mikroalbuminüri testi içeren idrar analizi• 12 derivasyonlu EKG
<p><u>Geçmiş, klinik muayeneye ve rutin testlere dayalı ek testler</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Hemogloblin A1c• Kantitatif proteinüri• Ofis dışında KB ölçümleri *• Ekokardiyogram• Holter izleme• Karotis ultrasonu• Abdominal ultrason• Nabız dalga hızı• Ayak bileği-kol indeksi• Diğer uzman testleri ikincil hipertansiyon için (renin, aldosteron, katekolaminler ve bunların metabolitleri vb.)

2.2.7. Standart Kan Basıncı Ölçümü

Hastaların kan basıncı ölçümünden 30 dk önce nikotin ve kafeinden kaçınmaları gerekmektedir. Hasta KB ölçümü yapılmadan önce 5 dakika sessizce oturmalı ve uygun büyüklükte manşon kullanılarak kol kalp seviyesinde olmalıdır. 2 ile 3 farklı durumda elde edilen ortalama 2 ile 3 KB ölçümü, BP tahmini için doğru bir temel sağlar. En azından bir kere, BP her iki koldan ölçülmelidir ve farklılıklar SBP > 20 mmHg ve/veya DKB > 10 mmHg ise ölçüm tekrarlanmalıdır. Özellikle obezite hastaları için uygun büyüklükte manşon seçimine özen gösterilmelidir. Ayrıca ayakta iken ortostatik hipotansiyonu (yatma veya oturma pozisyonundan ayağa kalktığında ani bir kan basıncı düşüşü), volüm azalmasını ya da dehidratasyona ortadan kaldırmak için kan basıncı otururken ölçülmelidir. Bu özellikle yaşlı bireylerde önemlidir. Elektronik, bilek ve koldan kan basıncı ölçen aletler de kullanılabilir, ancak bu aletlerin güvenilirliğini anlamak amacı ile cıvalı bir tansiyon aleti ile karşılaştırmasının yapılması uygun olur. En doğru sonuç veren alet cıvalı ölçüm cihazlarıdır (36).

2.2.8. Hipertansiyonda Tedavi Stratejileri

İlaç tedavisine başlamak için KB değeri ile birlikte risk faktörleri ve eşlik eden hastalıklar dikkate alınmalıdır. Genel popülasyonda tedaviye başlama için eşik değer sistolik KB ≥ 140 mmHg veya diyastolik KB ≥ 90 mmHg iken yaşı ≥ 80 olanlarda eşik değer sistolik KB ≥ 160 mmHg'dir. Tedavi yetersizliği ileri yıllarda geri dönülemez yüksek risk yaratabilir. Komplikasyonları olmayan bir hipertansif hastada özel bir endikasyon yoksa tedaviye diüretik ile başlanır. Bu tiyazid grubu diüretik, hidroklorotiyazid ve klortalidon olabilir. Eğer düşük doz diüretik tedavisi faydalı olmazsa anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiotensin II reseptör antagonistleri (ARA), β -blokerler veya kalsiyum kanal blokeri (KKB) eklenebilir veya diüretik yerine bunlar kullanılabilir.

Hipertansiyon tanısı konulduğunda, Evre 2 ve Evre 3 hipertansiyonu olanlarda ilaç tedavisine hemen başlanmalıdır. Evre 1 hipertansiyonu olanlarda ise ek olarak diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve koroner arter hastalığı varlığında ilaç tedavisine hemen başlanır. Bu hastalıkların ve risklerin olmadığı durumda yaşam tarzı değişiklikleri önerilir. 1-3 ay sonra KB hâlâ Evre 1’de ise ilaç tedavisine başlanır. Ancak hastanın günlük yaşam kalitesini etkileyen hipertansiyonla ilişkili semptomları varsa antihipertansif ilaç tedavisine daha erken başlanabilir.

2.2.9. Hipertansiyon Tedavisi

2.2.9.1. Hipertansiyonda Nonfarmakolojik Tedavi

Hipertansiyonu olan tüm hastalar için yaşam tarzı değişikliği tavsiyesi önerilir. Hedeflenen diyet yaklaşımları, hipertansiyonlu bireylerde sistolik kan basıncını azaltabilir. Örneğin, sodyum alımını azaltmak (ideal olarak günde <2.3 g) sistolik KB'yi düşürebilir (2-4 mmHg).

Tuz alımını azaltmak; Metabolik denge için tüketilen tuz miktarı, kaybedilen tuza eşit olmalıdır. Bu nedenle, normal yaşam koşulları ve fiziksel aktivite seviyeleri altında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tavsiyesi (günde <5 g) doğrultusunda günde 5 g tuz alımı yeterli kabul edilmektedir. Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan Hipertansiyon Derneği mevcut önerileri Avrupa kılavuzlarından daha katıdır ve tuz alımının günde 3,8 g'a düşürülmesini önermektedir (36, 43).

Potasyum alımını artırmak; Normal böbrek fonksiyonuna sahip sağlıklı bireyler genellikle 4.7 g / gün potasyum alımına sahiptir. Artan potasyum alımı, kan basıncının düşmesi ile ilişkilidir. Potasyum, kan basıncını siyahilerde daha fazla düşürür. Potasyumun kan basıncına etkisi tuz alımına bağlıdır. Daha düşük tuz alımı bağlamında potasyum alımının artmasıyla daha büyük bir kan basıncı düşüşü vardır.

Bu nedenle, en iyi strateji, aynı zamanda potasyum alımını artırmak ve sodyum alımını azaltmaktır. Artmış potasyum alımı için tercih edilen strateji takviyeleri kullanmak yerine potasyum açısından zengin sebze ve meyvelerin tüketimini arttırmaktır (36, 44).

Fiziksel aktivite; Düzenli fiziksel aktivite hipertansiyonu olan kişilerde kan basıncını düşürür. Düzenli orta yoğunluklu aerobik aktivitenin kan basıncını ortalama 11/5 mmHg azalttığı görülmüştür. Haftada en az üç kez gerçekleştirilen 40-60 dakika süren seanslar KB üzerinde büyük etkiye sahiptir (45).

Kilo kaybı; Aşırı yağlanma genellikle kan basıncını yükseltir. Hasta fazla kilolu ise uygun kiloya inmesi önerilir veya en azından kilo vermesi (ağırlığının en az %5-10'u kadar kilo kaybı) istenir. Obezitesi olan hipertansiyonlu hastalar kan basıncını kontrol etmek için daha fazla antihipertansif ilaç kullanır ve tedaviye dirençli olma olasılığı daha yüksektir. Vücut ağırlığındaki bir azalma, sistolik KB'yi ortalama 2,69 mmHg ve diyastolik KB'yi ortalama 1,34 mmHg düşürmüştür. Bununla birlikte, yanıt bireyler arasında önemli ölçüde değişir (24).

Sigara bırakılması; Hipertansif hastaların sigara kullanmaması, kullanıyor ise mutlaka bırakması tavsiye ve edilir. Sigara bırakma kardiyovasküler riski azaltmada en etkili faktörlerden biridir.

2.2.9.2. Hipertansiyonda Farmakolojik Tedavi

Şekil 6: Antihipertansif ilaçların sınıflandırılması

- I. Diüretikler
- II. Adrenerjik sinir sistemi antagonistleri
 - A. Merkezi etkililer
 - B. Periferik etkililer
 - a. Adrenerjik nöron blokerleri
 - b. Ganglion blokerleri
 - B. Adrenerjik reseptör blokerleri
 - 1. α reseptör blokerleri
 - 2. β reseptör blokerleri
 - 3. α ve β reseptör blokerleri (rikst etkililer)
- II. Renin-angiotensin sistemi etkileyen ilaçlar
 - A. ACE inhibitörleri
 - B. Angiotensin II tip 1 reseptör antagonistleri
- III. Damar düz kasında etkili ilaçlar
 - A. Kalsiyum kanal blokerleri
 - B. Potasyum kanal açıcılar
 - C. Doğrudan damar düz kasını gevşetici ilaçlar
- IV. Yeni geliştirilmekte olan ilaçlar
 - A. Nötral endopeptidaz peptid(NEP) inhibitörleri
 - B. Endotelin I reseptör antagonistleri
 - C. Renin inhibitörleri ve diğerleri

Hipertansiyon tedavisinin hasta bazlı (kişisel) olması gerekir. Bu nedenle ilaç seçiminde birlikte bulunan çeşitli durumlar dikkate alınmalıdır. Bazı durumlarda yararı kanıtlanmış ya da eşlik eden hastalığa da yararlı olabileceği düşünülen ilaçların seçilmesi uygundur. Öte yandan eşlik eden hastalığa zararlı olabilecek ilaçların seçilmemesine özen göstermek gerekir.

Şekil 7: Bazı durumlarda yararı kanıtlanmış olan ilaçlar:

Durum	İlaç grubu
* Proteinürili tip 1 diyabet	ACE ir.hibitörleri
* Kalp yetersizliği	ACE inhibitörleri, diüretikler
* İzole sistolik hipertansiyon (yaşlı hastalarda)	Diüretikler (tercih edilir), uzun etkili dihidropiridin grubu kalsiyum antagonistleri
* Miyokard infarktüsü sonrası	Beta blokerler (ISA'sız), ACE inhibitörleri(sistolik disfonksiyonda)

Şekil 8: Hipertansiyon tedavisinde eşlik eden duruma da yararlı olabileceği düşünülen ilaç grupları:

Durum	İlaç grubu
• Diyabetik nefropati	ACE inhibitörleri
• Sol ventrikül disfonksiyonu	ACE inhibitörleri
• Yaşlı hastalar	Diüretikler, kalsiyum antagonistleri
• Taşiaritmiler	Beta blokerler, kalsiyum antagonistleri (dihidropiridindir. dışı)
• Angina	Beta blokerler, kalsiyum antagonistleri
• Prostat hipertrofisi	Alfa blokerler
• Proteirürili diyabet (Tip 1 ve Tip 2)	ACE ir.hibitörleri (tercih edilir), kalsiyum antagonistleri
• Tip 2 diyabet	ACE ir.hibitörleri, düşük doz diüretikler, beta blokerler
• Glukoz intoleransı	Alfa blokerler
• Dislipidemi	Alfa blokerler
• Esansiyel tremor	Beta blokerler (kardiyoselektif olmayan)
• Kalp yetersizliği	ACE ir.hibitörleri, diüretikler, arjiyotensin II antagonistleri, beta blokerler
• Hipertiroidi	Beta blokerler
• Migren	Beta blokerler (kardiyoselektif olmayan), kalsiyum antagonistleri (dihidropiridindir. dışı)
• Miyokard infarktüsü	Beta blokerler, diltiazem, verapamil
• Osteoporoz	Tiyazid grubu diüretikler
• Preoperatif hipertansiyon	Beta blokerler
• Böbrek yetersizliği*	ACE ir.hibitörleri
• Gebelik	Alfa metil dopa, beta blokerler, kalsiyum antagonistleri
• Periferik damar hastalığı	Kalsiyum antagonistleri
• ACE inhibitörüne bağlı öksürük	Anjiyotensin II antagonistleri
• Siklosporin'e bağlı hipertansiyon	Kalsiyum antagonistleri

Şekil 9: Hipertansiyon tedavisinde eşlik eden durum nedeniyle kontrendike olan ilaç grupları:

Durum	İlaç grubu
Bronkospastik hastalık	Beta blokerler
Depresyon	Reserpin
2-3. derece AV blok	Beta blokerler, kalsiyum antagonistleri (dihidropiridin dışı), reserpin
Karaciğer hastalığı	Metildopa
Gebelik	ACE inhibitörleri, angiyotensin II antagonistleri
Hiperkalemi	ACE inhibitörleri, angiyotensin II antagonistleri
Bilateral renal arter darlığı	ACE inhibitörleri, angiyotensin II antagonistleri
Gut	Diüretikler

Şekil 10: Hipertansiyon tedavisinde eşlik eden duruma zararlı olabileceği düşünülen ilaç grupları:

Durum	İlaç grubu
Depresyon	Beta blokerler, santral alfa agonistler
Dişabet (Tip 1 ve 2)	Beta blokerler, yüksek doz diüretikler
Dislipidemi	Beta blokerler (ISA'sız), yüksek doz diüretikler
Gut	Diüretikler
Kalp yetersizliği	Beta blokerler (carvedilol, metoprolol, bisoprolol dışında), kalsiyum antagonistleri (amlodipin ve felodipin dışında)
Karaciğer hastalığı	Labetolol
Periferik damar hastalığı	Beta blokerler
Böbrek yetersizliği	Potasyum tutucu diüretikler
Renovasküler hastalık	ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri
Dislipidemi	Diüretikler, beta blokerler
Ortostatik hipotansiyon	Alfa blokerler
Atletler ve fiziksel olarak aktif hastalar	Beta blokerler

Özel Durumlarda İlaç Seçimi

Yaşlılar: Yaşlılarda (≥ 65 yaş) öncelikli olarak kalsiyum kanal blokerleri veya diüretikler, daha sonra ACE inhibitörü veya ARB grubu ilaçlar önerilebilir. Hipertansiyonu olan ≥ 65 yaş bireylerde özel bir endikasyon olmadığı sürece beta-blokerlerin ilk seçenek kullanımından kaçınılmalıdır.

Diyabetik Hastalar: KB $>120/80$ mmHg olanlarda yaşam tarzı değişiklikleri kuvvetle önerilmektedir. KB $>140/90$ mmHg ise ilaç tedavisine başlanmalı, tedavi hedefi sistolik KB 130–139 mmHg ve diyastolik KB 80-89 mmHg olmalıdır. Koroner arter hastalığı olan diyabetiklerde 130/80 mmHg altına inmek risklidir. Genç diyabetiklerde tedavi yükünü artırmaksızın KB'yi 130/80 mmHg'nin altına indirmek hedeflenebilir. Diyabetiklerde tedaviye ACE inhibitörü veya ARB grubu ilaçlar ile başlanması önerilir.

Koroner Arter Hastaları: Koroner arter hastalığı olan bireylerde 140/90 mmHg üstü tedavi edilmeli, 140/90 mmHg altına inilmeli, ancak 130/80 mmHg'den daha aşağı düşürülmemelidir. Miyokart iskemisi riski ortaya çıkabileceği için izole sistolik hipertansiyonu olan bireylerde diyastolik KB'nin 60 mmHg'nin altına indirilmemesi önerilir. Koroner arter hastalığı olan bireylerde tedavide tercih edilecek ilaç grupları beta blokerler, ACE inhibitörleri, ARB veya kalsiyum kanal blokerleridir.

Kronik Böbrek Hastaları: Kronik böbrek hastalarında tedavi eşiği 140/90 mmHg'dir. Albuminürisi (>30 mg/gün) olan hastalarda KB'nin 130/80 mmHg altına düşürülmesi hedeflenmelidir. Ancak koroner arter hastalığı olanlarda veya yaşlılarda KB'nin 130/80 mmHg altına düşürülmemesi önerilir. Hastanın yaşı, eşlik eden diyabet ve/veya kardiyovasküler hastalık varlığı, diyaliz durumu göz önünde bulundurularak tedavinin bireyselleştirilmesi gerekir.

Kronik böbrek hastalarında tedaviye ACE inhibitörü veya ARB ile başlanması önerilir. Hipertansif aciller, gebelik ve laktasyon dönemindeki kadınlarda ve çocuklarda bu durum önerilmez.

Hipertansiyonda Kombinasyon Tedavisi: Hangi ilaç grubu ile hipertansiyon tedavisi yapılırsa yapılsın tek ilaçta (monoterapi) alınacak olumlu sonuç %50-70 arasında değişir. Diğer bir deyişle monoterapi ile %30-50 arasında başarısız sonuç alınmaktadır. Böyle bir başarısız durumda hekim için yapılacak üç seçenek vardır:

- a) Kullanılan ilaç dozunu arttırmak,
- b) Başka bir ilaç grubuna geçmek,
- c) Kombinasyon tedavisi uygulamak.

Hangi ilaç grubu olursa olsun, alışlagelen dozun üzerine çıkılması, genellikle başarıya yol açmadığı gibi yan etkileri de artırır. Bu nedenle kombinasyon tedavisi uygulamak en akıllıca yol olarak karşımıza çıkar.

2.2.9.2.1. Diüretikler

Diüretikler, kan hacmini azaltarak ve vasküler bir etki yaparak kan basıncını düşürür. Hipertansiyonu tedavi etmek için en önemli diüretikler tiazidler (klortalidon, hidroklorotiyazid) ve loop diüretiklerdir (furosemid). Hafif ve orta dereceli hipertansiyonda tiazidler yeterli olabilir, ancak loop diüretikleri şiddetli hipertansiyonda ve hipertansif acil durumlarda kullanılır. Diüretiklerle kan basıncının düşürülmesine verilen yanıt minimumdur (24).

Diüretik ilaçlar, böbreğin değişik bölgelerini etkiler.

Proksimal tübül üzerine etkili olanlar: Karbonik anhidraz inhibitörleri, Osmotik etkili diüretikler, Ksantin türevleri.

Henle kıvrımı üzerine etkili olanlar (kıvrım, loop diüretikleri): Henle kulpunun çıkan kısmına etkili olan Furosemid, Bumetanid, Etakrinik asit yani loop diüretikleridir ve bunlar en güçlü diüretiklerdir.

Distal tübül üzerine etkili olanlar: Tiazid grubu diüretikler ve tiazid benzeri diüretikler (Klortalidon, Klopamid, Mefrusid, Metazalon)'dur.

Toplayıcı tübüller üzerine etkili olanlar: Aldosteron antagonistleri [Sprinolakton (Aldactone) ve Kanrenon], Triamteren ve Amiloriddir. Bunlar potasyum tutucu diüretikler diye de adlandırılır.

Diüretik ilaçların sınıflandırılması: Karbonik anhidraz inhibitörleri, Tiazid (Tiyazid) grubu diüretikler, Kıvrım (loop) diüretikleri, Potasyum tutucu diüretikler, Osmotik diüretikler (24).

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri, Asetazolamid prototipik ajandır. Bu diüretikler sülfonamid türevleridir. Asetazolamid, vücudun tüm dokularında karbonik anhidrazı inhibe eder. Başlıca etkileri bikarbonat diürezdir (yani sodyum bikarbonatın geri emilimi engellenir ve atılır); vücut bikarbonatı tükenir ve metabolik asidoz oluşur. Proksimal tübüllerde karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek sodyum ve hidrojen iyonunun değişim kapasitesini azaltır. Kortikal toplama tübülüne artan sodyum sunulduğunda, fazla sodyumun bir kısmı yeniden emilir ve potasyum salgılanır, bu da önemli ölçüde potasyum kaybına neden olur. Bikarbonat tükenmesinin bir sonucu olarak, sodyum bikarbonat atılımı, sürekli diüretik uygulamasına rağmen yavaşlar ve diürez 2-3 gün içinde kendi kendini sınırlar. Asetazolamid, Diklofenamid, Etoksazolamid, Metazolamid, Brinzolamid ve Dorzolamid (son ikisi glokom ve oküler hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar) bu grubun üyeleridir (24, 46).

Tiyazid grubu diüretikler: Hidroklorotiyazid, prototipik ajan ve bu grubun diğer tüm üyeleri sülfonamid türevleridir. Tiyazidler oral yolla etkindir ve çoğu loop diüretikten önemli ölçüde daha uzun (6–12 saat) etki süresine sahiptir. Klorotiyazid, parenteral kullanım için mevcut olan tek tiyazidtir. Tiyazidlerin ana etkisi, distal tübülde sodyum klorür taşınmasını inhibe etmektir. Tiyazidler orta düzeyde ancak sürekli sodyum ve klorür diürezi yapar. Hipokalemik metabolik alkaloz oluşabilir. Sodyumun lümeden tübüler hücreye taşınmasındaki azalma, hücre içi sodyumu azaltır ve sodyum-kalsiyum değişimini destekler. Sonuç olarak, idrardan kalsiyumun geri emilimi artar ve idrardaki kalsiyum içeriği azalır. Bu döngü diğer diüretiklerin etkisinin tersinedir. Hiponatremiye neden olabilirler. Tiyazidler kan basıncını düşürür ve maksimal basınç düşürücü etki, maksimal diüretik dozlarından daha düşük dozlarda meydana gelir. Hidroklorotiyazid, Klorotiyazid, Metilklorotiyazid, Politiazid, Hidroflumetiazid ve Mefrusid bu grubun üyeleridir (24, 46).

Kıvrım (loop) diüretikleri: Furosemid, prototipik ajandır. Loop diüretikleri sodyum, potasyum ve klorürün birlikte taşınmasını engeller ve nispeten kısa etkilidir (diürez genellikle bir dozu takiben 4 saatlik bir süre içinde ortaya çıkar). Etkileri: Glomerüler filtrasyon normale büyük bir sodyum klorür diürezi olur, kan hacmi önemli ölçüde azalır. Doku perfüzyonu yeterliyse ödem sıvısı hızla dışarı atılır. Na⁺ / K⁺ / 2Cl⁻ taşıyıcının inhibisyonu ayrıca lümen pozitif potansiyelinin kaybına neden olur ve bu da iki değerlikli katyonların yeniden emilimini azaltır. Sonuç olarak, kalsiyum atılımı önemli ölçüde artar. Toplama tübülüne büyük miktarlarda sodyum verilmesi, önemli ölçüde potasyum kaybına ve protonların atılmasına neden olabilir; hipokalemik alkaloz ortaya çıkabilir. Furosemid, Bumetanid, Etakrinik Asit ve Torsemid bu grubun üyeleridir (24, 46).

Potasyum tutucu diüretikler: Spironolakton ve kanrenon, steroid türevleridir ve toplama tübüllerinde aldosteron antagonistleri olarak işlev görür. Bu sınıftaki tüm ilaçlar sodyum klirensinde bir artışa ve potasyum ve hidrojen iyonu atılımında bir azalmaya neden olur ve bu nedenle potasyum tutucu diüretik olarak nitelendirilirler. Hiperkalemik metabolik asidoza neden olabilirler.

Amilorid ve triamteren, sodyum kanallarını bloke ederek etki eder. Spironolakton ve eplerenon, yavaş etkiye sahiptir (24-72 saat). Amiloride ve triamterene 12-24 saatlik etki sürelerine sahiptir (24, 46).

Osmotik diüretikler: Prototip ozmotik diüretik olan mannitol intravenöz olarak verilir. Genellikle mannitol ile sınıflandırılan (ancak nadiren kullanılan) diğer ilaçlar arasında gliserin, izosorbit (izosorbit dinitrat değil) ve üre bulunur. Glomerulusta serbestçe filtrelendikleri, ancak tübülden yeterince emilmediklerinden, ozmotik etkilerinden dolayı lümen içinde kalırlar ve suyu tutarlar. Bu işlemi proksimal tübülde yaparlar. Henle kulpunun inen kolunda ve toplama tübülünde suyun yeniden emilimi de azalır. İdrar hacmi artar. İdrardaki maddelerin çoğu, aktif olarak yeniden emilmedikleri sürece daha büyük miktarlarda atılır. Sodyum atılımı genellikle artar çünkü tübülden geçen idrar akış hızı büyük ölçüde hızlanır ve sodyum taşıyıcıları hacmi yeterince hızlı tutamaz. Mannitol, dokudan suyu ozmotik olarak kana çekerek beyin hacmini ve kafa içi basıncını da azaltabilir. Gözde de benzer bir etki meydana gelir (24).

Diüretiklerin Yan Etkileri, LDL kolesterolünde artış, önemli derecede elektrolit kaybı, hipotansiyon, hiperürisemi (kanda üre seviyesinde artış) görülebilir. Digital glikozidleri kullanan hastalarda serum potasyum düzeyi izlenmelidir.

2.2.9.2.2. Adrenerjik Sistem Antagonistleri

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

2.2.9.2.2.1. Merkezi Etkili Sempatikolitikler

Santral α_2 adrenerjik ya da imidazolin reseptör agonistleridir. Klonidin, guanfasin, guanabenz ve metildopa santral α_2 adrenerjik agonistleri, rilmenidin ve moksonidin imidazolin (I_2) reseptör agonistleridir. Bu ilaçlar, beyin sapında postsinaptik α_2 adrenoreseptörleri ve I_2 reseptörleri uyararak vazomotor merkezi deprese ederler. Ayrıca, periferik presinaptik α_2 adrenoreseptörleri selektif olarak uyararak norepinefrin salınımını inhibe ederler. Sonuçta, sempatik tonusun ve buna paralel olarak periferik damar direncinin düşmesini sağlarlar. Kalp hızı ve debisi azalırken plazma volümü artar. Bu grup ilaçların en önemli özelliklerinden biri de, renal kan akımını bozmamasıdır.

Diüretikler dışında diğer antihipertansif ilaçlarla etkileşebildiğinden ve yan etkilerinin fazlalığından dolayı klinik kullanımları oldukça kısıtlıdır. İmidazolin-2 agonistleri hariç, bu gruptaki ajanların belirgin sedatif etkileri ve rebound hipertansiyona neden olmaları bu kısıtlamada en önemli faktörler olmuştur (24, 47).

2.2.9.2.2.2. Periferik Etkili Sempatikolitikler

I- Adrenerjik nöron blokerleri (postganglioner nöron inhibitörleri): Guanadrel, guanetidin, rauwolfia alkaloidleri (rauwolfia serpentina, reserpina), debrisoquin ve betanidin gibi ilaçlar periferik sinir uçlarında katekolamin depolarını boşaltarak ya da katekolaminlerin buralardan salınmasını inhibe ederek etki gösterirler. Yarılanma

ömürleri 2-3 günden 1-2 haftaya kadar değişen bu ilaçların, guanadrel dışında etkileri geç ve yavaş başlar. Bu sınıf antihipertansifler tüm diğer antihipertansiflere yanıt alınamayan şiddetli refrakter hipertansiyon dışında verilmemelidir. Sık olarak gelişen, ciddi ortostatik hipotansiyon nedeni ile hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilmezler. İlaç etkileşimleri çoktur. Periferik damar direncini düşürürken kalp atım sayısını ve debisini azaltırlar.

Bunun yanı sıra plazma volümü ve plazma renin aktivitesini arttırlar. Böbrek kan akımı düşer. Tuz ve su retansiyonuna neden oldukları gibi aritmi ve konvülsiyon eşiğinde düşme, depresyon ve parkinson tablosunda ağırlaşmaya neden olurlar.

II- Ganglion bloke ediciler: Heksametyum, mecamylamin, pentolinium ve trimetafandan oluşan bu ilaçlar sempatik ve parasempatik ganglionlarda nikotinic reseptörleri kompetitif bir mekanizma ile bloke ederek ganglioplejik etki meydana getirirler. Sempatik ve parasempatik sistem inhibe olur. Arteryel ve venöz dilatasyon, hipotansiyon, taşikardi, idrar retansiyonu, konstipasyon, görme bozuklukları oluşur. Şiddetli ortostatik hipotansiyon gibi önemli yan etkilerin görülmesi nedeni ile pratikte kullanılmayan bu ilaçlar günümüzde trimetafan (iv) acil hipertansiyon tedavisinde yer alır (24).

Adrenerjik Reseptör Blokörleri

A) Alfa Adrenerjik Reseptör Antagonistleri: Damar düz kas hücre membranında yer alan post sinaptik a-adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Selektivitelere göre 2 grupta toplanırlar.

a) Selektif α_1 adrenoseptör blokerler (prazosin, terazosin, doksazosin, urapidil): Orta derecede etkili antihipertansif ilaçlardır. Selektif α_1 adrenoseptör blokerlerinin hipertansiyonda kullanılmasının yanı sıra lipid profili üzerine olumlu etkileri vardır. Öte yandan, iyi huylu prostat hiperplazisinde yararlı olan prostattaki düz kasları gevşetirler. İlk doz (first dose) senkopuna neden olabilirler. Bu nedenle doz ayarlaması yapılmalıdır.

b) Nonselektif adrenoseptör blokerler (fentolamin, fenoksibenzamin, tolazolin, dibenamin, ergot alkaloidleri): Hem α_1 hem α_2 adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Sonuçta damar düz kaslarında gevşeme, vasodilatasyon ve periferik dirençte düşme sağlanırlar. Bu esnada, kalp hızını ve debisini arttıırırlar. Plazma volümünde düşme meydana gelir. Plazma renin aktivitesi ve böbrek kan akımı değişmez. Nonselektif α adrenoseptör blokerler α_2 reseptörünü de bloke ederler, taşikardi hipertansif atak gibi sempatik aktiviteye ait semptomlara yol açabilirler (24, 48).

B) Beta Adrenerjik Reseptör Antagonistleri (Beta Blokerler): Periferik beta adrenerjik reseptörler antagonistleri, katekolaminler ile yarışmaya dayanan (kompetitif) bir mekanizma ile reseptörü bloke ederler. Böylece arteriyel damar direncini düşürmek suretiyle antihipertansif etkilerini meydana getirirler. Propranolol prototiptir ve atenolol, metoprolol ve karvedilol en popülerler arasındadır. Başlangıçta kalp debisini azaltırlar, ancak kronik kullanımda etkileri, katkıda bulunan bir etki olarak vasküler dirençte bir azalmayı içerebilir. İkinci etki, anjiyotensin seviyelerinin azalmasından kaynaklanabilir (β blokerleri böbrekten renin salınımını azaltır). Nebivolol, nitrik oksit salınımının neden olduğu bazı doğrudan vazodilatör etkiye sahip daha yeni bir β blokerdir. β_1 -seçici blokerlerin, seçici olmayanlara bazı avantajları olabilir. Ayrıca, miyokard üzerinde yaptıkları (-) inotrop etki sonucu kalp kontraktilesini azaltarak kalp hızını ve debisini azaltırlar. Merkezi sinir sisteminden sempatik akışı azaltırlar. Bunların yanısıra vasküler dokuda prostaglandin düzeylerini yükseltirler. Barorefleks duyarlılığını arttıırırlar. Böbrek kan akımını azaltarak ve sempatik inhibisyon yaparak noradrenalin salınımını azaltırlar (24).

İntrensek simpatomimetik aktivitesi pozitif (ISA +) beta blokerler, kalp hızını ve debisini değıştirmezler.

Yaşlılarda; siyah ırkta, düşük reninli hipertansiyonlular ve düşük kalp atım hacimli yüksek periferik dirençli hipodinamik hastalarda etkileri oldukça zayıftır. Buna karşılık gençlerde, beyaz ırkta, yüksek ve normal reninli kişilerde, kalp atım hacmi yüksek, periferik direnci hiperdinamik hastalarda çok etkilidirler. Bu ajanlar, yalnız B1 reseptörleri bloke edenler (kardiyoselektif beta blokerler) hem b1 hem de b2 reseptörleri bloke edenler (nonselektif beta blokerler) olarak 2 gruba ayrılır.

Şekil 11: Kardiyoselektif ve Nonselektif Beta Blokerler

	Kardiyoselektif betablokerler	Nonselektif betablokerler
ISA (-)	Atenolol Betaxolol Bisoprolol Esmalol Metoprolol	Nadolol Propranolol Sotalol Tertalolol Timolol
ISA (+)	Acebutolol Celiprolol	Alprer.olol Oxprenolol Pindolol

Beta Blokörlerin Sık Görülen Yan Etkileri:

Bradikardi, bronkospazm, yorgunluk, uykuya eğilim, cinsel isteksizlik, hipotansiyon, serum lipit düzeyi değışiklikleri

Astım, konjestif kalp yetmezliği ve periferik vasküler hastalığı olanlarda beta blokör kullanımından kaçınılmalıdır.

2.2.9.2.3. Renin Anjiyotensin (RAS) Sistemini Etkileyen İlaçlar

Anjiyotensin antagonistlerinin iki ana grubu, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör bloke edicileridir (ARB'ler).

2.2.9.2.3.1. ACE İnhibitörleri

Bu grup ajanlar, anjiyotensin I'in anjiyotensin II (AII) ye dönüşünü katalize eden ACE'yi inhibe ederek güçlü bir vazokonstriktör olan AII'nin oluşumunu engellemek suretiyle etki ederler. Çeşitli şekillerde anjiyotensin dönüştürücü enzim, kininaz II ve peptidil dipeptidaz olarak bilinen enzimi inhibe eden ACE inhibitörleri (örn. Kaptopril), anjiyotensin II ve aldosteronun kan seviyelerinde bir azalmaya ve kinin ailesinin (bradikinin) endojen vazodilatörlerinde bir artışa neden olur. Böylece, vazokonstriksiyon önlenir ve vazodilatasyon sonucu periferik damar direnci düşer. Antihipertansif etki meydana gelir. ACE inhibitörleri bunun yanı sıra, kalp ve damar düz kas hücrelerinde proliferasyonu azaltır. AII'nin aldosteron salınımını uyarıcı etkisi önlenir, natriüretik etki meydana gelir, su ve tuz tutulması azalır. ACE inhibitörleri böbrek yetersizliğinde azotemi ve hiperpotasemi yapabilirler. Aldosteron ve sempatik aktivasyona ve aşırı miktarda nitrik oksit (NO) yapımına neden olabilirler. Bu, serbest oksijen radikallerinin artmasına yol açarak endotel harabiyeti meydana getirebilir. Tedavide bir diğer sorun da öksürük ve allerjik reaksiyonlardır. ACE inhibitörleri: Benazepril, enalapril, fosinopril, kaptopril, kinapril, lisinopril, moeksipril, perindopril, ramipril, silazapril, trandolapril.

ACE inhibitörleri, normal dozajda verildiğinde (hamilelik dışında) ciddi yan etki insidansı düşüktür. ACE İnhibitörlerinin yan etkileri; kuru öksürük, tat duyusunda değişiklik, cilt döküntüsü, hipotansiyon, anjiyoödem (nadir görülür fakat hayatı tehdit eder. İlk doz hekim gözetiminde verilmelidir), hiperkalemi görülebilir.

Hastanın potasyum düzeyi takip edilmelidir. Böbrek hasarına neden olabilirler. Ancak bunlar diyabetik böbreği korurlar (24).

2.2.9.2.3.2. Anjiyotensin (AII) Reseptör Antagonistleri (ARBler)

Angiotensin II hipertansif ve diğer olumsuz etkilerinin çoğunu AT1 reseptörleri aracılığıyla gösterirler. Angiotensin II reseptör antagonistleri AT1 reseptörlerini selektif olarak bloke eden güçlü ve uzun etkili ajanlardır. Losartan, valsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan'dan oluşan ve sartan ailesi olarak da anılan bu ilaçlar etkilerini AII'nin etkilerini bloke ederek gösterirler. RAS aktivitesini düşürücü etkilerinin yanı sıra sempatikolitik ve antiproliferatif etkileri de vardır. Aldosteron üzerine dolaylı etkileri nedeni natriürezis sağlarlar. ARB'ler kan basıncını düşürmede ACE inhibitörleri kadar etkili görünmektedir ve hiperkalemiye neden olmalarına rağmen daha düşük öksürük insidansı avantajına sahiptir. ACE inhibitörleri gibi, fetal renal toksisiteye neden olurlar ve bu nedenle gebelikte kontrendikedirler. ACE inhibitörlerinden kaynaklanan anjiyoödemli hastalarda ARB'ler kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. ARB'ler, ACE inhibitörlerine bağlı hipotansiyon, hiperkalemi veya böbrek yetmezliği olan hastalarda alternatif değildir çünkü bu yan etkilere neden olma olasılıkları da aynıdır (24, 25).

Aliskiren, antihipertansif grupta daha yeni bir ilaçtır ve renin'in substratı olan anjiyotensinojen üzerindeki etkisini inhibe eder. Böylece, anjiyotensin I ve sonuç olarak anjiyotensin II oluşumunu azaltır. Toksisiteler baş ağrısı ve ishali içerir.

Öksürüğe neden olduğu görülmemektedir, ancak anjiyotensin antagonistlerinin diğer toksisitetlerine sahip olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Anjiyotensin antagonistleri ve renin inhibitörleri aldosteron seviyelerini düşürür (anjiyotensin II, aldosteron salınımının başlıca uyarıcısıdır) ve potasyum tutulmasına neden olur.

Hastanın böbrek yetmezliği varsa, yüksek potasyumlu diyet tüketiyorsa veya potasyumu muhafaza etme eğiliminde olan başka ilaçlar alıyorsa, potasyum konsantrasyonları toksik seviyelere ulaşabilir (24).

2.2.9.2.4. Damar Düz Kasında Etkili İlaçlar

2.2.9.2.4.1. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri, kalp ve düz kasta en önemli kalsiyum kanalları olan voltaj kapılı L tipi kalsiyum kanallarını bloke eder ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu ve kas kasılmasını azaltır. Bu kanal blokerlerinin hiçbiri, kalsiyuma bağlı nörotransmisyonu veya hormon salınımını engellemez çünkü bu prosesler, L kanal blokerleri tarafından bloke edilmeyen farklı tipte kalsiyum kanalları kullanır. Kalsiyum blokerleri kan damarlarını ve daha az ölçüde rahim, bronşlar ve bağırsakları gevşetir. Damar düz kası ve miyokard hücrelerine Ca^{2+} girişini azaltır ve böylece sitosolik Ca^{2+} düzeyini düşürerek eksitasyon kontraksiyon ikili ilişkisini bozarlar, sonuçta vazodilatasyon meydana gelir. Kalsiyum kanal blokerlerinin düz kas hücreindeki etkisi, venöz yatağa göre arteriyel duvarda çok daha fazladır. Meydana gelen arteriyel dilatasyon sonucu periferik direncin azalması kalsiyum kanal blokerlerinin başlıca antihipertansif etki mekanizmalarıdır. Bu

ilaçlardan fenilalkilamin ve benzodiyazepin grubunda olanlar kalp hızını ve ritmini etkiletebilirler. Dihidropiridin grubunda olanlar ise kalp debisini arttırabilirler.

Kalbin kasılma hızı ve kasılması diltiazem ve verapamil ile azaltılır. Atriyoventriküler (AV) düğümde kalsiyuma bağlı iletimi bloke ettikleri için verapamil ve diltiazem AV nodal aritmileri tedavi etmek için kullanılabilir. Nifedipin ve diğer dihidropiridinler daha fazla vazodilatasyona neden olur ve ortaya çıkan sempatik refleks bradikardiyi önler ve aslında kalp atış hızını artırabilir. Yeterli dozajdaki tüm kalsiyum kanal blokerleri, anjinalı hastalarda kan basıncını düşürür (24).

Şekil 12: Kalsiyum Kanal Blokerleri

Dihidropiridinler			Nondihidropiridinler			
			Fenilalkilaminler	Benzodiyazepinler		
1. Kuşak	2. Kuşak	3. Kuşak	1. Kuşak	2. Kuşak	1. Kuşak	2. Kuşak
Nifedipine	Nifedipine SR Felodipine SR Nicardipine SR Felodipine Isradipine Nicardipine Nisoldipine Nitrendipine	Amlodipine Lacidipine	Verapamil	Verapamil SR Gallopamil	Diltiazem	Diltiazem SR

2.2.9.2.4.2. Potasyum Kanal Açıcılar

Damar düz kas hücre membranında K⁺ kanallarını açarak hücre içine K⁺ girişini arttıran, sonuçta hiperpolarizasyon yapan ajanlardır. Aynı zamanda hücreden Ca²⁺ çıkışını da arttırlar. Meydana gelen vazodilatasyon periferik direncin düşmesine, neden olur. Çoğu henüz faz III ve IV çalışması halinde olan bu ilaçlar arasında pinacidil, nicorandil, diazoxide, minoxidil sülfat ve cromakalin bulunur. Bu grup ajanlar daha çok, diğer ilaçlar ile yanıt alınamayan refrakter ya da

habis hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Diazoxid'in acil hipertansiyon tedavisinde yeri vardır. Refleks taşkardi, su ve tuz tutucu etkileri tedavide sorunlar yaratabilmektedir.

2.2.9.2.4.3. Doğrudan Damar Düz Kas Gevşeticiler

Sodyum nitroprussid, hydralazine ve dihydralazine'den oluşan bu grup ilaçlar, antihipertansif etkilerini doğrudan arteriyoler düz kas gevşemesi yaparak periferik damar direncini düşürmek suretiyle gösterirler.

Arteriyoler düz kasları gevşetme mekanizması kesin olarak bilinmeyen bu ajanların endotelden nitrik oksit salgılanmasını artırarak ya da K⁺ kanallarını açarak hiperpolarizasyon meydana getirmek suretiyle etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu ilaçlar aynı zamanda baroreseptörleri uyararak kalp hızını ve debisini arttırlar, katekolamin salınımına yol açarlar. Plazma volümü, plazma renin aktivitesi ve böbrek kan akımını arttırlar. Su ve tuz retansiyonuna neden olurlar. Bu nedenle beta blokerler, ya da santral alfa agonistler ve diüretikler ile kombinasyon tedavisi biçiminde kullanılabilirler. Diğer antihipertansiflere dirençli (refrakter) hipertansiyonda ve acil hipertansiyonda intravenöz olarak kullanılmaktadır (24).

2.3. Hiperlipidemi

2.3.1. Hiperlipidemi Tanımı

Hiperlipidemi, kandaki düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) dahil olmak üzere kolesterol

seviyelerinin dengesizliğini içerir. LDL ve HDL vücuttaki kolesterol miktarını düzenler ve bir dengesizlik miyokard enfarktüsü ve felç dahil kardiyovasküler olay riskini artırabilir. Diğer hiperlipidemi formları arasında hem kolesterol hem de trigliserit seviyelerinin yükseldiği hipertrigliserideminin yanı sıra karışık hiperlipidemi bulunur. Yüksek LDL, arterler içinde plakların birikmesine yol açabilir ve koroner arter hastalığı veya felç dahil olmak üzere artmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) riski ile ilişkilidir. HDL kolesterolü vücuttan uzaklaştırma işlevi gördüğünden, artan HDL seviyeleri (≥ 60 mg / dL) ASCVD riskini azaltmaya yardımcı olabilir (49).

Kolesterolün ateroskleroza yol açtığı, damarın trombüle tıkanmasına giden süreçte plak içeriğinde yer aldığı ilk kez 1913'de gösterilmiş ve tıbbın en önemli keşfinden biri sayılmıştır (50).

Apolipoproteinlerin Tanımları

Şilomikron: Trigliserid açısından zengin diyet yağları taşıyıcısı

Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL): Hepatik sentezlenmiş trigliseridlerin, trigliserid açısından zengin taşıyıcısı

Orta Yoğunluklu Lipoprotein (IDL): VLDL'de trigliseritlerin lipolizinden türetilen kolesterolden zengin kalıntı partikülleri

Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL): VLDL'de trigliseritlerin lipolizinden türetilen kolesterolden zengin kalıntı partikülleri

Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL): Kolesterolü yok etmek veya geri dönüştürmek için karaciğere taşıyan kolesterolden zengin parçacık (51)

2.3.2. Hiperlipidemi Epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletleri'nde 100 milyondan fazla yetişkinin kabaca %53'ü yüksek LDL seviyelerine sahiptir. Yüksek LDL'li hastaların %50'den azı, LDL seviyelerini düşürmek için tedavi görüyor ve tedavi görenlerin %35'inden azı yeterli kontrole ulaşıyor. Dahası, yaklaşık 31 milyon Amerikalı yetişkin, 240 mg/dL'yi aşan toplam kolesterol seviyelerine sahiptir ve bu da onları hedefte olan toplam kolesterol seviyelerine kıyasla ASCVD (aterosklerotik kardiyovasküler hastalık) riskinin yaklaşık 2 katıdır (49).

2.3.3. Aterosklerozun Patofizyolojisi

Obezite durumunda, dolaşımdaki fazla yağ asitlerinin adipoz dokuya akması, adipositlerin fazla enerjiyi trigliserid olarak depolama kabiliyetini aştığında beyaz adiposit disfonksiyonu ortaya çıkar. İşlevsiz beyaz adipositler, artan bazal lipoliz ve insüline direnç nedeniyle daha fazla yağ asidi salgılar. Lipoliz ve dolaşımdaki serbest yağ asidindeki artış, periferik organlarda hipertrigliseridemi ve insülin direncinin gelişmesine yol açar. Ek olarak, serbest yağ asidi, ateroskleroz gelişiminde rol oynayan hücrelerde inflamasyona aracılık eden çeşitli sinyal yollarının modüle edilmesinde aktif olarak rol oynamaktadır. Yağ asitlerinin salınmasının yanı sıra, beyaz adiposit disfonksiyonu, inflamatuvar ve apoptotik sinyal yollarının, endoplazmik retikulum (ER) stresinin, proinflamatuvar adipokinlerin ve kemokinlerin artmış salınımının artması ile ilişkilidir. Aksine, ateroskleroz gelişiminde koruyucu bir role sahip olan adiponektin ve omentin gibi bazı adipokinler artan adipozite ile azalır. Bu nedenle, dislipidemi ve inflamasyonu indükleyerek, yüksek seviyelerde proinflamatuvar adipokin salgılayarak veya azalmış antiinflamatuvar adipokin seviyelerini salgılayarak, obezitede ateroskleroz gelişiminin ilerlemesine olumsuz bir şekilde katkıdır (52).

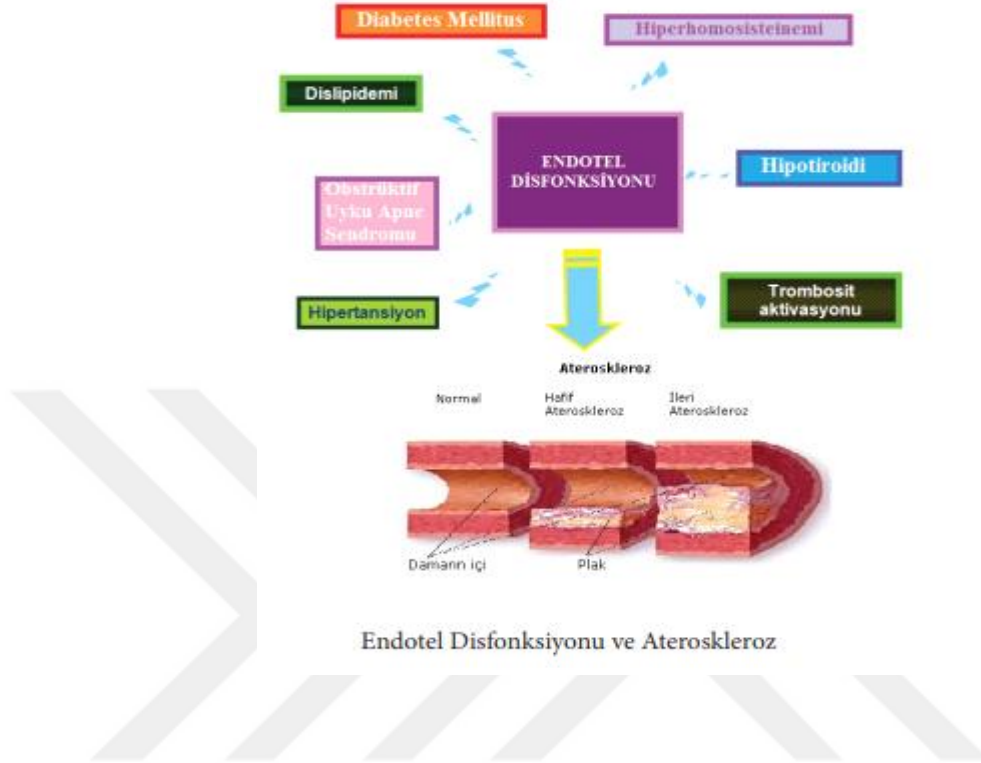
Uzun yıllar yapılan incelemeler sonucunda 3 tip aterosklerotik plak tanımlanmıştır. Bunlar yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike plaklardır.

Yağlı çizgilenmeler, çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların birikmesiyle oluşur (köpük hücreleri). Lipid damlacıkları spesifik bir temizleyici reseptör tarafından alınan okside olmuş veya toplanmış LDL'den kaynaklanan kolesterol esterlerinden oluşur. Yağlı çizgilenmeler kan akışına etki etmezler.

Fibröz plaklarda lipidler hem ekstraselüler matriks içinde hem de makrofaj köpük hücrelerinde bulunur. İntima düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Lipidler ve makrofajlar T lenfosit, bazen B lenfosit ve mast hücreleriyle beraber çekirdek kısmında bulunurken düz kas hücreleri ve matriks subendotelial bölgede bulunarak diğer hücreleri saran fibröz bir şapka oluşturur.

İnce fibröz şapkası, lipid ve enflamatuar hücrelerden zengin çekirdeği olan plakların yırtılma riski yüksektir. Komplike lezyonlar lipid, enflamatuar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematoma, kanama veya trombotik depozitler de içeren plaklardır. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak bu lezyonlara bağlıdır (53, 54).

Şekil 13: Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz (55)



Kolesterol, trigliseridler ve fosfolipidler kanda lipit ve protein kompleksleri (lipoproteinler) olarak taşınır. Artmış total ve LDL kolesterol ve azalmış HDL kolesterol, koroner kalp hastalığı gelişimi ile ilişkilidir. Oksitlenmiş LDL, endotelyumda mekanik hasar ve aşırı homosistein gibi risk faktörleri, endotel disfonksiyonuna ve aterosklerozla sonuçlanan hücresel etkileşimlere yol açabilir. Nihai klinik sonuçlar anjin, miyokardiyal enfarktüs (MI), aritmiler, inme, periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması ve ani ölümü içerebilir.

Aterosklerotik lezyonlar, plazma LDL'nin endotel hücre tabakası yoluyla subendotelyal boşluğun hücre dışı matriksine taşınması ve tutulmasından kaynaklanır. LDL arter duvarına girdikten sonra oksidasyon ve enzimatik olmayan glikasyon yoluyla kimyasal olarak modifiye edilir. Hafifçe oksitlenmiş LDL, monositleri arter duvarına toplar ve bu da LDL oksidasyonunu hızlandıran makrofajlara dönüşür.

Okside LDL, sitokinlerin aracılık ettiği enflamatuar bir tepkiye neden olur. Aterosklerotik bir plak içinde tekrarlanan yaralanma ve onarım, sonunda lipitlerin, kollajen, kalsiyum ve enflamatuar hücrelerin altta yatan çekirdeğini koruyan fibröz bir kapağa yol açar. Lifli plağın bakımı, plak kopmasını ve koroner trombozu önlemek için kritiktir.

Birincil veya genetik lipoprotein bozuklukları altı kategoriye ayrılır: I (şilomikronlar), IIa (LDL), IIb (LDL + çok düşük yoğunluklu lipoprotein [VLDL]), III (orta yoğunluklu lipoprotein), IV (VLDL) ve V (VLDL + kilomikronlar). İkincil dislipidemi formları da mevcuttur ve birkaç ilaç sınıfı lipid seviyelerini etkileyebilir (örn., Progestinler, tiazid diüretikler, glukokortikoidler, β -blokerleri, izotretinoin, proteaz inhibitörleri, siklosporin, mirtazapin ve sirolimus).

Ailesel hiperkolesterolemide birincil kusur, LDL'yi LDL reseptörüne (LDL-R) bağlayamamaktır. Bu, hücreler tarafından LDL degradasyonunun eksikliğine ve kolesterolün düzensiz biyosentezine yol açar (25).

2.3.4. Hiperlipidemi Risk Faktörleri

Hiperlipidemi riskinin artmasıyla birkaç faktör ilişkilidir. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında doymuş veya trans yağ oranı yüksek bir diyet, fiziksel hareketsizlik, sigara ve obezite yer alır. Yüksek LDL'nin ikincil nedenleri arasında safra tıkanıklığı, kronik böbrek hastalığı, tip 2 diabetes mellitus, yüksek tansiyon ve hipotiroidizm gibi hastalıklar bulunur. Diüretikler, siklosporin ve glukokortikoidler gibi ilaçlar da yüksek LDL seviyelerine neden olabilir. Ayrıca düşük HDL kolesterol düzeyi (< 40 mg/dl), yaş (erkeklerde 45, kadınlarda 55), obezite, aşırı alkol alımı, genetik bozukluklarda sayılabilir (49).

Sekonder hiperlipidemi yaygındır ve hipotiroidizm, Cushing sendromu ve akromegali gibi endokrin hastalığı, diabetes mellitus gibi metabolik hastalık, nefrotik sendrom ve kronik böbrek yetmezliği gibi böbrek hastalığı, obstrüktif karaciğer gibi karaciğer hastalığı olan hastalarda sıklıkla görülür. Hastaların çoğu yıllarca asemptomatiktir. Semptomatik hastalar göğüs ağrısı, çarpıntı, terleme, anksiyete, nefes darlığı, karın ağrısı veya bilinç kaybı veya konuşma veya hareket güçlüğünden şikayet edebilir (49, 56).

2.3.5. Hiperlipidemide Hasta Taraması

Dislipidemi çoğunlukla asemptomatik seyrederek ve ateroskleroza neden olur. Erken tanınması ve önlem alınması sayesinde kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azaltmak mümkündür. Kan lipidleri günümüzde gayet kolay, hızlı, ucuz ve güvenilir bir biçimde ölçülebilmektedir. Kan lipidlerine bakılarak gelecekte meydana gelebilecek kardiyovasküler hastalık riskini hesaplamak mümkündür.

Ateroskleroz oluşumu, klinik sonuçlarının ortaya çıkmasından çok uzun zaman önce gelişmeye başlar. Genetik yatkınlık ve ilave risk faktörlerinin de etkisiyle her yaşta görülebilir. Dislipidemi, aterosklerozun en önemli nedenlerinden birisidir. Asemptomatik seyrederek ve çok yaygın olarak görülür. Bu nedenle hiçbir ilave hastalığı veya kardiyovasküler risk faktörü olmayan kişilerin bile taranmasında yarar vardır. Tarama sıklığını belirleyen faktörler, hastanın yaşı, cinsiyeti ve diğer risk faktörlerinin varlığıdır (57).

Şekil 14: Dislipidemi tarama sıklığı (58)

Dislipidemi Taraması Sıklığı
Asemptomatik, ASKVH veya ASKVH risk faktörü bulunmayan kişiler
<ul style="list-style-type: none">• Yirmi yaşından itibaren 5 yılda bir• Kırk yaşından itibaren erkeklerde 1-2 yılda bir• Elli yaşından itibaren (veya menopoz sonrası) kadınlarda 1-2 yılda bir defa• Atmış beş yaşından sonra, yılda bir
Yıllık olarak dislipidemi taraması gereken hastalıklar ve risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Aterosklerotik hastalık düşündüren klinik bulgular• Tip 1 veya Tip 2 diyabet• Birinci derece yakınlarında erken (erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <65 yaş) ASKVH öyküsü• Birinci derece yakınlarında dislipidemi öyküsü• Hipertansiyon (Gebelik hipertansiyonu dahil)• Obezite• Sigara içimi• Kronik böbrek hastalığı (KBH)[Hesaplanmış Glomerül Filtrasyon Hızı (eGFR)<60 ml/dk]]• Kronik inflamatuvar hastalıklar (Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis ve psöriazis vb.)• Genetik dislipidemilere ait klinik bulgular (Ksantom, ksantelasma ve arkus kornea vb)• HIV enfeksiyonu

2.3.6. Hiperlipidemi Teşhisi

En az her 5 yılda bir 20 yaş ve üzerindeki tüm yetişkinlerde açlık lipoproteinlerine (toplam kolesterol, LDL, HDL, trigliseritler) bakılmalıdır. 12 saatlik açlıktan sonra plazma kolesterolü, trigliserid ve HDL düzeyleri ölçülmelidir. Çünkü aç olmayan bireylerde trigliseridler yükselebilir; toplam kolesterol, açlıktan biraz etkilenir. Değişkenliği en aza indirmek ve güvenilir bir sonuç elde etmek için 1 ile 8 hafta arayla iki tespit önerilir. Toplam kolesterol 200 mg/dL'den (> 5,17 mmol/L) yüksekse ikinci bir ölçüm önerilir.

Hasta öyküsünde; kardiyovasküler risk faktörlerinin veya kesin kardiyovasküler hastalığın varlığı veya yokluğu, ailede erken kardiyovasküler hastalık veya lipid bozuklukları öyküsü, eşzamanlı ilaçlar dahil olmak üzere ikincil dislipidemi nedenlerinin varlığı veya yokluğu ve karın ağrısı veya pankreatit öyküsü, böbrek veya

karaciğer hastalığı, periferel vasküler hastalık, abdominal aort anevrizması veya serebral vasküler hastalık (karotid çürükleri, felç veya geçici iskemik atak) varlığı veya yokluğu değerlendirilmelidir (25).

Şekil 15: Serum lipitlerinin referans aralığı (58)

Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması			
	Optimal (mg/dl)	Sınırdaki yüksek (mg/dl)	Yüksek (mg/dl)
Total-K	<200	200-239	>240
LDL-K	<100 <70*	130-159	>160 ≥190 (Çok Yüksek)
HDL-K	≥60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50
Trigliserid	<150	150-499 (Hafif HTG)	500-880 (Orta HTG) ≥880 (Şiddetli HTG)
Apo B	<90 <80*		

* ASKVH veya risk eşdeğeri durumlar için, HTG=Hipertrigliseridemi

2.3.7. Hiperlipidemi Tedavisi

2.3.7.1. Hiperlipidemide Nonfarmakolojik Tedavi

Sağlıklı beslenmenin ve kilo kontrolünün aterosklerotik koroner arter hastalığı gelişimini önlediği bilinmektedir. Ayrıca sigarayı bırakmak ve düzenli egzersiz yapmak ASKVH gelişme riskini önemli ölçüde azaltır. Bu faktörlerin olumlu etkileri sadece lipid profilinde gösterdikleri düzelmeler ile açıklanamaz. Sağlıklı beslenme ve sağlıklı yaşam biçimi lipoproteinlerin fonksiyonlarını da olumlu biçimde etkiler. Ayrıca kan basıncını düşürüp insülin direncini de azaltarak olumlu etkilerini gösterirler (58).

2.3.7.1.1. Kalori Kısıtlaması ve Kilo Kontrolü

Kalori alımını azaltarak uzun dönemde kilo kontrolü sağlanması mümkündür. Kilo kaybı insülin direncini düşürüp, trigliserit düzeylerini azaltır. Kilo vermenin trigliserit düzeylerini %20-30 düzeylerinde azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca her 1 kg kayıp için HDL düzeylerinde ortalama 0.4 mg/dl artış olduğu gözlenmiştir. Kilo kaybının total kolesterol ve LDL düzeylerine etkisi ise çok daha azdır (59).

2.3.7.1.2. Fiziksel Hareketlilik

Haftalık düzenli yürüyüş yapan kişilerde HDL düzeylerinde ortalama 3-6 mg/dL artış olduğu gösterilmiştir. Düzenli fiziksel aktivitenin LDL üzerindeki etkisi azdır. Ama yaşam biçimi değişikliklerinin etkisini sadece ölçülen lipid düzeyleri üzerinden değerlendirmek doğru bir yaklaşım değildir.

Düzenli egzersiz kas miktarını artırır, osteoporozu önler, insülin direncini azaltır, kilo verilmesine yardımcı olur. Bu sayede hipertansiyon, diyabet, ASKVH ve diğer birçok hastalık riskini azaltır. Düzenli egzersiz kişinin kendisini fiziksel ve psikolojik olarak iyi hissetmesine neden olur. Fiziksel olarak aktif bireylerde kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ASKVH riski düşük bulunmuştur (60).

2.3.7.1.3. Sigara Kullanımı

Sigara kullananlarda ASKVH riski kullanmayanlara oranla 2 kat daha fazladır. Sigaranın bırakılmasını izleyen ilk yıl içinde risk %50 oranında azalır ve zamanla

azalmaya devam eder. Sigara kullanımı HDL düzeyini azaltmaktadır. Ayrıca sigara içenlerde görülen insülin direnci nedeniyle lipid değerleri artar. Sigarayı bırakanlarda HDL seviyesi yükselir (58).

2.3.7.1.4. Alkol Tüketimi

Fazla alkol tüketimi trigliserit düzeylerini yükseltir. Bu etki özellikle trigliserit düzeyleri yüksek olan bireylerde daha belirgindir. Alkol almanın HDL düzeyi üzerinde ise bir miktar olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir. Trigliserit düzeyi yüksek olmayan kişilerde sınırlı miktarda alkol alımı kabul edilebilir. Bu miktar, Erkekler için 20 g/gün (2 birim), kadınlar için 10 g/gün (1 birim) kadardır (61).

2.3.7.1.5. Diğer Yaklaşımlar

Çözünür lif alımının artması (yulaf kepeği, pektinler, pisilyum) toplam ve LDL kolesterolü %5 ile %20 oranında azaltılabilir. Bununla birlikte, HDL veya trigliseridler üzerinde çok az etkiye sahiptirler. Lif ürünleri ayrıca safra asidi reçineleri (BAR'lar) ile ilişkili kabızlığın giderilmesinde faydalı olabilir.

Balık yağı takviyesi, trigliseridleri ve VLDL'yi azaltır, ancak toplam ve LDL üzerinde etkisi yoktur veya bunu yükseltebilir. Balık yağının diğer eylemleri, herhangi bir kalp koruyucu etkiyi açıklayabilir.

Bitki sterollerinin günlük 2 ile 3 g yutulması LDL'yi %6 ile %15 oranında azaltır. Genellikle ticari margarinlerde bulunurlar.

Önerilen tüm diyet değişiklikleri başlatılmışsa, LDL'deki tahmini ortalama azalma %20 ile %30 arasında değişecektir.

2.3.7.2. Hiperlipidemide Farmakolojik Tedavi

Hiperlipidemi tespit edildiğinde lipid düşürücü tedaviye başlanmadan önce sekonder dislipidemi ekarte edilmelidir. Yani dislipidemiye neden olan hastalığı tedavi etmek gerekir.

Hiperlipidemide kullanılan ilaçları 2 ana başlıkta toplayabiliriz.

2.3.7.2.1. Lipoprotein Katabolizmasını Arttıran İlaçlar

2.3.7.2.1.1. Safra Asidi Bağlayan Reçineler

Mekanizma ve Etkileri; Normalde, kolesterolün metabolitleri olan safra asitlerinin %90'ından fazlası gastrointestinal sistemde yeniden emilir ve yeniden kullanım için karaciğere geri gönderilir. Safra asidi bağlayıcı reçineler (kolestiramin, kolestipol ve kolesevelam) bağırsaktaki safra asitlerini ve benzer steroidleri bağlayan ve bunların emilimini önleyen büyük, emilemeyen polimerlerdir.

Safra asitlerinin geri dönüşümünü önleyerek, safra asidi bağlayıcı reçineler hepatic kolesterolü yeni safra asitlerinin sentezine yönlendirir ve böylece kolesterol miktarını azaltır. Yüksek afiniteli LDL reseptörlerinin sentezinde telafi edici bir artış, LDL lipoproteinlerinin kandan uzaklaştırılmasını artırır. Reçineler LDL kolesterolde az miktarda bir düşüşe neden olur. Ayrıca HDL kolesterol veya

trigliseritler üzerinde çok az etkisi vardır (24).

Artmış hepatik kolesterol biyosentezi, artan hepatik VLDL üretimi ile paralel olabilir; sonuç olarak, BAR'lar kombine dislipidemili hastalarda hipertrigliseridemiye şiddetlendirebilir. BAR'lar, birincil hiperkolesteroleminin (ailesel hiperkolesterolemi, ailesel kombine dislipidemi ve tip IIa hiperlipoproteinemi) tedavisinde yararlıdır.

Yaygın GI şikayetleri arasında kabızlık, şişkinlik, epigastrik dolgunluk, mide bulantısı ve şişkinlik bulunur. Sıvı alımını ve diyet hacmini artırarak ve dışkı yumuşatıcıları kullanılabilir. Diğer olası yan etkiler arasında yağda çözünen A, D, E ve K vitaminlerinin emiliminin bozulması; hipernatremi ve hiperkloremi; GI tıkanıklığı; ve warfarin, nikotinic asit, tiroksin, asetaminofen, hidrokortizon, hidroklorotiyazid, loperamid ve muhtemelen demir gibi asidik ilaçların biyoyararlanımının azalması. BAR'lar ve diğer ilaçlar arasında 6 saat veya daha fazla aralıklarla değişen uygulama süreleri ile ilaç etkileşimlerinden kaçınılabilir (25).

Özetle klinik kullanımı, reçineler hiperkolesterolemili hastalarda kullanılmaktadır. Kolestat ve safra tuzu birikimi olan hastalarda kaşıntıyı azaltmak için de kullanılmıştır (24).

2.3.7.2.2. Lipoprotein Sentezini Azaltan İlaçlar

2.3.7.2.2.1. Fibrik Asit Türevleri (Fibratlar)

Mekanizma ve Etkiler, Fibrik asit türevleri (örn; Gemfibrozil, fenofibrat), lipid metabolizmasına dahil olan genlerin transkripsiyonunu düzenleyen bir reseptör olan

peroksizom proliferatör ile aktifleştirilen reseptör-alfa (PPAR-a) proteini için ligandlardır. PPAR- α ile bu etkileşim, kılcal endotel hücreler ile birleşen ve trigliseriderik lipoproteinlerin klirensini artıran lipoprotein lipazın yağ dokusu tarafından sentezin artmasına neden olur. Karaciğerde fibratlar, trigliseritlerin tedariğini sınırlayan ve VLDL sentezini azaltan yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Ayrıca, VLDL'nin temizlenmesini engelleyen apoC-III ekspresyonunu azaltır ve apoA-I ve apoA-II ekspresyonunu artırır, bu da HDL seviyelerini artırır. Çoğu hastada, fibratların LDL konsantrasyonları üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur. Bununla birlikte, fibratlar, VLDL ve LDL'de birleşik bir artışla ilişkili olan, ailesel kombine hiperlipoproteinemi adı verilen genetik bir rahatsızlığı olan hastalarda LDL kolesterolü artırabilir (24).

Fibrat monoterapisi (gemfibrozil, fenofibrat, klofibrat) VLDL'yi azaltmada etkilidir ancak LDL'de karşılıklı bir yükselme meydana gelebilir ve toplam kolesterol değerleri nispeten değişmeden kalabilir. Plazma HDL konsantrasyonları fibratlar ile %10 ile %15 veya daha fazla artabilir.

GI şikayetleri hastaların %3 ile %5'inde görülür. Döküntü, baş dönmesi ve transaminaz seviyelerinde ve alkalın fosfatazda geçici yükselmeler de meydana gelebilir. Gemfibrozil ve muhtemelen fenofibrat, nadiren safra taşı oluşumunu artırır. Miyalji, halsizlik, sertlik, halsizlik ve kreatin kinaz ve aspartat aminotransferazda yükselmelerden oluşan bir miyozit sendromu ortaya çıkabilir ve böbrek yetmezliği olan hastalarda daha sık görülür.

Fibratlar oral antikoagülanların etkilerini güçlendirebilir ve uluslararası normalize oran (INR) bu kombinasyonla çok yakından izlenmelidir (25).

Özetle Klinik Kullanımı; Gemfibrozil ve diğer fibratlar hipertrigliseridemiyi tedavi etmek için kullanılır. Bu ilaçların LDL kolesterolü düşürme konusunda yalnızca mütevazı bir yeteneği olduğundan ve bazı hastalarda LDL kolesterolü artırabildiğinden, hem LDL hem de VLDL'nin yüksek konsantrasyonlarına sahip hastaların tedavisi için sıklıkla diğer kolesterol düşürücü ilaçlarla birleştirilirler (24).

2.3.7.2.2.2. Nikotinik Asit (Niasin) ve Türevleri

Mekanizma ve Etkiler; Niasin (ancak nikotinamid değil) LDL kolesterolü, trigliseridleri ve VLDL'yi azaltır ve ayrıca sıklıkla HDL kolesterolü artırır. Karaciğerde, niasin VLDL sentezini azaltır ve bu da LDL seviyelerini düşürür. Yağ dokusunda, niasin hormona duyarlı lipaz aktivitesini azaltan ve böylece plazma yağ asidi ve trigliserit seviyelerini azaltan bir sinyal yolunu etkinleştiriyor gibi görünmektedir. Sonuç olarak LDL kolesterolde bir azalma olur. Kapiler endotelial hücreler ile ilişkili lipoprotein lipaz tarafından VLDL'nin artan klirensi de gösterilmiştir ve muhtemelen plazma trigliserid konsantrasyonlarındaki azalmayı açıklamaktadır. Niasin, HDL için katabolik oranı azaltır. Son olarak, niasin dolaşımdaki fibrinojeni azaltır ve doku plazminojen aktivatörünü artırır (24).

Niasin (nikotinik asit), VLDL'nin hepatik sentezini azaltır ve bu da LDL sentezini azaltır. Niasin ayrıca katabolizmasını azaltarak HDL'yi artırır. Hipertrigliseridemi ve diyabetik dislipidemi tedavisinde birinci basamak bir ajan veya alternatiftir.

Kutanöz kızarma ve kaşıntı, prostaglandin aracılı olarak görünmektedir ve niasin alımından kısa süre önce 325 mg aspirin alarak azaltılabilir. Niasin dozunu yemeklerle birlikte almak bu etkiyi en aza indirebilir. Eşlik eden alkol ve sıcak içecekler, niasinden kaynaklanan kızarıklığı ve kaşıntıyı büyütebilir. GI intoleransı da

yaygın bir sorundur. Laboratuvar anormallikleri, yüksek karaciğer fonksiyon testleri, hiperürisemi ve hiperglisemiyi içerebilir. Niasin, aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir ve önceden var olan gut ve diyabeti şiddetlendirebilir.

Nikotinamid, kolesterol veya trigliserid seviyelerini etkili bir şekilde düşürmediği için dislipidemi tedavisinde kullanılmamalıdır (25).

Özetle Klinik Kullanım; Serum LDL kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarını düşürdüğü ve HDL kolesterol konsantrasyonlarını artırdığı için niasin, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol seviyelerinin tedavisinde geniş klinik faydaya sahiptir (24).

2.3.7.2.2.3. HMG-KoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)

Mekanizma ve Etkiler, Statinler (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin ve simvastatin), 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazı inhibe ederek, HMG-CoA'nın mevalonata dönüşümünü kesintiye uğratar. Hepatik kolesterol sentezinin engellenmesi, bu ilaçların toplam serum kolesterolü düşürücü etkisine küçük bir miktar katkıda bulunsa da, çok daha büyük bir etki, sıkı bir şekilde düzenlenmiş hepatik kolesterol havuzundaki bir azalmaya verilen tepkiden kaynaklanmaktadır. Karaciğer, kandaki LDL ve VLDL kalıntılarını temizleyen yüksek afiniteli LDL reseptörlerinin sayısını artırarak telafi eder. Redüktaz inhibitörleri ile terapötik bir LDL düşürücü etki elde etmek için fonksiyonel LDL reseptörleri gereklidir. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ayrıca doğrudan anti-aterosklerotik etkilere ve anti-enflamatuvar etkilere sahiptir ve kemik kaybını önlediği gösterilmiştir. Lovastatin ve simvastatin ön ilaçlardır, diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (atorvastatin, fluvastatin, pravastatin ve rosuvastatin) aktif ilaçtır (24, 25).

Monoterapi olarak kullanıldığında statinler en güçlü LDL kolesterol düşürücü ajanlardır ve en iyi tolere edilenler arasındadır. Toplam ve LDL kolesterol, diyet tedavisine eklendiğinde doza bağlı bir şekilde %30 veya daha fazla azaltılır.

Bir statin ve bir BAR ile kombinasyon tedavisi, LDL reseptörlerinin sayısı artar ve bu da LDL kolesterolün daha fazla bozulmasına yol açar. Kolesterolün hücre içi sentezi engellenir ve safra asitlerinin enterohepatik geri dönüşümü kesintiye uğrar.

Bir statin ve ezetimib ile kombinasyon tedavisi de rasyoneldir. Çünkü ezetimib, bağırsak sınırı boyunca kolesterol emilimini inhibe eder ve bir statin veya başka bir ilaçla kombine edildiğinde %12 ile %20 daha fazla azalma sağlar.

Statin alan hastaların %10'undan azında kabızlık görülür. Diğer yan etkiler arasında yüksek alanin aminotransferaz, yüksek kreatin kinaz seviyeleri, miyopati ve rabdomiyoliz yer alır (25).

Özetle Klinik Kullanım; Statinler, özellikle diğer kolesterol düşürücü ilaçlarla kombinasyon halinde kullanıldıklarında LDL kolesterol seviyelerini güçlü bir şekilde düşürebilir. Bu ilaçlar, etkili oldukları ve iyi tolere edildikleri için yaygın olarak kullanılmaktadır. Büyük klinik araştırmalar, iskemik kalp hastalığı olan hastalarda koroner olay ve ölüm riskini azalttığını ve ayrıca iskemik inme riskini de azalttığını göstermiştir.

Rosuvastatin, atorvastatin ve simvastatin, diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinden daha yüksek maksimum etkinliğe sahiptir. Bu ilaçlar ayrıca trigliseridleri 250 mg/dL'den yüksek ve düşük HDL kolesterol seviyeleri olan hastalarda trigliseridleri düşürür ve HDL kolesterolü yükseltir. Fluvastatinin bu

gruptaki diğer ilaçlardan daha az maksimum etkinliği vardır (24).

2.3.7.2.3. Ezetimib

Mekanizma ve Etkiler; Ezetimib, safra ile atılan diyet kolesterol ve kolesterolün emilimini engelleyerek sıkı düzenlenmiş karaciğer havuzundaki kolesterolü düşürür. Yüksek afiniteli LDL reseptörlerinin sentezinde telafi edici bir artış sağlar ve LDL lipoproteinlerinin kandan uzaklaştırılmasını artırır. Monoterapi olarak ezetimib, LDL kolesterolü yaklaşık %20 oranında azaltır. Bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü ile birleştirildiğinde daha da etkilidir (24).

Hastaların yaklaşık %4'ü GI rahatsızlığı yaşar. Ezetimib ile kardiyovasküler sonuçlar değerlendirilmediğinden, statin tedavisini tolere edemeyen veya tek başına statin ile tatmin edici lipid düşürmeyi başaramayan hastalar için kullanılmalıdır (25).

Özetle Klinik Kullanım; Ezetimib, fitosterol taşınmasının bozulmasından kaynaklanan nadir bir genetik bozukluk olan hiperkolesterolemi ve fitosteroleminin tedavisinde kullanılır (24).

2.4. Konjestif Kalp Yetmezliği

2.4.1. Konjestif Kalp Yetmezliği Tanımı

Konjestif kalp yetmezliği (KKY), pulmoner vasküler tıkanıklığa ve azalmış kalp debisine neden olan yaygın bir klinik bozukluktur. Kalbin dokulara gerekli oksijen ve diğer maddeleri yeterince taşıyacak hacimde kan pompalayamaması

durumudur. KKY, nefes darlığı ve/veya solunum yetmezliği ile gelen herhangi bir yetişkin hastanın tanısında düşünülmelidir (62).

Tipik hemodinamik, renal ve hormonal reaksiyonlarla ilişkili bir kalp anormalliğine bağlı ventriküler disfonksiyon, klinik kalp yetmezliği sendromunu karakterize eder. Yeterli venöz dönüş varlığında vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılamaya yetecek miktarda kan pompalanamaması olarak geleneksel kalp yetmezliği tanımı, esas olarak kalp debisindeki azalmayı vurgular. Ancak intrakardiyak basınçlardaki artışı vurgulamaz. Basınç veya hacim aşırı yüklenmesi veya azalmış kasılma nedeniyle sistolik ventriküler fonksiyon bozukluğu, ejeksiyon fraksiyonunda bir azalma ile karakterize edilir. Kısıtlı doldurma ile ilişkili diyastolik ventriküler fonksiyondaki bozukluk, yüksek oda sertliği ile karakterize edilir. Azalmış kasılma, kalp yetmezliğinin gelişmesinde büyük bir yere sahiptir. Diyastolik ventriküler fonksiyonun bozulması, ancak uyumsuz küçük bir ventrikül varlığında kalp yetmezliğine yol açan baskın mekanizma olarak kabul edilebilir. Büyümüş bir kalpte diyastolik ventriküler fonksiyonun bozulması her zaman sistolik ventriküler fonksiyonun bozulması ile ilişkilidir (63).

2.4.2. Konjestif Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi

Kalp yetmezliğinin görülme sıklığı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gün geçtikçe artmaktadır. Önümüzdeki 15-20 yıl içinde çok ciddi bir boyuta ulaşacağını tahmin etmek zor değildir. Sürekli boya tedavi ihtiyacı, hastaneye yatma gereksinimi ve pahalı cihaz tedavisi nedeniyle sağlık ekonomisi üzerine de yüksek maliyetler getirmektedir. Kalp yetmezliğinin giderek artmasının önemli nedenleri vardır. Günümüzde gelişmiş tedavi yöntemleriyle kalp krizi, kalp damar hastalığı, hipertansiyon ve diyabete bağlı ölümler engellenebilmekte ve yaşam süresi uzamaktadır. İşte bu hastaların büyük bir çoğunluğunda zamanla kalp yetmezliği gelişmektedir. Yaş ilerledikçe kalp yetmezliği görülme sıklığında önemli bir artış

görülmektedir (64).

Framingham Çalışması'na göre 40 yaşından sonraki dönemde kalp yetmezliğigörülme riski %20'dir. Bu da 40 yaşından büyük kişilerin beşte birinde yaşamının bir bölümünde kalp yetmezliği gelişeceği demektir. Kalp yetmezliği görülme sıklığı genel nüfusta %1-3 iken, 70 yaş sonrası %10'a, 80 yaş sonrası %15-20'lere çıkmaktadır. Kalp yetmezliğigörülen kişilerin %50'ye yakın kısmını 60 yaş üzerindeki kişiler oluşturmaktadır. Ülkemizde yaşam süresi son 20 yıl içinde yaklaşık 10-15 yıl uzamıştır. Yaşlı nüfusumuzun giderek artacağı ve önümüzdeki 10 yıl içinde 2 katına çıkacağı, 2023 yılında 14-15 milyon olacağı öngörülmektedir (65).

Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yürütülen ve bir prevalans çalışması olan HAPPY çalışmasının sonuçları, Türkiye'de 35 yaş üzeri erişkin popülasyonunda kalp yetmezliği prevalansının %2,9 olduğunu göstermiştir. Bu rakam, daha genç bir nüfusa sahip olmamıza rağmen batılı ülkelerden daha yüksektir. Ülkemizde ortalama kalp yetmezliği yaşı 60 olup batılı ülkelere göre neredeyse 10 yıl daha önce risk altında bulunduğumuz söylenebilir. Belirtileri ortaya çıkmamış (asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu) kalp yetmezliği görülme sıklığı ise ülkemizde ise %4,8'dir. Bu sayılar kalp yetmezliği gelişme potansiyeli yüksek bir nüfusa sahip olduğumuzu göstermektedir. Avrupa ülkelerinde 15 milyon, Amerika Birleşik Devletleri'nde 6 milyon, ülkemizde ise 2 milyon kalp yetmezliği hastası bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu sayıların önümüzdeki 10 yıl içinde en az 2-3 kat artacağı öngörülmektedir (64, 65).

2.4.3. Konjestif Kalp Yetmezliği Nedenleri

Kalp yetmezliğinin yaygın nedenleri koroner arter hastalığı, MI, hipertansiyon, kardiyomyopatiler, kalp kapak hastalıkları, kalp kası inflamasyonu, atriyal

fibrilasyon, anemi, hipertiroidizm, böbrek yetmezliği ve doğuştan kalp hastalıklarıdır. Bu hastalıktan en sık sorumlu olan koroner arter hastalığıdır. Bu hastalıkların çoğu, tek bir değil, daha çok belirtilen patofizyolojik süreçler yoluyla kalp yetmezliğine yol açar. Yani hipertansiyon, diyabet, obezite, kalp damar hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kalp kapak hastalığı, kalp ritim bozuklukları, kalp kası hastalığı veya doğumsal kalp hastalığı KY'ne zemin hazırlayan durumlardır. Dolayısıyla bu olgular kalp yetmezliği için risk altında olan, bir başka deyişle kalp yetmezliğine aday olgulardır. Bu hastalıkların zamanında tespiti ve tedavisi kalp yetmezliğine gidişini önler veya yavaşlatır (64, 66).

2.4.4. Konjestif Kalp Yetmezliği Semptomları

Kalp yetmezliği belirti ve semptomları şunları içerebilir:

- Kendinizi zorladığınızda veya uzandığınızda nefes darlığı (nefes darlığı)
- Yorgunluk ve halsizlik
- Bacaklarınızda, ayak bileklerinizde ve ayaklarınızda şişme (ödem)
- Hızlı veya düzensiz kalp atışı
- Azalan egzersiz yeteneği
- Beyaz veya pembe kanlı balgamla birlikte inatçı öksürük veya hırıltılı solunum
- Geceleri idrara çıkma ihtiyacının artması
- Karın şişmesi (assit)
- Sıvı tutulmasından çok hızlı kilo alımı
- İştahsızlık ve mide bulantısı
- Konsantrasyon güçlüğü veya uyanıklığın azalması

- Ani, şiddetli nefes darlığı ve öksürük pembe, köpüklü mukus
- Kalp yetmezliğiniz kalp krizinden kaynaklanıyorsa göğüs ağrısı (66).

2.4.5. Konjestif Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi

Kalp yetmezliği, yüksek ölüm oranıyla ilişkilendirilen son derece ciddi bir kalp rahatsızlığıdır. Kalp yetmezliğinde temel fizyolojik kusur, vücudun ihtiyaçlarına göre kalp debisinde bir azalmadır ve başlıca belirtileri nefes darlığı ve yorgunluktur. Yukarıda da bahsedildiği gibi kalp yetmezliği sıklıkla kronik hipertansiyon, kapak hastalığı, koroner arter hastalığı ve çeşitli kardiyomiyopatiler ile ilişkilidir. Vakaların yaklaşık üçte biri, kardiyak kontraktıl kuvvetin ve ejeksiyon fraksiyonunun (sistolik yetmezlik) azalmasından kaynaklanmaktadır. Diğer bir üçte biri, sertleşme veya diyastol sırasında yeterli dolmayı engelleyen ventriküllerin diğer değişikliklerinden kaynaklanır; ejeksiyon fraksiyonu normal olabilir (diyastolik yetmezlik). Vakaların geri kalanı sistolik ve diyastolik işlev bozukluğunun bir kombinasyonuna bağlanabilir. Kalp yetmezliğinin doğal seyri, genellikle pulmoner veya periferel ödem veya her ikisiyle ilişkili olan akut kardiyak dekompanseasyon epizodları ile noktalanın, kalp fonksiyonunda yavaş bir bozulma ile karakterizedir.

Kasılma kaybı için olası mekanizmalar, yapısal değişiklikleri ve ayrıca uyarma-büzülme kuplajındaki değişiklikleri içerir. Bozulmuş diyastolik ventriküler fonksiyondan sorumlu olası mekanizmalar, değişen kalsiyum akışına ek olarak, fibroz ve hipertrofi gibi yapısal değişiklikleri ve asenkron ve anormal yükleme koşulları gibi faktörleri kapsar. Kardiyak fonksiyonun artın düzensizliğiyle, telafi edici mekanizmalar işe yarar.

Kalp kası hipertrofisi, Frank Starling mekanizması, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ve atriyal

natriüretik peptitlerin salınması devreye girer. Amaç, kan akışının kalp ve beyin lehine ve ciltten, kaslardan ve iç organlardan uzakta yeniden dağıtıldığı yeterli kan basıncının ve kalp debisinin korunmasıdır. Bu mekanizmalar başlangıçta kardiyovasküler sistem için yardımcı olsalar da, sonrasında bir kısır döngü başlatırlar. Örneğin, kalp debisinde bir azalma ile, perfüzyon basıncını korumak için sistemik vasküler dirençte bir refleks artışı vardır. Bununla birlikte, dirençteki bu artış, sol ventrikül üzerinde bir yük görevi görür ve kalp debisini daha da azaltır. Bu kısır döngünün varlığına dair en iyi kanıt, vazodilatör ilaçlar ve ACE inhibitörleri tarafından üretilen hemodinamikteki yararlı değişiktir. Nörohümorale sistemin aktivasyonu, aşırı vazokonstriksiyonun yanı sıra sodyum ve su tutulmasına yol açarak, istenmeyen bir ön yük ve son yük artışına neden olabilir ve bu da kalp yetmezliğinin daha da kötüleşmesine neden olur. Bu nedenle, patofizyolojinin anlaşılması, akılcı tedavinin seçimine izin verir (24, 67).

Kalp yetmezliğinin fizyopatolojik olarak 3 tipi vardır.

1. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı kalp yetmezliği
2. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna bağlı kalp yetmezliği
3. Sol ventrikül fonksiyonu normal olmasına rağmen meydana gelen kalp yetmezliği (mitral bozukluk, aort kapakçığında bozulma...)

2.4.6. Konjestif Kalp Yetmezliği Belirti ve Tanısı

Kalp yetmezliğinin en yaygın belirtileri şunlardır:

- Nefes darlığı veya nefes almada güçlük
- Yorgunluk
- Ayak bilekleri, ayaklar, bacaklar, karın ve damarlarda şişli

Tüm bu semptomlar vücutta sıvı birikiminin sonucudur. Belirtiler

başladığında, merdiven çıkmak gibi rutin fiziksel aktivitelerden sonra bile yorgunluk ve nefes darlığı hissedilebilir. Kalp zayıfladıkça semptomlar kötüleşir. Kalp yetmezliğinden kaynaklanan sıvı birikmesi ayrıca kilo alımına, sık idrara çıkmaya ve geceleri ve yatarken öksürüğe neden olur. Bu öksürük, akut pulmoner ödemin bir işareti olabilir. Bu durum akciğerlerde çok fazla sıvı biriktiği bir durumdur. Böyle bir durumda hemen doktora başvurmak gerekir (68).

Kalp yetmezliğinde tanının zamanında konması, hastalık gidişatını yavaşlatarak, gerek ölüm ve hastaneye yatışı, gerekse ilerlemiş durumlarda maliyeti yüksek tedavi seçeneklerine gereksinimi azaltır. Ancak kalp yetmezliği belirtilerinin çoğu ayırt ettirici olmadığından ve az sayıda tanısal değer bulunduğundan kalp yetmezliği teşhisi koymak oldukça zordur (66). Ülkemizde çoğu hasta kalp yetmezliği belirtisi olmasına karşın birinci basamak sağlık hizmetlerinde tanısal algoritmaların yeterince kullanılmaması nedeniyle göz ardı edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise durum ülkemizden farklıdır; birinci basamakta tanısal algoritmalarda risk faktörleri olan ya da kalp yetmezliği yakınmaları bulunan kişilerde tarama amaçlı biyobelirteçler kullanılmaktadır. Özellikle natriüretik peptidler kalp yetmezliği tanısında kullanılan en önemli biyobelirteçlerdir (66). Örneğin B-tipi natriüretik peptit (BNP) öncülü (NTpro-BNP) düzeyi ölçümü ile (eşik değeri 120 pg/mL) kalp yetmezliği vakaları normal kişilerden kolayca ayrılabilir (69).

Kalp yetmezliği belirtilerinin çoğu su ve tuz tutulumuna bağlı olarak görülür. Bu durum diüretik tedaviyle yok olduğundan, bu tedaviyi alan hastalarda belirtiler görülmeyebilir. Kalp yetmezliğinin genellikle kalp kasının kasılma ve/veya gevşeme bozukluğuna bağlı olarak geliştiği bilinse de kalp kapak hastalıkları, perikart hastalıkları, endokart hastalıkları, kalp ritmi ve ileti anormallikleri de kalp yetmezliğine neden olabilmektedir (69). Altta yatan nedenin düzeltilmesiyle gerek hastalık yönetimi, gerekse ilerlemesi belirgin oranda iyileşmektedir. Bu yüzden kalp yetmezliği hastalarında sadece ekokardiyografi ile ventrikül işlevlerinin değerlendirilmesi yeterli değildir. Gerekli hastalarda ileri görüntüleme tetkiklerinin

(miyokart perfüzyon sintigrafisi, dobutamin stres ekokardiyografi veya kardiyak manyetik rezonans görüntüleme) uygulanması altta yatan nedenin daha doğru şekilde ortaya konmasını sağlayabilir.

Kısaca kalp yetmezliğinin teşhisi genellikle dikkatli bir öykü ve fizik muayene ve karakteristik göğüs radyografisi bulguları ile belirlenir. Serum beyin natriüretik peptidinin ölçümü ve ekokardiyografi, tanı doğruluğunu önemli ölçüde artırır (62).

2.4.7. Konjestif Kalp Yetmezliği Komplikasyonları

Böbrek hasarı veya yetmezliği: Kalp yetmezliği, böbreklere giden kan akışını azaltır. Bu durum tedavi edilmezse sonunda böbrek yetmezliğine neden olabilir. Kalp yetmezliğinden kaynaklanan böbrek hasarı, tedavi için diyaliz gerektirebilir.

Kalp kapakçığı sorunları: Kalpten kanın doğru yönde akmasını sağlayan kalbin kapakçıkları, kalp büyümüşse veya kalp yetmezliği nedeniyle kalpteki basınç çok yüksekse düzgün çalışmayabilir.

Kalp ritmi sorunları: Kalp ritmi sorunları (aritmler), kalp yetmezliğinin potansiyel bir komplikasyonu olabilir.

Karaciğer hasarı: Kalp yetmezliği, karaciğere çok fazla baskı uygulayan bir sıvı birikmesine neden olabilir. Bu sıvı birikmesi karaciğerin düzgün çalışmasını zorlaştırır.

Bazı kişilerin semptomları ve kalp fonksiyonları uygun tedavi ile iyileşir. Ancak kalp yetmezliği yaşamı tehdit edebilir. Kalp yetmezliği olan kişilerde şiddetli semptomlar olabilir ve bazıları kalp nakli veya ventriküler destek cihazı ile destek gerektirebilir (70).

2.4.8. Konjestif Kalp Yetmezliği Tedavisi

2.4.8.1. Konjestif Kalp Yetmezliğinde Nonfarmakolojik Tedavi

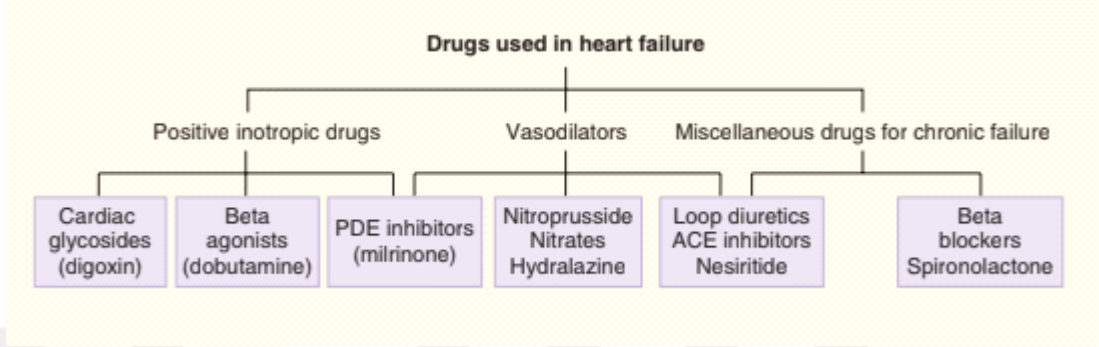
Kalp yetmezliğini önlemenin şartı risk faktörlerini azaltmaktır. Risk faktörlerinin çoğunu (örneğin, yüksek tansiyon ve koroner arter hastalığı) gerekli ilaç kullanımıyla ve yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol edilebilir veya ortadan kaldırılabılır.

Kalp yetmezliğini önlemeye yardımcı olmak için yapabileceğiniz yaşam tarzı değişiklikleri:

- Sigarayı bırakmak
- Yüksek tansiyon ve diyabet gibi belirli durumları kontrol etmek
- Fiziksel olarak aktif kalmak
- Sağlıklı beslenmek
- Sağlıklı kiloyu korumak
- Stresi azaltmak ve yönetmek (64)

2.4.8.2. Konjestif Kalp Yetmezliğinde Farmakolojik Tedavi

Şekil 16: Konjestif Kalp Yetmezliğinde Kullanılan İlaçlar (24)



2.4.8.2.1. Kardiyak Glikozitler

Digitalis glikozitler artık kalp yetmezliğinin tedavisinde birinci basamak ilaç olarak kabul edilmemektedir.

Etki Mekanizması: Hücre zarının Na^+ / K^+ ATPaz pompasının digitalis tarafından inhibisyonu birincil biyokimyasal etki mekanizması olarak kabul edilir. Na^+ / K^+ ATPaz'ın inhibisyonu, hücre içi sodyumda küçük bir artışa neden olur. Artan sodyum, hücreden daha az kalsiyum uzaklaştırır. Artan hücre içi kalsiyum sarkoplazmik retikulumda depolanır ve salındığında kasılma kuvvetini artırır. Digitalis için diğer etki mekanizmaları önerilmiştir, ancak bunlar muhtemelen ATPaz'ın engellenmesi kadar önemli değildir. Na^+ / K^+ ATPaz inhibisyonunun sonuçları, kalbin hem mekanik hem de elektriksel fonksiyonunda görülür.

Digitalis'in uyardığı kontraktilite artışı, artmış ventriküler ejeksiyon, azalmış sistolik sonu ve diyastol sonu boyutu, artmış kardiyak output ve artmış renal perfüzyon ile sonuçlanır.

Bu faydalı etkiler, daha önce bahsettiğimiz artmış sempatik ve böbrek yanıtlarında bir azalmaya neden olur. Sempatik tonustaki azalma özellikle faydalıdır. Azalmış kalp hızı, önyükleme ve son yük, kalbin daha verimli çalışmasına izin verir.

Klinik Kullanımlar: Digitalis, kronik kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan geleneksel pozitif inotropik ajandır. Bununla birlikte, dikkatli klinik çalışmalar, digitalis'in fonksiyonel durumu iyileştirebilmesine (semptomları azaltmasına) rağmen, yaşamı uzatmadığını göstermektedir. Diğer ajanlar (diüretikler, ACE inhibitörleri, vazodilatörler) eşit derecede etkili ve daha az toksik olabilir ve bu alternatif tedavilerin bazıları ömrü uzatır. Kardiyak glikozitlerin yarı ömürleri uzun olduğu için, ilaçlar vücutta önemli ölçüde birikir ve dozları dikkatlice ayarlanmalıdır (24).

Digoksin: Digoksinin olumlu inotropik etkileri olmasına rağmen kalp yetmezliğindeki faydaları nörohormonal etkileriyle ilişkilidir. Digoksin, kalp yetmezliği hastalarında sağkalımı iyileştirmez ancak semptomatik faydalar sağlar.

Kronik sistolik kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler taşiaritmileri olan hastalarda, ventriküler yanıt oranını kontrol etmeye yardımcı olması için tedavinin erken döneminde digoksin kullanılabilir.

Normal sinüs ritmindeki hastalar için, hafif ve şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda semptomların azalması ve yaşam kalitesinde iyileşme üzerindeki etkileri belirgindir. Bu nedenle digoksin, hastaneye yatışları azaltmak için semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda standart kalp yetmezliği tedavileriyle (ACE inhibitörleri, block-blokerleri ve diüretikler) birlikte kullanılabilir (25).

2.4.8.2.2. Konjestif Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Diğer İlaçlar

2.4.8.2.2.1. Diüretikler

Diüretikler hem sistolik hem de diyastolik yetmezlik için birinci basamak tedavidir ve dijitalis ve diğer ilaçlar düşünülmeden önce kalp yetmezliğinde kullanılır. Diüretik tedavi, sıvı tutulumuna dair klinik kanıtı olan tüm hastalar için önerilir. Bununla birlikte, hastalığın ilerlemesini değiştirmedikleri veya sağkalımı uzatmadıkları için sıvı tutulumu olmayan hastalar için zorunlu değildir.

Tiyazid diüretikler (örn, Hidroklorotiyazid) nispeten zayıftır ve kalp yetmezliğinde nadiren tek başına kullanılır. Klinik çalışmalar, diğer diüretiklerin aksine, spironolakton ve eplerenonun (aldosteron antagonisti diüretiklerin) önemli uzun vadeli faydaları olduğunu ve kronik yetmezlikte mortaliteyi azaltabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, tiazidler veya tiazid benzeri diüretik metolazon, çok etkili diürezi teşvik etmek için bir loop diüretik ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Tiyazidler, daha kalıcı antihipertansif etkilerinden dolayı sadece hafif sıvı tutulumu ve yüksek kan basıncı olan hastalarda loop diüretiklere tercih edilebilir.

Loop diüretikleri (furosemid, bumetanide ve torsemide) genellikle kalp yetmezliğinde sıvı tutulumunu eski haline getirmek ve sürdürmek için gereklidir. Furosemid, akut kalp yetmezliği ile bağlantılı pulmoner konjesyon ve şiddetli ödemin anında azaltılması ve orta veya şiddetli kronik yetmezlik için çok faydalı bir ilaçtır. Henle kıvrımının kalın yükselen kolunda hareket etmenin yanı sıra, natriüretik etkilerine katkıda bulunan böbrek kan akışında prostaglandin aracılı bir artışa neden olurlar. Tiyazidlerin aksine, loop diüretikler, böbrek fonksiyon bozukluğu varlığında etkinliklerini sürdürürler, ancak daha yüksek dozlar gerekli olabilir (24, 25).

2.4.8.2.2.2. Anjiyotensin Antagonistleri

Bu ajanların kronik kalp yetmezliğinde morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Direkt pozitif inotropik etkiye sahip olmamalarına rağmen, anjiyotensin antagonistleri aldosteron salgılanmasını, tuz ve su tutulmasını ve vasküler direnci azaltır. Günümüzde diüretiklerle birlikte kronik kalp yetmezliği için ilk seçenek ilaç olarak kabul ediliyorlar. Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler, örneğin losartan), ACE inhibitörleri (örneğin kaptopril) ile aynı faydalara sahip gibi görünmektedir (24).

ACE inhibitörleri, anjiyotensin II ve aldosteron'u azaltarak ventriküler yeniden şekillenme, miyokardiyal fibroz, miyosit apoptozisi, kardiyak hipertrofi, norepinefrin salınımı, vazokonstriksiyon ve sodyum ve su retansiyonunun azaltılması gibi zararlı etkilerinin çoğunu hafifletir. Klinik araştırmalar, ACE inhibitörlerinin kalp yetmezliği olan hastalarda semptomları iyileştirdiğine, hastalığın ilerlemesini yavaşlattığına ve mortaliteyi azalttığına dair kesin kanıtlar göstermiştir. Hastalar, kontrendikasyon yoksa ACE inhibitörü kullanabilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde piyasada 7 ARB bulunmasına rağmen, yalnızca kandesartan ve valsartan kalp yetmezliği tedavisi için FDA onaylıdır ve tek başına veya ACE inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanılması tercih edilen ajanlardır. Bir ARB ve ACE inhibitörü ile kombinasyon tedavisi, anjiyotensin II'nin zararlı etkilerinin daha tam blokajı yoluyla her iki ajana göre teorik bir avantaj sunar (25).

2.4.8.2.2.3. Beta1 Adrenoseptör Agonistleri

Dobutamin ve dopamin, sistolik fonksiyonun belirgin şekilde baskılanmış olduğu akut durumlarda sıklıkla faydalıdır. Net vasküler etki genellikle vazodilatasyondur. Kalp hızında önemli bir değişiklik oluşturmadan güçlü bir inotropik etkiye sahiptir. Dobutamin, inotropik stimülasyon, arteriyel vazodilatasyon ve kalp hızında değişken artış nedeniyle kardiyak indeksi artırır. Dopamin ile gözlenen daha tutarlı artışlara kıyasla ortalama arter basıncında nispeten küçük değişikliğe neden olur. Tolerans gelişimi, oral etkililik eksikliği ve önemli aritmojenik etkiler nedeniyle kronik olarak uygun değildirler (24, 25).

2.4.8.2.2.4. Beta Adrenoseptör Antagonistleri

Uzun süreli çalışmalarda beta blokörlerin kronik kalp yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlattığı (karvedilol, labetalol, metoprolol) hastaneye yatışları azalttığı ve mortaliteyi azalttığına dair çok sayıda klinik araştırma kanıtı vardır. Beta blokerlerin bu yararı, hipertrofik kardiyomyopati hastalarda uzun zamandır bilinmektedir, ancak kardiyomyopatisi olmayan hastalarda da ortaya çıktığı gösterilmiştir. Hipertansiyon tedavisi için onaylanmış vazodilatör etkilere sahip bir β bloker olan Nebivolol, kalp yetmezliğinde araştırma amaçlıdır. Beta blokerlerin akut başarısızlıkta hiçbir değeri yoktur ve sistolik disfonksiyon belirgin ise zararlı olabilir (24).

Yayınlanan kılavuzlarda, kontrendikasyonların veya açık bir β -bloker intolerans öyküsünün olmadığı durumlarda kalp yetmezliği olan hastalarda beta blokerlerin kullanılmasını önermektedir. Beta blokerler, kalp yetmezliğinin ilerleme riskini azaltmak için asemptomatik hastalar için de önerilir.

Negatif inotropik etkileri nedeniyle, semptomatik kötüleşmeyi veya akut dekompanseasyonu önlemek için β -blokerler çok düşük dozlarda başlatılabilir.

Hastalar, doz artırımının uzun, kademeli bir süreç olduğunu ve hedef doza ulaşmanın faydaları en üst düzeye çıkarmak için önemli olduğunu anlamalıdır. Ayrıca, tedaviye yanıt gecikebilir ve kalp yetmezliği semptomları başlangıç döneminde kötüleşebilir (25).

2.4.8.2.2.5. Fosfodiesteraz İnhibitörleri

Milrinon, nadiren kullanılan bu grubun ana üyesidir. Pozitif inotropik, arteriyel ve venöz vazodilatör etkilere sahiptir. Teofilin (tuzu, aminofilin şeklinde) geçmişte akut durumlar için yaygın olarak kullanılmıştır. Bu ilaçlar, fosfodiesteraz enzimi tarafından parçalanmasını inhibe ederek siklik adenosin monofosfatı (cAMP) artırır ve p-adrenoseptör agonistleri tarafından üretilene benzer şekilde kardiyak hücre içi kalsiyumda bir artışa neden olur. Fosfodiesteraz inhibitörleri ayrıca, vazodilatasyona neden olur. Yeterince yüksek konsantrasyonlarda bu ajanlar, kasılma protein sisteminin kalsiyuma duyarlılığını artırabilir. Ancak aynı zamanda aritmilere de neden olurlar. Bu ajanlar, morbidite ve mortaliteyi artırdığı gösterildiğinden kronik yetersizlikte kullanılmamalıdır (24).

En önemli yan etkiler: Aritmi, hipotansiyon ve nadiren trombositopenidir.

2.4.8.2.2.6. Vazodilatörler

Sodyum nitroprusid, kardiyak indeksi artırmak ve venöz basıncı düşürmek için doğrudan vasküler düz kas üzerinde etkili olan karma bir arteriyovenöz vazodilatördür. Doğrudan inotropik aktivitesi yoktur. Bu vazodilatör ilaçların kullanımı, kardiyak boyuttaki azalmaya ve venöz dönüşün (önyükleme) uygun şekilde ayarlanması ve empedansın ventriküler ejeksiyona (artyükleme) azaltılmasıyla elde edilebilecek iyileştirilmiş verime dayanmaktadır. Vazodilatör tedavisi, özellikle artmış arka yükün başarısızlığa neden olan önemli bir faktör olduğu durumlarda (örneğin, yeni bir enfarktüs geçirmiş bir kişide devam eden hipertansiyon) önemli ölçüde etkili olabilir.

Nitroprusid, çeşitli durumlarda (örn. Akut MI, koroner baypas cerrahisi sonrası kapak yetersizliği, dekompanse kronik KY) şiddetli kalp yetmezliğinin kısa vadeli tedavisinde etkilidir. Genellikle miyokardiyal oksijen talebi ve arzı arasındaki dengeyi kötüleştirmez ve iyileştirebilir. Bununla birlikte, sistemik arter basıncında aşırı bir azalma, koroner perfüzyonu azaltabilir ve iskemiye kötüleştirir.

IV nitrogliserin, fonksiyonel venodilasyon ve hafif arteriyel vazodilatasyon nedeniyle önyükü azaltır. Daha yüksek dozlarda nitrogliserin, güçlü koroner vazodilatör özellikler ve miyokardiyal oksijen talebi ve arzı üzerinde faydalı etkiler gösterir, bu da onu şiddetli kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı olan hastalar için tercih edilen vazodilatör haline getirir.

Kronik kalp yetmezliği bazen hidralazin veya izosorbit dinitrat (veya her ikisi) gibi oral vazodilatörlere olumlu yanıt verir ve bu kombinasyonun Afrikalı Amerikalılarda kalp yetmezliğine bağlı ölümleri azalttığı gösterilmiştir. Kalsiyum kanal blokerlerinin (örn. Verapamil) kalp yetmezliğinde hiçbir değeri yoktur (24, 25).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız etik kurul onayı alındıktan sonra başlamak suretiyle Aydın ilinde bulunan toplamda 151 hasta üzerinden yürütülmüştür.

Hastaların medula sistemi üzerinden diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları için kullandıkları ilaçlar arasındaki etkileşimin gözlenmesiyle birlikte aynı zamanda demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) göz önüne alınarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda hastaların ilaç-ilaç etkileşimleri belirlenmiştir.

Etkileşimler Medscape'ten bakılarak ciddi etkileşimler göz önünde bulundurulmuştur. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median, çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir. Oranlar bağımsız gruplarda Ki Kare testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median, çeyrekler arası aralık olarak verildi. Oranlar bağımsız gruplarda Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



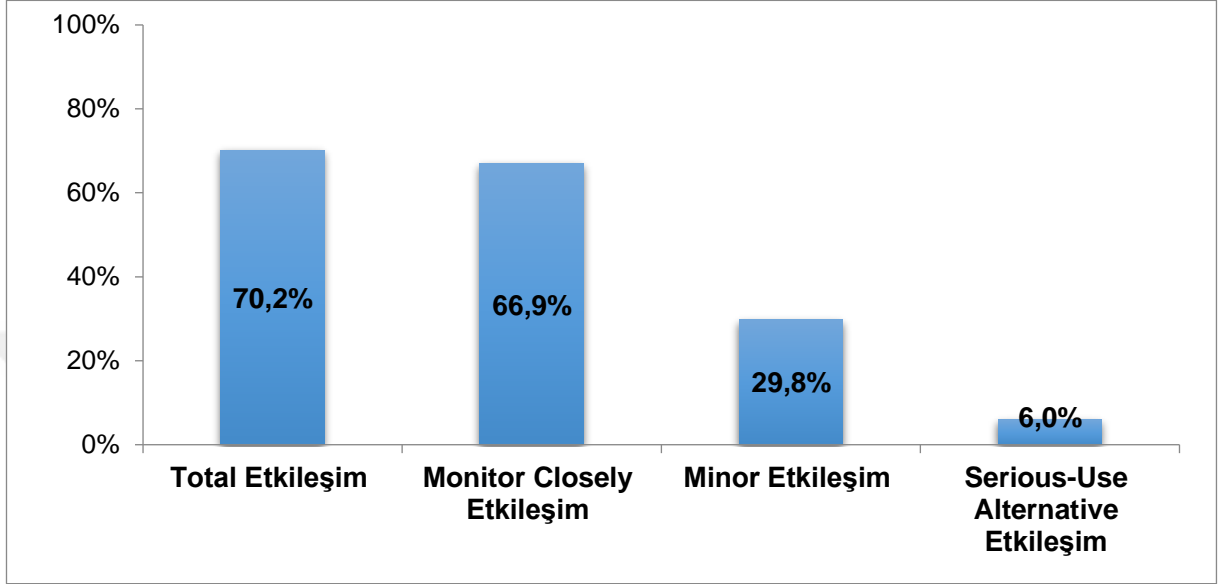
Tablo 1: Tüm istatistik yüzdeleri

		n
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		65,0±11,2 (39-91)
	<50 yaş	10 (6,6%)
	50-59 yaş	40 (26,5%)
	60-69 yaş	45 (29,8%)
	70-79 yaş	40 (26,5%)
	80 ve üstü	16 (10,6%)
Cinsiyet n (%)	Erkek	55 (36,4%)
	Kadın	96 (63,6%)
Kronik Hastalık n (%)	DM	151 (100%)
	Hipertansiyon	126 (83,4%)
	KAH	31 (20,5%)
	KKY	7 (4,6%)
	Hiperlipidemi	39 (25,8%)
	Dislipidemi	24 (15,9%)
	Disritmi	10 (6,06%)

Tablo 2: Hastaların etkileşim sayısı ve oranları

N:151		Etkileşim
Monitor Closely Etkileşim n (%)		101 (%66,9)
Monitor Closely Etkileşim Sayı	Ort.±SD	2,62±1,88 (1-9)
(min-maks)	Median (IQR)	2 (1-3)
Serious-Use Alternative Etkileşim n (%)		9 (%6,0)
Serious-Use Alternative Etkileşim Sayı	Ort.±SD	1,22±0,44 (1-2)
(min-maks)	Median (IQR)	1 (1-1,5)
Minor Etkileşim n (%)		45 (%29,8)
Minor Etkileşim Sayı	Ort.±SD	1,56±0,84 (1-4)
(min-maks)	Median (IQR)	1 (1-2)
Herhangi Bir Etkileşim n (%)		106 (%70,2)
Her üç etkileşim n (%)		3 (%2,0)

Toplam Etkileşim Sayısı (min-maks)	Ort.±SD	3,26±2,46 (1-12)
	Median (IQR)	3 (1-4)



Şekil 17: Hastaların etkileşim oranları

Erkek ve kadın cinsiyet gruplarında ilaç etkileşim oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3: Erkek ve kadın cinsiyet gruplarında ilaç etkileşim oranları

	Cinsiyet				p
	Erkek		Kadın		
	n	%	n	%	
Monitor Closely Etkileşim	37	67,3	64	66,7	0,939
Minor Etkileşim	15	27,3	30	31,3	0,607
Serious-Use Alternative Etkileşim	3	5,5	6	6,3	1,000
Toplam Etkileşim	38	69,1	68	70,8	0,822

Yaş gruplarında monitor closely etkileşim oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,032).

Tablo 4: Yaş gruplarında ilaç etkileşim oranları

Yaş Grup	Monitor Closely Etkileşim		Minor Etkileşim		Serious-Use Alternative Etkileşim		Toplam Etkileşim	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<50 yaş	6	60,0%	3	30,0%	1	10,0%	7	70,0%
50-59 yaş	21	52,5%	10	25,0%	3	7,5%	23	57,5%
60-69 yaş	28	62,2%	13	28,9%	1	2,2%	29	64,4%
70-79 yaş	32	80,0%	14	35,0%	4	10,0%	33	82,5%
80 ve üstü	14	87,5%	5	31,3%	0	,0%	14	87,5%
		0,032		0,911		0,375		0,057

Arteriyal Hipertansiyonu olan hastaların olmayanlara göre Monitor, Minor, Toplam Etkileşim oranı, Koroner Arter Hastalığı olanların olmayanlara göre Monitor, Toplam Etkileşim, oranı Diritmi olan hastaların olmayanlara göre Serious, Toplam Etkileşim oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (sırası ile p=0,028 p=0,033 p=0,008 p=0,024 p=0,021 p=0,014 p=0,033) (Tablo 5).

Tablo 5: Ek Hastalıklarda ilaç etkileşim oranları

Arteriyal Hipertansiyon					
	Yok		Var		
	n	%	n	%	p
Monitor	12	48,0	89	70,6	0,028
Minor	3	12,0	42	33,3	0,033
Serious	2	8,0	7	5,6	0,644
Toplam Etkileşim	12	48,0	94	74,6	0,008

Koroner Arter Hastalığı					
	Yok		Var		
	n	%	n	%	p
Monitor	75	62,5	26	83,9	0,024
Minor	32	26,7	13	41,9	0,098
Serious	5	4,2	4	12,9	0,086
Toplam Etkileşim	79	65,8	27	87,1	0,021

KKY					
	Yok		Var		
	n	%	n	%	p
Monitor	94	65,3	7	100,0	0,096
Minor	41	28,5	4	57,1	0,197
Serious	8	5,6	1	14,3	0,355
Toplam Etkileşim	99	68,8	7	100,0	0,104

Hiperlipidemi					
	Yok		Var		
	n	%	n	%	p
Monitor	75	67,0	26	66,7	0,973
Minor	32	28,6	13	33,3	0,576
Serious	5	4,5	4	10,3	0,238
Toplam Etkileşim	79	70,5	27	69,2	0,878

Dislipidemi					
	Yok		Var		
	n	%	n	%	p
Monitor	85	66,9	16	66,7	0,98
Minor	40	31,5	5	20,8	0,295
Serious	9	7,1	0	0,0	0,356
Toplam Etkileşim	90	70,9	16	66,7	0,680

Diritmi					
	Yok		Var		
	n	%	n	%	p
Monitor	92	65,2	9	90,0	0,166
Minor	41	29,1	4	40,0	0,486
Serious	6	4,3	3	30,0	0,014
Toplam Etkileşim	96	68,1	10	100	0,033

YAKIN İZLEME - MONITOR CLOSELY

	n	%
Aspirin + Metoprolol	11	7,28
Amlodipine + Metformin	8	5,30
Metformin + İnsulin Glargine	8	5,30
Perindopril + Metformin	8	5,30
Ramipril + Metformin	8	5,30
Metoprolol + Candesartan	7	4,64
Aspirin + Furosemide	6	3,97
Aspirin + Glipizide	5	3,31
Aspirin + Nebivolol	5	3,31
Candesartan + Aspirin	5	3,31
Glipizide + Dapagliflozin	4	2,65
Hidroklorotiyazid + Metoprolol	4	2,65
Metformin + İnsulin Aspart	4	2,65
Aspirin + Carvedilol	3	1,99
Aspirin + İndapamide	3	1,99
Aspirin + İnsulin Aspart	3	1,99
Aspirin + İnsulin Glargine	3	1,99
Aspirin + Spironolaktone	3	1,99
Bisoprolol + Candesartan	3	1,99
Candesartan + Furosemide	3	1,99
Candesartan + İnsulin Glargine	3	1,99
Captopril + Metformin	3	1,99
Carvedilol + Furosemide	3	1,99
Metformin + İnsulin Aspart Protamine/İnsulin Aspart	3	1,99
Metformin + İnsulin Detemir	3	1,99
Metoprolol + Furosemide	3	1,99
Nebivolol + Furosemide	3	1,99
Perindopril + Aspirin	3	1,99
Perindopril + Furosemide	3	1,99
Perindopril + İnsulin Aspart	3	1,99
Sitagliptin + İnsulin Glargine	3	1,99
Aspirin + İnsulin Detemir	2	1,32
Candesartan + İnsulin Detemir	2	1,32
Carvedilol + Amlodipine	2	1,32
Dapagliflozin + İnsulin Glargine	2	1,32
Furosemide + İndapamide	2	1,32
Linagliptin + İnsulin Aspart	2	1,32
Linagliptin + İnsulin Detemir	2	1,32
Metformin + İnsulin Degludec/İnsulin Aspart	2	1,32
Metformin + İnsulin Lispro	2	1,32

Metoprolol + Spironolaktone	2	1,32
Nebivolol + Amlodipine	2	1,32
Nebivolol + Hidroklorotiyazid	2	1,32
Nebivolol + İndapamide	2	1,32
Perindopril + İnsulin Detemir	2	1,32
Perindopril + Spironolaktone	2	1,32
Pioglitazone + Linagliptin	2	1,32
Ramipril + Glipizide	2	1,32
Spironolaktone + Furosemide	2	1,32
Verapamil + Metformin	2	1,32
Amlodipin + Metformin	1	0,66
Amlodipine + Diltiazem	1	0,66
Aspirin + Bisoprolol	1	0,66
Aspirin + Glimepiride	1	0,66
Aspirin + Glipizid	1	0,66
Aspirin + Hidroklorotiyazid	1	0,66
Aspirin + İnsulin Glulisine	1	0,66
Aspirin + İnsulin NPH	1	0,66
Bisoprolol + Hidroklorotiyazid	1	0,66
Candesartan + İnsulin Aspart	1	0,66
Candesartan + İnsulin Glulisine	1	0,66
Candesartan + İnsulin Lispro	1	0,66
Candesartan + Spironolaktone	1	0,66
Captopril + Aspirin	1	0,66
Captopril + Glipizide	1	0,66
Captopril + Hidroklorotiyazid	1	0,66
Captopril + İnsulin Aspart	1	0,66
Captopril + İnsulin Degludec/İnsulin Aspart	1	0,66
Carvedilol + Aspirin	1	0,66
Carvedilol + Hidroklorotiyazid	1	0,66
Carvedilol + İndapamide	1	0,66
Carvedilol + Metoprolol	1	0,66
Carvedilol + Propranolol	1	0,66
Carvedilol + Spironolaktone	1	0,66
Dapagliflozin + İnsulin Aspart	1	0,66
Dapagliflozin + İnsulin Degludec/İnsulin Aspart	1	0,66
Dapagliflozin + İnsulin Detemir	1	0,66
Dapagliflozin + İnsulin Glulisine	1	0,66
Diltiazem + Atorvastatin	1	0,66
Diltiazem + Metformin	1	0,66
Diltiazem + Pioglitazone	1	0,66
Doxazosin + Amlodipine	1	0,66
Doxazosin + Carvedilol	1	0,66
Empagliflozin + Glipizide	1	0,66

Empagliflozin + Hidroklorotiyazid	1	0,66
Empagliflozin + İnsulin Aspart Protamine/İnsulin Aspart	1	0,66
Empagliflozin + İnsulin Glargine	1	0,66
Exenatide + Metformin	1	0,66
Fenofibrate + Glimepiride	1	0,66
Fenofibrate + İnsulin Aspart	1	0,66
Fenofibrate + İnsulin Degludec/İnsulin Aspart	1	0,66
Fenofibrate + İnsulin Glargine	1	0,66
Glimepiride + İnsulin Degludec/İnsulin Aspart	1	0,66
Glipizide + İnsulin Aspart	1	0,66
Glipizide + İnsulin Lispro	1	0,66
Hidroklorotiyazid + İnsulin Degludec/İnsulin Aspart	1	0,66
İndapamide + Metformin	1	0,66
İndapamide + Pioglitazone	1	0,66
İnsulin Aspart + Pioglitazone	1	0,66
İnsulin Glargine + Pioglitazone	1	0,66
İrbesartan + Aspirin	1	0,66
İrbesartan + Hidroklorotiyazid	1	0,66
İrbesartan + İnsulin Aspart Protamine/İnsulin Aspart	1	0,66
İrbesartan + Metoprolol	1	0,66
İvabradine + Metoprolol	1	0,66
Karvedilol + Furosemide	1	0,66
Karvedilol + Spironolaktone	1	0,66
Linagliptin + İnsulin Glargine	1	0,66
Lisinopril + Glipizide	1	0,66
Lisinopril + Metformin	1	0,66
Losartan + Aspirin	1	0,66
Losartan + İnsulin Glargine	1	0,66
Losartan + İnsulin Glulisine	1	0,66
Metformin + İnsulin Glulisine	1	0,66
Metformin + İnsulin NPH	1	0,66
Metoprolol + Aspirin	1	0,66
Metoprolol + İndapamide	1	0,66
Metoprolol + İnsulin Degludec/İnsulin Aspart	1	0,66
Metoprolol + Losartan	1	0,66
Metoprolol + Propranolol	1	0,66
Metoprolol + Spironolakton	1	0,66
Metoprolol + Telmisartan	1	0,66
Nebivolol + Amlodipin	1	0,66
Nebivolol + Aspirin	1	0,66
Nebivolol + Candesartan	1	0,66
Olmesartan + Furosemide	1	0,66
Olmesartan + Hidroklorotiyazid	1	0,66
Olmesartan + İnsulin Detemir	1	0,66

Perindopril + Glipizide	1	0,66
Perindopril + Spironolakton	1	0,66
Pioglitazone + Atorvastatin	1	0,66
Propranolol + Furosemide	1	0,66
Propranolol + İnsulin Aspart	1	0,66
Propranolol + Spironolaktone	1	0,66
Ramipril + Aspirin	1	0,66
Ramipril + Furosemide	1	0,66
Ramipril + İnsulin Aspart	1	0,66
Ramipril + İnsulin Degludec/İnsulin Aspart	1	0,66
Ramipril + İnsulin Detemir	1	0,66
Ramipril + İnsülin Aspart	1	0,66
Ramipril + İnsülin Glarjin	1	0,66
Ramipril + Spironolaktone	1	0,66
Sitagliptin + Captopril	1	0,66
Sitagliptin + İnsulin Degludec/İnsulin Aspart	1	0,66
Sitagliptin + İnsulin Detemir	1	0,66
Sitagliptin + İnsulin Glulisine	1	0,66
Spironolaktone + Aspirin	1	0,66
Telmisartan + Aspirin	1	0,66
Telmisartan + Exenatide	1	0,66
Valsartan + Furosemide	1	0,66
Valsartan + İnsulin Lispro	1	0,66

Minör

	n	%
Metformin + Furosemide	10	6,62
İndapamide + Metformin	7	4,64
Hidroklorotiyazid + Metformin	6	3,97
Aspirin + Furosemide	5	3,31
Aspirin + Glipizide	5	3,31
Hidroklorotiyazid + Metformin	4	2,65
İndapamide + Glipizide	3	1,99
İndapamide + İnsulin Detemir	3	1,99
İndapamide + Vildagliptin	3	1,99
Sitagliptin + Glipizide	3	1,99
Hidroklorotiyazid + İnsulin Detemir	2	1,32
İndapamide + Aspirin	2	1,32
İndapamide + İnsulin Aspart	2	1,32
Metformin + Verapamil	2	1,32
Aspirin + Glimepiride	1	0,66
Aspirin + Glipizid	1	0,66
Diltiazem + Metformin	1	0,66

Hidroklorotiyazid + Glimepiride	1	0,66
Hidroklorotiyazid + Pioglitazone	1	0,66
Hidroklorotiyazid + Aspirin	1	0,66
Hidroklorotiyazid + Glipizide	1	0,66
Hidroklorotiyazid + İnsulin Glargine	1	0,66
Hidroklorotiyazid + Sitagliptin	1	0,66
Hidroklorotiyazid + Vildagliptin	1	0,66
İndapamide + İnsulin Glargine	1	0,66
Sitagliptin + Glimepiride	1	0,66
Verapamil + Pioglitazone	1	0,66

CİDDİ – SERIOUS

	n	%	
Aspirin + Perindopril	3	1,99	Birlikte uygulama böbrek fonksiyonunda önemli bir azalmaya neden olabilir
Aspirin + Captopril	1	0,66	Birlikte uygulama böbrek fonksiyonunda önemli bir azalmaya neden olabilir
Aspirin + Ramipril	1	0,66	Birlikte uygulama böbrek fonksiyonunda önemli bir azalmaya neden olabilir
Candesartan + Captopril	1	0,66	Farmakodinamik sinerjizm ile toksisite olabilir. Renin-anjiyotensin sisteminin ikili blokajı hipotansiyon, hiperkalem
Carvedilol + Metoprolol	1	0,66	Karvedilol ve metoprololün her ikisi de antihipertansif kanal blokajını artırır.
Carvedilol + Propranolol	1	0,66	Karvedilol ve propranololün her ikisi de antihipertansif kanal blokajını artırır.
Diltiazem + Amlodipine	1	0,66	CYP3A4 metabolizmasını etkileyerek amlodipin düzeyi veya etkisi artar.
İndapamide + Ranolazine	1	0,66	QT aralığını artırırlar
Metoprolol + Propranolol	1	0,66	Metoprolol ve propranololün her ikisi de antihipertansif kanal blokajını artırır
Ranolazine + Metformin	1	0,66	Ranolazin, metforminin eliminasyonu azaltarak seviyesini veya etkisini artırır

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaşın ilerlemesiyle birlikte kullanılan ilaçların artması ilaç-ilaç etkileşimi riskini de artırmaktadır. Bu nedenle hekim ve eczacıya büyük bir rol düşmektedir (71).

Çalışmamız geriye dönük olarak medula sisteminde yer alan diyabet hastası ve aynı zamanda kardiyovasküler bir hastalığı olan 151 hasta üzerinden yapılmıştır. Var olan ilaç-ilaç etkileşimleri değerlendirilmiştir.

Yaptığımız çalışmada kadın hasta sayısı 96 (%63,6), erkek hasta sayısı 55 (%36,4) olarak tespit edilmiştir ve çalışma genelindeki hastaların yaş ortalaması $65,0 \pm 11,2$ olarak saptanmıştır. Yapılan benzeri çalışmalarda Aşçı ve ark. (72), Kara ve ark. (73) ve Cruciol-Souza ve ark. (74) tarafından yapılan çalışmalarda erkek hasta reçete sayısı ve yaş ortalamaları sırası ile 44 (%39,6) $65,8 \pm 18,4$, 28(%45,2) 68 ve 1089(%61) $52,7 \pm 18,9$ olarak bulunmuştur. Türkiye’de yapılan sınırlı sayıda çalışmanın verileri incelendiğinde araştırmaların genel yaş ortalamaları 65-68 arasındadır. Bu sonuç bizim bulduğumuz sonucun Türkiye ortalaması ile uyumlu göstermektedir. Ülkeden ülkeye, cinsiyete ve çalışmanın yapıldığı yere göre değişkenlik gösterse bile bu çalışmada elde ettiğimiz bulgular genel literatürle uyumludur. Yaptığımız çalışmada hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde en fazla hasta sayısının 29 (%17,1) ile 71-80 yaş aralığında olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda diyabeti olan hasta sayısı 151 (%100), hipertansiyonu olan hasta sayısı 126 (%83,4), KAH olan hasta sayısı 31 (%20,5), KKY olan hasta sayısı 7 (%4,6), hiperlipidemi olan hasta sayısı 39 (%25,8), disritmi olan hasta sayısı 10 (%6,06) olarak saptanmıştır.

Yapılan çalışmada hasta grubunun ilaç etkileşim oranları %6 serious-use alternative etkileşim, %66,9 monitor closely etkileşim, %29,8 minor etkileşim ve %70,2 total etkileşim bulunmuştur. Aşçı ve ark. (72) tarafından yapılan çalışmalarda Lexi-Interact™ 2014 yazılımı kullanılmış ve etkileşim varlığı (n (%))† A 17 (%15.3), B 62 (%55,9), C 101 (%91,0), D 75 (%67,6) olarak bildirilmiştir.

Cinsiyete göre yapılan istatistik çalışmasında erkeklerde Monitör Closely etkileşim 37 (%67,3) reçetede, Minor etkileşim 15 (%27,3) reçetede, Serious-Use Alternative etkileşim 3 (%5,5) reçetede, toplam etkileşim 38 (%69,1) reçetede rastlanıldığı görülmüştür. Kadınlarda Monitor closely etkileşim 64(%66,7) reçetede, Minor etkileşim 30 (%31,3) reçetede, Serious-Use alternative etkileşim 6 (%6,3) reçetede, toplam etkileşim 68 (%70,8) reçetede reçetede rastlanıldığı görülmüştür. Erkek ve kadın cinsiyet gruplarında ilaç etkileşim oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla p=0,939 p=0,607 p=1 p=0,822). Aşçı ve ark. (72) tarafından yapılan çalışmada kadınlar (18,1 ± 14,6), erkekler (13,5 ± 11,4) arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. (p>0.05).

Yaptığımız çalışmamızda <50 yaş 10 (%6,6), 50-59 yaş arası 40 (%26,5), 60-69 yaş arası 45 (%29,8), 70-79 yaş arası 40 (%26,5), 80 ve üzeri 16 (%10,6) kişi bulunmaktadır. İleri yaşlarda özellikle 60-70 yaş aralığına sahip ağırlıklı hasta profili mevcuttur. Yaş arttıkça ilaç etkileşimi oranının arttığı gözlemlenmiştir. Aşçı ve ark. (72) ve Cruciol-Souza ve ark. (74) taraflarından yapılan çalışmalarda da yaş ile ilaç etkileşim oranının arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda Monitor closely etkileşim sayısı yaş ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi (p=0,032). Serious-use alternative etkileşim sayısı, Minör etkileşim sayısı ve toplam etkileşim sayısı yaş ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi (p=0,375 p=0,911 p=0,057).

Arteriyal Hipertansiyonu olan hastaların olmayanlara göre Monitor, Minor, Toplam Etkileşim oranı, Koroner Arter Hastalığı olanların olmayanlara göre Monitor, Toplam Etkileşim, oranı, Diritmi olan hastaların olmayanlara göre Serious, Toplam Etkileşim oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (sırası ile $p=0,028$ $p=0,033$ $p=0,008$ $p=0,024$ $p=0,021$ $p=0,014$ $p=0,033$) (Tablo 5). Bu durum hekimlerin ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olduklarını ama bazı durumlarda bazı etkileşim durumlarını göz ardı edebildiklerini göstermiştir.

İncelemiş olduğumuz hastalarda görülen Serious-use alternative etkileşimlerinden Aspirin + Perindopril kullanımı ‘böbrek fonksiyonunda önemli bir azalmaya neden olabilir’ bu nedenle hastaya ciddi zararlar verebilir. Aynı durum Aspirin + Captopril ve Aspirin + Ramipril için de geçerlidir. Candesartan + Captopril kullanımına bağlı farmakodinamik sinerjizm ile toksisite olabilir. Renin-anjiyotensin sisteminin ikili blokajı hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek yetmezliği görülebilir. Carvedilol + Metoprolol her ikisi de antihipertansif kanal blokajını artırır. Carvedilol + Propranolol her ikisi de antihipertansif kanal blokajını artırır. Diltiazem + Amlodipine YP3A4 metabolizmasını etkileyerek amlodipin düzeyi veya etkisi artar. İndapamide + Ranolazine QT aralığını uzatırlar. Metoprolol + Propranolol her ikisi de antihipertansif kanal blokajını artırır. Ranolazine + Metformin; Ranolazin, metforminin eliminasyonu azaltarak seviyesini veya etkisini artırır. Bu nedenle ciddi etkileşimler oluşmaktadır.

Çalışmamızda ilerleyen yaş ile artan bir ilaç etkileşim tablosu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda Monitor closely etkileşim sayısı yaş ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlenmiştir. Hekimler hastaların ilerlemiş olan yaşları ve kendilerinin komorbidite durumlarına göre hastaya fazladan ilgi ve gözlem sunmalıdır. Her yıl çok sayıda ilacın kullanıma girmesiyle, hekimler ve eczacılar yeni keşfedilen ilaçların etkileşimleri hakkında sıklıkla bilgilendirilmelidirler. Malesef ilaç etkileşimleri konusunda hekimlerin her etkileşim çeşidinde bilgi sahibi olması ne yazık ki mümkün değildir.

Bu durum hekimlerin çoklu ilaç tedavilerinden kaçınarak, akılcı ilaç kullanımının yaygınlaştırılması ve hekimlerin sahip oldukları bilgilerini sürekli olarak güncellemeyle aşılabılır.

Hekim ve eczacılar için akılcı ilaç kullanımı ve ilaç-ilaç etkileşimlerine yönelik eğitimlerin düzenli ve sık sık verilmesi hasta güvenliğini artırma konusunda önemli bir temel oluşturmaktadır. Ülkedeki var olan sağlık otoriteleri bölgesel, hastane ve ünite bazında eğitim planlamaları yapabilir.



KAYNAKLAR

1. Örgütü, D. S. (1986). Sağlıkın teşviki ve geliştirilmesine yönelik Ottawa Sözleşmesi. DSÖ, Cenevre.
2. Marengoni, A., Pasina, L., Concoreggi, C., (2014) Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions. Eur J Intern Med, 25, 843–846
3. WHO. Essential medicines and health products.
http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/ sayfasından 04.03.2021 tarihinde erişilmiştir.
4. Aktay, G., Hancı, H., Balseven, A. İlaç etkileşimleri ve hekim sorumluluğu. Sted 2003, 12(7): 261-64.
5. https://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S62 Erişim Tarihi: 06.01.2021
6. Menini S, Lacobini C, Vitale M, Pugliese G. The Inflammasome in Chronic Complications of Diabetes and Related Metabolic Disorders, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464565/>. 2020. [PubMed]
7. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5516328/>. 2017. [PubMed]
8. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> Erişim Tarihi: 15.01.2021
9. Ogurtsova K, Huang Y, Cavan D, Shaw J. E, Makaroff L.E, Cho N. H et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040, [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(17\)30375-3/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(17)30375-3/fulltext). 2017. [PubMed]
10. VA/DoD clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus, 2010
11. https://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14 Erişim Tarihi: 01.02.2021

12. Çakır B, Satman İ, Yetkin İ, Hatun Ş, Ersoy R, Keskinılıç B ve ark. Türkiye Diyabet Programı, https://extranet.who.int/ncdccs/Data/TUR_D1_T%C3%BCrkiye%20Diyabet%20Program%C4%B1%202015-2020.pdf, 2020.
13. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5806140/>. 2018. [PubMed]
14. https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S103.long Erişim Tarihi: 06.01.2021
15. Schmidt A M. Diabetes and Cardiovascular Disease: Emerging Therapeutic Approaches, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6532416/>. 2019. [PubMed]
16. Gajos G, Diabetes and cardiovascular disease: from new mechanisms to new therapies, <https://www.mp.pl/paim/en/node/4227/pdf>, 2018
17. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D, Edmonds M. Complications of Diabetes 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5086373/>. 2016. [PubMed]
18. Rask-Madsen C, King G. L. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3546345/>. 2014. [PubMed]
19. Afkarian M, Zelnick L. R, Hall Y. N, Heagerty P. J, Tuttle K, Weiss N. S et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988–2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444809/>. 2017. [PubMed]
20. Goldfine A. B, Shoelson S. E. Therapeutic approaches targeting inflammation for diabetes and associated cardiovascular risk, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5199685/>. 2017. [PubMed]
21. Cosentino F, Grant P. J, Aboyans V, Ceriello A, Delgado V, Federici M et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology

- (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890>. 2019.
22. TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU, http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190819095854-2019tbl_kilavuzb48da47363.pdf, 2019.
 23. Kayaalp O, Tıbbi Farmakoloji. S:1097-1108, 13. Baskı, 2012.
 24. Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall M. Katzung & Trevors Pharmacology Examination & Board Review, p:341-345, 11th edition, 2015.
 25. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, DiPiro CV. Pharmacotherapy Handbook, p:162-172, 9th edition, 2015.
 26. Zelniker T. A, Wiviott S. D, Raz I, Im K, Goodrich E. L, Bonaca M. P et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus, https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. 2019.
 27. Luo F, Das A, Chen J, Wu P, Li X, Fang Z. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6486984/>. 2019. [PubMed]
 28. Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661816307824?via%3Dihub>. 2016. [PubMed]
 29. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Dericı Ü, Abacı A ve ark. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019, https://jag.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA_47_6_535_546.pdf, 2019.
 30. Ritter JM, Lewis LD, Mant T GK, Ferro A. A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics. p.185-187, 5th ed., 2008.
 31. Rossier BC, Bochud M, Devuyst O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective, https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiol.00026.2016?rfr_dat=cr_pub

[++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](http://pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org) Erişim Tarihi: 14.01.2021

32. Aşık M, Aydoğdu A, Bayram F, Bilen H, Can S, Cesur M ve ark. HİPERTANSİYON TANI ve TEDAVİ KILAVUZU, http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl_gruplar144115.pdf, 2018.
33. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause, <https://www.aafp.org/afp/2017/1001/p453.html>. 2017.
34. Öztop N, Yiğit N, Tok Ö Ö. Sekonder Hipertansiyon, https://www.smyrnatipdergisi.com/dosyalar_upload/belgeler/Sekonder%20hipertansiyon1496466650.pdf. 2016
35. Bakris GL, Sorrentino M. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease, p:33-52, 3th edition, 2018.
36. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Grassi G, Jordan J, Cifkova R et al. Hypertension, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6477925/>. 2018
37. Varagic J, Ahmad S, Nagata S, Ferrario CM. ACE2: Angiotensin II/Angiotensin-(1-7) Balance in Cardiac and Renal Injury, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4286874/>. 2014.
38. McCurley A, Jaffe IZ. Mineralocorticoid Receptors in Vascular Function and Disease, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3214604/>. 2013.
39. Kerkela R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845118/>. 2015.
40. Curry FR. Atrial natriuretic peptide: an essential physiological regulator of transvascular fluid, protein transport, and plasma volume, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1137012/>. 2005.
41. Sandoo A, van Zanten JJCSV, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. The Endothelium and Its Role in Regulating Vascular Tone, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3040999/>. 2010.
42. Grassi G, Mark A, Esler M. THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM ALTERATIONS IN HUMAN HYPERTENSION, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367954/>. 2016.

43. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl J. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4816261/>. 2013.
44. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM Appel LJ, Bray GA, Harsha D et al. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet, https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200101043440101?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov. 2001.
45. MacDonald HV, Johnson BT, Livingston J, Forsyth KC, Kraemer WJ, Pescatello LS et al. Dynamic Resistance Training as Stand- Alone Antihypertensive Lifestyle Therapy: A Meta- Analysis, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121472/>. 2016.
46. Shah SU, Anjum S, Littler WA. Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) hypertension, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1742995/pdf/v080p00271.pdf>. 2004.
47. Sica DA. Centrally Acting Antihypertensive Agents: An Update, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1524-6175.2007.07161.x?sid=nlm%3Apubmed>. 2007.
48. Taylor BN, Cassagnol M. Alpha Adrenergic Receptors, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539830/>. 2020.
49. Karr S. Epidemiology and Management of Hyperlipidemia, <https://www.ajmc.com/view/epidemiology-and-management-of-hyperlipidemia-article>, 2017.
50. Konstantinov IE, Mejevoi N, Anichkov NM. Nikolai N. Anichkov and His Theory of Atherosclerosis, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1764970/>, 2006. [PubMed].
51. Nelson RH. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3572442/>, 2013. [PubMed].
52. Zhang T, Chen J, Tang X, Luo Q, Xu D, Yu B. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein:new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis,

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6913018/>, 2019. [PubMed].
53. Yaylalı YT, Küçükaslan M. Endotel disfonksiyonu,
http://www.journalagent.com/ptd/pdfs/PTD_4_3_152_157.pdf, 2011.
54. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull Jr W et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis,
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.92.5.1355>, Erişim Tarihi: 10.02.2021
55. Tanrıverdi B, Tetik SŞ. Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri,
http://jrespharm.com/uploads/pdf/pdf_MPJ_448.pdf, 2017.
56. Sumino H, Murakami M. Causes and Abnormal Lipid Laboratory Values of Secondary Hyperlipidemia: Endocrine Disease,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30695360/>, 2016. [PubMed].
57. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM et al. High Prevalence of Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Teenagers and Young Adults,
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.103.22.2705>, Erişim Tarihi: 10.02.2021.
58. Altay M, Aslan İ, Aydoğdu A, Bayram F, Bozkırlı E, Can S ve ark. DİSLİPİDEMİ TANI ve TEDAVİ KILAVUZU,
https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190506163838-2019tbl_kilavuz61855bdd04.pdf, 2019.
59. Santos HO, Macedo RCO. Impact of intermittent fasting on the lipid profile: Assessment associated with diet and weight loss,
[https://clinicalnutritionespen.com/article/S2405-4577\(18\)30002-0/fulltext](https://clinicalnutritionespen.com/article/S2405-4577(18)30002-0/fulltext), Erişim Tarihi: 13.02.2021
60. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS et al. Effects of the Amount and Intensity of Exercise on Plasma Lipoproteins,
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa020194?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed, Erişim Tarihi: 13.02.2021

61. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies, <https://www.bmj.com/content/342/bmj.d636>, Erişim Tarihi: 14.02.2021
62. Figuera MS, Peters JI. Congestive Heart Failure: Diagnosis, Pathophysiology, Therapy, and Implications for Respiratory Care, <http://rc.rcjournal.com/content/respcare/51/4/403.full.pdf>, 2006.
63. Patterson JH, Adams KF. Pathophysiology of heart failure, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8233996/>, 1993.
64. Yılmaz BM, Abacı A, Altay H, Atalar E, Aydoğdu S, Bozkurt E. ve ark. TÜRKİYE'DE KALP YETERSİZLİĞİ YOL HARİTASI Kalp yetersizliğinin ve buna bağlı ölümlerin önlenmesi amacıyla geliştirilebilecek politikalara ilişkin öneriler, <https://tkd.org.tr/TKDDData/Uploads/files/Turkiyede-kalp-yetersizligi-yol-haritasi.pdf>.
65. Seferovic PM, Stoerk S, Filippatos G, Mareev V, Maggioni A, Hoes A et al. Organization of heart failure management in European Society of Cardiology member countries: survey of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the Heart Failure National Societies/Working Groups, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1093/eurjhf/hft092>, 2014.
66. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K. et al. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzu, https://jag.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA_40_70_77_137.pdf, 2012.
67. Sequeira V, Velden J. Historical perspective on heart function: the Frank–Starling Law, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418489/>, 2015. [PubMed].
68. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1955040/>, 2007.
69. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK. ve ark. Türkıye'deki Kalp Yetersizliği Prevalansı ve Öngördürücüler: HAPPY Çalışması, https://jag.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA_40_4_298_308.pdf,

2011.

70. Magner JJ, Royston D. Heart failure, [https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)35594-0/fulltext](https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)35594-0/fulltext), 2004
71. Büyükokuroğlu M E, Tanyeri P, Keles R. İlaç-İlaç Etkileşimleri Konusunda Farkındalık, <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/798280>, 2019.
72. Aşçı, H., Sönmez, Y., SAYGIN, M., Cankara, F. N., Yeşilot, Ş., & Yıldırım, M. K. (2016). Investigation the presence of potential drug-drug interactions in adult intensive care unit: retrospective study. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, **23(3)**.
73. Kara, E., Tecen-Yücel, K., Özdemir, N., İnkaya, A. Ç., Bayraktar-Ekincioglu, A., Demirkan, K., Ünal S. Yoğun Bakım Hastalarında Antibiyotiklerin Diğer İlaçlarla Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi. *STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, **28(6)**, 404-409.
74. Cruciol-Souza, J. M., & Thomson, J. C. (2006). Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci*, **9(3)**, 427-33.

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-10840098-772.02-2596

27/01/2021

Konu : Etik Kurulu Kararı

Sayın Ülfet KARA

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalığı Olan Bireylerde Reçete Edilen İlaçlar Arasındaki Etkileşimin Gözlenmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:

-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrağınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 72D14F3EX7 kodu ile doğrulayabilirsiniz.



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalığı Olan Bireylerde Reçete Edilen İlaçlar Arasındaki Etkileşimin Gözlenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Ülfet KARA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacı / Klinik Eczacı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Efeler/AYDIN			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No:64	Tarih: 21/01/2021				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neriman İpek KIRMIZI	Tıbbi Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur

* :Toplantıda Bulunma

COVID-19 (Pandemi) nedeniyle etik kurulumuz sanal olarak toplanmış olup kurul üyelerimizden uygunluk kararı sanal ortamda alınmıştır. Araştırmacı tarafından talep edilirse, COVID-19 (Pandemi) sonrası ıslak imzalı karar formu ayrıca hazırlanabilir.

Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sekreteri
Bilge KAYA