

Anjiotensinli Reseptör Blokerlerinin ve Diüretik Kombinasyonlarının Santral Hemodinamikler Üzerine Etkileri

Effects of Angiotensin Blockers and Diuretic Combinations on Central Hemodynamics

¹Gülperi Çelik, ²Ali Gündoğdu, ²Fatih Şahin

¹Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Nefroloji BD., Konya
²Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Konya

Özet

Bu çalışmada anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) ve diüretik kombinasyonlarının santral hemodinamikler ve arteriyel sertleşme parametreleri üzerinde etkileri araştırılmıştır. Bu retrospektif çalışmada ARB, ARB+ diüretik kullanan hastaların ve sağlıklı kontrollerin santral hemodinamik parametreleri 24 saatlik periyotta Mobil-O-Graph Arteriograph (I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany) cihazı kullanılarak değerlendirildi. Bu retrospektif çalışmaya ARB kullanan 44 olgu, ARB+ hidroklorotiazid kullanan 81 olgu ve kontrol grubu olarak hipertansiyonu ve kronik hastalığı olmayan 30 olgu dahil edildi. ARB kullanan olguların yaş ortalaması 51.2±15.8, ARB+ hidroklorotiazid kullananların yaş ortalaması 56.3±13.8, kontrol grubunun yaş ortalaması 53.4±15.9 idi. Yirmi dört saat süresince (24s) ortalama nabız basıncı, 24s santral sistolik kan basıncı (SKB) (r=0.646, p=0.02) ve 24s yansıma boyutu (r=0.498, p=0.022) ile ilişkiliydi. 24s santral SKB, 24s arttırma indeksi (Aix@75) (r=0.590, p=0.005), kardiyak output (r=0.630, p=0.005) ve periferik rezistans (r=0.451, p=0.030) ile ilişkiliydi. 24s santral diyastolik kan basıncı (DKB), 24s Aix@75 (r=0.445, p=0.040), kardiyak output (r=0.798, p<0.001), periferik rezistans (r=0.534, p=0.013) ile ilişkiliydi. One-Way Anova kullanarak, ARB, ARB±diüretik ve kontrol gruplarının santral hemodinamik parametrelerini karşılaştırdığımızda, gruplar arasında 24 saatlik, gece, gündüz total nabız basıncı, santral SKB, DKB, arttırma indeksi@75, kardiyak output, periferik rezistans, nabız dalga hızı değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılıklar mevcut idi. ARB+diüretik kullanan hastaların nabız basıncı, arttırma indeksi, kardiyak output, nabız dalga hızı sadece ARB kullananlara göre daha düşüktü. Bu durum arteriyel sertleşme parametrelerinin santral hemodinamik parametrelerle iç içe olduğunu ve kan basıncı kontrolü ne kadar etkin olursa arteriyel sertleşme parametrelerinin de daha iyi kontrol altına alınabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Santral sistolik kan basıncı, santral diyastolik kan basıncı, nabız basıncı, anjiotensin reseptör blokerleri, diüretik

Abstract

In this study, effects of angiotensin blockers (ARB) and diuretics combinations on central hemodynamics and arteriyel stiffness parameters were analyzed. In this retrospective study, hemodynamical parameters of patients using ARB, ARB + diuretics and healthy controls were analyzed for 24 hours with Mobil-O-Graph Arteriograph (I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany). 44 patients on ARB, 81 cases on ARB + diuretics and 30 healthy control subjects without any hypertension or chronic illness were included. Mean age of patients on ARB, ARB+ diuretics and control group were 51.2±15.8, 56.3±13.8, 53.4±15.9 respectively. 24 hour mean pulse pressure was correlated with 24 hour central systolic blood pressure (SBP) (r=0.646, p=0.02), and 24 hour reflection size (r=0.498, p=0.022). 24 hour central SBP was correlated with 24 hour Aix@75 (r=0.590, p=0.005), cardiac output (r=0.630, p=0.005), peripheral resistance (r=0.451, p=0.030). 24 hour central diastolic BP (DBP) was correlated with 24 hour Aix@75 (r=0.445, p=0.040), cardiac output (r=0.798, p<0.001), peripheral resistance (r=0.534, p=0.013). When ARB, ARB+diuretic and control groups were compared with respect to central hemodynamical parameters by One way ANOVA test, there were statistically significant difference for values of 24 hours, day and night total pulse pressure, central SBP, DBP, augmentation index@75, cardiac output, peripheral resistance, pulse wave velocity between the groups. Pulse pressure, augmentation index, cardiac output, pulse wave velocity values of ARB + diuretic users were lower than only ARB users. This difference could be related to concordance of arteriyel stiffness and central hemodynamical parameters. Also arteriyel stiffness parameters could be under control in case of a efficient blood pressure control.

Key words: Central systolic blood pressure, central diastolic blood pressure, pulse pressure, angiotensin blockers, diuretic

GİRİŞ

Birçok çalışma HT^a bağıli karotis arter, böbrek, kalp gibi hedef organlardaki hasarlanmanın artmış kardiyovasküler olay riskiyle birlikte olduğunu göstermiştir (1,2). Dinlenme sırasındaki kan basıncının

(KB)'nın prognostik değerinin gündüz KB değerlerinden daha fazla olduğu bilinmektedir, özellikle uyku esnasındaki KB düşüklüğü önemlidir. Ayrıca yüksek KB değişkenlikleri hedef organ hasarlanmasının kötü prognozuyla birlikte (3,4). Kalp hızı, KB ve periferik rezistans gibi

kardiyovasküler parametrelerin büyük çoğunluğunun gece ve gündüz sırasında değiştiği bilinmektedir. KB sirkadyen ritme göre değişmektedir: sabahları tipik yükselme postprandial periyod süresince hafif düşme ve uyku ya da gece saati boyunca belirgin düşme gözlenir. KB'daki bu sabah artışları sabah görülen kardiyovasküler komplikasyonların yüksek insidansı ile ilişkilidir (5-7). Uykuda kan basıncının düşme miktarı [uykuda KB düşme oranı= KB dipping indeksi= (gündüz KB ortalaması-gece uykuda KB ortalaması)/gündüz KB ortalaması x100] kardiyovasküler hasarlanma ve riskin belirleyicisidir. Non-dipping modeli gösteren gündüze göre gece KB'da %10-20 düşmenin olmaması sol ventrikül hipertrofisi, miyokard infarktüsü, strok, albuminüri ve son evre böbrek yetmezliğine gidiş ile birliktedir (8). Artmış arteriyel sertleşme erken mortalite için kuvvetli ve bağımsız risk faktörüdür ve yaş, cins, sigara ve dislipidemi gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinden daha fazla klinik prognostik değer taşımaktadır. Bundan dolayı, arteriyel sertleşmenin ölçülmesi ve diğer risk faktörlerinin kontrolü kardiyovasküler olaylardan korunma ve erken tedavide önemlidir (9). Arteriyel sertleşme göstergeleri arttırma indeksi ve nabız dalga hızıdır. Santral basınçtaki artış, sistolik basınca eklenen geriye yansıyan dalganın basınç miktarından hesaplanmaktadır. Yansıyan dalganın neden olduğu bu ek basınç artırma basıncı olarak adlandırılır. Bu arttırma basıncının santral nabız basıncına oranına arttırma indeksi denmektedir ve yüzde olarak verilmektedir (10). Hipertansif hastalarda, uygun antihipertansif ilaçlar kullanarak kan basıncının (KB) azaltılmasıyla hedef organ hasarından korunmak ve mortalite ve morbiditeyi azaltmak mümkündür (11). Anjiyotensin konvertan enzim inhibitörleri (AKEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve kalsiyum kanal blokerlerinin dalga yansımalarını ve santral aortik basıncı düzelttiği gösterilmiştir (12). Valsartan aktif selektif ve spesifik ARB'dir. Sabah oral olarak tek doz alındıktan sonra, KB düşürücü etkileri 2 saatte başlar ve pik düzeye 4-6 saatte ulaşır (13).

JNC 7 klavuzları (Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure), KB hedef SKB'nın 20 mmHg veya DKB'nın 10 mmHg'nin üstünde olması durumunda antihipertansif tedaviye iki antihipertansif ilaçla başlamayı önermektedir (6). RAS inhibitör monoterapisiyle hedef KB'na ulaşmak zordur (13). ARB birlikte hidroklorotiazid (HCTZ) kombinasyonlarının etkili olduğu gösterilmiştir (5,14,15). Kronik böbrek yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği gibi artmış dolaşan volümlü yüksek riskli hastalar gece nondiper/riser KB modeline sahiptirler. Bu hastalarda gece KB'nı azaltmak için RAS inhibitörleri ile kombine halde diüretikler önerilir. Uyku- erken sabah RAS aktivasyonunu hedef alan RAS inhibitörlerinin yatarken verilmesi kardiyorenal korunma için özellikle etkilidir (13). Bu çalışmanın amacı ARB; ARB+ diüretik kullanan hastaların 24 saatlik süreçte santral hemodinamiklerini ve arteriyel sertleşme göstergelerini ve ilgili parametreleri araştırmak idi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Hastanesi nefroloji polikliniğine başvuran ve antihipertansif tedavi alan 20 yaşın üstündeki 11.5 ± 10.1 yıdır hipertansif olan 125 hasta bu retrospektif çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya kabul edilme kriterleri 20-80 arasındaki yaş arasında ARB ve ARB+ diüretik kullanan hastalardı. ARB olarak sadece 160 mg valsartan kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Diüretik kullanan hastalar 12,5 mg hidroklorotiazid kullanıyorlardı. Dışlanma kriterleri sekonder HT, ilaç ya da alkol suistimali, renal arter stenozu, gebelik, akut miyokard infarktüsü, son 3 ay içinde koroner by-pass veya anjioplasti, klinik olarak belirgin kapak hastalığı, son üç ay içinde serebrovasküler olay, ciddi hepatik hastalık idi.

Temel ölçümler

Yaş ve cinsiyete ek olarak kardiyovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus gibi geçmiş medikal hikâye hasta poliklinik takip kartlarından elde edildi.

Kan basıncı ölçümleri

Klinik kan basıncı ölçümü sfigmomanometre, OMRON MZ model (Omron Health Care, Ukyo-ku,Kyoto, Japonya) ile Avrupa hipertansiyon topluluğunun önerilerine göre yapıldı (5). AKBİ hastanın kol çapına uygun kaf kullanılarak 24 saatlik periyotta Mobil-O-Graph Arteriograph (I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany) cihazı kullanılarak yapıldı. KB ölçümleri gündüz (7.00- 22.00 saatleri arası) her 30 dakikada bir, gece (22.00-7.00) her 60 dakikada bir ölçüldü (5). Hastalar günlük aktivitelerini kısıtlamaları ve tansiyon ilaçlarını almaları konusunda bilgilendirildi. Kan basıncında nokturnal azalma, diurnal ve nokturnal kan basınçları arasında fark olarak cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü. Nokturnal SKB ve DKB'da azalma %10'dan fazla olan hastalar dipper, diğerleri ise non- dipper olarak sınıflandırıldı (11). Mobil-O-Graph Arteriograph cihazı, ARC Solver metodu (Austrian Institute of Technology, Vienna, Austria), kullanarak biraşyalı arterden nabız dalga formlarını 24 saat boyunca kaydetti ve bu süreç boyunca dakikada 75 kalp atım hızına göre düzeltilmiş arttırma indeksini ve nabız dalga hızını otomatik olarak hesapladı (16,17). Otomatik sonuçlar cihazın internal hesaplamalarıyla elde edildi. Bu sonuçlar, gündüz, gece ve 24 saat süresince: Periferik ve santral aortik SKB, DKB, ortalama kan basınçları, nabız basınçları; kardiyak output (CO); periferik rezistans (PR); aortik arttırma basıncı (AP); arttırma indeksi; 75 kalp atım hızına göre standardize edilmiş arttırma indeksi (Aix@75); nabız dalga hızı (NDH); gece SKB ve DKB'da düşme oranları. 24 saat süresince KB izlemlerinde 130/80'nin üstü, gündüz KB 135/85'in üstü, gece KB 120/70 mmHg'nin üstü HT olarak kabul edildi (3,18).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel işlemler için SPSS, version 15 software (SPSS INC, Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Veriler ortalama± standart sapma veya yüzde olarak verildi. Çalışmanın kantitatif verileri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi kullanıldı. SKB, DKB, nabız basınçları, SKB ve DKB'da gece düşmeleri, referans değerlerin üstünde okunan SKB ve DKB yüzdeleri bağımsız değişkenler olarak değerlendirildi. Multivaryant analizler multiple lineer regresyon analizleriyle yapıldı. Gruplar arasında değişkenlerin kıyaslanmasında one-way Anova test ve chi-squared test kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu retrospektif çalışmaya ARB kullanan 44 olgu, ARB+ hidroklorotiazid kullanan 81 olgu ve kontrol grubu olarak hipertansiyon ve kronik hastalığı olmayan sağlıklı 30 olgu dahil edildi. ARB kullanan olguların yaş ortalaması 51.2 ± 15.8 , ARB+ hidroklorotiazid kullananların yaş ortalaması 56.3 ± 13.8 , kontrol grubunun yaş ortalaması 53.4 ± 15.9 idi. Hastaların sosyodemografik bulguları tablo 1'de verilmiştir.

Pearson korelasyon testi uygulandığında, 24s ortalama nabız basıncı, 24s santral sistolik kan basıncı (SKB) ($r=0.646$, $p=0.002$), 24s yansıtma boyutu ($r=0.498$, $p=0.022$) ile ilişkiliydi. 24s santral SKB, 24s Aix@75 ($r=0.590$, $p=0.005$), kardiyak output ($r=0.630$, $p=0.005$), periferik rezistans ($r=0.451$, $p=0.030$) ile ilişkiliydi. 24s santral DKB, 24s Aix@75 ($r=0.445$, $p=0.040$), kardiyak output ($r=0.798$, $p<0.001$), periferik rezistans ($r=0.534$, $p=0.013$), 24s ortalama yansıtma boyutu yaş ($r=0.461$, $p=0.036$), hemoglobin ($r=-0.557$, $p=0.011$), hematokrit ($r=-0.554$, $p=0.011$), 24s Aix@75 ($r=0.711$, $p<0.001$), nabız dalga hızı ($r=0.462$, $p=0.035$) ile ilişkiliydi. One-Way Anova kullanarak, ARB, ARB±diüretik ve kontrol gruplarının santral hemodinamik parametrelerini karşılaştırdığımızda, gruplar arasında 24s, gece, gündüz, nabız basıncı (şekil 1), santral SKB,

Tablo 1. Anjiyotensin reseptör blokeri (ARB), ARB+ diüretik kullanan hasta grupları ve kontrol grubunun sosyodemografik bulguları. Değerler ortalama± standart sapma ve yüzde olarak verilmiştir

Parametreler	ARB	ARB-Hidroklorotiazid	Kontrol
Yaş	51.2±15.8	56.3±13.8	53.4±15.9
Kadın/Erkek n(%)	32 (72.7)/12 (27.3)	58 (70.7)/24 (29.3)	14 (46.7)/ 16 (53.3)
KAH n(%)	6 (%13.6)	3 (%3.7)	–
Diyabet n(%)	18 (%40.9)	19 (23.5)	–
KBY n(%)	2 (%4.5)	10 (%12.4)	–
ABY n(%)	2 (%4.5)	1 (%1.2)	–
Kilo	80.9±13.6	83.1±15.5	90.1±14.6
Boy	164.7±8.4	166.3±19.0	166.1±9.0
Vücut kitle İndeksi	29.9±5.2	31.0±5.8	30.5±7.04

KAH, Koroner Arter Hastalığı; KBY, Kronik Böbrek Yetmezliği; ABY, Akut Böbrek Yetmezliği

DKB, arttırma indeksi@75 (Şekil 2), kardiyak output, periferel rezistans, nabız dalga hızı değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılıklar mevcut idi (Tablo 2, Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada ARB+diüretik kullanan hastalarda nabız basıncı, arttırma indeksi, kardiyak output, nabız dalga hızı sadece ARB kullananlara göre daha düşüktü. Literatürdeki tüm çalışmalarda (9,12) anlık arteriyel sertleşme ölçümleri kullanıldığı halde, bu çalışma ARB ve ARB+ diüretik kullanan olguların 24 saat süresince arteriyel sertleşme parametrelerini değerlendiren ilk çalışmadır. Hipertansiyon yanında arteriyel sertleşmenin saptanması ve risk faktörlerinin kontrolü, kardiyovasküler olayların engellenmesi ve erken tedavisinde önemli stratejiler olmaya başlamıştır. Yirmi dört saat süresince santral kan basıncı profili ve arteriyel sertleşme basit, onaylanmış ve nabız dalga hızını ve arttırma indeksini ölçen osilometrik cihazlarla kolayca saptanabilir (9). Muxfeldt ve Salles (19) nabız basıncı ve hedef organ hasarlanması arasında yakın ilişki bulmuştur. Garcia-Ortiz ve ark. (3), çalışmalarında AKB ile saptanan nabız basıncının vasküler ve kardiyak hedef organ hasarlanması ile, SKB'da nokturnal düşmenin olmamasının ise böbrek hasarlanmasıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (3). Non-dipping' için karakteristik özelliği, gündüze oranla gece KB düzeylerinde %10-20 düşmenin olmamasıdır. Gece kan basıncı düşmelerinde anormallik

esansiyel hipertansif hastaların %30-50'sinde görülür ve yaşla, diyabet ve renal fonksiyon bozukluğunun varlığıyla bu oran artmaktadır (11). Non-dipper hastalar dipper hastalarla karşılaştırıldıklarında, özellikle kalp, beyin ve böbrek gibi hedef organların daha belirgin hasarlanmasına sahip oldukları birçok çalışmada gösterilmiştir (11). Bazı antihipertansif ilaçların ilaç alma zamanlarıyla sirkadiyen KB ritimleri üzerinde farklı etkilere sahip olduğu bilinmektedir (11). Hermida ve ark. (18), bir anjiyotensin II reseptör blokeri olan valsartanın, verilmiş zamanından bağımsız olarak 24 saatin bütününde kan basıncını etkili olarak düşürdüğü fakat sabah yerine akşam yatarken verildiğinde kan basıncının diurnal-nocturnal oranında %6 artmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda sadece ARB kullanan olgularımızın 26 (%59) tanesi, ARB+ diüretik kullanan olgularımızın 40 (%48.8) tanesi non-dipper idi. Bu çalışmadaki, non-dipper'lık oranının yüksek olması, bize ilk kez baş vuran tüm hastaların kronoterapi kullanmadıkları için ilaçlarını sabah almalarına bağlı olabilir.

Sellin ve ark.nın (6) çalışmasında anjiyotensin II reseptör blokerine HCTZ eklenmesi Tek başına iki ajanın verilmesine göre daha etkin KB düşmesi sağlamıştır. HCTZ'in eklenmesi kan basıncını düşürmek yanında bu azalmanın 24 saat devam etmesini sağlamıştır (6). Bu çalışmada, bizim diüretik ile kombine valsartan kullanan olgularımızın bırakıyal ve santral kan basınçları sadece valsartan kullananlara göre daha düşük idi.

Sempatikovagal balans kan basıncı değişikliklerinde etkili

Tablo 2. Anjiyotensin II reseptör blokeri (ARB), ARB± diüretik ve kontrol grubunun 24 saat süresince santral hemodinamik parametreleri. Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir.

Parametreler	ARB	ARB- Hidroklorotiazid	Kontrol	p değeri
Total SKB	125.1±16.8	123.7±17.3	104.2±8.3	< 0.001
Total DKB	77.1±11.7	75.8±9.8	66.3±7.0	< 0.001
Total ortalama KB	98.9±12.3	96.9±13.2	83.7±7.3	< 0.001
Total nabız sayısı	77.7±9.5	79.4±9.5	71.0±8.5	0.001
Total nabız basıncı	48.5±11.1	46.1±8.2	37.8±4.7	< 0.001
Total santral SKB	116.2±15.2	113.2±18.4	96.9±8.4	< 0.001
Total santral DKB	78.3±11.9	77.3±9.9	67.6±7.7	< 0.001
Total arttırma indeksi@75	29.8±8.1	28.8±9.0	16.4±3.6	< 0.001
Total kardiyak output	4.2±0.6	4.0±0.5	3.2±0.5	< 0.001
Total periferel rezistans	1.3±0.3	1.4±0.3	1.0±0.0	< 0.001
Total nabız dalga hızı	7.9±2.2	7.2±1.8	5.9±1.8	< 0.001

Total SKB, 24 saatlik sistolik kan basıncı; Total DKB, 24 saatlik diyastolik kan basıncı; Total arttırma indeksi@75, 24 saat süresince dakikada 75 kalp hızına göre düzeltilmiş arttırma indeksi

Tablo 3. Anjiyotensin reseptöblokeri (ARB), ARB± diureti ve kontrol grubunun gündüz ve gece süresince santral hemodinamik parametreleri. Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir.

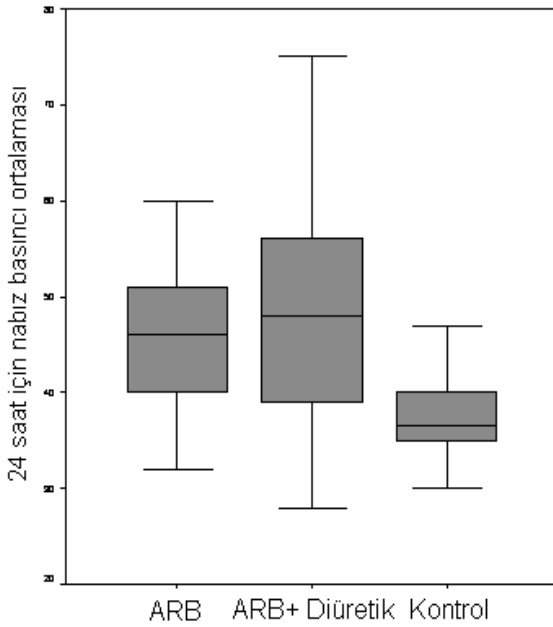
Parametreler	ARB	ARB- Hidroklorotiazid	Kontrol	p değeri
G SKB	126.7±16.6	123.7±16.3	105.4±8.2	< 0.001
G DKB	78.1±10.3	78.0±12.6	67.5±7.2	< 0.001
G ortalama KB	100.7±12.1	99.2±13.8	84.8±7.3	< 0.001
G nabız sayısı	80.1±9.7	81.5±9.2	73.2±8.6	0.01
G nabız basıncı	48.5±11.4	45.7±8.4	38.0±4.6	< 0.001
G santral SKB	116.7±14.3	114.8±16.5	97.4±8.7	< 0.001
G santral DKB	79.8±10.3	79.2±13.4	68.6±7.8	< 0.001
Gartırma indeksi@75	29.5±7.5	28.9±9.7	20.6±18.5	< 0.010
G peripheral rezistans	1.3±0.1	1.4±0.1	1.0±0.0	< 0.001
G nabızdalga hızı	8.2±1.9	7.5±1.6	6.2±1.8	< 0.001
G sistolik limit değeri aşma	28.0±27.3	24.9756±28.3	0.0±0.0	< 0.001
G diastolik limit değeri aşma	23.3±29.0	19.2±25.4	0.0±0.0	0.001
G maksimum diyastolik KB	189.1±208.9	155.7±18.0	84.2±5.3	< 0.001
G minimum SKB	98.8±14.1	95.5±15.8	83.7±10.6	< 0.001
G minimum DKB	55.1±11.0	54.7±11.5	48.1±7.5	0.015
Gece SKB	119.4±17.4	119.6±15.7	99.8±10.4	< 0.001
Gece DKB	72.7±10.4	71.4±11.2	62.4±8.1	< 0.001
Gece ortalama KB	94.0±12.8	93.3±14.7	79.6±8.7	< 0.001
Gece nabız sayısı	70.8±10.5	73.0±9.0	64.6±8.6	0.001
Gece nabız basıncı	48.3±11.1	47.1±8.1	37.5±5.4	< 0.001
Gece santral SKB	107.8±29.5	113.8±17.9	94.2±9.0	< 0.001
Gece santral DKB	72.9±11.4	70.8±19.8	63.9±9.0	0.019
Gece arttırma indeksi@75	30.8±11.8	26.8±12.7	13.4±6.2	< 0.001
Gece kardiyak output	4.0±0.7	3.8±1.0	3.3±0.7	0.002
Gece periferik rezistans	1.3±0.3	1.3±0.2	0.9±0.2	< 0.001
Gece nabız dalga hızı	8.1±2.0	6.9±2.1	6.0±1.8	< 0.001
Gece sistolik limit değeri aşma	43.4±38.6	36.0±36.0	0.0±0.0	< 0.001
Gece diastolik limit değeri aşma	31.7±30.3	28.8±28.5	0.0±0.0	< 0.001
Gece maksimum SKB	138.2±18.9	1.4±22.3	112.9±10.9	< 0.001
Gece maksimum DKB	89.6±15.5	85.9±14.3	76.7±8.3	0.001
Gece minimum SKB	103.7±19.1	102.1±19.9	85.8±12.4	< 0.001
Gece minimum DKB	59.8±12.4	56.0±10.7	49.3±10.2	0.003

G SKB, Gündüz sistolik kan basıncı; G DKB, Gündüz diastolik kan basıncı; G arttırma indeksi@75, gündüz süresince dakikada 75 kalp hızına göre düzeltilmiş arttırma indeksi

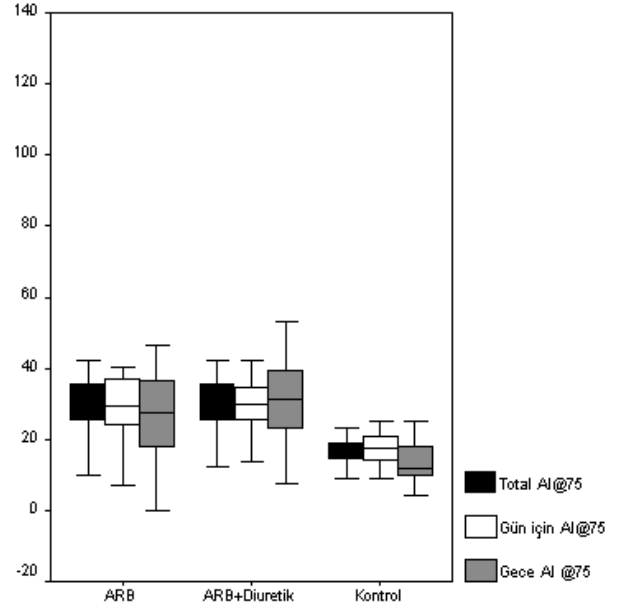
olmasına rağmen kan basıncı değişkenliklerinin aynı şekilde vasküler duvardaki aterosklerotik değişikliklerden de etkilendiği bilinmektedir (8). Kan basıncı değişkenliğinde artış, otonomik nöropatiyle ve büyük elastik arterlerin artmış sertleşmesiyle birlikte olan bozulmuş baroreflaks fonksiyonla kısmen açıklanabilir. Sempatik faktörler, kan basıncı değişkenliklerini yöneten mekanizmalardan bir tanesini temsil etmektedirler. Kan basıncı değişkenliklerinin ana belirleyicisi olan aterosklerotik değişkenliğin gelişimini ARB'ler baskırlarlar. Aynı şekilde ARB'ler, pre ve post sinaptik AT1 reseptörleri bloke ederek kan basıncı değişkenliğinin diğer bir belirleyicisi olan sempatik sinir aktivitesini bloke ederler (8). ARB'ler sadece progresyonu engellemez aynı zamanda hipertansif hastalarda kardiyovasküler yeniden şekillenmenin gerilemesine neden olurlar (8). Arteriyel duvarın modifikasyonu ile birlikte olan lokal hormonal faktörler arasında anjiyotensin II, AT1 reseptörleri aracılığıyla önemli rol oynamaktadır, çünkü damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu başlatır ve fibroblastların kollojen sentezlemesini artırır. Anjiyotensin II, hücre hasarlanması, endotelial disfonksiyon ve vasküler toksisite ve fibrozise katkıda bulunur. Aynı şekilde, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve birikimine ve arken vasküler komplikasyonlara neden olan vasküler permeabilitede bir artışa aracılık eder. Bundan dolayı, ARB'ler vasküler duvardaki bu değişiklikleri geri çevirir ve arteriyel sertleşmeyi

iyileştirebilir. Shigenaga ve ark. (8) çalışmasında ARB tedavisi kan basıncı değişkenliklerini ve nabız dalga hızında azalmaya sebep olmuştur. ARB'lerin diğer avantajları, glukoz transportunda düzelmeye sonuçlanan adipogenezis stimülasyonu, oksidatif stress ve inflamasyon öncüsü vasküler hücre adezyon moleküllerinin ortaya çıkma sürecini azaltmalarıdır. Diyabette ve hipertansiyonda, anjiyotensin II reseptör blokajı arteriyel sertleşmeyi iyileştirerek kardiyovasküler hastalıklardan korunmada daha önemli rol oynaması beklenir. Bu nedenlerle bu ilaçların vasküler hasarlanma ilerlemeden önce başlanması önerilmektedir (8).

Sistemik arteriyel sertleşmenin ölçümleri olan santral kan basıncı ve arttırma indeksi, birakiyal arter dalga formlarının nabız dalga analizi ile değerlendirilebilir. Basınç dalgası, dallanma, rezistans, stenoz ve kalbe doğru geri dönüş gibi periferik vaskülatürün durumunu yansıtabilir. Damarlar sertleştiğinde geriye dönen dalga ejeksiyon basıncına eklenebilir. Ek olarak, santral basınç dalga formlarının geç sistolik artışı, artmış sol ventriküler kitle indeksiyle birlikte. Bu nedenle artmış arttırma indeksi koroner arter hastalığıyla birlikte. Aorta ve büyük arterlerin sertleşmesi, arteriyel kompliyansa azalma aracılığıyla nabız basıncında bir artmaya ve venrikül yükü ve miyokardiyal oksijen istemini arttıran geç sistolde yansıtılan dalganın erken dönüşüne neden olmaktadır (9). Bizim çalışmamızda, 24s santral SKB, 24s Aix@75, kardiyak output,



Şekil 1. Anjiyotensin II reseptör blokeri, Anjiyotensin II reseptör blokeri±diüretik ve kontrol gruplarının 24 saatlik süreçteki değerleri.



Şekil 2. Anjiyotensin II reseptör blokeri, Anjiyotensin II reseptör blokeri±diüretik ve kontrol gruplarının 24 saat, gece, gündüz arttırma indeksi değerleri.

periferik rezistans ile ilişkilidir. 24s santral DKB, 24s Aix@75, kardiyak output, periferik rezistans ile ilişkilidir. 24s ortalama yansıtma boyutu yaş, hemoglobin, hematokrit, 24s Aix@75, nabız dalga hızı ile ilişkilidir. ARB± diüretik grubunda nabız basıncı, santral SKB, DKB, Aix@75, kardiyak output, periferik rezistans, nabız dalga hızı sadece ARB alan gruba göre daha düşük idi. Fakat sağlıklı kontrollerden daha yüksek idi. Kim ve ark. çalışmalarında, valsartan'ın tansiyonu düşürmesi yanında santral hemodinamik parametreleri, arttırma indeksini ve nabız basıncını azalttığını göstermişlerdir. Kim ve ark.nın (9) çalışmasında, valsartan tedavisi alan olgularda, sadece sistolik kan basıncı değişiklikleri arteriyel sertleşmeyi gösteren santral hemodinamik parametrelerdeki değişikliklerle ilişkilidir. Nabız dalga hızı santral arteriyel sertleşme ve yaygın aterosklerozisin geçerliliği kanıtlanmış parametrelerinden birisidir (9). Kim ve ark.nın (9) çalışmasında, nabız dalga hızı aynı şekilde valsartanla azalmıştır. Bu durum valsartan tedavisinden sonra ortalama arteriyel basınçta 12 mmHg azalmanın pasif etkisine bağlı olabilir. Kim ve ark.nın çalışmasında (9) valsartan ile 3 aylık tedaviden sonra nabız dalga hızında olduğu gibi arttırma indeksinde ve aortik nabız basıncında da anlamlı azalma saptamışlardır. Kim ve ark.nın çalışmasında bir ARB olan valsartanla tedavi hipertansiyonlu tip 2 diabetli hastalarda 12 haftalık kısa süreli tedavi periyodunda arteriyel sertleşmeyi iyileştirmiş (9). Valsartanın kan basıncında azalma aracılığıyla arteriyel sertleşmeyi azaltması mümkün bir mekanizma olmasına rağmen, ARB'ler arteriyel elastik özelliklerde basıncın pasif etkilerinin ve birakıyal ve santral kan basıncında azalmadan bağımsız olarak arteriyel sertleşmeyi etkilemektedir. Yansıtma bölgesi yoğunluğunda azalma, farmakolojik olarak ya vazodilatasyon yada uzun-süreli yapısal

remodeling: yani küçük arterlerin duvar/lümen oranında azalma yoluyla farmakolojik olarak elde edilebilir. Renin anjiyotensin sistem blokerleri periferik rezistans ve sempatik yönetimi azaltırlar. RAS blokerleri küçük arter hasarlanmasını azaltırlar yani vazokonstriksiyon ve artmış duvar lümen oranını düzeltirler (12). Hidroklorotiazidlerin santral hemodinamik etkilerine gelince, literatürde sadece hidroklorotiazid tedavisi ile 24 saat süresince ortalama kan basıncı, gece kan basıncı, nabız basıncı ve NDH'da azalma saptandığı bildirilmektedir. Hidroklorotiazid'in nabız dalga hızında azalma yapıcı etkisinin KB düşürücü etkisinden farklı bir mekanizmayla olduğu düşünülmektedir (20). Sınırlamalar: Çalışmamızın retrospektif doğası nedeniyle ARB ve ARB+ diüretik alan bu olguların ilaç almaksızın hemodinamik parametreleri değerlendirilememiştir ve bu nedenle aynı hasta grubunda bu karşılaştırma yapılamamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada ARB+diüretik kullanan hastaların nabız basıncı, arttırma indeksi, kardiyak output, nabız dalga hızı sadece ARB kullananlara göre daha düşüktü. Bu durum arteriyel sertleşme parametrelerinin santral hemodinamik parametrelerle iç içe olduğunu ve kan basıncı kontrolü ne kadar etkin olursa arteriyel sertleşme parametrelerinde daha iyi kontrol altına alınabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, De Graeff PA, Crijns HJ. Microalbuminuria is related to marked end organ damage in previously untreated, elderly hypertensive patients. *Blood Press* 2002; 11:84–90.
2. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104:2039–44.

3. García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, Martín-Moreiras J, et al. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Press Monit* 2009;14(4):145-51.
4. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension* 2007; 50:325-32.
5. Asmar R, Gosse P, Queré S, Achouba A. Efficacy of morning and evening dosing of amlodipine/valsartan combination in hypertensive patients uncontrolled by 5 mg of amlodipine. *Blood Press Monit* 2011;16(2):80-6.
6. Sellin L, Stegbauer J, Laeis P, Rump LC. Adding hydrochlorothiazide to olmesartan dose dependently improves 24-h blood pressure and response rates in mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens* 2005;23(11):2083-92.
7. Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens* 2004;22(3):435-45.
8. Shigenaga A, Tamura K, Dejima T, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertensive patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephron Clin Pract* 2009;112(1):c31-40.
9. Kim JH, Oh SJ, Lee JM, Hong EG, Yu JM, Han KA, et al. The effect of an Angiotensin receptor blocker on arteriyel stiffness in type 2 diyabetes mellitus patients with hypertension. *Diyabetes Metab J* 2011;35(3):236-42.
10. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arteriyel tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc* 2010;85(5):460-72.
11. Takeda A, Toda T, Fujii T, Matsui N. Bedtime administration of long-acting antihypertensive drugs restores normal nocturnal blood pressure fall in nondippers with essential hypertension. *Clin Exp Nephrol* 2009;13(5):467-72.
12. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S; EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010;55(6):1314-22.
13. Kario K. Proposal of RAS-diuretic vs. RAS-calcium antagonist strategies in high-risk hypertension: insight from the 24-hour ambulatory blood pressure profile and central pressure. *J Am Soc Hypertens* 2010;4(5):215-8.
14. Waeber B, Aschwanden R, Sadecky L, Ferber P. Combination of hydrochlorothiazide or benazepril with valsartan in hypertensive patients unresponsive to valsartan alone. *J Hypertens* 2001;19(11):2097-104.
15. Schmidt A, Adam SA, Kolloch R, Weidinger G, Handrock R. Antihypertensive effects of valsartan/hydrochlorothiazide combination in essential hypertension. *Blood Press* 2001;10 (4):230-7.
16. Wei W, Tölle M, Zidek W, van der Giet M. Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit* 2010; 15(4):225-8.
17. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *Journal of Human Hypertension* 2010; 24(8):498-504.
18. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Fernández JR, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003;42(3):283-90.
19. Muxfeldt ES, Salles GF. Pulse pressure or dipping pattern: which one is a better cardiovascular risk marker in resistant hypertension? *J Hypertens* 2008; 26:878-84.
20. Kithas PA, Supiano MA. Spironolactone and hydrochlorothiazide decrease vascular stiffness and blood pressure in geriatric hypertension. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(7):1327-32.