

## Hipertansiyon

*Suzanne Oparil<sup>1</sup>, Maria Czarina Acelajado<sup>2</sup>, George L. Bakris<sup>3</sup>, Dan R. Berlowitz<sup>4,5</sup>, Renata Cifková<sup>6</sup>, Anna F. Dominiczak<sup>7</sup>, Guido Grassi<sup>8,9</sup>, Jens Ürdün<sup>10</sup>, Neil R. Poulter<sup>11</sup>, Anthony Rodgers<sup>12</sup> ve Paul K. Whelton<sup>13</sup>*

**Özet** | Sistemik arteriyel hipertansiyon, dünya çapında tüm nedenlere bağlı morbidite ve mortalite için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür ve artan kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ile ilişkilidir. Hipertansiyonu olanların yarısından azı durumlarının farkındadır ve diğer pek çok kişi de farkındadır ancak tedavi edilmemekte veya yetersiz tedavi edilmektedir; ancak hipertansiyonun başarılı tedavisi küresel hastalık ve ölüm yükünü azaltmaktadır. Hipertansiyonun etiyojisi, genetik yatkınlığın yanı sıra birden fazla sistemi etkileyen çevresel ve patofizyolojik faktörlerin karmaşık etkileşimini içerir. Hipertansiyonlu hastaların değerlendirilmesi, doğru standartlaştırılmış kan basıncı (KB) ölçümünü, hastaların tahmin edilen aterosklerotik KVH riskinin ve hedef organ hasarı kanıtlarının değerlendirilmesini ve hipertansiyonun ikincil nedenlerinin ve komorbiditelerin (KVH ve kalp hastalığı gibi) varlığının tespitini içerir. böbrek hastalığı). Diyet değişiklikleri ve artan fiziksel aktiviteyi de içeren yaşam tarzı değişiklikleri, kan basıncının düşürülmesinde ve hipertansiyonun ve bunun KVH sekellerinin önlenmesinde etkilidir. Farmakolojik tedavi çoğu hastada kan basıncını düşürmede ve KVH sonuçlarını önlemede çok etkilidir; birinci basamak antihipertansif ilaçlar arasında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri, dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri ve tiyazid diüretikleri bulunur.

Sistemik arteriyel hipertansiyon (bundan sonra hipertansiyon olarak anılacaktır), sistemik arterlerde kalıcı olarak yüksek tansiyon (BP) ile karakterize edilir. Kan basıncı genellikle sistolik kan basıncının (yani kalp kasıldığında kanın arter duvarlarına uyguladığı basınç) ve diastolik kan basıncının (kalp rahatladığında oluşan basınç) oranı olarak ifade edilir. Hipertansiyonu tanımlayan KB eşikleri ölçüm yöntemine bağlıdır (TABLO 1). Hipertansiyonun altında çeşitli etiyojiler yatıyor olabilir. Hastaların çoğunluğunda (%90-95) çok faktörlü gen-çevre etiyojisine sahip oldukça heterojen esansiyel veya primer hipertansiyon vardır. Pozitif aile öyküsü, hipertansiyonu olan hastalarda sık görülen bir durumdur ve kalıtsallığın (bir özellikteki varyasyonun ne kadarının genetik faktörlerdeki varyasyondan kaynaklandığının bir ölçüsü) çalışmaların çoğunda %35 ila %50 arasında olduğu tahmin edilmektedir.<sup>1,2</sup> Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), KB düzenlemesi ile ilişkili ~120 lokus tanımlamıştır ve birlikte özellik varyansının %3,5'ini açıklamaktadır.<sup>3-5</sup> Hassas tıp çağında hipertansiyon için daha modern omics odaklı teşhis ve tedavi yöntemleri geliştirmek için yeni yollar ve yeni biyobelirteçler ararken bu bulgular giderek daha önemli hale geliyor.<sup>6</sup>

Hipertansiyonun birkaç nadir, monogenik formu tanımlanmıştır (örneğin, Liddle sendromu, glukokortikoidle tedavi edilebilir aldosteronizm (bir mineralokortikoid)

aşırı durum) ve mutasyonlardan kaynaklanan koşullar *PDE3A* (cGMP ile inhibe edilen 3',5'-siklik fosfodiesteraz A'yı kodlayan)), burada tek bir gen mutasyonu hipertansiyonun patogenezi için tam olarak açıklar ve en iyi tedavi yöntemini gösterir.<sup>7-9</sup> Hipertansiyon başka bir durumdan kaynaklanıyorsa (örneğin primer aldosteronizm, feokromasitoma (adrenal bezlerin veya diğer nöroendokrin dokuların nöroendokrin tümörü) veya renal arter stenoza), buna sekonder hipertansiyon denir.

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar (CVD; koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, felç, miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon ve periferik arter hastalığı dahil), kronik böbrek hastalığı (KBH) ve kognitif bozukluk için en yaygın önlenabilir risk faktörüdür ve katkıda bulunan tek başına önde gelen risk faktörüdür. dünya çapında ölümlere ve sakatlıklara neden olmak<sup>10</sup>. Kan basıncı ile artan KVH riski arasındaki ilişki, normotansif aralık olarak kabul edilen aralık dahilinde, 115/75 mmHg kadar düşük bir kan basıncından başlayarak dereceli ve süreklidir. Hipertansiyonun başarılı bir şekilde önlenmesi ve tedavisi, dünya nüfusunda hastalık yükünün azaltılması ve uzun ömürlülüğün sağlanmasında anahtardır. Hipertansiyon tedavisinde, kişinin tahmini aterosklerotik KVH (ASCVD) riskinin, tek başına KB seviyesinden daha fazla dikkate alınması önemlidir; çünkü ASCVD riski yüksek olan kişiler, KB düşürücü tedaviden en büyük faydayı sağlar.<sup>11</sup>

*SO ile yazışma*  
Vasküler Biyoloji ve Hipertansiyon Programı, Bölüm Kardiyovasküler Hastalıklar, Tıp Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Birmingham Alabama Üniversitesi (UAB), 1720 2nd Avenue South, Birmingham, AL, 35294-0007, ABD.

[soparil@uabmc.edu](mailto:soparil@uabmc.edu)

Ürün numarası: 18014  
doi:10.1038/nrdp.2018.14 22 Mart 2018'de çevrimiçi yayınlandı

## Yazar adresleri

- <sup>1</sup>Vasküler Biyoloji ve Hipertansiyon Programı, Kardiyovasküler Hastalıklar Bölümü, Tıp Bölümü, Tıp Fakültesi, Birmingham Alabama Üniversitesi (UAB), 1720 2nd Avenue South, Birmingham, AL, 35294-0007, ABD.
- <sup>2</sup>Atina-Kireçtaşı Hastanesi, Atina, AL, ABD.
- <sup>3</sup>Chicago Tıp Üniversitesi, Chicago, IL, ABD.
- <sup>4</sup>Sağlık Organizasyonu ve Uygulama Araştırma Merkezi, Bedford Veteran Affairs Tıp Merkezi, Bedford, MA, ABD.
- <sup>5</sup>Tıp ve Halk Sağlığı Okulları, Boston Üniversitesi, Boston, MA, ABD.
- <sup>6</sup>Prag'daki Charles Üniversitesi, Birinci Tıp Fakültesi ve Thomayer Hastanesi, Prag, Çek Cumhuriyeti, Kardiyovasküler Önleme Merkezi.
- <sup>7</sup>Kardiyovasküler ve Tıp Bilimleri Enstitüsü, Tıp, Veterinerlik ve Yaşam Bilimleri Fakültesi, Glasgow Üniversitesi, Glasgow, Birleşik Krallık.
- <sup>8</sup>Clinica Medica, Milano-Bicocca Üniversitesi, Milano, İtalya.
- <sup>9</sup>IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milano, İtalya.
- <sup>10</sup>Havacılık ve Uzay Tıbbi Enstitüsü, Alman Havacılık ve Uzay Merkezi (DLR), Köln Üniversitesi, Köln, Almanya.
- <sup>11</sup>Imperial Klinik Araştırmalar Birimi, Halk Sağlığı Okulu, Imperial College London, Londra, Birleşik Krallık.
- <sup>12</sup>George Küresel Sağlık Enstitüsü, Sidney, Yeni Güney Galler, Avustralya.
- <sup>13</sup>Tulane Üniversitesi Halk Sağlığı ve Tropikal Tıp Okulu, Epidemiyoloji Bölümü, New Orleans, LA, ABD.

Bu Primer, primer hipertansiyonun epidemiyolojisini ve patofizyolojisini, kan basıncı yükselmesinin ilerlemesini yavaşlatmaya yönelik önleme stratejilerini, kan basıncını düşürmeye yönelik yönetim stratejilerini (optimal kan basıncı hedefleri dahil) ve yerleşik hipertansiyonu olan hastalarda KVH sonuçlarını önlemeyi ve antihipertansif tedavinin tedavi kalitesi üzerindeki etkilerini tartışmaktadır. hayat; son olarak bilgi boşluklarını, gelecekteki eğilimleri ve önümüzdeki on yılda hipertansiyon araştırma ve tedavisine yönelik genel görünümü araştırıyoruz.

## Epidemiyoloji

Sanayi öncesi toplumlarda kan basıncı düzeyleri yaşla birlikte çok az değişen ortalama değerlerle dar dağılımlara sahipti ve ortalama 115/75 mmHg civarındaydı.<sup>(REF. 12)</sup> Muhtemelen insanlar için normal (veya ideal) kan basıncını temsil eden bir değer. Ancak çağdaş toplumların çoğunda sistolik kan basıncı düzeyleri hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşla birlikte istikrarlı ve sürekli bir şekilde artmaktadır. Bu her yerde bulunan bulgu, aşırı sodyum tüketimi, diyetle yetersiz potasyum alımı, aşırı kilo ve obezite, alkol gibi zaman içinde kan basıncını kademeli olarak artıran çok sayıda çevresel faktöre maruz kalma olasılığı ve süresi için yaştan bir temsili olduğu gerçeğiyle açıklanabilir. alımı ve fiziksel hareketsizlik. Genetik yatkınlık veya olumsuz intrauterin ortam (gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi gibi) gibi diğer faktörlerin yetişkinlikte yüksek kan basıncı düzeyleriyle küçük ama kesin ilişkileri vardır.<sup>13</sup> Ortalama nüfus KB'sindeki mütevazı artışlar bile hipertansiyonu olan kişilerin mutlak sayısında büyük artışlara yol açmaktadır.<sup>14</sup>

Ekonomik gelişme ilerledikçe, hipertansiyon başlangıçta yüksek sosyo-ekonomik statüye sahip olanları etkiler, ancak ekonomik kalkınmanın daha sonraki aşamalarında hipertansiyonun yaygınlığı ve sonuçları, sosyo-ekonomik durumu daha düşük olanlarda en fazladır; bu olgu hem ülkeler içinde hem de ülkeler arasında görülmektedir. Ayrıca, 2000'den 2010'a kadar hipertansiyon prevalansındaki değişimin hızı, önceki epidemiyolojik geçişlerden çok daha hızlı olmuştur.<sup>15</sup>

## Hastalık yükü

Dünya çapında 3,5 milyar yetişkinin sistolik kan basıncı ideal olmayan düzeydedir (yani >110–115 mmHg) ve 874 milyon yetişkinin sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mmHg'dir. Yani yaklaşık dört yetişkinden birinde hipertansiyon varı<sup>16</sup>. 1990 ile 2015 yılları arasında, nüfus artışı, nüfusun yaşlanması ve yaşa standardize edilmiş hipertansiyon prevalansındaki %10'luk artış nedeniyle optimal olmayan KB nedeniyle kaybedilen sağlıklı yaşam yıllarının toplam küresel sayısında %43'lük bir artış oldu.<sup>16</sup> Küresel Hastalık Yüklü çalışması, optimal olmayan kan basıncının, küresel hastalık yüküne ve küresel tüm nedenlere bağlı ölümlere katkıda bulunan en büyük tek risk faktörü olmaya devam ettiğini, bunun da 9,4 milyon ölüme ve 212 milyon sağlıklı yaşam yılı kaybına yol açtığını (yüzde 8,5) göstermiştir. küresel toplam) her yıl<sup>10</sup>.

## Kardiyovasküler hastalık riski

Prospektif gözlemsel çalışmalar, KB ile KVH arasında güçlü, sürekli ve pozitif bir ilişki olduğunu tekrar tekrar ortaya koymuştur; klinik uygulamada gözlemlenen olağan KB aralığı boyunca risk eşiğine dair bir kanıt yoktur.<sup>17–19</sup> KB ve CVD arasındaki ilişki hem sistolik KB hem de diyastolik KB için geçerlidir ancak yetişkinlerde sistolik KB için biraz daha sağlamdır<sup>19</sup>. Her iki cinsiyette de, yetişkinlik boyunca her yaşta ve inme (iskemik ve hemorajik), koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı dahil olmak üzere KVH'nin tüm önemli belirtilerinde (her ne kadar farklılıklar olsa da) kaydedilmiştir. ilişkilerin gücü ve eğrilerin eğimleri)<sup>17–20</sup>(İNCİR. 1). İlişki diğer KVH risk faktörlerinden bağımsızdır ve tüm tahmin modellerinde KB seviyesinin KVH riskinin önemli bir bileşeni olduğu kanıtlanmıştır.<sup>21</sup> Hipertansiyonu olan veya 30 yaşında kan basıncı düşürücü ilaçla tedavi gören tüm yetişkinlerin yaklaşık üçte ikisinin, aynı yaş ve cinsiyette eşleştirilmiş, daha düşük düzeyde kan basıncına sahip emsallerine göre bir KVH olayı yaşama riski ~%40 daha yüksektir. kan basıncı<sup>18</sup>. Ek olarak, hipertansiyonu olan bireylerde KVH olayları, kan basıncı düzeyi daha düşük olan bireylere göre yaklaşık 5 yıl daha erken ortaya çıkma eğilimindedir.<sup>18</sup>.

40-69 yaş arası bireylerde, başlangıç değerlerinden bağımsız olarak sistolik kan basıncında 20 mmHg'lik bir artış veya diyastolik kan basıncında 10 mmHg'lik bir artış, felç veya iskemik kalp hastalığından ölüm riskinin iki katından fazla artmasıyla ilişkilidir.<sup>17</sup> Sistolik kan basıncının 5 mmHg'ye düşürülmesi felç mortalitesini %14 ve KVH mortalitesini %9 azaltabilir. Daha ileri yaşlarda ( $\geq 80$  yaş), karşılık gelen göreceli risk biraz daha düşüktür ancak mutlak risk, yaşamın erken dönemlerine göre çok daha yüksektir.<sup>17</sup> Örneğin, sistolik kan basıncında 120 mmHg ile 140 mmHg arasında 20 mmHg'lik bir fark, mutlak riskteki yıllık farkla ilişkilidir; bu fark, 80-89 yaşlarında, 50-59 yaşlarına göre neredeyse on kat daha fazladır.<sup>17</sup>.

## Mekanizmalar/patofizyoloji

## Kan basıncı regülasyonu

Kan basıncı, kan hacmi ve kalp debisi (dakikada kalp tarafından pompalanan kan miktarı) ve ayrıca şunlardan etkilenen arteriyel tonus dengesi de dahil olmak üzere kardiyovasküler sistemin çeşitli parametreleri tarafından belirlenir:

hem intravasküler hacim hem de nörohumoral sistemler (aşağıdaki bölümlerde tartışılmıştır). Fizyolojik kan basıncı seviyelerinin korunması, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS), natriüretik peptitlerin ve endotelin rollerini, sempatik sinir sistemini (SNS) ve bağışıklık sistemini içeren entegre bir nörohumoral sistemin çeşitli elemanlarının karmaşık bir etkileşimini içerir. sistem(İNCİR. 2). Bu entegre nörohumoral sistemin herhangi bir bileşenindeki KB kontrolünde yer alan faktörlerin bozulması veya bozulması, doğrudan veya dolaylı olarak ortalama KB'de, KB değişkenliğinde veya her ikisinde de artışlara neden olabilir ve zamanla hedef organ hasarına (örneğin, sol ventriküler hipertrofi ve KBH) yol açabilir. ) ve CVD sonuçları<sup>22</sup>.

Hipertansiyondan sorumlu patofizyolojik mekanizmalar karmaşıktır ve genetik bir arka plan üzerinde etki göstermektedir. Birincil hipertansiyon birden fazla gen tipini içerir; Birkaç genin bazı alelik varyantları, primer hipertansiyon geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilidir ve neredeyse tüm vakalarda pozitif bir aile geçmişiyle bağlantılıdır.(KUTU 1). Bu genetik yatkınlık, yüksek sodyum alımı, kötü uyku kalitesi veya uyku apnesi, aşırı alkol alımı ve yüksek zihinsel stres gibi bir dizi çevresel faktörle birlikte hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur.<sup>22-24</sup>. Son olarak, diğer faktörlerin yanı sıra vasküler kollajende yavaşça gelişen değişiklikler ve aterosklerozdaki artışların neden olduğu arteriyel damar yapısının ilerleyici sertleşmesi nedeniyle, hipertansiyon gelişme olasılığı yaşlanmayla birlikte artar.<sup>25-27</sup>. İmmünolojik faktörler de özellikle romatoid artrit gibi bulaşıcı veya romatolojik hastalıkların arka planında önemli bir rol oynayabilir. Hipertansiyonun mozaik teorisi onun çok yönlü patofizyolojisini tanımlamaktadır.<sup>28,29</sup>.

#### Sodyum homeostazisi düzenlemesi

Sodyum, kan hacminin çok önemli bir düzenleyicisidir: yüksek serum sodyum konsantrasyonu, sıvı (su) tutulmasını teşvik eder, böylece kan hacmini ve kan basıncını artırır. Normotansif bireylerde diyetdeki sodyum arttığında, kan basıncını sabit tutmak için telafi edici hemodinamik değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler arasında renal ve periferik vasküler dirençte azalma ve endotelden nitrik oksit (NO, bir vazodilatör) üretiminin artması yer alır. Ancak NO'nun etkisi bozulursa veya yok olursa kan basıncında artış meydana gelir. Endotel disfonksiyonu, tuz duyarlılığının ve ardından gelen hipertansiyonun gelişimi için bir risk faktörüdür.

Tuz duyarlılığı,  $\geq 5$  g sodyum yükünün ardından kan basıncında belirgin bir artış olarak tanımlanır ve tuz alımından sonraki birkaç saat içinde sistolik kan basıncında en az 10 mmHg'lık bir artış ile karakterize edilir. Tuza duyarlı bireylerde genetik veya çevresel etkilere bağlı olarak altta yatan endotel disfonksiyonu vardır. Yüksek tuz yüküne yanıt olarak bu bireylerde genellikle, fibrozis ve oksidatif stres riskini artıran ve sınırlı biyoyararlanımlı NO'ya sahip olan dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ 'nın (TGF $\beta$ ) aşırı üretimi görülür. Kronik yüksek tuz alımı, tuza duyarlı olmayan kişilerde bile endotel disfonksiyonuna neden olabilir.<sup>30</sup> Ayrıca bağırsak mikrobiyotasını da etkiler ve bunun sonucunda tuz duyarlılığının artmasına ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan değişiklikler ortaya çıkar.<sup>31</sup>. Yüksek tuz alımı aynı zamanda T yardımcı 17'yi (T) indükleyerek otoimmüniteyi artırıyor gibi görünüyor.<sup>31</sup> hücreler<sup>31</sup>. Farelerde yüksek tuz alımının tükendiği gösterilmiştir *Lactobacillus murinus* bağırsak mikrobiyotasında. Farelerin tedavisi *L. murinus*'yi modüle ederek tuza duyarlı hipertansiyonun tuza bağlı alevlenmesini önledi<sup>31</sup> hücre<sup>31</sup>. Bu bulgular doğrultusunda, insanlarda yapılan bir pilot çalışmada orta derecede yüksek tuz yüklemesi bağırsak sağkalımını azaltmıştır. *Laktobasillus* spp., T sayısını arttırdı<sup>31</sup> hücre ve artan kan basıncı<sup>31</sup>. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotasının kan basıncının tuz duyarlılığına ve hipertansiyonun patogeneze katkıda bulunduğu görülmektedir.

#### Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

RAAS'ın kan basıncı düzenlemesi üzerinde geniş kapsamlı etkileri vardır; sodyum tutulmasına, basınç natriürezine aracılık eder (yani renal perfüzyon basıncındaki artışların (renal arteriyel ve venöz kan basıncı arasındaki gradyan) sodyum yeniden emiliminin azalmasına ve sodyum atılımının artmasına yol açtığı mekanizma), Tuz duyarlılığı, vazokonstriksiyon, endotel disfonksiyonu ve damar hasarı gibi faktörler hipertansiyonun patogenezinde önemli rol oynamaktadır.<sup>22</sup>(İNCİR. 2). RAAS, birçok organda hücresel düzeyde bulunur, ancak en önemli rolü, hacmin tükendiği durumlarda (yani hücre dışı sıvıda bir azalma olduğunda) perfüzyonu sürdürdüğü böbrekteki basınç-hacim homeostazisinin düzenlenmesine yardımcı olmaktır. Sodyum ve sıvı kaybının bir sonucu olarak hacim) ve hacim genişlemesi (sıvı aşırı yükü) koşullarında baskılanır. Renin ve öncüsü prorenin, böbreğin jukstaglomerüler hücrelerinde sentezlenir, depolanır ve çeşitli uyarılara yanıt olarak salınır.(İNCİR. 3). Reninin ana işlevi, anjiyotensinojeni parçalayarak anjiyotensin I oluşturmasıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), RAAS'ın hipertansiyondaki patojenik rolünün merkezinde yer alan anjiyotensin II'yi oluşturmak üzere anjiyotensin I'i parçalamaktadır.<sup>32</sup>(İNCİR. 3).

Anjiyotensin II, sodyum/hidrojen değiştirici 3, elektrojenik sodyum bikarbonat yardımcı taşıyıcısı 1 ve Na'nın aktivitesini artırarak proksimal tübülde sodyumun yeniden emilimini artırır.-/K+-ATPaz ve adrenal glomerülozadan aldosteron sentezini ve salınmasını indükleyerek<sup>22</sup>. Anjiyotensin II aynı zamanda endotel disfonksiyonu ile de ilişkilidir ve büyük ölçüde artan oksidatif stresin aracılık ettiği, böbrek, kalp ve damar hasarına yol açan profibrotik ve proinflatuar etkilere sahiptir. Anjiyotensin II, bu mekanizmalar aracılığıyla hipertansiyonda hedef organ hasarıyla sıkı bir şekilde bağlantılıdır<sup>22</sup>.

Tablo 1 | 2013 ESH/ESC kılavuzlarına dayalı hipertansiyon tanımları

Kategori	Alt tür	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Diastolik Kan Basıncı (mmHg)
Ofis BP	Yok	$\geq 140$	$\geq 90$
Ambulatuvar KB	Gündüz (uyanık)	$\geq 135$	$\geq 85$
	Gece vakti (uykuda)	$\geq 120$	$\geq 70$
	24 saat	$\geq 130$	$\geq 80$
Ana Sayfa BP	Yok	$\geq 135$	$\geq 85$

Hipertansiyon tanısı için sistolik kan basıncının (KB), diastolik kan basıncının veya her ikisinin de bildirilen değerleri aşması gerekir. ESC, Avrupa Kardiyojoloji Derneği; ESH, Avrupa Hipertansiyon Derneği; Yok, geçerli değil. Değiştirilme tarihi: REF. 77.

ACE2, anjiyotensin II'nin anjiyotensin'e metabolize edilmesindeki rolü nedeniyle hipertansiyon, KVH ve böbrek hastalığının patofizyolojisinde önemli bir modülatör olarak ortaya çıkmıştır (1-7)<sup>33</sup>. Anjiyotensin (1-7) sistemik ve bölgesel vazodilatasyon, diürez ve natriürez indükler ve vasküler düz kas hücreleri, kalp miyositleri ve fibroblastların yanı sıra glomerüler ve proksimal tübüler hücreler üzerinde antiproliferatif ve antibüyüme etkileri uygular.<sup>33</sup>. Anjiyotensin (1-7) ayrıca mitojenle aktiveşen protein kinazları (MAPK'ler), PI3K-AKT'yi içeren sinyal yolları aracılığıyla proto-onkogen Mas reseptörünün aracılık ettiği kardiyorenal koruyucu etkilere de sahiptir.

(fosfoinositid 3-kinaz-RAC serin/treoninprotein kinaz), NADPH oksidaz, TGFβ1, epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörü ve nükleer faktör-kB (NF-kB) aktivitesi<sup>33-35</sup>.

Aldosteron hipertansiyonda çok önemli bir rol oynar. Mineralokortikoid reseptörüne bağlanarak, genellikle epitelyal sodyum kanalı (ENaC) olarak bilinen amiloride duyarlı sodyum kanalının aktivasyonunu içeren genomik olmayan etkileri (yani doğrudan gen ekspresyonunu değiştirmeden) indükler ve böbrek fonksiyonlarının uyarılmasıyla sonuçlanır. kortikal toplama kanalında sodyumun yeniden emilmesi<sup>36</sup>. Aldosteronun ayrıca endotel disfonksiyonuna, vazokonstriksiyona ve hipertansiyona katkıda bulunan birçok epitelyal olmayan etkisi vardır.<sup>36,37</sup>. Bunlar arasında vasküler düz kas hücresi proliferasyonu, vasküler hücre dışı matriks birikimi, vasküler yeniden şekillenme, fibrozis ve artan oksidatif stres yer alır.<sup>36,37</sup>.

#### Natriüretik peptitler

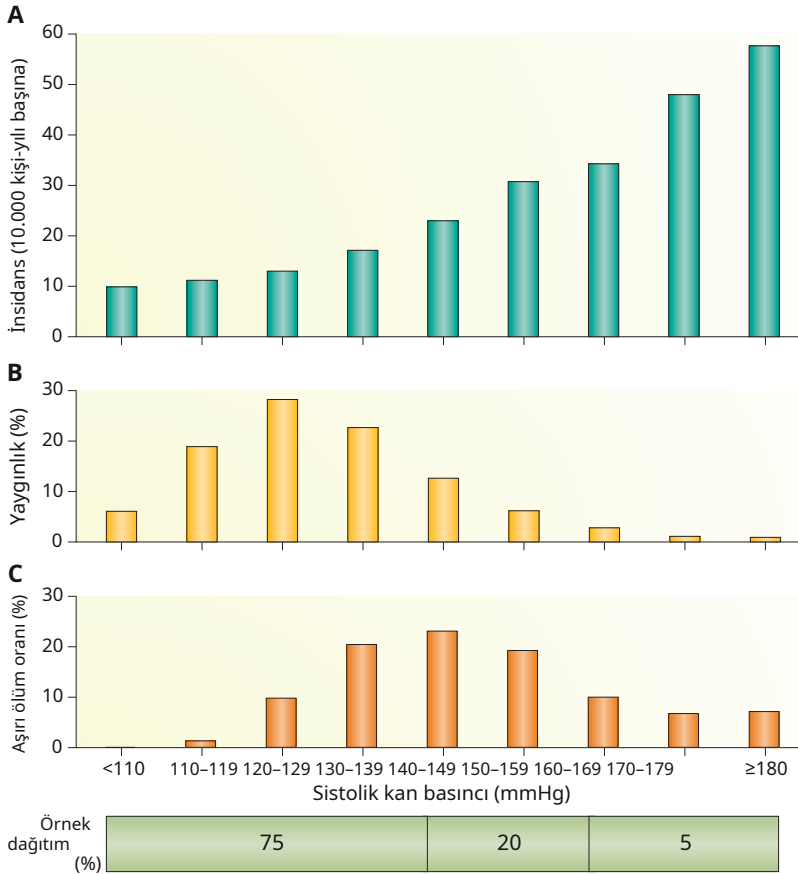
Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptidi (BNP), tuz duyarlılığı ve hipertansiyonda önemli bir rol oynar<sup>(İNCİR. 2)</sup>. Sodyum yüklemesi sırasında sodyum dengesinin ve kan basıncının korunmasını sağlayan önemli natriüretik ve vazodilatör özelliklere sahiptirler.<sup>38,39</sup>. Sodyum yükünün uygulanması üzerine, atriyal ve ventriküler gerilme, sırasıyla ANP ve BNP'nin salınmasına yol açar, bu da sistemik vazodilatasyona ve plazma hacminin azalmasına (intravaskülerden interstisyel bölmeye sıvı kayması nedeniyle) yol açar ve kan basıncının düşmesine neden olur.<sup>40</sup>. Natriüretik peptitler, hacmin genişlediği durumlarda efferent arterioler tonu artırarak glomerüler filtrasyon hızını artırır ve hem doğrudan hem de dolaylı etkiler yoluyla renal sodyumun yeniden emilimini engeller. Doğrudan etkiler Na aktivitesinin azalmasını içerir-/K<sup>+</sup>-ATPase ve proksimal tübülde sodyum-glikoz yardımcı taşıyıcısı ve distal nefronda ENaC'nin inhibisyonu. Dolaylı etkiler arasında renin ve aldosteron salınımının inhibisyonu yer alır<sup>39</sup>.

Natriüretik peptid eksikliği hipertansiyonu teşvik eder. Corin (aynı zamanda atriyal natriüretik peptid dönüştürücü enzim olarak da bilinir), büyük ölçüde kalpte eksprese edilen ve ANP ve BNP öncüllerini pro-ANP ve pro-BNP'yi aktif formlarına dönüştüren bir serin proteazdır. Corin eksikliği aşırı hacim yüklenmesi, kalp yetmezliği ve tuza duyarlı hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir.<sup>41</sup>. Natriüretik peptid eksikliği aynı zamanda insülin direncine ve tip 2 diyabete de zemin hazırlar. Obezite, muhtemelen yağ dokusunda atriyal natriüretik peptid reseptörü 3'ün yukarı regülasyonu yoluyla, natriüretik peptid eksikliği ile ilişkilidir.<sup>42</sup>. Natriüretik peptitler metabolik sendrom için terapötik potansiyele sahiptir

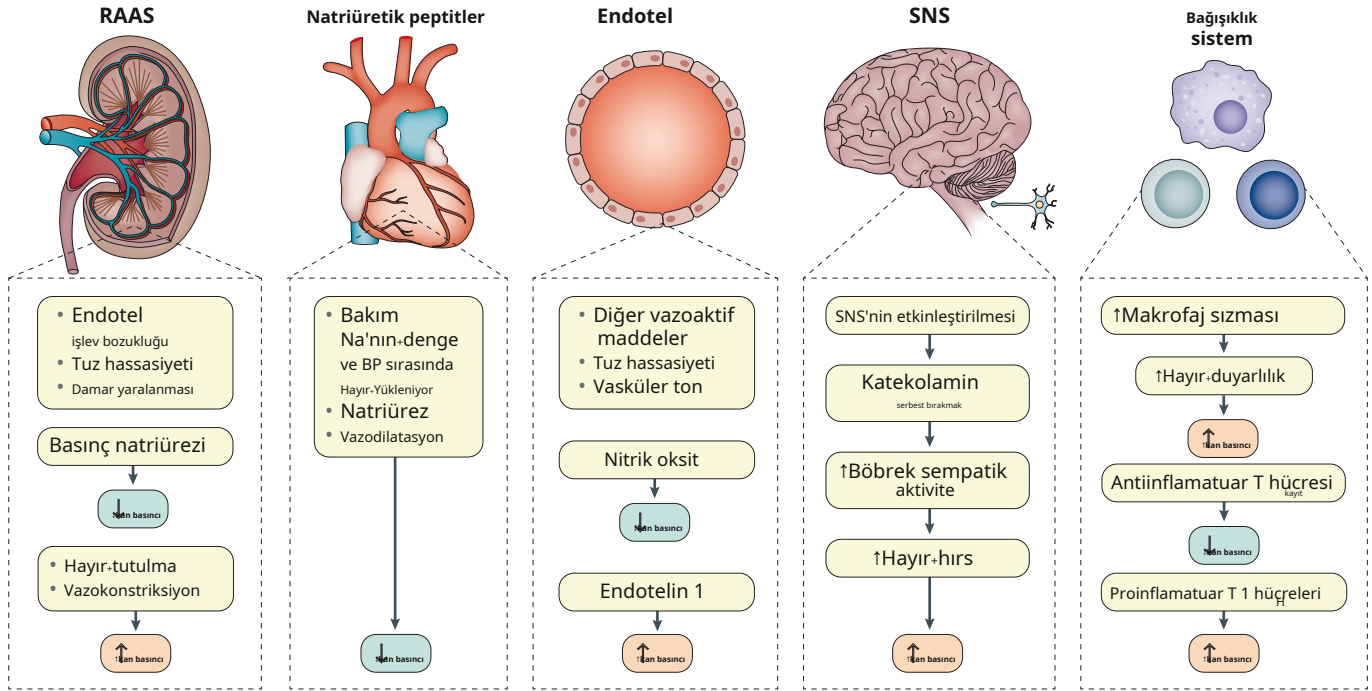
— bir arada ortaya çıkan ve KVH ve diyabet riskini artıran bir dizi durum (yüksek kan basıncı, yüksek açlık glikoz düzeyleri, abdominal obezite, yüksek trigliseritler ve mikroalbuminüri dahil)<sup>42</sup>.

#### Endotel

Endotel, vasküler tonusun ana düzenleyicisidir ve NO yoluyla tuz duyarlılığına önemli bir katkıda bulunur. (İNCİR. 2). Endotel hücreleri bir dizi vazoaaktif madde üretir; bunların arasında NO, kan basıncında en önemlisidir.



**Şekil 1 |Sistolik kan basıncı ile koroner kalp hastalığı mortalitesi arasındaki ilişki.** Sistolik kan basıncının (KB) koroner kalp hastalığı mortalitesi riski ile ilişkisi, çalışmanın başlangıcında 35-57 yaşları arasındaki 340.000'den fazla ABD'li erkekte değerlendirildi ve ortalama 11,6 yıl boyunca takip edildi.**A** |Yaş, ırk, toplam serum kolesterol düzeyi, günde içilen sigara miktarı, diyabet için ilaç kullanımı ve gelire göre düzeltilmiş koroner kalp hastalığı mortalitesi insidansının dağılımı. En yüksek BP seviyesine sahip kişiler, kardiyovasküler hastalık (KVH) mortalitesi açısından en büyük risk altındaydı.**B** |Koroner kalp hastalığı mortalitesinin yaygınlığı. İncelenen erkeklerin yalnızca küçük bir kısmı hipertansiyonla ilişkili yüksek riske maruz kalmıştır (≥Ofisteki KB ölçümüne göre sistolik KB için 140 mmHg). Bununla birlikte, kan basıncı hipertansif olmayan aralıkta olan çok daha fazla sayıda kişi, KVH riskinde daha ılımlı ama yine de önemli artışlara maruz kaldı.**C** |Referans grubu olarak sistolik kan basıncı <110 mmHg olan bireyler kullanılarak her bir sistolik kan basıncı kategorisinde meydana gelen aşırı koroner kalp hastalığı mortalitesinin yüzdesinin tahmini. KB'ye bağlı koroner kalp hastalığı mortalitesinin genel yükünün yaklaşık üçte ikisi, sistolik KB'si olan erkeklerde meydana geldi.≥140 mmHg (örneklığın %25'i). Bununla birlikte, kalan hastalık yükünün yaklaşık üçte ikisi, sistolik kan basıncı yüksek normal aralıkta (sistolik kan basıncı 130-139 mmHg) olan yetişkinlerin yaklaşık %20'sine atfedilebilir.<sup>203</sup>. Veriler:(REF. 19).



Şekil 2 | Kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan başlıca nöroendokrin sistemler. Kan basıncının (BP) korunmasında rol oynayan nörohumoral, bağışıklık ve organ sistemleri. Hayır-, sodyum; RAAS, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi; SNS, sempatik sinir sistemi; T<sub>kayıt</sub>, düzenleyici T.

düzenleme<sup>43,44</sup>. NO, akışa bağlı kayma stresine yanıt olarak endotel hücreleri tarafından sürekli olarak salınır ve guanilat siklazın aktivasyonu ve hücre içi siklik GMP üretimi yoluyla vasküler düz kas gevşemesine yol açar.<sup>45</sup> Yapısal olarak eksprese edilen endotelial NO sentazının (eNOS) inhibisyonu yoluyla NO üretiminin kesilmesi, hayvanlarda ve insanlarda kan basıncının yükselmesine ve hipertansiyon gelişmesine neden olur.<sup>46</sup> İnsanlarda NO aktivitesini değerlendirmeye yönelik çalışmalar, hipertansiyonlu hastalarda normotansif kontrollerle karşılaştırıldığında tüm vücut NO üretiminin azaldığını göstermiştir.<sup>46,47</sup>

Endotel hücreleri ayrıca, prostasiklin ve endotel türevli hiperpolarizasyon faktörleri gibi vazodilatörler ve lokal olarak üretilen anjiyotensin II ve prostanoidler tromboksan A2 ve prostaglandin A2 gibi vazokonstriktörler dahil olmak üzere çeşitli diğer vazoregülatör maddeleri de salgılar. ET1, vasküler düz kastaki ET1 reseptörünü (ETA) aktive eden güçlü bir vazokonstriktördür.<sup>48</sup> Kalsitonin geniyile ilişkili peptitler, adrenomedullin ve P maddesi gibi çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanan diğer vazodilatör maddeler, öncelikle endotel hücrelerinden NO salınımındaki artışlar yoluyla etki eder.<sup>49,50</sup> Glikozu düzenleyen bağırsak hormonu glukagon benzeri peptid 1 aynı zamanda damar genişletici özelliklere de sahiptir.<sup>51</sup> NO ve ET1 ile birlikte bu faktörler arasındaki denge, endotelin vasküler tonus üzerindeki nihai etkisini belirler.<sup>48,51-53</sup> Hipertansiyonda dolaşımdaki ET1 seviyeleri tutarlı bir şekilde artmaz, ancak hipertansiyonu olan bireylerde ET1'in vazokonstriktör ve hipertansif etkilerine karşı duyarlılığın artmasına yönelik bir eğilim vardır.<sup>53</sup> ETA antagonistleri, çeşitli deneysel modellerde hipertansiyonu hafifletir veya ortadan kaldırır ve insanlarda kan basıncını düşürmede etkilidir.<sup>48,53</sup>

Endotel disfonksiyonu hipertansiyonun patogeneğinde önemli bir rol oynar. Hipertansiyonlu ebeveynlerin normotansif çocuklarında sıklıkla endotel bağımlı vazodilatasyon bozukluğu vardır; bu, endotel disfonksiyonunun gelişiminde genetik bir bileşenin varlığına işaret eder.<sup>47</sup> Kronik hipertansiyon ortamındaki endotel disfonksiyonu, doğrudan basınca bağlı hasar ve artan oksidatif stresin birleşimi ile ilişkilidir. NADPH oksidaz, ksantin oksidaz ve siklooksijenazın yanı sıra süperoksit dismutaz aktivitesinin azalması gibi çeşitli enzim sistemleri reaktif oksijen türleri üretir.<sup>47,54</sup> Aşırı süperoksit anyonları NO'ya bağlanarak NO biyoyararlanımını azaltır ve proinflamatuvar oksidan peroksinitrit üretir. Azalan NO biyoyararlanımı, oksidatif stresi endotel disfonksiyonu ve hipertansiyona bağlayan merkezi faktördür.<sup>47</sup> Tuza duyarlı kişiler, artan kan hacminin hemodinamik stresine karşı çok duyarlı olabilir, bu da aşırı TGFβ üretimine ve oksidatif strese yol açarak biyolojik olarak kullanılabilir NO'yu sınırlandırabilir.<sup>30</sup> Anjiyotensin II, kan basıncı değişikliklerinin bir sonucu olarak siklik vasküler gerilme, ET1, ürik asit, sistemik inflamasyon, noradrenalin, serbest yağ asitleri ve tütün içimi gibi diğer faktörlerle birlikte NADPH oksidaz aktivitesini artırır ve oksidatif oluşumunda merkezi bir rol oynar. hipertansiyonda stres<sup>52</sup>.

### Sempatik sinir sistemi

Dolaşım sistemindeki basınç değişikliklerini algılayan mekanoreseptörler olan baroreseptörler, arteriyel ağacın çeşitli yerlerinde bulunur; anahtar yer karotis sinüstür, iç karotid arterin tabanında, ortak arterin çatılanmasının hemen üzerinde genişlemiş bir alan vardır.



## Kutu 1 | Hipertansiyona genetik yatkınlık

29 çalışmadan elde edilen 69.000'den fazla Avrupa kökenli bireyde 2,5 milyon genotipli tek nükleotid polimorfizmini (SNP'ler) içeren genom çapında büyük bir ilişkilendirme çalışması, kan basıncı (BP) düzenlemesi ve kardiyovasküler hastalık (CVD) riskiyle ilgili SNP'lerin çoğunun natriüretik peptitleri içerdiğini gösterdi.<sup>196</sup>. Atrial natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptid (BNP) öncüllerini kodlayan genlerdeki SNP'ler daha önce tanımlanmıştı.<sup>197</sup>ve natriüretik peptitler ve nitrik oksit (NO) sinyal yollarında yer alan genleri içeren diğer iki lokus bu çalışmada tanımlandı. Bu yolların her ikisi de vazodilatasyonu teşvik eden sıklık GMP'yi düzenler.

2016 yılında yapılan bir çalışmada, zenginleştirilmiş 66BP ile ilişkili lokus tespit edildi. *cis*-Vasküler endotelial hücrelerdeki düzenleyici elementler, vasküler tonusun modülasyonu yoluyla KB kontrolünde rol oynar. Bu bilgi, hedef organ hasarını tahmin etmek için genetik risk skorunun geliştirilmesine yol açtı.<sup>4</sup>

Kemirgen modellerindeki gen silme çalışmaları, kardiyak ANP ve BNP'yi vasküler rejenerasyonun parakrin düzenleyicileri olarak değerlendirmiştir. ANP ve BNP'yi kodlayan genlerin silinmesi, kalp fibrozisini artırır ve sol ventriküler (LV) olumsuz yeniden şekillenmeyi artırır<sup>38</sup>ve atriyal natriüretik peptid reseptörü 1 (NPR1) eksikliği, artan KB, kardiyak fibroz ve LV fonksiyon bozukluğuna yol açar. Ayrıca, natriüretik peptitler için bir hücre yüzeyi reseptörü olan endotelial guanilil siklaz-A reseptörünü kodlayan genin silinmesi, kritik arka bacak iskemisine yanıt olarak vasküler rejenerasyonun ve anjiyogenezin azalmasına, ayrıca kardiyak fibroz ve diastolik fonksiyon bozukluğuna yol açar.

Son olarak, klinik çalışmalar belirli durumlar arasında bir ilişki gözlemlemiştir.

*Corin* polimorfizmler ve preeklamps ve hipertansiyon riski, özellikle Afrikalı-Amerikalı popülasyonlarda, ancak Çin popülasyonlarında değil<sup>198</sup>.

şahdamarı. Bu arter, yüksek kan basıncı nedeniyle gerildiğinde, karotis sinüsteki baroreseptörlerden çıkan sinir demetleri, sinir uyarılarının sempatik dışarı akışını (sinir trafiğini) ve dolayısıyla kan basıncını azaltmak için beyne mesajlar gönderir.<sup>55-57</sup>. SNS genellikle hipertansiyonu olan kişilerde normotansif bireylere göre daha aktiftir<sup>58,59</sup>. SNS aktivitesi ayrıca obezitesi olan bireylerde, erkeklerde kadınlara göre, gençlerde yaşlılara göre ve ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda daha fazladır.<sup>60,61</sup>. Hipertansiyonlu birçok hasta, sempatik aktivitenin artması ve parasempatik aktivitenin azalmasıyla birlikte otonomik dengesizlik durumundadır.<sup>59,62</sup>. SNS hiperaktivitesi hipertansiyonun hem oluşması hem de sürdürülmesi ile ilgilidir(İNCİR. 2). İnsanlarda yapılan çalışmalar aynı zamanda aile öyküsü olan normotansif bireylerde sempatik aşırı aktivitenin belirteçlerini (artmış sistemik katekolamin yayılımı (kan dolaşımına giren kan damarlarını innerve eden sempatik sinirlerden salınan katekolamin miktarı) ve mikronörografi ile değerlendirilen sural sinir aktivitesi gibi) tanımlamıştır. hipertansiyon<sup>63</sup>. Hipertansiyonlu hastalarda hipertansiyon şiddetinin artması, mikronörografi ile ölçülen sempatik aktivite düzeylerinin artmasıyla ilişkilidir.<sup>64,65</sup>. Plazma katekolamin seviyeleri, mikronörografik kayıtlar ve sistemik katekolamin yayılma çalışmaları, obezitesi olan hipertansiyonlu hastalarda, metabolik sendromu olanlarda ve hipertansiyonu kalp yetmezliği veya böbrek hastalığı ile komplike olanlarda sempatik aktivitenin arttığına dair kanıtlar sağlamıştır.<sup>65</sup>.

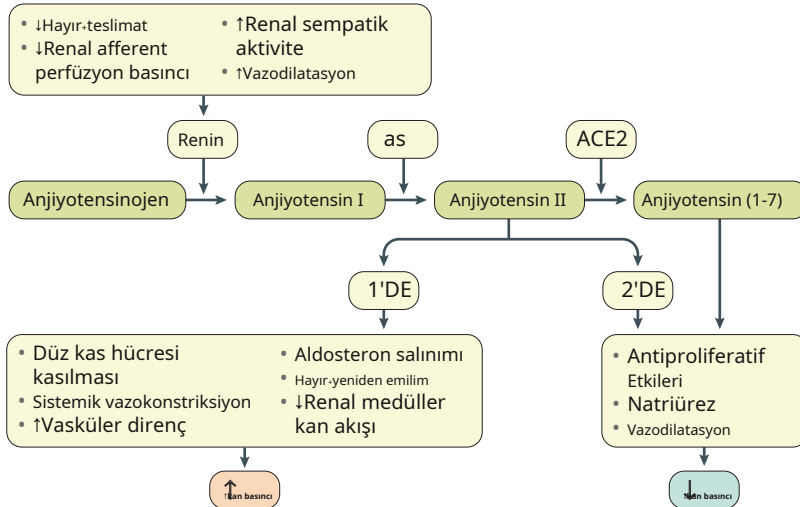
SNS'nin hipertansiyon patogenezindeki önemi çeşitli deneysel modellerde tanımlanmıştır. Obeziteye bağlı hipertansiyon modelleri, renal sempatik sinir aktivitesinin artmasının ve buna bağlı olarak renal sodyumun yeniden emilimindeki artışın, dengenin korunmasında anahtar faktörler olduğunu göstermektedir.

sürekli hipertansiyon<sup>62</sup>. Başka bir hayvan modelinde, 8 hafta boyunca günlük fenilefrin infüzyonu alan sıçanlarda, infüzyonlar sırasında hipertansiyon gelişti; Fenilefrinin kesilmesinin ardından düşük tuzlu diyetle kan basınçları normale döndü, ancak yüksek tuzlu diyetle tekrar karşılaşıldığında hayvanlar yeniden hipertansif hale geldi.<sup>30</sup>. Yüksek tuzlu diyetle KB yükselmesinin derecesi, böbrek tübülo-interstisyel fibrozisinin derecesi ve glomerüler filtrasyon hızındaki azalma ile doğrudan ilişkiliydi; bu, katekolamin kaynaklı hipertansiyonun böbrek interstisyel hasarına ve tedaviden sonra bile devam eden tuza duyarlı bir fenotipe neden olduğunu düşündürmektedir. sempatik aşırı aktivite artık mevcut değildir. Ek olarak, artan SNS aktivitesi,  $\alpha$ -1 adrenerejik reseptör aracılı endotel disfonksiyonu, vazokonstriksiyon, vasküler düz kas proliferasyonu ve arteriyel sertliğin artmasına neden olur ve bu da hipertansiyonun gelişmesine ve sürdürülmesine katkıda bulunur.<sup>66</sup>. Son olarak sempatik aşırı aktivitenin tuz duyarlılığını arttırdığına dair kanıtlar vardır. *WNK4* tiyazide duyarlı Na-Cl ortak taşıyıcısını inhibe eden serin/treonin kinaz WNK4'ü kodlayan, distal tübüler sodyum tutulumunun artmasına neden olan<sup>67</sup>. Bu mekanizmalar yakın zamanda gözden geçirilmiştir.<sup>66</sup>.

**Enflamasyon ve bağışıklık sistemi** Enflamasyon, hipertansiyonun oluşumuna ve buna bağlı hedef organ hasarına önemli bir katkıda bulunur. Enflamasyon, artan damar geçirgenliği ve reaktif oksijen türleri, NO, sitokinler ve metaloproteinazlar gibi güçlü araçların salınması ile ilişkilidir. Sitokinler, neointima (arteriyel intimanın yeni veya kalınlaşmış bir tabakası) oluşumuna aracılık eder, böylece direnç damarlarının (otonom sinirler ve kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan birincil damarlar tarafından yüksek oranda innerve edilen küçük arterler ve arterioller) lümen çapını azaltır ve teşvik eder. Vasküler fibroz, damar direncinin ve sertliğinin artmasına neden olur. Sitokinler ayrıca, anjiyotensinojen ve anjiyotensin II'nin lokal sentezini artırarak böbrek tübüler fonksiyonunu da etkiler ve hipertansiyonda sodyum ve hacim tutulmasını teşvik eder.<sup>68</sup>. Matris metaloproteinazları, hücre dışı matrisin bozulmasını uyarak bağışıklık hücrelerinin damar duvarı yoluyla etkilenen organların interstisyumuna sızmasını sağlar, apoptozu teşvik eder ve kollajen sentezini ve matris birikimini artırarak hedef organ hasarına yol açar.<sup>68</sup>.

Hayvan verileri enflamasyon ve hipertansiyon arasındaki ilişki konusunda net olmasına rağmen insanlardaki veriler sınırlıdır. C-reaktif protein, tümör nekroz faktörü ve çeşitli interlökinler ile hipertansiyon arasında ilişkiler vardır ancak doğrudan bir bağlantı yoktur.<sup>68</sup>. GWAS, tek bir nükleotid polimorfizmini (SNP) tanımlamıştır. *SH2B3* (SNP rs3184504), hipertansiyon da dahil olmak üzere birçok otoimmün ve kardiyovasküler bozuklukla ilişkili olan SH2B adaptör proteini 3'te (T hücreleri reseptör aktivasyonu ve sinyallemesinde yer alan bir protein) bir amino asit ikamesi ile sonuçlanır.<sup>69</sup>. Ayrıca, NSAID'ler ve siklosporin gibi enflamasyonu tedavi etmek için kullanılan ilaçlar, hipertansiyonu olan bireylerde kan basıncını düşürmek yerine yükseltir; bu da enflamasyon ile hipertansiyon arasındaki ilişkinin karmaşık doğasını vurgular.<sup>69</sup>.

Hipertansiyonda hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklık tepkileri, reaktif oksijen türlerinin oluşumuna ve böbreklerde, kan damarlarında ve beyinde inflamatuvar değişikliklere katılır.<sup>68,70</sup> (İNCİR. 2). Doğuştan gelen bağışıklık yanıtları, özellikle makrofajların aracılık ettiği yanıtlar, anjiyotensin II, aldosteron ve NO antagonizmasının neden olduğu hipertansiyonla ilişkilendirilmiştir.<sup>68,70</sup> Böbreğin makrofaj infiltrasyonunda veya aortun periadventisyal boşluğunda ve orta büyüklükteki arterlerde azalma, kan basıncında ve tuz duyarlılığında azalmaya yol açar.<sup>68</sup> T hücreleri yoluyla adaptif bağışıklık tepkileri de hipertansiyonun oluşumu ve hedef organ hasarıyla ilişkilendirilmiştir. T hücreleri tip 1 anjiyotensin II reseptörünü (AT1) eksprese eder ve anjiyotensin II'ye bağlı hipertansiyona aracılık eder<sup>70</sup>; Dahl Tuza Duyarlı sıçan modelinde olgun lenfositlerin tükenmesi, yüksek tuzlu diyetten kaynaklanan hipertansiyon ve böbrek hasarını iyileştirmiştir.<sup>71</sup> Bu nedenle, pro-inflamatuvar T hücresi reaktivitesi ile düzenleyici T hücreleri tarafından indüklenen inflamatuvar baskılama arasındaki denge, hipertansiyonun çeşitli hayvan modellerinde düzenleyici T hücrelerinin uyarlayıcı transferi ile hipertansiyonun iyileştirilmesiyle gösterildiği gibi, hipertansiyon gelişimini belirler.<sup>68-70</sup> Hem proinflamatuvar T hücrelerindeki hem de antiinflamatuvar düzenleyici T hücrelerindeki anormallikler, hipertansiyonun neden olduğu hastalıklarla ilişkilidir.



**Şekil 3 | Kan basıncının düzenlenmesinde renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin rolü.** Renal afferent arteriolar perfüzyon basıncında azalma, sodyumda azalma (Na-) makula densaya (glomerulus ile temas halindeki distal kıvrımlı tübülün duvarını kaplayan bir alan) dağıtım, renal sempatik sinirlerin aktivasyonu (β yoluyla) adrenerek reseptör stimülasyonu ve prostaglandin E2 dahil çeşitli vazodilatörler, renin salınımını uyarır. Anjiyotensin II, tip 1 anjiyotensin II reseptörünü (AT1) aktive ederek düz kas hücre kasılmasını, sistemik vazokonstriksiyonu, renovasküler direncin artmasını ve tuz duyarlılığının bir aracı olan renal medüller kan akışının azalmasını tetikler. AT2'nin uyarılmasının zıt etkileri vardır; vazodilatasyon, natriürez ve antiproliferatif etkilerle sonuçlanır. Vahşi tip fareler ve AT1'den yoksun fareler kullanılarak yapılan çapraz transplantasyon çalışmaları, anjiyotensin II'nin hem sistemik hem de renal etkilerinin, fizyolojik kan basıncı (BP) düzenlemesiyle ilgili olduğunu, ancak anjiyotensin II'nin hipertansiyondaki zararlı etkilerine esas olarak, böbrekler<sup>204,205</sup>. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin ve AT1 antagonistlerinin, normotansif hayvanların plazma ve idrarındaki anjiyotensin (1-7) düzeylerini artırdığı ve renal ACE2 aktivitesini artırdığı gösterilmiştir.<sup>33</sup>. Kemirgenlerde ve diyabetik böbrek hastalığı olan insanlarda yapılan çalışmalar, ACE2 böbrek hastalığının ilerlemesini geciktirir<sup>206</sup>.

hedef organ hasarı, çünkü bu hücreler hipertansiyonun neden olduğu böbrek hastalığının altında yatan böbrek ve damar sistemindeki inflamatuvar süreçleri düzenler<sup>68,70,71</sup>.

## Teşhis, tarama ve önleme Teşhis ve tarama

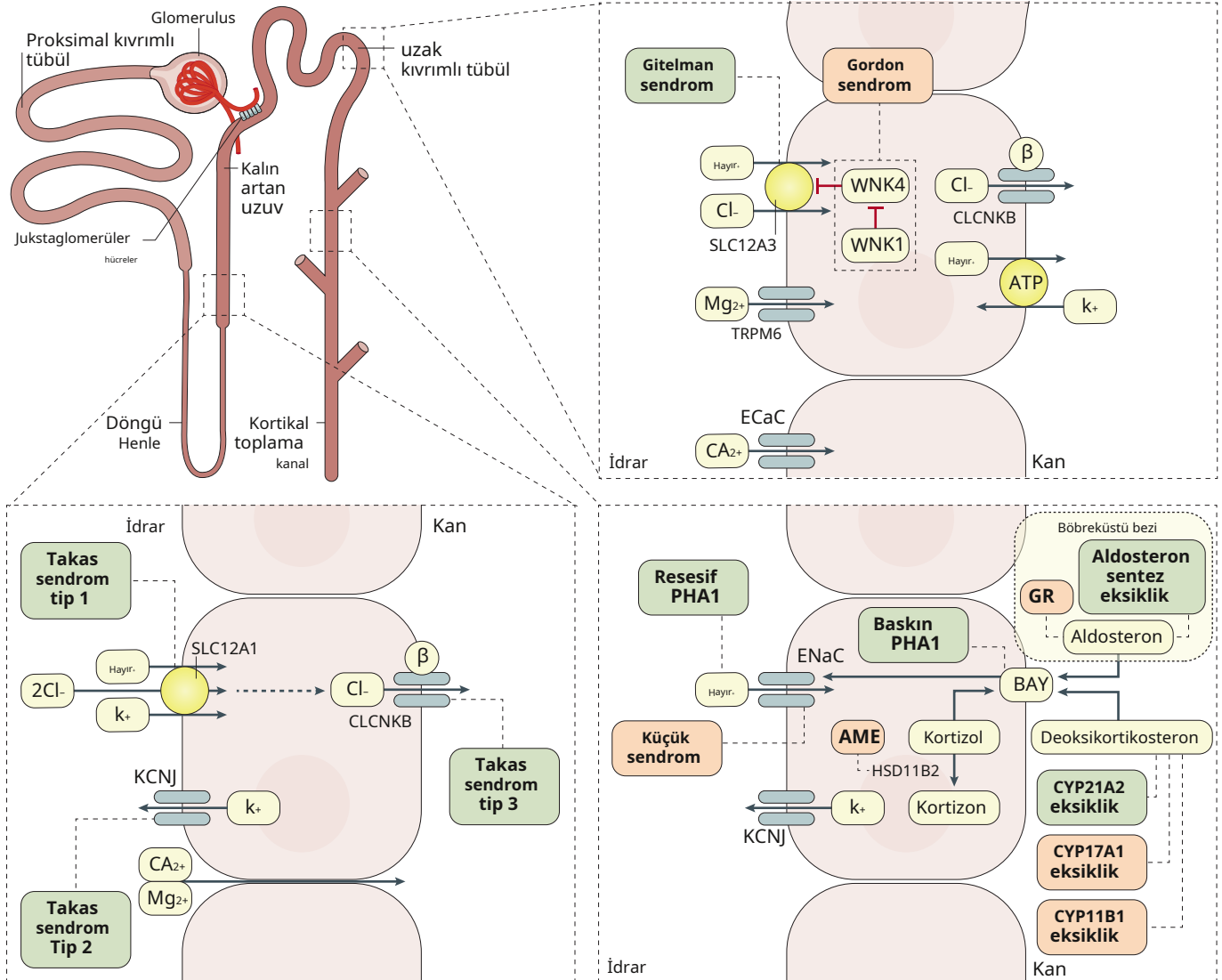
Primer hipertansiyon genellikle asemptomatiktir; bu nedenle klinik uygulamada tüm yetişkinlerin kan basıncının düzenli muayenehane ziyaretlerinde ölçülmesi gerekir. Hipertansiyon tanısı çoğunlukla klinik ofis ortamında tekrarlanan KB ölçümlerine dayanarak konur. Kan basıncının doğru ölçümü ve kaydedilmesi, kan basıncı düzeyini kategorize etmek, kan basıncıyla ilişkili KVH riskini belirlemek ve yönetime rehberlik etmek için gereklidir. 2010'dan bu yana, hipertansiyonun tanı ve tedavisine rehberlik etmek amacıyla ofis dışında kan basıncını ölçmeye yönelik yöntemler giderek daha fazla kullanılmaya başlandı.<sup>72,73</sup> (TABLO 1). Bunlar arasında evde KB takibi (HBPM) ve ayakta KB takibi (ABPM) yer alır. HBPM, kan basıncının bir kişi tarafından evinde veya klinik ortamı dışında başka bir yerde düzenli aralıklarla ölçülmesini ifade eder. ABPM, KB'nin düzenli aralıklarla (genellikle her 20-30 dakikada bir), tipik olarak 24 saatlik bir süre boyunca ve bireyler günlük aktivitelerini sürdürürken ölçülmesinden ve kaydedilmesinden oluşur. Ofis dışında KB'yi ölçebilme yeteneği, beyaz önlük veya izole klinik hipertansiyon ve maskeli veya izole ambulatoriyal hipertansiyon dahil olmak üzere farklı KB fenotiplerinin tanımlanmasını sağlamıştır.<sup>74,75</sup>. Beyaz önlük hipertansiyonu, yüksek ofis KB'si ancak normal AKBM veya HBPM okumaları ile karakterizedir. Bunun aksine, maskeli hipertansiyon normal ofis okumaları ancak yüksek ofis dışı okumalar (ABPM ve HBPM) ile karakterize edilir.<sup>74,75</sup>.

**Teşhis.** Kan basıncı yüksek olan bir hastanın değerlendirilmesi, hipertansiyon tanısından daha fazlasını gerektirir. Aynı zamanda KVH riskinin, hedef organ hasarının ve kan basıncını veya ilgili hedef organ hasarını etkileyebilecek eşlik eden klinik durumların değerlendirilmesinin yanı sıra sekonder hipertansiyonu düşündürün özelliklerin tanınmasını da içermelidir. Bu araştırmalardan bazıları tüm hastalarda gerekli olan rutin testlerdir, ancak diğerleri yalnızca öykü, klinik muayene ve rutin testlerle belirlenen belirli hasta gruplarında gereklidir. Nadir görülen kalıtsal hipertansiyon formlarında tek bir gen mutasyonu hipertansiyonun patogenezi açıklamaktadır.<sup>7-9</sup> (İNCİR. 4). Hastaların küçük bir kısmında hipertansiyonun potansiyel olarak geri döndürülebilir bir nedeni vardır ve doğru bir teşhis, KVH riskinin azalmasıyla birlikte kan basıncı kontrolünde önemli bir iyileşmeye veya iyileşmeye yol açabilir. Bu nedenle tüm hastalara sekonder hipertansiyon açısından basit bir tarama yapılması uygun olacaktır. Tarama klinik öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar incelemelerine dayanmaktadır.<sup>(KUTULAR 2,3)</sup>. Hipertansiyonun aniden kötüleşmesi, ilaç tedavisine zayıf KB yanıtı veya hipertansiyonun süresi ve ciddiyeti ile orantısız olan ciddi hedef organ hasarı durumlarında da sekonder hipertansiyon dikkate alınmalıdır. Bu durumlarda spesifik tanı testleri endikedir (TABLO 2).

Tıbbi geçmiş, hipertansiyonun ilk tanısının zamanını, mevcut ve geçmiş kan basıncı ölçümlerini ve antihipertansif ilaçları ele almalıdır. Bir tarih

Hipertansiyonlu kadınların değerlendirilmesinde gebeliğe bağlı hipertansiyon önemli bir faktördür. Hipertansiyon, KVH komplikasyonları ve KBH riskinin artmasına neden olur. Bu nedenle, genel KVH riskinin değerlendirilmesini sağlamak için tüm hastalarda mevcut ve geçmişteki sigara içme alışkanlıkları ile dislipidemi ve diyabet kanıtlarına özel önem verilerek dikkatli bir tıbbi öykü alınmalıdır. KVH riski yerleşik bir hesaplayıcı kullanılarak tahmin edilmelidir (örneğin, American College of Cardiology [ASCVD Risk Tahminçisi](#)). Yüksek KVH riski taşıyan yetişkinlerin, yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra antihipertansif ilaç tedavisinden de fayda görme olasılıkları yüksektir.<sup>76</sup>

Fizik muayene hipertansiyon tanısını koymayı ve hedef organ hasarı ve ikincil nedenleri taramayı amaçlamaktadır.(KUTU 2). Hasta, KB ölçümü alınmadan önce 5 dakika sessizce oturmalı ve KB manşonu kalp hizasında olmalıdır. 2-3 ayrı durumda elde edilen ortalama 2-3KB ölçümü, KB tahmini için doğru bir temel sağlar<sup>77,78</sup>. En az bir kez kan basıncı her iki koldan da ölçülmeli ve sistolik kan basıncındaki >20 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncındaki >10 mmHg farklılıklar vasküler anormalliklerin araştırılmasını başlatmalıdır.<sup>77</sup>. Özellikle artan sayıda obezitesi olan hastalar için uygun büyüklükteki manşetin seçimine dikkat edilmelidir.



**Şekil 4 | Tek gen, Mendel hipertansiyonu ve hipotansiyon sendromlarında etkilenen yollar.**Bazı kalıtsal hastalıklar renal-anjiyotensin-aldosteron sistemi yollarını ve dolayısıyla kan basıncını (KB) etkileyebilir; hipertansif bozukluklar turuncu kutularda, hipotansif bozukluklar ise yeşil kutularda listelenir. AME, görünür mineralokortikoid fazlalığı; CA<sub>2+</sub>, kalsiyum; Cl<sup>-</sup>, klorür; CLCNKB, klorür kanalı proteini CIC-Kb; CYP11B1, sitokrom P450 11B1, mitokondriyal; CYP17A1, steroid 17-a-hidroksilaz/17,20 liyaz; CYP21A2, steroid 21-hidroksilaz; ECaC, epitelyal kalsiyum kanalı; ENaC, epitelyal sodyum kanalı;

GRA, glukokortikoidle tedavi edilebilir aldosteronizm; HSD11B2, kortikosteroid 11-β-dehidrojenaz izozim 2; k<sup>+</sup>, potasyum; KCNJ, içe doğrultucu potasyum kanalı; Mg<sub>2+</sub>, magnezyum; MR, mineralokortikoid reseptörü; Hayır<sup>+</sup>, sodyum; PHA1, psödohipoaldosteronizm, tip 1; SLC12A1, çözünen taşıyıcı aile 12 üye 1; SLC12A3, çözünen taşıyıcı aile 12 üye 3; TRPM6, geçici reseptör potansiyeli katyon kanalı alt ailesi M üyesi 6; WNK1, serin/treonin protein kinaz WNK1; WNK4, serin/treonin protein kinaz WNK4. izniyle uyarlanmıştır REF. 7, LWW.



## Kutu 2 | Hipertansiyonlu hastaların fizik muayenesi

## İkincil hipertansiyonu düşündüren belirtileri

- Cushing sendromunun özellikleri
- Nörofibromatozis (feokromasitoma)
- Büyümüş böbrekler (polikistik böbrek)
- Karından gelen sesler (anormal ses) (renovasküler hipertansiyon)
- Prekordiyal üfürümler (steteskopla duyulabilen sesler) (aort koarktasyonu ve aort hastalığı)

## Hedef organ hasarının belirtileri

- Beyin: motor veya duyuşsal eksiklik
- Retina: hipertansif retinopati
- Kalp: atriyal fibrilasyon, aritmiler, pulmoner konjesyon ve periferik ödem
- Periferik arterler: yok, azalmış veya asimetrik nabız ve iskemik cilt lezyonları
- Şah damarı arterleri: üfürümler

## Obezitenin kanıtı

- BMI (vücut ağırlığı/boy<sup>2</sup>) >30kg/m<sup>2</sup>
- Bel çevresi\* erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm

BMI, vücut kitle indeksi. \*Değerler etnik kökene veya diğer faktörlere göre ayarlanması gerekebilir.

Ayrıca, ortostatik hipotansiyonu (kişi yatariken veya otururken ayağa kalktığı anda kan basıncında ani bir düşüş) dışlamak için kan basıncı hem oturma hem de ayakta ölçülmelidir. Bu özellikle yaşlı bireylerde önemlidir.

Tüm hastalara şah damarı, kalp ve böbrek atardamarlarının oskültasyonu yapılmalıdır. Üfürümlerin (steteskop aracılığıyla duyulabilen sesler) tespiti, karotis ultrasonografisi, ekokardiyografi ve böbrek ultrasonografisi dahil olmak üzere daha ileri incelemelere yol açmalıdır. Düzensiz bir nabız sıklıkla atriyal fibrilasyonu gösterir ve bunun bir elektrokardiyogram (EKG) ile doğrulanması gerekir. Laboratuvar araştırmaları ek risk faktörlerini tespit etmek, sekonder hipertansiyonu doğrulamak veya dışlamak, klinik veya subklinik hedef organ hasarını tespit etmek ve genel KVH riskini tahmin etmek için kullanılır. (KUTU 3).

**Tarama.** Hipertansiyonun tedavi edilebilir önemli bir KVH risk faktörü olduğuna dair çok güçlü kanıtlara rağmen, dünya çapındaki çalışmalar hipertansiyonlu bireylerin büyük bir kısmının ya yüksek tansiyonlarının farkında olmadığını ya da farkında olmasına rağmen tedavi edilmediğini ya da yetersiz tedavi edildiğini göstermektedir.<sup>15,79</sup> Bu nedenle, daha fazla hipertansiyonlu hastayı tespit etmek ve tedavi etmek için orta yaşlı veya genç kişilerin taranması yönünde güçlü bir gösterge vardır. Hipertansiyonun tanısal yönlerini iyileştirmeye yönelik bir sağlık sistemi tarafından yapılan en ciddi girişim, performansla göre ödeme ilkesine dayalı olarak, yani pratisyen hekimlere (birinci basamak hekimleri) hipertansiyonun teşhisini teşvik etmek amacıyla Birleşik Krallık'ta yapılmıştır. Hipertansiyon da dahil olmak üzere kronik hastalıkların uygun tanı ve tedavisi. Erken raporlar<sup>80,81</sup> bu girişimin artan KB izleme oranı ve daha iyi KB kontrolü ile ilişkili olduğunu gösterdi, ancak daha sonraki bir rapor bunun sürdürülebilir bir gelişme olmadığını öne sürdü.<sup>82</sup> Uluslararası Hipertansiyon Derneği (ISH) ve birçok ulusal dernek tarafından desteklenen ve tüm nüfusu hedef alan girişimin,

Mayıs 2017'nin tamamı boyunca halka açık yerlerde hipertansiyon taraması yapılması daha iyi ve daha kalıcı sonuçlara yol açabilir.<sup>83</sup>

## Önleme

Kan basıncı ile KVH riski arasındaki ilişki, özellikle şiddetli olduğunda hipertansiyonun tedavisinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, KB düzeyi normalden yüksek (ortalama sistolik KB 120-129 mmHg) ancak hipertansiyon eşliğinin altında olan kişilerde KB ile ilişkili KVH riskini azaltmaya yönelik stratejilerin önemini de altını çizmektedir. Yüksek normal kan basıncına sahip yetişkinlerde kan basıncının düşürülmesi (2017 ACC/AHA Kan Basıncı Kılavuzunda yüksek kan basıncı olarak anılır), doğrudan KVH riskini azaltma ve bireylerde yaşa bağlı hipertansiyon geliştirme eğilimini önleme veya en azından yavaşlatma potansiyeli sağlar.

Çoğu ülkede kan basıncına, özellikle de sistolik kan basıncına yönelik güçlü bir eğilim vardır ve hipertansiyon prevalansı çocukluktan yaşamın ileri dönemlerine kadar kademeli olarak artar.<sup>79</sup> Ancak dış dünyayla sınırlı teması olan izole toplumlarda yapılan çalışmalar<sup>84,85</sup> yüksek kan basıncının yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olmadığını ve izole toplumların üyelerinin yerel göçüyle ilişkili kan basıncı artışının beslenme değişiklikleri, azalan fiziksel aktivite ve alkol tüketimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.<sup>84,86,87</sup> Bu raporlar, KB'de yaşa bağlı artışın yaygın olduğu ortamlarda yüksek KB'yi önlemeye yönelik çabaların mantığını vurgulamaktadır.

**Yaşam tarzı değişiklikleri.** Çeşitli farmakolojik olmayan müdahaleler kan basıncını düşürmede ve hipertansiyonu önlemede etkilidir. En etkili müdahaleler kilo vermedir<sup>88-90</sup>, azaltılmış sodyum alımı<sup>88-91</sup>, artan potasyum alımı<sup>92,93</sup>, artan fiziksel aktivite<sup>94</sup>, alkol tüketiminin azaltılması<sup>95,96</sup> ve hipertansiyonu durdurmaya yönelik diyet yaklaşımları (DASH) diyeti gibi diyetler<sup>97</sup> KB'yi olumlu yönde etkileyen çeşitli unsurları birleştiren<sup>98,99</sup> (TABLO 3). DASH diyeti, diyetdeki sodyum alımının azaltılması gibi diğer etkili kan basıncını düşürücü müdahalelerle birleştirildiğinde özellikle başarılıdır.<sup>91</sup> Yaşam tarzı değişiklikleri bireyin bu müdahaleleri uygulamasının en iyi yoludur. Bir bireyin yaşam tarzındaki küçük iyileştirmeler bile değerli olabilir. Çeşitli devlet kurumlarının ve profesyonel toplulukların web siteleri, yaşam tarzı değişiklikleri ve KB'nin izlenmesi için yararlı ipuçları sağlar. Yaşam tarzı değişikliklerinin yararlı etkileri müdahalenin sürdürülmesine bağlı olduğundan kan basıncının dikkatli bir şekilde izlenmesi önemlidir.<sup>100</sup>

Hipertansiyon önleme müdahalelerini uygulamak için KB'de popülasyon çapında küçük bir azalma veya hipertansiyon geliştirme riski daha yüksek olanlarda daha büyük bir azalma elde etmeyi amaçlayan iki tamamlayıcı strateji kullanılabilir.<sup>98,99,101</sup> Modelleme çalışmaları, diyastolik kan basıncının popülasyon dağılımında 2 mmHg kadar küçük bir aşağı kaymanın, hipertansiyon insidansında %17, felç ve geçici iskemik atak riskinde %14 ve %6 oranında bir azalmaya yol açacağını ileri sürmektedir. koroner kalp hastalığı riskinde azalma<sup>102</sup>. Diyet iyileştirmeleri ve artışlarına odaklanan halk sağlığı müdahaleleri

**Kutu 3 | Hipertansiyon tanısında laboratuvar incelemeleri****Rutin testler**

- Hemogloblin ve hematokrit
- Açlık plazma glikozu
- Serum toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
- Açlık serum trigliseritleri
- Serum potasyum ve sodyum
- Serum ürik asit
- Serum kreatinin
- Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR)
- Mikroalbüminüri testini içeren idrar analizi
- 12 uçlu elektrokardiyogram (EKG)

**Öykü, klinik muayene ve rutin testlere dayalı ek testler**

- Hemogloblin A<sub>1c</sub>
- Kantitatif proteinüri
- Ofis dışında KB ölçümleri\*
- ekokardiyografi
- Holter izleme
- Karotis ultrasonografisi
- Karın ultrasonografisi
- Darbe dalga hızı
- Ayak bileği-kol indeksi
- İkincil hipertansiyona yönelik ileri uzman testleri (renin, aldosteron, katekolaminler ve bunların metabolitleri)

\* Ambulatuvar kan basıncı (KB) izleme (ABPM), yüksek KB'yi doğrulamak ve maskeli hipertansiyonu teşhis etmek amacıyla ofis dışında KB ölçümü için tercih edilen yöntemdir. ABPM'nin mümkün olmadığı durumlarda evde dikkatli KB takibi (HBPM) kabul edilebilir.

Kan basıncını düşürdüğü bilinen fiziksel aktivite, popülasyon çapındaki stratejilerin temelini oluşturur. Halk sağlığı eğitimi kampanyaları, gıda ürünleri etiketlemesi ve gıda üreticileriyle ürünlerinin kalori ve sodyum içeriğini azaltmak için yapılan işbirliklerinin yanı sıra porsiyon boyutunu azaltmak için fast food şirketleri ve restoranlarla yapılan işbirlikleri yoluyla genel nüfusun beslenmesi olumlu yönde etkilenebilir. ve daha sağlıklı gıda hazırlama ve tanıtım uygulamalarını teşvik etmek. Toplum üyelerinin rutin olarak egzersiz yapmaları kolaylaştırılarak fiziksel aktivite artırılabilir.

**Farmakolojik müdahaleler.**Düşük doz farmakolojik tedavi, yüksek normal kan basıncına sahip yetişkinlerde yürütülen üç randomize kontrollü çalışmada kan basıncını düşürmede ve hipertansiyonu önlemede de etkili olmuştur.<sup>103-105</sup>. Brezilya'daki çok merkezli PREVER-Önleme Çalışması, düşük dozlu, uzun etkili, tiyazid benzeri diüretik klortalidon ile potasyum tutucu ajan amilorid kombinasyonu ile tedaviyi plasebo tedavisiyle karşılaştırdı<sup>105</sup>. Düşük doz klortalidon ve amilorid kombinasyonu ile tedavi hem kan basıncında azalma hem de hipertansiyonun önlenmesi ve sol ventrikül kütlelerinde azalma ile sonuçlandı. İlaç müdahalesinin uygulanması ve sürdürülmesi, yaşam tarzı değişikliği müdahalesinden daha kolay olmasına rağmen, hipertansiyonun önlenmesi için ömür boyu farmasötik tedavi önerme konusunda doğal bir isteksizlik vardır. Dikkate almak

Düşük doz farmakoterapi, bir veya daha fazla farmakolojik olmayan müdahale yoluyla kan basıncını düşürmeye yönelik enerjik çabalara rağmen hipertansiyon geliştirme riski yüksek olan kişilerle sınırlandırılmalıdır.<sup>105</sup>.

**Yönetmek****KB tedavi eşikleri ve hedefleri**

2015 yılına kadar çoğu kılavuz, çoğu hasta için <140/90 mmHg ve yaşlı hastalar için (>60 yaş veya >80 yaş olarak tanımlanan) <150/90 mmHg hedef KB'yi öneriyordu.<sup>77,106</sup>(TABLO 4). Ancak Sistolik Kan Basıncı Müdahale Çalışması (SPRINT) sonuçlarının yayınlanmasından sonra<sup>107</sup>Hedef sistolik KB değerleri sıklıkla tartışılmaktadır. SPRINT, diyabeti olmayan ancak KVH riski yüksek olan 9.361 katılımcının katıldığı randomize, açık etiketli, kontrollü bir çalışmaydı. İnme öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Katılımcılar, <140 mmHg'lik standart sistolik KB hedefine veya <120 mmHg'lik yoğun sistolik KB hedefine randomize edildi. SPRINT'teki yoğun BP tedavisi, standart tedaviye kıyasla birincil son noktada (ilk kez miyokard enfarktüsü, akut koroner sendrom, inme veya kalp yetmezliği veya kardiyovasküler nedenlerden ölüm) önemli ölçüde daha fazla (%25) bir azalma ile sonuçlandı. SPRINT'te ofis KB ölçümü, çeşitli kliniklerdeki ölçümleri standartlaştırmak ve beyaz önlük etkisini en aza indirmek amacıyla 5 dakikalık dinlenmeden sonra ölçüme başlayacak şekilde zamanlanmış otomatik bir cihazla gerçekleştirildi.<sup>108</sup>. Otomatik ofis KB ölçümü ile geleneksel oskültasyon ölçümleri (otomatik tekniğin daha düşük değerler göstermesiyle) arasında büyük farklar gözlemlendiğinden<sup>109</sup>Bazı gruplar SPRINT <120 mmHg yoğun sistolik KB hedefinin sıradan ofis uygulamalarına uygulanabilirliğini sorgulamıştır.<sup>110</sup>. Hem ofis kan basıncını ölçmenin uygun yöntemleri (otomatik ya da manuel; gözetimsiz ya da katılımlı) ve antihipertansif tedavi için uygun kan basıncı hedefleri şu anda hararetli tartışma konularıdır. Özetle, SPRINT'ten sonra yayınlanan yeni kılavuzlar, en azından yüksek KVH riski taşıyan kişiler için genellikle daha agresif hedeflere sahiptir.(TABLO 4).

Farmakolojik antihipertansif tedavi ihtiyacının belirlenmesinde hastanın global KVH riski ve komorbiditeleri dikkate alınmalıdır. Yetişkinlerde Yüksek Tansiyonun Önlenmesi, Tespit Edilmesi, Değerlendirilmesi ve Yönetimine ilişkin 2017 ABD ACC/AHA BP Kılavuzu<sup>111</sup>önceden KVH bulunan ve KVH olayı olmayan ancak ≥130/80 mmHg kan basıncı düzeylerinde tahmini 10 yıllık ASCVD riski ≥%10 olan hastalarda antihipertansif ilaç kullanımını önermektedir. KVH olmayan ve 10 yıllık ASCVD riski <%10 olan bireylerde, kan basıncı ≥140/90 mmHg olduğunda antihipertansif tedaviye başlanmalıdır.(İNCİR. 5; TABLO 4).

**Farmakolojik olmayan yönetim**

Hipertansiyonu olan tüm hastalara yaşam tarzı önerileri önerilmektedir. En etkili müdahaleler hipertansiyonun önlenmesinde kullanılanlarla aynıdır. Hedefe yönelik beslenme yaklaşımları hipertansiyonu olan bireylerde sistolik kan basıncını azaltabilir. Örneğin, azaltılması

sodyum alımı (sodyumun kan basıncı üzerindeki etkilerine en duyarlı olanlarda ideal olarak günde <2,3 g veya günde <1,5 g, ancak günde en az 1,0 g azalma arzu edilir) sistolik kan basıncını 2-4 mmHg azaltabilir.<sup>(REFS 111-113)</sup>. Potasyum alımının günde 3,5-5,0 g'a çıkarılmasıyla da benzer bir azalma beklenebilir.<sup>92</sup>.

**Azaltılmış tuz alımı.**Metabolik denge için tüketilen tuz miktarının kaybedilen tuz miktarına eşit olması gerekir. Bu nedenle, normal yaşam koşulları ve fiziksel aktivite düzeylerinde, Dünya Sağlık Örgütü'nün (<5g/gün) tavsiyesi doğrultusunda günde 5 g tuz alımının yeterli olduğu kabul edilmektedir.<sup>114</sup>. Buna karşılık, şu anda tahmin edilen diyetle alınan tuz miktarı çoğu ülkede günde yaklaşık 9-12 gramdır. Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) güncel önerileri<sup>115</sup>Avrupa yönergelerinden daha katıdır ve tuz alımının günde 2,3 g'a düşürülmesini önerirken, 2013 Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardioloji Derneği (ESH/ESC) yönergeleri günde 5-6 g tuz önermektedir.<sup>77</sup>.

Hipertansiyonu olan kişilerde yürütülen randomize kontrollü çalışmalar, sodyum alımının azaltılmasının kan basıncının düşmesiyle ilişkili olduğunu tutarlı bir şekilde göstermiştir.<sup>116</sup>. En ikna edici kanıt DASH-sodyum deneyi tarafından sağlanmıştır.<sup>91</sup>Üç farklı sodyum alımının etkileri iki diyetle birlikte ayrı ayrı test edildi: meyve, sebze ve az yağlı süt ürünleri açısından zengin, doymuş yağ ve kolesterolü azaltılmış DASH diyeti ve aşağıdakilerden oluşan bir kontrol diyeti: Amerika Birleşik Devletleri'ndeki birçok insanın genellikle yediği şey. Sodyum alımının günde ~0,9 g kadar azaltılması, başlangıçtaki sodyum alımının günde ~6,0 g tuza karşılık gelen <2,3 g olduğu durumlarda daha büyük bir KB düşüşüne neden oldu. Dikkat çekici bir şekilde, sodyumun azaltılması, her iki diyetle de hipertansiyonu olmayan bireylerde kan basıncını düşürdü. Azaltılmış sodyum alımı aynı zamanda hipertansiyonu da önleyebilir (eşlik eden kilo kaybı olsun veya olmasın göreceli riskte ~%20 azalma)<sup>90</sup>, hipertansiyon kontrolünü iyileştirir<sup>117</sup>ve bu nedenle muhtemelen antihipertansif ilaç ihtiyacını azaltır<sup>100</sup>. Intersalt'ta

Tablo 2 | Sekonder hipertansiyon tanısı

Olası nedenler	Klinik endikasyonlar			Teşhis	
	Klinik Öykü	Fiziksel muayene	Laboratuvar soruşturmalar	Birinci basamak testleri	Ek olarak doğrulama testleri
<i>Yaygın sebepler</i>					
Böbrek parankim hastalık	<ul style="list-style-type: none"> <li>İdrar yolu enfeksiyonu veya tıkanıklığı, hematurî (idrarda kan) veya analjezik kullanımı öyküsü</li> <li>Ailede polikistik böbrek hastalığı öyküsü</li> </ul>	Karın kitleler (polikistik böbrek durumunda hastalık)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protein, eritrositler veya içindeki lökositler idrar</li> <li>Azalan GFR</li> </ul>	Böbrek ultrasonografi	için ayrıntılı çalışma böbrek hastalığı
Böbrek arteri darlık	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fibromusküler displazi: Erken başlangıçlı hipertansiyon (özellikle kadınlarda)</li> <li>Aterosklerotik stenoz: Ani hipertansiyon başlayan, kötüleşen veya tedavisi giderek zorlaşan veya aniden ortaya çıkan akciğer ödemi</li> </ul>	Karın sesi (anormal ses)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aradaki uzunluk farkı &gt;1,5 cm iki böbrek (böbrek ultrasonografisi)</li> <li>Hızlı bozulma böbrek fonksiyonunda (kendiliğinden veya RAAS'a yanıt engelleyiciler)</li> </ul>	Böbrek dubleks Doppler ultrasonografi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manyetik rezonans anjiyografi</li> <li>Spiral CT</li> <li>Arter içi dijital çıkarma anjiyografi</li> </ul>
Öncelik aldosteronizm	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kas Güçsüzlüğü</li> <li>Ailede erken başlangıçlı hipertansiyon ve serebrovasküler hastalık öyküsü 40 yaş altı olaylar</li> </ul>	Aritmiler (şiddetli hipokalemi durumunda)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipokalemi (kendiliğinden veya diüretik kaynaklı)</li> <li>Tesadüfi keşif adrenal kitlelerin</li> </ul>	Aldosteron:renin oranının altında standartlaştırılmış koşullar (düzeltildi hipokalemi ve ilaçların geri çekilmesi RAAS'ı etkileyen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doğrulamalı testler (oral sodyum yüklemesi, salin infüzyonu, fludrokortizon bastırma veya kaptopril testi)</li> <li>Adrenal CT taraması</li> <li>Adrenal ven örnekleme</li> </ul>
<i>Yaygın olmayan nedenler</i>					
Feokromositoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paroksizmal hipertansiyon veya sürekli hipertansiyona eklenen bir kriz</li> <li>Baş ağrısı, terleme, çarpıntı ve solgunluk</li> <li>Pozitif feokromositoma aile öyküsü</li> </ul>	Cilt damgaları nörofibromatoz (café-au-lait noktaları ve nörofibromlar)	Tesadüfi keşif adrenal (veya bazı durumlarda ekstra adrenal) kitleler	Ölçüm idrar parçalanmış metanefrinler veya plazma içermez metanefrinler	<ul style="list-style-type: none"> <li>Karın ve pelvisin BT veya MRI'sı</li> <li><sup>123</sup>I-etiketli metaiyodobenzil-guanidin tarama</li> <li>Patogenetik mutasyonlar için genetik tarama</li> </ul>
Cushing sendromu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hızlı kilo alımı</li> <li>Poliüri (aşırı idrar üretimi)</li> <li>Polidipsi (aşırı susama)</li> <li>Psikolojik rahatsızlıklar</li> </ul>	Tipik vücut alışkanlığı (merkezi obezite, ay yüzlü, bufalo kambur, kırmızı çizgiler (çatlak işaretleri) ve hirsutizm)	Hiperglisemi	24 saatlik idrar kortizolü boşaltım	Deksametazon-bastırma testi

GFR, glomerüler filtrasyon hızı; RAAS, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi. Değiştirilme tarihi:REF. 77.

Tablo 3 | Hipertansiyonu (DASH) durdurmaya yönelik diyet yaklaşımları beslenme planı

Yemek grubu	Porsiyon*	Porsiyon örnekleri
Tam tahıllar	Günde 6-8	1 dilim tam tahıllı ekmek
sebzeler	Günde 4-5	1 su bardağı çiğ yapraklı sebze
Meyveler	Günde 4-5	1 orta boy meyve
Süt Ürünleri (az yağlı veya yağsız)	günde 2-3	1 su bardağı süt veya yoğurt
Katı ve sıvı yağlar	günde 2-3	• 1 çay kaşığı margarin veya bitkisel yağ veya • 1 yemek kaşığı mayonez veya • 2 yemek kaşığı salata sosu
Yağsız et, kümes hayvanları ve balık	günde 2-3	2 ons pişmiş et, tavuk veya balık
Fındık, tohum ve baklagiller	başına 4-5 hafta	• 1/3 bardak fındık veya • 2 yemek kaşığı fıstık ezmesi veya • 2 yemek kaşığı tohum veya • 1/2 su bardağı pişmiş bezelye veya fasulye
Şeker ve ilave şekerler	≤5 kişi başına hafta	• 1 yemek kaşığı şeker, jöle veya reçel veya • 1 bardak limonata

\* Günde 2.000 kalorilik diyet için önerilen porsiyon sıklığı.

çalışmak<sup>118</sup>Daha düşük sodyum alımı, sistolik kan basıncında yaşa bağlı körelmiş bir artışla ilişkilendirildi.

Tuz alımını azaltmaya yönelik toplum çapındaki tavsiyeleri destekleyen güçlü kanıtlar var<sup>119,120</sup>. Diyet tuzunun %75'ten fazlası işlenmiş gıdalardan geldiğinden (Batı ülkelerinde), tuz alımını azaltmaya yönelik herhangi bir nüfus stratejisi, gıda üreticilerinin ve restoranların gıdalara eklenen tuzu kademeli olarak azaltmasını içermelidir. Şu ana kadar yalnızca üç ülke (Japonya, Finlandiya ve Birleşik Krallık) nüfusun tuz alımını başarıyla azalttı<sup>121</sup>.

**Artan potasyum alımı.**Normal böbrek fonksiyonuna sahip sağlıklı bireylerin genellikle günde 4,7 g potasyum alımı vardır; Potasyum KBH'sı olmayan kişilerde kolaylıkla vücuttan atıldığından, daha yüksek bir alım riskin artmasıyla ilişkili değildir. Artan potasyum alımı, başlangıçtaki potasyum alımının yanı sıra yüksek olan bireylerde azalan KB ile ilişkilidir.<sup>92,93</sup>. Potasyumun siyah bireylerde kan basıncını beyaz bireylere göre daha fazla azalttığını belirtmek gerekir.<sup>122</sup>. Potasyumun kan basıncı üzerindeki etkisi tuz alımına bağlıdır. Daha düşük tuz alımı bağlamında artan potasyum alımıyla birlikte daha büyük bir kan basıncı düşüşü vardır.<sup>123</sup>. Bu nedenle en iyi strateji, potasyum alımını artırmak ve aynı zamanda sodyum alımını azaltmaktır. Potasyum alımını artırmak için tercih edilen strateji, takviye kullanmak yerine potasyum açısından zengin meyve ve sebzelerin tüketimini arttırmaktır. İdrarla potasyum atılımı bozulmuş bireylerde günde <4,7 g potasyum alımı önerilir<sup>124</sup>.

**Orta derecede alkol tüketimi.**Alkol alımını erkekler için günde ≤2 standart içecek (~3,5 alkol birimi) ve kadınlar için günde ≤1 standart içecek (~1,75 alkol birimi) düzeyinde tutmak da 2-4 mmHg KB düşüşüne katkıda bulunabilir<sup>95,96</sup>.

**Fiziksel aktivite.**Düzenli fiziksel aktivite hipertansiyonu olan bireylerde kan basıncını azaltır. Dayanıklılık antrenmanı (aerobik egzersiz), hipertansiyonu olan kişilerde kan basıncını normal kan basıncı olan kişilere göre daha fazla azaltır. Bir anlatı

Hipertansiyonu olan bireylerde yapılan 27 randomize klinik çalışmanın gözden geçirilmesi, düzenli orta ila yüksek yoğunluklu aerobik aktivitenin kan basıncını ortalama 11/5 mmHg azalttığını gösterdi.<sup>(REF. 125)</sup>. Haftada en az üç kez yapılan 40-60 dakika süren seanslar kan basıncı üzerinde en büyük etkiye sahipti. Üç randomize kontrollü izometrik egzersiz (kuvvet antrenmanı) çalışması, hipertansiyonu olan bireylerde aerobik egzersizin neden olduğu kan basıncında benzer büyüklükte bir azalma gösterdi<sup>125</sup>. Tek başına antihipertansif tedavi olarak dinamik direnç antrenmanının (kuvvet antrenmanı) etkinliğine ilişkin 64 kontrollü çalışmanın meta-analizi, aerobik egzersiz antrenmanı ile elde edilenlerle karşılaştırılabilir veya bunlardan daha yüksek KB düşüşleri gösterdi<sup>126</sup>. Dinlenme kan basıncı daha yüksek olan bireylerde (hipertansiyonu olan bireyler için ~6/5 mmHg ve prehipertansiyonu olan bireyler için 3/3 mmHg) ve beyaz olmayan bireylerde daha büyük KB düşüşleri meydana geldi.<sup>126</sup>.

**Kilo kaybı.**Aşırı yağlanma genellikle duyarlı bireylerde kan basıncını yükseltir ve aynı zamanda obezitesi olan hipertansiyonlu hastalar, kan basıncını kontrol etmek için daha fazla antihipertansif ilaç gerektirir ve tedaviye dirençli olma olasılıkları daha yüksektir.<sup>127</sup>. Bir meta-analiz, vücut ağırlığındaki herhangi bir azalmanın sistolik kan basıncını ortalama 2,7 mmHg ve diyastolik kan basıncını ortalama 1,3 mmHg düşürdüğünü gösterdi.<sup>(REF. 128)</sup>. Ancak yanıt bireyler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Obezite ve hipertansiyonu olan hastalar için hipokalorik diyetler ve fiziksel egzersizi içeren yaşam tarzı müdahaleleri sıklıkla önerilmektedir; ancak ortalama kilo kaybı orta düzeydedir ve çoğu hasta tekrar kilo alır<sup>129</sup>(KUTU 4).

**Antihipertansif farmakoterapi** Antihipertansif farmakoterapi, çeşitli antihipertansif ilaç sınıflarının geliştirilmesi ve bunların KVH morbidite ve mortalitesi üzerindeki faydalarını kanıtlayan geniş ölçekli sonuç araştırmaları sayesinde birkaç on yıl içinde gelişmiştir.<sup>130</sup>. Klinisyenler artık farklı ilaç sınıflarından ve çeşitli sabit doz kombinasyonlarından oluşan çok sayıda antihipertansif ilaçla karşılaşıyor. Tipik olarak antihipertansif farmakoterapi, birinci basamak antihipertansif ilaçlarla monoterapi veya kombinasyon halinde başlar.<sup>131</sup>. Tedavi öncesi kan basıncı düzeyi yüksek olan hastalarda kombinasyon tedavisi tercih edilebilir. Birinci basamak antihipertansif ilaçlar arasında ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri (sartanlar olarak da bilinir), dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri ve tiazid diüretikleri bulunur.<sup>106</sup>. β-adrenoreseptör blokerleri, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu azalmış veya miyokard enfarktüsü sonrası kalp yetmezliği olan hastalarda da endikedir ve bazı kılavuzlar, β-adrenoreseptör blokerlerini birinci basamak antihipertansif ilaçlar olarak önermektedir.<sup>77,132</sup>. Seçim bireysel etkililik ve tolere edilebilirliği dayanmalıdır. Etnik köken antihipertansif ilaçlara yanıtı etkiler ve siyah bireylerde kalsiyum kanal blokerleri ve diüretiklerin ilk tercih olduğu ileri sürülmüştür.<sup>106,133</sup>. Ayrıca, hamile kadınlarda hipertansiyon gibi spesifik klinik durumlarda, α-metildopa (merkezi sinir sistemindeki α-adrenoreseptörlerin bir agonisti) gibi diğer ilaçlar

SNS'yi inhibe eden) veya labetalol (bir  $\alpha$ - $\beta$ -adrenerjik antagonisti) tercih edilirken, bazı birinci basamak antihipertansifler, örneğin ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri, renal teratojenisite riskinin artması nedeniyle kontrendikedir. Antihipertansif ilaçların bölünmüş dozları uyumu azaltma eğilimindedir ve mümkün olduğunca bundan kaçınılmalıdır.<sup>134</sup>.

Birçok hastada, özellikle şiddetli hipertansiyonu olanlarda, kan basıncı monoterapiyle kontrol edilememektedir. Antihipertansif ilaçları birleştirirken, ilaçların kan basıncı üzerinde ilave etkilerinin veya yan etkilerinin olup olmadığının ve hastanın belirli ilaç seçimini gerektiren komorbiditelerin bulunup bulunmadığının dikkate alınması önemlidir.<sup>77</sup>. ACE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptörü

Tablo 4 | Çeşitli kılavuzlarda önerilen kan basıncı hedefleri

Yönerge	Nüfus	Hedef KB (mmHg)
2010 Çin yönergeler <sup>207</sup>	Yetişkinler <65 yaş	<140/90
	Yetişkinler ≥65 yaş	<150/90 (tolere edilirse <140/90)
	Diabetes Mellitus, KKH veya böbrek hastalığı olan yetişkinler	<130/80
2013 ESH/ESC <sup>77</sup>	80 yaş altı kırılma olmayan yetişkinler	<140/90
	Yetişkinler >80 yaş	<150/90
	Şeker hastalığı olan yetişkinler	<140/85
	Proteinüri olmayan KBH'li yetişkinler	<140/90
	Açık proteinüri olan KBH'li yetişkinler	<130/90
	KKH'li yetişkinler	<140/90
2013 KÜL ve ISH* <sup>208</sup>	55-80 yaş arası yetişkinler	<140/90
	Genç yetişkinler	<130/80
	Yetişkinler >80 yaş	<150/90
2014 Hipertansiyon yönerge <sup>106</sup> (vakti zamanında olarak bilinir JNC 8)	Yetişkinler <60 yaş	<140/90
	Yetişkinler ≥60 yıl	<150/90
	Şeker hastalığı olan yetişkinler	<140/90
	KBH'li yetişkinler	<140/90
2014 Güney Afrikalı yönergeler <sup>209</sup>	Çoğu yetişkin	<140/90
	Yetişkinler >80 yaş	140-150 <sub>s</sub>
2014 JSH <sup>210</sup>	Çoğu yetişkin	<140/90
	75-89 yaş arası hastalar	<150/90 (tolere edilirse <140/90)
	Diabetes Mellitus veya KBH olan yetişkinler	<130/80
	KKH veya CVD'li yetişkinler	<140/90
2016 CHEP <sup>211</sup>	Yetişkinler <80 yaş	<140/90
	Yetişkinler ≥80 yıl	<150 <sub>s</sub>
	Yüksek riskli yetişkinler ≥50 yıl	≤120 <sub>s</sub>
2016 Avustralyalı yönergeler <sup>212</sup>	KBH hastaları ve 75 yaş üstü kişiler de dahil olmak üzere, diyabeti olmayan yüksek KVH riski taşıyan yetişkinler	<120 <sub>s</sub>
	Felçten korunmanın öncelikli olduğu diyabetli yetişkinler	<120 <sub>s</sub>
2017 ADA <sup>213</sup>	Şeker hastalığı olan yetişkinler	<140/90
	Diabetes Mellitus ve yüksek KVH riski olan yetişkinler	<130/80
2017 ACC/AHA BP Yönerge <sup>111</sup>	Bilinen KVH veya 10 yıllık ASCVD olay riski olan yetişkinler ≥%10	<130/80
	Klinik KVH olmayan ve 10 yıllık ASCVD riski < %10 olan yetişkinler	<130/80
	Yetişkinler ≥65 yaşında, kuruma gitmemiş ve ayakta tedavi görüyor	<130 <sub>s</sub>
	Yetişkinler ≥65 yaşında, eşlik eden hastalıkları ve sınırlı yaşam beklentisi var	Klinik karara ve hasta tercihinine dayalı kişiselleştirilmiş hedef

ACC, Amerikan Kardiyoloji Koleji; ADA, Amerikan Diyabet Derneği; AHA, Amerikan Kalp Derneği; ASCVD, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; ASH, Amerikan Hipertansiyon Derneği; Kan basıncı, kan basıncı; KKH, koroner kalp hastalığı; CHEP, Kanada Hipertansiyon Eğitim Programı; KBH, kronik böbrek hastalığı; CVD, kardiyovasküler hastalık; ESC, Avrupa Kardiyoloji Derneği; ESH, Avrupa Hipertansiyon Derneği; ISH, Uluslararası Hipertansiyon Derneği; JNC 8, Sekizinci Ortak Ulusal Komite; JSH, Japon Hipertansiyon Derneği. \*2013 ASH ve ISH kılavuzları, gelişmiş ülkelerin yanı sıra düşük ve orta gelirli ülkelerdeki uygulayıcılara bilgi sağlamak amacıyla yazılmıştır. <sup>a</sup>Sistolik tansiyon. <sup>b</sup>Otomatik ofis KB ölçümü ile yönlendirilmektedir.



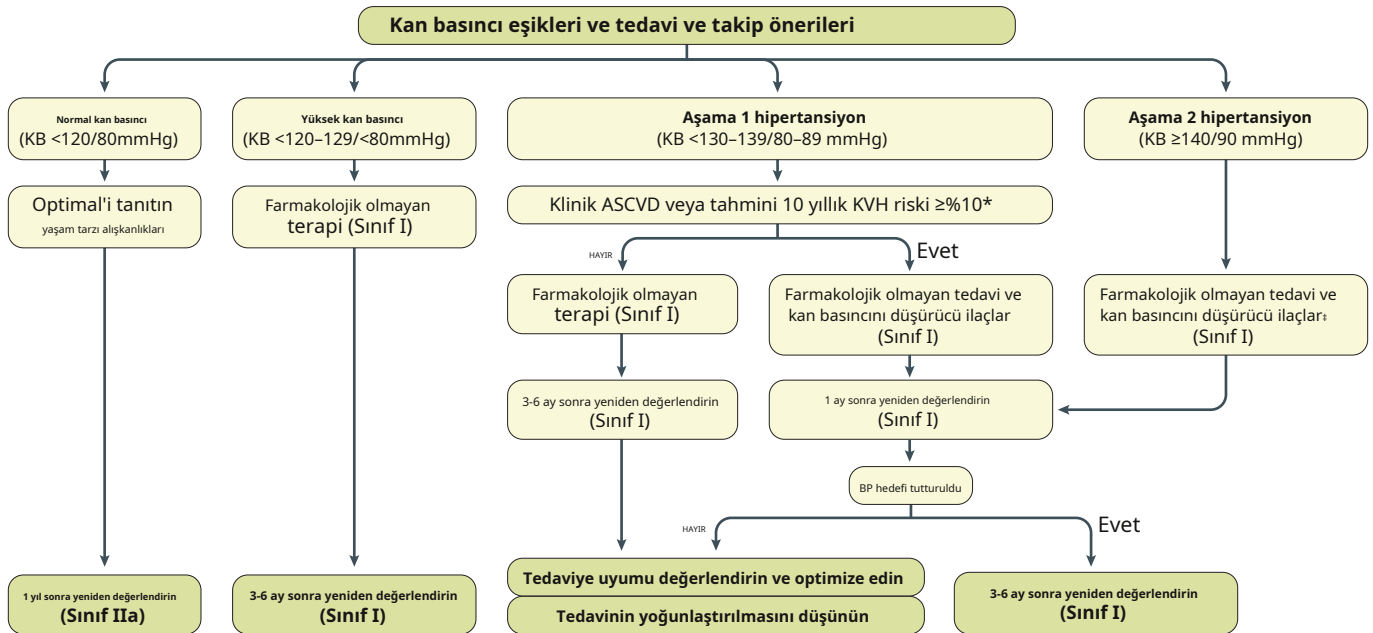
blokerler, tiazid diüretikler ve dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri kan basıncını düşürmede katkı sağlar ve ikili veya üçlü kombinasyon tedavileri olarak birleştirilebilir. Buna karşılık, ACE inhibitörleri ile anjiyotensin II reseptör blokerlerinin kombinasyonu, çok az kan basıncı düşürücü etki sağlarken böbrek fonksiyon bozukluğu ve hiperkalemi (kardiyak aritmilere yol açabilen yüksek kan potasyum seviyeleri) riskini artırır. Benzer şekilde, RAAS inhibitörlerini  $\beta$ -adrenoreseptör blokerleriyle birleştirmek, çok az KB düşüşü sağlar, ancak bu kombinasyon, akut miyokard enfarktüsü veya kalp yetmezliğini takiben, KB azalmasının ötesinde nedenlerle sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda azalma olan hastalarda endikedir.

**ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri.** RAAS bileşenlerini inhibe eden ilaçlar arasında, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birinci basamak antihipertansifler olarak kabul edilirken, doğrudan renin inhibitörleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri de dahil olmak üzere RAAS'ı hedef alan diğer antihipertansif ilaçlar genellikle yedek ilaçlar olarak kabul edilir, çünkü daha az klinik kullanım söz konusudur. bunların birinci basamak antihipertansif tedavi olarak kullanımını destekleyen deneme kanıtları. ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri geniş ölçekli hipertansiyon çalışmalarında kapsamlı bir şekilde test edilmiştir. 135. Sol ventriküler ejeksiyonu azalmış kalp yetmezliği olan hastalarda

fraksiyonda veya diyabetik nefropatide, her iki ilaç sınıfı da sonuçları iyileştirerek bu popülasyonlarda özellikle iyi seçimler yapmalarını sağladı. Her iki sınıf da KVH riskini azaltmada karşılaştırılabilir görünmektedir.<sup>136</sup> ve glukoz metabolizmasını iyileştirme eğilimindedir ve bu nedenle genç hastalarda ve obezite ve metabolik sendrom dahil olmak üzere tip 2 diyabete yatkınlık yaratan koşulları olan hastalarda tercih edilebilir.<sup>137</sup> ACE inhibitörleri genellikle iyi tolere edilir, ancak bunların kullanımıyla böbrek fonksiyonlarında azalma, hiperkalemi, öksürük ve daha az yaygın olarak anjiyoödem (sıvı birikiminden kaynaklanan şişlik) meydana gelebilir. Hayatı tehdit edebilen anjiyoödem riski siyahi bireylerde ciddi oranda artıyor.<sup>138</sup> hem ACE inhibitörleri hem de dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (diyabet tedavisinde kullanılır, bunların örnekleri arasında sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin ve linagliptin bulunur) ile tedavi edilen hastalarda olduğu gibi.<sup>139</sup> Günde bir kez dozlanabilen ACE inhibitörleri tercih edilir. Anjiyotensin II reseptör blokerleri ayrıca hiperkalemiye ve böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesine neden olabilir ancak genellikle öksürük veya anjiyoödem neden olmaz.<sup>136</sup>.

#### **Dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri.**

Dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri, vasküler düz kas L tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek vazodilatasyon sağlar. Etkili antihipertansif ilaçlardır



Şekil 5 | **Hipertansiyon yönetimi için algoritma.** Hipertansiyon tedavisi için kılavuzlar. ASCVD, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; Kan basıncı, kan basıncı; CVD, kardiyovasküler hastalık. \*Amerikan Kardiyoloji Koleji-Amerikan Kalp Derneği Havuzlanmış Kohort Denklemlerinin kullanılması. Diabetes Mellitus veya kronik böbrek hastalığı olan hastaların otomatik olarak yüksek risk kategorisine alındığını unutmayın. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörü veya diüretik tedavisinin başlatılması için, tedaviyi başlattıktan 2-4 hafta sonra elektrolitler ve böbrek fonksiyonu için kan testlerini değerlendirin. Aşama 2 hipertansiyon için farklı sınıflardan iki antihipertansif ajanla farmakolojik tedaviye başlamayı düşünün. Evre 2 hipertansiyonu ve kan basıncı (BP) olan hastalar

ile ilgili ≥160/100 mmHg derhal tedavi edilmeli, dikkatle izlenmeli ve KB'yi kontrol altına almak için gerektiği şekilde ilaç dozunda yukarı ayarlama yapılmalıdır. Yeniden değerlendirme, KB ölçümünü, seçilmiş hastalarda (örneğin yaşlı bireylerde veya postüral semptomları olanlarda) ortostatik hipotansiyonun saptanmasını, beyaz önlük hipertansiyonunun veya beyaz önlük etkisinin tanımlanmasını, uyumun belgelenmesini, tedaviye yanıtın izlenmesini, takviyeyi içerir. uyumun öneminin vurgulanması, tedavinin öneminin pekiştirilmesi ve KB hedefine ulaşmak için tedaviye yardım edilmesi. Tavsiye sınıfı: Sınıf I, güçlü; Sınıf IIa, orta. İzni alınarak yeniden basılmıştır *Hipertansiyon*.2017;HYP.0000000000000065 ©2017 Amerikan Kalp Derneği, Inc.(REF. 111).

Büyük klinik çalışmalarda geniş deneyim<sup>135</sup>. Bu ilaç sınıfının pratik bir avantajı, diğer tüm birinci basamak antihipertansif ilaçlarla birleştirilebilmesidir. Kalp yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğunun kötüleşmesinden ziyade periferik arteriyel vazodilatasyonla açıklanan periferik ödem, özellikle obezitesi olan kişilerde yaygın bir olumsuz etkidir. Dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerleri, özellikle de verapamil, aynı zamanda kalp atış hızını ve kalp kontraktilesini azaltabilen bir etki olan kardiyak kalsiyum kanallarını da inhibe eder.<sup>140</sup> Kalsiyum kanal blokerleri özellikle bakımevlerinde kalan yaşlı kişilerde kabızlığı tetikleyebilir veya kötüleştirir<sup>141</sup>. Tüm kalsiyum kanal blokerleri, ilacı metabolize eden sitokrom P450 3A4 enzimini orta derecede inhibe eder ve bu nedenle önemli ilaç-ilac etkileşimlerini ortaya çıkarabilir.<sup>142</sup>

**Tiazid tipi ve tiazid benzeri diüretikler.**Tiazid tipi diüretikler (örneğin, hidroklorotiazid) bir benzotiadiazin halkasına sahipken, tiazid benzeri diüretikler (örneğin, klortalidon, metolazon ve indapamid) benzotiadiazin yapısından yoksundur. Tiazid diüretiklerin her iki alt sınıfı da böbrek tübülllerinde sodyum ve klorür ortak taşıyıcılarını inhibe ederek natriüresi teşvik eder ve antihipertansif tedavinin morbidite yararlarını gösteren ilk denemelerden bu yana farmakolojik hipertansiyon yönetiminin önemli bir bileşeni olmuştur.<sup>143</sup> Yıllar geçtikçe, daha iyi risk-fayda profillerine ulaşmak için diüretik dozları önemli ölçüde azaltıldı. Tiazid tipi ve tiazid benzeri diüretikler glukoz metabolizmasını kötüleştirerek yeni başlayan diyabet riskini artırabilir, ancak bu metabolik etkinin KVH riskinde uzun vadeli artışlara dönüşüp dönüşmediği sorgulanmıştır.<sup>144</sup> Dünya çapında en sık reçete edilen tiazid tipi diüretik olan hidroklorotiazid, klortalidon veya indapamid ile karşılaştırıldığında KVH riskini azaltmada daha az etkili olabilir.<sup>145,146</sup> Hipokalemi ve hiponatremi (sırasıyla düşük kan potasyum ve sodyum seviyeleri) dahil olmak üzere ilaca bağlı elektrolit bozuklukları özellikle önemli olumsuz etkilerdir; hipokalemi kardiyak aritmilere ve kas güçsüzlüğüne yol açabilir ve hiponatremi konfüzyona, nöbetlere ve komaya neden olabilir. Tiazid tipi ve tiazid benzeri diüretikler, potasyum takviyeleri veya ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri veya potasyum tutucu diüretikler gibi potasyum tutucu ajanlarla kombine edildiğinde hipokalemi riski azalır. Hiponatremi, özellikle yaşlı kişilerde potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir yan etkidir.

**β-Adrenoreseptör blokerleri.**β-Adrenoreseptör blokerleri kalp debisini, kalp atış hızını, renin salınımını ve SNS aktivitesini azaltarak kan basıncını düşürür<sup>147</sup>. Akut miyokard enfarktüsünü takiben ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği olan hastalarda sonuçları iyileştirirler; ancak bu komorbiditelerin yokluğunda, β-adrenoreseptör blokerleri KVH morbidite ve mortalitesini azaltmada diğer birinci basamak antihipertansiflerden daha yetersizdir.<sup>148</sup> Bu etki aort kan basıncındaki daha az azalmaya bağlanmıştır.<sup>149</sup> ve olumsuz

#### Kutu 4 | Hipertansiyon ve obezite

Obeziteli bireyler için kilo kaybı önerilir ve bu hastalarda aynı zamanda hipertansiyon varsa özellikle önemli olabilir. Obezitenin tedavisi için ilaçlar geliştirildi, ancak onay durumları Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa arasında farklılık gösteriyor: bazı ilaçlar yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanırken (örneğin, lorcaserin ve fentermin/topiramet), diğerleri yalnızca Avrupa'da onaylanmaktadır. Bazı kilo verme ilaçları için hipertansiyonlu hastalarda kan basıncında (KB) azalmalar rapor edilmiştir.<sup>199</sup>ancak spesifik farmakolojik etkileri, kilo kaybının KB ve kardiyovasküler hastalık sonuçları üzerindeki olumlu etkilerini azaltabilir.<sup>200</sup>. Obezite cerrahisi vücut ağırlığının azaltılmasında oldukça etkilidir ve obezite cerrahisini takip eden 5 yıla kadar hipertansiyon riski büyük ölçüde azalır.<sup>201</sup>. Bununla birlikte, bariatrik cerrahiyi takiben kan basıncını önemli ölçüde azaltmak için vücut ağırlığında büyük ve sürekli bir azalmaya ihtiyaç vardır.<sup>202</sup>Ve kilo verme ilaçlarının veya obezite cerrahisinin hipertansiyon kontrolü üzerindeki etkilerini özel olarak test eden büyük klinik çalışmalar bulunmamaktadır.

vücut ağırlığı üzerindeki etkileri<sup>150</sup>ve β-adrenoreseptör blokajı ile glukoz metabolizması üzerine. Bu dezavantajların bazıları, nebivolol ve karvedilol gibi daha yeni vazodilatör β-adrenoreseptör blokerleri ile hafifletilebilir.<sup>151</sup>. Ancak bu farkın daha iyi klinik sonuçlara dönüştüğünü gösteren geniş ölçekli antihipertansif çalışmalar mevcut değildir. β-adrenoreseptör blokerleri astımlı hastalarda bronş tıkanıklığına neden olabilir ve aynı zamanda sinüs düğümü hızını veya atriyoventriküler iletimi azaltan dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerleri (verapamil gibi) ile kombine edilmemelidir.

**Daha yeni farmakolojik ajanlar.**Genel olarak ilaç endüstrisinin yeni antihipertansif ilaçların geliştirilmesine olan ilgisi son yıllarda sınırlı olmuştur. Üstelik antihipertansif ilaçların çoğu patent dışıdır ve bu nedenle nispeten ucuz jenerik ilaçlar olarak mevcuttur. Ayrıca, anjiyotensin II reseptör blokerleri gibi halihazırda onaylanmış bazı ilaçlar, plasebo benzeri tolere edilebilirliğe sahiptir. Kombine anjiyotensin II reseptörü ve neprilisin inhibitörleri dahil diğer endikasyonlar için onaylanmış daha yeni farmakolojik ajanlar <sup>152</sup>(kalp yetmezliği için), çözünür guanilil siklaz modüle edici ilaçlar<sup>153</sup>(pulmoner hipertansiyon için) ve sodyum-glukoz yardımcı taşıyıcısı 2 (tarafından kodlanır)*SLC5A2*, Ayrıca şöyle bilinir*SGLT2*) inhibitörleri<sup>154</sup>(tip 2 diyabet için), hipertansiyon tedavisinde de yararlı olabilir. Daha yeni mineralokortikoid reseptör antagonistleri, aldosteron sentaz inhibitörleri, ACE2-anjiyotensin (1-7)-MAS reseptör ekseni aktivatörleri ve natriüretik peptid reseptör agonistleri gibi diğer farmakolojik ajanlar, klinik öncesi veya klinik gelişimlerinin çeşitli aşamalarında<sup>155</sup>genellikle hipertansiyon dışındaki endikasyonlar için kullanılır. Yeni baskı mekanizmalarına yönelik ilaçlar, tedaviye dirençli hipertansiyonu olan hastalarda, özellikle mineralokortikoid reseptör antagonistlerine yanıt vermeyen veya bunları tolere edemeyen hastalarda faydalı olabilir.

Üstelik kan basıncını düşürmenin yanı sıra etkileri olan ilaçların klinik açıdan yararlı olduğu kanıtlanabilir. Örneğin, kombine anjiyotensin II reseptör blokajı ve neprilisin inhibitörünün, obezite ve hipertansiyonu olan hastalarda insülin direncini iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>156</sup> kalp yetmezliği olan hastalarda tip 2 diyabetin ilerlemesini azaltmak<sup>157</sup>.

**Tedaviye dirençli hipertansiyon** Tedaviye dirençli hipertansiyon tanısı, bir diüretik de dahil olmak üzere uygun dozda  $\geq 3$  antihipertansif ilaçla tedaviye rağmen ofis kan basıncı  $>140/90$  mmHg olduğunda ve sekonder hipertansiyon dışlandığında teşhis edilir.<sup>158</sup> Tedaviye zayıf uyum, tedaviye dirençli hipertansiyonun yaygın bir nedenidir. Tedaviye dirençli hipertansiyonun gerçek prevalansı bilinmemektedir, ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde hipertansiyonu olan tüm bireylerin tahmini olarak %12,8'i ve antihipertansif ilaçlarla tedavi edilenlerin %15,3'ü tedaviye dirençli hipertansiyon kriterlerini karşılamaktadır.<sup>159</sup> Tedavi rejimine dördüncü veya beşinci ilacın eklenmesi bu hastalarda tatmin edici KB kontrolüne yol açabilir. PATHWAY çalışması, tedaviye dirençli hipertansiyonu olan hastaları, farklı ek ilaçlar veya plasebo yoluyla randomize bir şekilde rotasyona tabi tuttu.<sup>160</sup> Tüm hastalara, biri diüretik olmak üzere üç ilaçtan oluşan standart bir antihipertansif rejim uygulandı.  $\alpha$ -adrenoreseptör veya  $\beta$ -adrenoreseptör blokajıyla karşılaştırıldığında, mineralokortikoid reseptör antagonisti spironolakton en etkili dördüncü antihipertansif ilaçtı. Üç ilaç almasına rağmen kan basıncı kontrol edilemeyen hastalarda yapılan başka bir çalışmada, bir mineralokortikoid reseptör antagonistinin ve ardından bir döngü diüretiğinin (böbrekteki Henle halkasının çıkan kolunda etkili olan) ardışık olarak eklenmesi, bir ACE inhibitörü eklemekten daha etkili olmuştur. ardından bir  $\beta$ -adrenoreseptör blokajı.<sup>161</sup> Genel olarak, mineralokortikoid reseptör antagonizması, kontrol edilmesi zor hipertansiyonu olan hastalarda makul bir seçimdir. Hiperkalemiyi tetikleme riski göz önüne alındığında<sup>162</sup> serum potasyum konsantrasyonları izlenmelidir.

**Cihaz bazlı tedaviler.** Cihaz bazlı tedaviler öncelikle, kan basıncı antihipertansif ilaçlarla kontrol edilemeyen şiddetli dirençli hipertansiyonu olan hastalar için geliştirilmiştir.<sup>155</sup> Kateter bazlı renal sinir ablasyonu<sup>163,164</sup>, elektriksel karotis sinüs stimülasyonu<sup>165,166</sup>, özel bir karotis stentiyle baroreflex transdüksiyonun modülasyonu<sup>167</sup>, karotis cisim denervasyonu<sup>168</sup> ve derin beyin uyarımı<sup>169</sup> SNS inhibisyonu yoluyla kan basıncını düşürdüğü düşünülmektedir. Bir bağlayıcı cihazla tanımlanmış bir arteriyoventöz stentin oluşturulması, periferik vasküler direnci azaltarak kan basıncını düşürür.<sup>170</sup> Bu tedaviler, renal sinir ablasyonu ve elektriksel karotis sinüs stimülasyonu hakkında mevcut en kapsamlı verilerle birlikte, klinik gelişiminin çeşitli aşamalarında. Randomize sahte kontrollü klinik çalışmalarda kan basıncını düşürmede henüz hiçbir tedavinin etkili olduğu kanıtlanmamıştır.<sup>164,166</sup> Çünkü ya birincil son noktaya ulaşamadı ya da hiçbir deneme yapılmadı. Son olarak, kesin klinik son noktaları olan çalışmalar mevcut değildir.

## Yaşam kalitesi

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL), fiziksel, zihinsel, duygusal ve sosyal işlevsellik ile ilgili alanları içeren çok boyutlu bir kavramdır; çalışmalar, her ek hastalığın ve bu hastalıkların ciddiyetinin HRQOL'deki düşüşlerle ilişkili olduğunu göstermektedir.<sup>171</sup> Nüfusa dayalı çalışmalar, hipertansiyon tanısı almanın, diğer komorbiditelere göre düzeltme yapıldıktan sonra bile HRQOL'nin kötüleşmesiyle ilişkili olduğunu tutarlı bir şekilde göstermiştir.<sup>172,173</sup> Hipertansiyonlu bireylerde değişen HRQOL; tanı, tedavi ve kan basıncındaki değişikliklerin (hem yükselme hem de azalma) etkileri dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlanmıştır.<sup>172</sup>

Bir kişiyi hipertansiyon hastası olarak etiketlemek kişinin kendi algıladığı sağlık durumunun kötüleşmesine neden olabilir.<sup>174</sup> Bu, bir tarama programının parçası olarak hipertansiyona sahip olduğu tespit edilen sağlıklı Kanadalı çelik işçileri üzerinde yapılan klasik bir çalışmada iyi bir şekilde gösterilmiştir. Teşhisten sonraki yıl, hipertansiyonunun yeni farkına varanlarda hastalık nedeniyle işe devamsızlık üç kattan fazla artarken, daha önce hipertansiyonunun farkına varanlarda bu oran çok az arttı.<sup>175</sup> Bu bulgu, hipertansiyon tedavisi veya kan basıncı düzeyi ile açıklanamadı ve kişilerin 'hasta rolü' benimselerinin doğrudan bir sonucu olduğuna inanıldı. Bu bulgular, farklı ortamlarda yürütülen ve farklı fiziksel ve zihinsel sağlık ölçümleri kullanılarak yapılan çalışmalarda tekrarlanmıştır.<sup>174</sup>

Antihipertansif ilaç kullanımı, HRQOL'u düşürebilecek çeşitli semptomlarla ilişkilidir.<sup>176</sup> Gözlemsel çalışmalar, reçete edilen antihipertansif ilaçların sayısı ile HRQOL'un kötüleşmesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.<sup>177</sup> Bazı antihipertansif ilaç sınıfları (örneğin, ACE inhibitörleri) diğerlerinden daha iyi tolere edilir (örneğin,  $\beta$ -adrenoreseptör blokerleri ve  $\alpha$ -metildopa gibi merkezi etkili ajanlar) ve genel refah ölçümlerinde önemli ölçüde daha iyi puanlar alınmasına neden olur.<sup>178</sup> Dahası, aynı sınıftaki ilaçlar arasında (örneğin enalapril ve kaptopril arasında) HRQOL'de küçük farklılıklar bile rapor edilmiştir.<sup>179</sup> Bununla birlikte, daha yeni antihipertansif ajanlarla yapılan klinik çalışmalar genel olarak bunların son derece iyi tolere edildiğini ve farmakolojik olmayan tedavinin HRQOL üzerindeki etkilerini artırabildiğini göstermiştir.<sup>176,180</sup> Hafif Hipertansiyon Tedavisi Çalışmasında (TOMHS), yaşam tarzı değişikliklerinin beş farklı antihipertansif ilaç sınıfından herhangi biriyle kombinasyonu, yaşam tarzı değişiklikleri artı plaseboya kıyasla HRQOL'de daha fazla iyileşme sağladı.<sup>180</sup>

Kan basıncındaki tedaviye bağlı azalmalar, özellikle hipotansiyon riski yüksek olan yaşlı ve daha zayıf hastalarda HRQOL üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. 1990'larda başlangıçta kan basıncı çok yüksek olan hastaları değerlendiren, örneğin Yaşlılarda Sistolik Hipertansiyon Çalışması (SHEP) ve Avrupa'da Sistolik Hipertansiyon Çalışması (Syst-Eur) gibi klinik araştırmalar, genellikle kan basıncı düşüşlerinin yaşlılar üzerinde minimal etkileri olduğunu buldu. HRQOL<sup>181,182</sup>. Daha yeni iki klinik çalışma daha düşük KB'leri hedeflemiştir (yoğun sistolik KB hedefi)

## Kutu 5 | Olağanüstü araştırma soruları

## Ölçüm sorunları

- Hipertansiyon yönetimi, tedavi stratejilerinin muayenehanede, ofis dışında (evde veya ayakta) gözetimsiz kan basıncı (KB) ölçümlerine dayandırılmasıyla iyileşiyor mu? KB ölçümleri mi yoksa merkezi KB ölçümleri mi?
- Atrial fibrilasyonu olan hastalarda kan basıncı nasıl ölçülmeli?

## Tedavi sorunları

- Mevcut hedeflerde nüfus düzeyinde tuz kısıtlaması önerilmeye devam edilmeli mi?
- Yaş, tahmini kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ve eşlik eden koşullar tedavi eşiklerini ne ölçüde etkilemelidir?
- Beyaz önlük hipertansiyonu tedavi edilmeli mi?
- Yönetim stratejisi merkezi veya ofis dışı KB seviyelerinden etkilenecekse hangi tedavi eşikleri ve hedefleri kullanılmalıdır?
- Optimum KVH koruması için ilaç tedavisinin seçiminde 24 saatlik ve uzun vadeli KB değişkenliğinin azaltılması dikkate alınmalı mıdır?
- Hangi antihipertansif ajan kombinasyonları yaş ve etnik kökene göre sınıflandırılmış optimal KVH koruması sağlar?
- Yaş, KVH riski ve eşlik eden hastalık durumuna göre sınıflandırılmış optimal KB tedavisi hedefi nedir?
- Spironolakton dahil dört ajana dirençli, tedaviye dirençli hipertansiyonun optimal yönetimi nedir?
- Eğer tedavi eşikleri tahmini KVH riskine göre belirlenecekse, antihipertansif ilaç tedavisi hangi düzeyde başlatılmalıdır ve diğer KVH koruyucu ajanlar hangileri dikkate alınmalıdır?
- Optimal KVH önleme açısından ilaç tedavisine iki hipertansif ajanla başlamak, monoterapiyle başlamaktan daha mı etkili?

<120 mmHg'ye karşı standart sistolik KB hedefi <140 mmHg). Bu düşük kan basıncının serebral hipoperfüzyona neden olmasının beklenilebileceği ve bunun sonucunda düşme, baş dönmesi ve bilişsel bozulmaya yol açabileceği öne sürülmüştür.<sup>183,184,107</sup>. Diyabette Kardiyovasküler Riski Kontrol Etme Eylemi (ACCORD) çalışmasının bir alt çalışmasında HRQOL, yoğun veya standart tedaviye randomize edilen 1.028 katılımcıda değerlendirildi. Tedavi grupları arasında zihinsel işlevlerde herhangi bir farklılık kaydedilmedi, ancak yoğun tedavi, fiziksel işlevde küçük, klinik olarak anlamlı olmayan bir azalma ile ilişkilendirildi.<sup>184</sup>. SPRINT'te sistolik KB'nin <120 mmHg'yi hedeflemesi, sistolik KB'nin <140 mmHg'yi hedeflemesi için standart tedaviye kıyasla ek bir antihipertansif ilaç gerektirdi ve genellikle güvenli ve iyi tolere edildi.<sup>107,185</sup>. Standart tedaviyle karşılaştırıldığında yoğun tedavi, SPRINT katılımcılarının algılanan HRQOL'sini etkilemedi; bu, hastanın bildirdiği fiziksel ve zihinsel sağlık sonuçları, hastanın bildirdiği bakım memnuniyeti ve ilaca uyum, yaş ve eşlik eden hastalıklara göre sınıflandırma yapıldığında bile.<sup>185</sup>. Her iki tedavi grubundaki katılımcıların neredeyse %90'ı KB tedavisinden memnun olduklarını bildirdi ve üçte birinden fazlası memnuniyetlerinde başlangıç seviyelerine göre iyileşme olduğunu bildirdi.

Yaşam kalitesi kaygıları hipertansiyon yönetiminin önemli bir yönü olmaya devam etmektedir. SPRINT, dikkatli bir klinik yönetimle, fiziksel ve zihinsel işlevlerin kötüleşmesi endişesi olmadan düşük kan basıncının hedeflenebileceğini göstermiştir. Klinisyenler, her bir hasta için refahı en üst düzeye çıkarırken, KVH morbiditesini ve mortalitesini azaltmak için en uygun dengeyi aramalıdır.

## Görünüm

Önümüzdeki 5 ila 10 yıl içinde hipertansiyonun görünümünde bölgesel farklılıklar olmasına rağmen, genel olarak hipertansiyon prevalansının ve dolayısıyla hipertansiyona atfedilebilen küresel yükün artacağı açıktır.<sup>186</sup>. Küresel nüfus artışı ve yaşlanma bu artışa büyük ölçüde katkıda bulunacak; 2025 yılına kadar 1,5 milyar insanın etkilenmesi bekleniyor(REF. 187) — düşük ve orta gelirli ülkelere odaklanılacak<sup>186</sup>. Ancak hastalık yükündeki bu olumsuz eğilimler, önleme, farkındalık ve tedavideki gelişmelerle değişken biçimde dengelenecektir. Bu üç alanın her birindeki iyileşmelerin boyutu, hiç var olmayandan (yüksek kan basıncının artmasına neden olan faktörlere maruz kalınması nedeniyle dünyanın bazı yerlerinde hipertansiyonun önlenmesi daha da kötüleşebilir) dünyanın başka yerlerinde oldukça büyük ve önemli olana kadar değişecektir.

Genel olarak, önleme muhtemelen KB ile ilişkili hastalık yükündeki herhangi bir iyileşmeye en az katkıda bulunacaktır. Bunun nedeni, dünyanın %80'inin gelişme sürecinde olmasıdır; bu süreç, şimdiye kadar kaçınılmaz olarak aşırı kalori, alkol ve tuz alımı gibi artan kan basıncının ana çevresel belirleyicilerine artan maruziyetle ilişkilendirilmiştir. Yiyecek ve içecek endüstrilerinin, hükümetlerin ve eğitim sistemlerinin bu modeli tersine çevirmek için işbirliği yapması gerekecek.

Önleyici stratejilerin uygulanması büyük ölçüde yüksek gelirli ülkelerle sınırlı kalmıştır. Aksine makul derecede ikna edici delillere rağmen<sup>112</sup> Genel popülasyonun tuz alımını kısıtlaması yönündeki tavsiyeler, büyük ölçüde optimal olmayan gözlem verilerine dayanarak sorgulanmıştır.<sup>188</sup>. Bu tür bir kafa karışıklığı, zaten çok zor olan halk sağlığı sorununu daha da kötüleştiriyor. Veriler, hipertansiyonu olan kişilerin yalnızca yaklaşık yarısının durumlarının farkında olduğunu gösteriyor<sup>189</sup> ve Lancet Hipertansiyon Komisyonu, hipertansiyon konusundaki farkındalığın artırılmasının, mevcut hastalık yükünün iyileştirilmesi için gerekli olan çok önemli bir eylem olduğunu tespit etti.<sup>190,191</sup>. ISH tarafından desteklenen ve Dünya Hipertansiyon Günü'nün 2017'de Mayıs Ölçüm Ayı (MMM) olacak şekilde uzatıldığı küresel KB farkındalık kampanyası, dünya çapında rutin KB taraması oranlarının iyileştirilmesine önemli ölçüde katkıda bulunabilir.<sup>83</sup>. 100'den fazla ülkeden 1,2 milyondan fazla yetişkin (≥18 yaş) MMM'nin bir parçası olarak tarandı ve sağlık ekonomisi analizleriyle bağlantılı olarak ortaya çıkan veriler, her ülkedeki politika yapımcıları yerel KB tarama ve tedavi tesislerini iyileştirme konusunda ikna etmek için kullanılacak. akıllıca finansal yatırımlardır.

İlaç tedavisinin etkinliğinin artırılması aynı zamanda hipertansiyonla ilişkili hastalık yükünün azaltılması açısından da büyük umut vaat etmektedir. Hipertansiyonun nadir görülen ikincil nedenlerine veya tedaviye dirençli hipertansiyonun optimal yönetimine odaklanmak yerinde<sup>164</sup> En büyük etki, iki veya üç ilacın uygun fiyatlı, etkili tek hap kombinasyonlarının, hipertansiyon yükünün önemli olduğu ve bu tür tedavilerin halihazırda büyük ölçüde uygulandığı düşük ve orta gelirli ülkelere ulaştırılması ve dağıtılmasıyla elde edilebilir. mevcut değil veya karşılanamaz<sup>192</sup>. Ne yazık ki, dünyanın büyük çoğunluğunda iki antihipertansif ajanın optimal kombinasyonu henüz belirlenmemiştir.



hipertansif popülasyon: siyahi, Güney Asyalı veya Doğu Asyalı hastalar için böyle bir veri mevcut değildir<sup>193</sup>. Ancak bu etnik gruplar üzerinde yapılan bir dizi denemenin ilki Sahra Altı Afrika'da sürüyor (NRP).ve ark., yayınlanmamış veriler).

Bu arada, mevcut kılavuzlarda en sık tavsiye edilen ilaç kombinasyonlarının tek haplı formülasyonları (kalsiyum kanal blokeri artı bir diüretik, kalsiyum kanal blokeri artı bir RAAS blokeri veya diüretik artı bir RAAS blokeri) kolaylıkla temin edilebilir ve düşük üretim maliyetlerine sahiptir. . Ek olarak, bir kalsiyum kanal blokeri, bir diüretik ve bir RAAS blokerinden oluşan üçlü ilaç kombinasyonu<sup>132</sup>Daha şiddetli hipertansiyon için de dördüncü basamak ajan olarak düşük dozda spironolakton üretilmelidir.<sup>160</sup>. Bu nedenle, bir veya iki tablet, hipertansiyonu olan hastaların küçük bir kısmı dışında tamamında kan basıncını kontrol edebilecektir.

Bu formülasyonlar dünyanın tüm ülkelerinde mevcut ve uygun fiyatlı hale getirilmelidir.<sup>190</sup>. Her ülkede bu ajanların hipertansiyonu olan hastalara dağıtılması ve ulaştırılmasının önündeki ek yerel engellerin de aşılması gerekecektir; bunların arasında etkili tarama programlarının bulunmaması da çok önemlidir.<sup>190</sup>.

Antihipertansif ilaçlar farklı ülkelerde farklı sağlık profesyonelleri tarafından reçete edilmektedir. Bununla birlikte, yüksek gelirli ülkelerde bile rutin komplikasyonsuz hipertansiyon yönetiminin büyük bir kısmı pratisyen hemşireler veya diğer doktor olmayan sağlık çalışanları tarafından yürütülebilir ve muhtemelen de yürütülmelidir. Dünyanın daha uzak bölgelerinde e-sağlık tekniklerinin kullanımı<sup>194</sup>Doktorların bulunmadığı durumlarda doktor olmayan sağlık çalışanlarının görev değişimini veya görev paylaşımını kolaylaştırmak için artırılmalıdır<sup>195</sup>.

Özetle hipertansiyon alanında cevaplanmamış pek çok ilginç bilimsel araştırma sorusu olmasına rağmen(KUTU 5) Hastalık yükünü azaltmak için belki de en acil ihtiyaç, yüksek kan basıncını rutin olarak taramak için yerel düzeyde en iyi yolları değerlendirmek ve ardından antihipertansif ajanların en iyi, en uygun maliyetli, kanıta dayalı kombinasyonunu sunmaktır. Bu arada, KB ve KVH açısından daha sağlıklı beslenme ve yaşam tarzlarını teşvik etmeye yönelik halk sağlığı politikasını yönlendirme çabaları teşvik edilmeli ve hassas ilaçların hipertansiyon hastalarına uygulanmasına olanak tanıyabilecek temel bilimsel araştırmalar da devam etmelidir.

- Luft, FC Twins kardiyovasküler genetik araştırmalarda. *Hipertansiyon*37, 350–356 (2001).
- Fagard, R. ve ark. Geleneksel ve ayakta kan basınçlarının kalıtsallığı: ikizlerde bir çalışma. *Hipertansiyon*26, 919–924 (1995).
- Surendran, P. ve ark. Trans-ata meta-analizleri, kan basıncı ve hipertansiyonla ilişkili nadir ve yaygın varyantları tanımlar. *Nat. Genet*48, 1151–1161 (2016).
- Ehret, GB ve ark. 342.415 kişide yapılan ilişkilendirme çalışmalarından kan basıncı regülasyonunun genetiği ve hedef organları. *Nat. Genet*48, 1171–1184 (2016).
- Liu, C. ve ark. Meta-analiz, kan basıncını etkileyen ve metabolik özellik lokuslarıyla örtüşen yaygın ve nadir değişkenleri tanımlar. *Nat. Genet*48, 1162–1170 (2016).
- Referans 3 ve 4 ile birlikte, bu büyük ölçekli çalışmalar ~1 milyon bireyin genomunu analiz ederek BP ile ilişkili yeni lokusları tanımladı, rapor edilen BP ile ilişkili genlerin sayısını iki katına çıkardı ve BP tedavisi için potansiyel yeni hedeflerin belirlenmesine yardımcı oldu.
- Dominiczak, A., Delles, C. & Padmanabhan, S. Hipertansiyonda klinisyenler ve bilim adamları için genomik ve hassas tıp. *Hipertansiyon*69, e10–e13 (2017).
- Lifton, RP, Gharavi, AG ve Geller, DS İnsan hipertansiyonunun moleküler mekanizmaları. *Hücre* 104, 545–556 (2001).
- Ehret, GB & Caulfield, MJ Kan basıncı için genler: hipertansiyonu anlamak için bir fırsat. *Avro. Kalp J*34, 951–961 (2013).
- Maass, PG ve ark. PDE3A mutasyonları brakidaktili ile otozomal dominant hipertansiyona neden olur. *Nat. Genet*47, 647–653 (2015).
- Forouzanfar, MH ve ark. 79 davranışsal, küresel, bölgesel ve ulusal karşılaştırmalı risk değerlendirmesi, çevresel, mesleki ve metabolik riskler veya risk kümeleri, 1990–2015: Küresel Hastalık Yükü Çalışması 2015 için sistematik bir analiz. *Lancet*388, 1659–1724 (2016).
- Küresel Hastalık Yükü Çalışması 2015, risk faktörüne maruz kalma ve 25 yılı kapsayan atfedilebilir hastalık yüküne ilişkin kanıtları özetlemekte ve hipertansiyonun, küresel engelliliği uyartılmış yaşam yıllarına en büyük katkıda bulunan on faktörden biri olduğunu ortaya koyarak, müdahale için büyük bir fırsatın altını çizmektedir.
- Kan Basıncını Düşüren Tedavi Araştırmacılarının İşbirliği. Kardiyovasküler riske dayalı kan basıncını düşürücü tedavi: bireysel hasta verilerinin meta-analizi. *Lancet*384, 591–598 (2014).
- Page, LB, Damon, A. & Moellering, RC Altı Solomon Adası toplumunda kardiyovasküler hastalığın öncülleri. *Dolaşım*49, 1132–1146 (1974).
- Poulter, NR, Prabhakaran, D. ve Caulfield, M. *Hipertansiyon*. *Lancet*386, 801–812 (2015).
- Rose, G. & Day, S. Nüfus ortalaması sapkın bireylerin sayısını tahmin eder. *BMJ*301, 1031–1034 (1990).
- Mills, KT ve ark. Hipertansiyon prevalansı ve kontrolünde küresel eşitsizlikler: 90 ülkeden nüfusa dayalı çalışmaların sistematik bir analizi. *Dolaşım*134, 441–450 (2016). Bu çalışma, 2000 yılındaki eğilimlerle karşılaştırıldığında 2010 yılında hipertansiyon prevalansı, farkındalığı, tedavisi ve kontrolündeki küresel eşitsizlikleri incelemekte ve düşük ve orta gelirli ülkelere hipertansiyon görülme sıklığının arttığını, buna karşın KB kontrol oranlarının azaldığını göstermektedir.
- 2010 yılında KB kontrol oranları dünya çapında düşük kaldı: yüksek gelirli ülkelere %28,4, orta ve düşük gelirli ülkelere ise %7,7.
- Forouzanfar, MH ve ark. Küresel hipertansiyon yükü ve en az 110 ila 115 mmHg sistolik kan basıncı, 1990–2015. *JAMA*317, 165 (2017).
- Lewington, S. ve diğerleri. Olağan kan basıncının vasküler mortalite ile yaşa özel ilişkisi: 61 prospektif çalışmada bir milyon yetişkin için bireysel verilerin meta-analizi. *Lancet* 360, 1903–1913 (2002). Bu dönüm noktası niteliğindeki çalışma, olağan (yani o on yılın başındaki tahmini kan basıncı) kan basıncının, altından çok az kanıt bulunan 115/75 mmHg eşliğine kadar, vasküler ve genel mortaliteyle güçlü ve doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir.
- Rapsomaniki, E. ve ark. Kan basıncı ve on iki kardiyovasküler hastalığın görülme sıklığı: 1,25 milyon kişide yaşam boyu riskler, kaybedilen sağlıklı yaşam yılları ve yaşa özgü ilişkiler. *Lancet*383, 1899–1911 (2014).
- Stamler, J., Stamler, R. & Neaton, JD Kan basıncı, sistolik ve diastolik ve kardiyovasküler riskler. ABD nüfus verileri. *Arch. Stajyer. Med*153, 598–615 (1993).
- Klag, MJ ve ark. Erkeklerde kan basıncı ve son dönem böbrek hastalığı. *N. İngilizce J. Med*334, 13–18 (1996).
- Goff, DC ve ark. 2013 ACC/AHA Kardiyovasküler Riskin Değerlendirilmesi Kılavuzu. *J. Am. Col. Cardiol*63, 2935–2959 (2014).
- Salon, ME ve Salon, JE *Hipertansiyon: Braunwald Kalp Hastalığının Refakatçisi*B. baskı (eds. Bakris, GL & Sorrentino, M.) 33–51 (Elsevier, 2018).
- Hipertansiyonun patogeneziyle ilişkin bu kapsamlı inceleme, kan basıncının hem kısa hem de uzun vadeli kontrolünde yer alan mekanizmaları ve hipertansiyonun oluşumunda kardiyovasküler, renal, nöral, endokrin, lokal doku, inflammatuar, genetik ve çevresel etkilerin entegrasyonunu içermektedir. hipertansiyon.
- Gangwisch, JE Uyku süresi ile hipertansiyon arasındaki bağlantıya ilişkin kanıtların gözden geçirilmesi. *Am. J. Hipertens*27, 1235–1242 (2014).
- Palagini, L. ve ark. Uyku kaybı ve hipertansiyon: sistematik bir inceleme. *Curr. Eczane. Des*19, 2409–2419 (2013).
- Mikael, L. de R. ve diğerleri. Damar yaşlanması ve arteriyel sertlik. *Ark. Sütyen. Cardiol*109, 253–258 (2017).
- Sindler, AL ve diğerleri. Nitrit takviyesi, vasküler endotel disfonksiyonunu ve yaşlanmayla birlikte büyük elastik arter sertliğini tersine çevirir. *Yaşlanan Hücre*10, 429–437 (2011).
- Steppan, J., Barodka, V., Berkowitz, DE & Nyhan, D. Vasküler sertlik ve artan nabız basıncı yaşlanan kardiyovasküler sistem. *Cardiol. Res. Pratik yapın*. 2011, 263585 (2011).
- Sayfa, IH Arteriyel hipertansiyonun patogenezi. *JAMA* 140, 451–458 (1949).
- Harrison, DG Mozaik Teorisi yeniden ele alındı: hipertansiyonda çeşitli organ ve hücrel olayları koordine eden ortak moleküler mekanizmalar. *J. Am. Sos. Hipertansiyon*7, 68–74 (2013).
- Irvine Page tarafından 1949'da önerilen hipertansiyonun mozaik teorisinin bu güncellemesi, kan basıncını yükseltmek için bir araya gelen genetik, çevresel, sinirsel, mekanik ve hormonal bozulmaları, özellikle hücrel ve moleküler düzeyde meydana gelen etkileşimleri gözden geçirmektedir.
- Feng, W., Dell'Italia, LJ & Sanders, PW Tuz ve hipertansiyonun yeni paradigmaları. *J. Am. Sos. Nefrol*28, 1362–1369 (2017).
- Wilck, N. ve diğerleri. Tuza duyarlı bağırsak kommensal, TH17 eksenini ve hastalığı modüle eder. *Doğa*551, 585 (2017).
- Singh, A. ve Williams, GH *Nefro-Endokrinoloji Ders Kitabı*2. baskı (Academic Press, 2017).
- Varagic, J., Ahmad, S., Nagata, S. ve Ferrario, CM ACE2: kalp ve böbrek hasarında anjiyotensin II/anjiyotensin-(1-7) dengesi. *Curr. Hipertansiyon. Temsilci*16, 420 (2014).
- Ferrario, CM ACE2: daha fazla Ang-(1-7) mi yoksa daha az Ang II mi? *Curr. Görüş. Nefrol. Hipertansiyon*20, 1–6 (2011).
- Zimmerman, D. & Burns, KD Anjiyotensin-(1-7) böbrek hastalığında: tartışmaların gözden geçirilmesi. *Klin. Bilim*123, 333–346 (2012).
- Zhou, ZH & Bubien, JK EnaC'nin aldosteron tarafından genomik olmayan düzenlenmesi. *Am. J. Physiol. Hücre Fizyoloji*. 281, C1118–C1130 (2001).
- McCurley, A. & Jaffe, IZ Vasküler fonksiyon ve hastalıkta mineralokortikoid reseptörleri. *Mol. Hücre. Endokrinol*. 350, 256–265 (2012).
- Kerkelä, R., Ulvila, J. ve Magga, J. Kardiyovasküler fizyoloji ve metabolik olayların düzenlenmesinde natriüretik peptitler. *J. Am. Kalp Doç*4, e002423 (2015).



39. Woodward, GE & Rosado, JA Bölüm 3 Vasküler fizyoloji ve patolojide natriüretik peptitler. *Uluslararası Rahip Hücreli. Mol. Biyol.* **268**, 59-93 (2008).
40. Curry, F.-RE Atrial natriüretik peptid: transvasküler sıvının, protein taşınmasının ve plazma hacminin temel bir fizyolojik düzenleyicisi. *J. Clin. Yatırım.* **115**, 1458-1461 (2005).
41. Armaly, Z., Assady, S. & Abassi, Z. Corin: Tuzlu su dengesi ve kan basıncının düzenlenmesinde yeni bir oyuncu. *Curr. Görüş. Nefrol. Hipertansiyon* **22**, 713-722 (2013).
42. Schlueter, N. ve diğerleri. Natriüretik peptidlerin metabolik etkileri ve metabolik sendromda terapötik potansiyel. *Farmakol. Orada* **144**, 12-27 (2014).
43. Khaddaj Mallat, R., Mathew John, C., Kendrick, DJ & Braun, AP Vasküler endotel: arteriyel tonunun düzenleyicisi ve bağışıklık sistemi için arayız. *Kritik. Rahip Clin. Laboratuvar. Bilim* **54**, 458-470 (2017).
44. Sando, A., van Zanten, JJCSV, Metsios, GS, Carroll, D. & Kitas, GD Endotel ve damar tonusunun düzenlenmesindeki rolü. *Cardiovasc'l açın. Med. J.* **4**, 302-312 (2010).
45. Spieker, LE, Flammer, AJ & Lüscher, TF *Vasküler Endotel III* Moncada, S. & Higgs, A.) 249-283 (Springer, Berlin, Heidelberg, 2006).
46. Ayub, T., Khan, SN, Ayub, SG, Dar, R. & Andrabi, KI Hipertansiyon ve diyabetli bireylerde nitrat düzeyinin azalması. *J. Cardiovasc. Dis. Res.* **2**, 172-176 (2011).
47. Panza, JA, Kumarhane, Halkla İlişkiler, Badar, DM & Quyyumi, AA Normal deneklerde ve esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda endotelin türetilmiş nitrik oksit öncülünün artan kullanılabilirliğinin endotele bağlı vasküler gevşeme üzerindeki etkisi. *Dolaşım* **87**, 1475-1481 (1993).
48. Kohan, DE ve Barton, M. Kronik böbrek hastalığında endotelin ve endotelin antagonistleri. *Böbrek Uluslararası* **86**, 896-904 (2014).
49. Serrano-Ponz, M. ve diğerleri. Akut iskemik inme hastalarında klinik sonuçun belirleyicileri olarak kan basıncı, dolaşımdaki nitrik oksit ve adrenomedullin'in geçici profilleri. *Mol. Med. Temsil* **13**, 3724-3734 (2016).
50. Vendéghe, Z. ve diğerleri. Kalsitonin genine bağlı peptid, P maddesi, nitrik oksit ve epinefrin, taşıma tibia ve femurunun kemik iliği mikro dolaşımını module eder. *Klin. Hemoreol. Mikro daire* **45**, 9-17 (2010).
51. Yu, M. ve ark. Dahl tuzuna duyarlı sıçanlarda glukagon benzeri peptid 1'in antihipertansif etkisi. *J. Hipertens.* **21**, 1125-1135 (2003).
52. Popolo, A., Autore, G., Pinto, A. ve Marzocco, S. Kardiyovasküler hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda oksidatif stres. *Serbest Radik. Res.* **47**, 346-356 (2013).
53. Lazich, I. & Bakris, GL Dirençli hipertansiyon ve hipertansiyon nefropatisi olan hastalarda endotelin antagonizması. *Katkıda bulunun. Nefrol.* **172**, 223-234 (2011).
54. Dharmashankar, K. ve Widlansky, ME Vasküler endotel fonksiyonu ve hipertansiyon: içgörüler ve yönler. *Curr. Hipertansiyon. Temsil* **2**, 448-455 (2010).
55. Heymans, C. & Delaunois, AL Kan basıncının refleks düzenlenmesinde karotis sinüs arterlerinin tonusu ve gerilmesini karşı direncin temel rolü. *Bilim* **114**, 546-547 (1951).
56. Pijacka, W. ve ark. Karotid sinüs denervasyonu, yetişkin Wistar sıçanlarında renovasküler hipertansiyonu iyileştirir. *J. Physiol.* **594**, 6255-6266 (2016).
57. de Leeuw, PW ve ark. Baroreseptör aktivasyon tedavisi ile kan basıncında sürekli azalma. 6 yıllık açık takibin sonuçları. *Hipertansiyon* **69**, 836-843 (2017).
58. Grassi, G. ve diğerleri. Obezite ve metabolik sendromlu kalp yetmezliğinde aşırı sempatik aktivasyon: özellikler ve mekanizmalar. *Hipertansiyon* **49**, 535-541 (2007).
59. Mancía, G. ve Grassi, G. Otonom sinir sistemi ve hipertansiyon. *Daire. Res.* **114**, 1804-1814 (2014).
- Hipertansiyonda meydana gelen adrenerjik ve vagal anormalliklerin bu incelemesi, otonom sinir sisteminin yüksek KB durumunun destekleyicisi ve yükselticisi olarak rolünü vurgulamaktadır.**
60. Augustyniak, RA ve ark. Sempatik sinirler ve 5/6 nefrektomi sırasında kronik böbrek hastalığının ilerlemesi: sempatetektomiye sıçanlarda çalışmaları. *Klin. Tecrübe. Farmakol. Fizyol.* **37**, 12-18 (2010).
61. Augustyniak, RA, Tuncel, M., Zhang, W., Toto, RD & Victor, RG Kronik böbrek yetmezliğinde hipertansiyonun bir nedeni olarak sempatik aşırı aktivite. *J. Hipertens.* **20**, 3-9 (2002).
62. DiBona, GF Sempatik sinir sistemi ve hipertansiyon. *Hipertansiyon* **61**, 556-560 (2013).
63. Grassi, G., Mark, A. ve Esler, M. İnsan hipertansiyonunda sempatik sinir sistemi değişiklikleri. *Daire. Res.* **116**, 976-990 (2015).
64. Grassi, G., Cattaneo, BM, Seravalle, G., Lanfranchi, A. ve Mancía, G. Esansiyel ve sekonder hipertansiyonda sempatik sinir aktivitesinin Baroreflex kontrolü. *Hipertansiyon* **31**, 68-72 (1998).
65. Smith, PA, Graham, LN, Mackintosh, AF, Stoker, JB ve Mary, D. Merkezi sempatik aktivite ile insan hipertansiyonunun aşamaları arasındaki ilişki. *Am. J. Hipertens.* **17**, 217-222 (2004).
66. Fujita, T. Tuza duyarlı hipertansiyonun mekanizması: adrenal ve sempatik sinir sistemlerine odaklanma. *J. Am. Sos. Nefrol.* **25**, 1148-1155 (2014).
67. Mu, S. ve ark. Tuza duyarlı hipertansiyonda renal  $\beta$ -adrenerjik-WNK4 yolunun epigenetik modülasyonu. *Nat. Med.* **17**, 573-580 (2011).
68. Harrison, DG ve Bernstein, KE içinde *Hipertansiyon: Braunwald Kalp Hastalığına Arkadaş 3. baskı* (eds Bakris, GL & Sorrentino, M.) 60-69 (Elsevier, 2018).
- Bu, hipertansiyonun patogenezinde inflamasyonun ve bağışıklık sisteminin rolünün güncel bir özeti.**
69. Devalliere, J. & Charreau, B. Adaptör Lnk (SH2B3): vasküler hücrelerde ortaya çıkan bir düzenleyici ve bağışıklık ile inflamatuvar sinyaller arasında bir bağlantı. *Biyokimya. Farmakol.* **82**, 1391-1402 (2011).
70. Rodriguez-Iturbe, B. Hipertansiyon patogenezinde otoimmünite. *Hipertansiyon* **67**, 477-483 (2016).
71. Mattson, DL ve diğerleri. Dahl tuzuna duyarlı sıçanlarda rekombinasyonu aktive eden gen 1'in genetik mutasyonu, hipertansiyonu ve böbrek hasarını hafifletir. *AJP Düzenli. Integr. Komp. Fizyol.* **304**, R407-R414 (2013).
72. Roush, GC ve diğerleri. Hipertansiyonlu 13844 hastadan oluşan dokuz kohortta klinik, gündüz ve gece sistolik kan basıncının prognostik etkisi. *J. Hipertens.* **32**, 2332-2340 (2014).
- Avrupa, Brezilya ve Japonya'da dokuz kohortu (n=13.844) içeren bu sistematik inceleme, gece sistolik KB'nin ofis KB'sinden bağımsız olarak kardiyovasküler olayları öngördüğünü ve hipertansiyonlu hastaların değerlendirilmesinde ABPM'nin kullanımına destek sağladığını göstermektedir.**
73. Stergiou, GS ve ark. Periferik ve merkezi kan basıncı ve kan basıncı değişkenliği ölçümüne yönelik metodoloji ve teknoloji. *J. Hipertens.* **34**, 1665-1677 (2016).
74. Parati, G. ve ark. Evde kan basıncının izlenmesi için Avrupa Hipertansiyon Derneği Uygulama Kılavuzları. *J. Hum. Hipertansiyon* **24**, 779-785 (2010).
75. O'Brien, E. ve diğerleri. Ambulatuvar kan basıncı takibine ilişkin Avrupa Hipertansiyon Derneği Pozisyon Belgesi. *J. Hipertens.* **31**, 1731-1768 (2013).
76. Muntner, P. & Whelton, PK Antihipertansif ilaç tedavisini yönlendirmek için tahmini kardiyovasküler hastalık riskini kan basıncıyla birlikte kullanmak. *J. Am. Col. Cardiol.* **69**, 2446-2456 (2017).
- Antihipertansif tedavinin KVH riskine göre yönlendirilmesi durumunda meydana gelebilecek bağl ve mutlak KVH risk azalmasını değerlendiren randomize çalışmalardan elde edilen verilerin analizi, tedavi kararları verilirken hem KVH riskinin hem de KB düzeylerinin dikkate alınması gerektiği sonucuna varmaktadır.**
77. Mancía, G. ve diğerleri. Arteriyel hipertansiyonun yönetimi için 2013 ESH/ESC Kılavuzları. *J. Hipertens.* **31**, 1281-1357 (2013).
78. Pickering, İnsanlarda ve deney hayvanlarında kan basıncı ölçümü için TG Önerileri. Bölüm 1: İnsanlarda kan basıncı ölçümü: Amerikan Kalp Derneği Yüksek Kan Basıncı Araştırma Konseyi Mesleki ve Halk Eğitimi Alt Komitesi'nden profesyoneller için bir açıklama. *Dolaşım* **111**, 697-716 (2005).
79. Whelton, PK Nüfus çapında yüksek tansiyon kontrolünün anlaşılması güçlüğü. *Annu. Rev. Yayıncı. Sağlık* **36**, 109-130 (2015).
80. Primates, P. & Poulter, NR İngiltere'de hipertansiyon yönetiminde iyileşme: İngiltere 2003 Sağlık Araştırmasının sonuçları. *J. Hipertens.* **24**, 1187-1192 (2006).
81. Ashworth, M., Medina, J. & Morgan, M. İngiltere'de sosyal yoksulluğun kan basıncının izlenmesi ve kontrolü üzerindeki etkisi: kalite ve sonuçlar çerçevesinden elde edilen verilere ilişkin bir araştırma. *BMJ* **337**, a2030 (2008).
82. Serumaga, B. ve ark. Birleşik Krallık'ta performansa göre ödemenin hipertansiyonun yönetimi ve sonuçları üzerindeki etkisi: kesintili zaman serisi çalışması. *BMJ* **342**, d108 (2011).
83. Poulter, NR & Lackland, DT Mayıs Ölçüm Ayı: küresel bir tansiyon tarama kampanyası. *Lanset* **389**, 1678-1680 (2017).
84. O. J. ve ark. Göç, kan basıncı düzeni ve hipertansiyon: Yi Göçmen Çalışması. *Am. J. Epidemiol.* **134**, 1085-1101 (1991).
85. Poulter, NR ve ark. Kenya Luo göç çalışması: kan basıncında yükselişin başlamasına ilişkin gözlemler. *BMJ* **300**, 967-972 (1990).
86. Rosenthal, T. Göçün hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkisi: bir inceleme. *J. Am. Sos. Hipertansiyon* **8**, 171-191 (2014).
87. Klag, MJ ve ark. İdrar katyonlarının göçle ilişkili kan basıncı farklılıklarına katkısı. *Am. J. Epidemiol.* **142**, 295-303 (1995).
88. Whelton, PK ve ark. Farmakolojik olmayan müdahalelerin normal düzeyli yüksek kişilerde kan basıncı üzerine etkileri. Hipertansiyonu Önleme Çalışmalarının Sonuçları, Aşama I. *JAMA* **267**, 1213-1220 (1992).
89. Whelton, PK ve ark. Yüksek normal kan basıncına sahip yetişkinlerde farmakolojik olmayan müdahalelerin etkinliği: Hipertansiyonu Önleme Denemelerinin 1. aşamasının sonuçları. Hipertansiyonu Önleme İşbirlikçi Denemeleri. *Res. Grup. Am. J. Clin. Nutr.* **65**, 652S-660S (1997).
90. [Yazar listelenmedi.] Kilo kaybı ve sodyum azaltma müdahalesinin kan basıncı ve Yüksek normal kan basıncına sahip aşırı kilolu kişilerde hipertansiyon görülme sıklığı. Hipertansiyonu Önleme Denemeleri, aşama II. *Arch. Stajyer. Med.* **157**, 657-667 (1997).
91. Sacks, FM ve ark. Azaltılmış diyet sodyumunun kan basıncı ve Hipertansiyonu Durdurmaya Yönelik Diyet Yaklaşımları (DASH) diyeti üzerindeki etkileri. *N. İngilizce J. Med.* **344**, 3-10 (2001).
- Bu çalışma, DASH diyetinin düşük sodyum (günde 50 mmol) alımıyla birleştirmenin, yüksek sodyum diyeti (günde 150 mmol) tüketen kişilerle karşılaştırıldığında hem hipertansiyonu olan hem de hipertansiyonu olmayan kişilerde sistolik kan basıncında önemli düşüşlere yol açtığını göstermektedir.**
92. Whelton, PK ve ark. Oral potasyumun kan basıncına etkileri. Randomize kontrollü klinik çalışmaların meta-analizi. *JAMA* **277**, 1624-1632 (1997).
93. Aburto, NJ ve ark. Artan potasyum alımının kardiyovasküler risk faktörleri ve hastalıkları üzerindeki etkisi: sistematik inceleme ve meta-analizler. *BMJ* **346**, f1378 (2013).
94. Whelton, SP, Chin, A., Xin, X. ve He, J. Aerobik egzersizin kan basıncı üzerindeki etkisi: randomize, kontrollü çalışmaların meta-analizi. *Ann. Stajyer. Med.* **136**, 493-503 (2002).
95. Xin, X. ve ark. Alkolün azaltılmasının kan basıncı üzerindeki etkileri: randomize kontrollü çalışmaların meta-analizi. *Hipertansiyon* **38**, 1112-1117 (2001).
96. Roerecke, M. ve diğerleri. Alkol tüketiminin azalmanın kan basıncı üzerindeki etkisi: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Lancet Halk Sağlığı* **2**, e108-e120 (2017).
97. Appel, LJ ve ark. Diyet kalıplarının kan basıncı üzerindeki etkilerine ilişkin klinik bir çalışma. *N. İngilizce J. Med.* **336**, 1117-1124 (1997).
98. Whelton, PK Hipertansiyon müfredat incelemesi: epidemiyoloji ve hipertansiyonun önlenmesi. *J. Clin. Hipertansiyon* **6**, 636-642 (2004).
99. Whelton, PK ve ark. Hipertansiyonun birincil önlenmesi: Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programından klinik ve halk sağlığı danışmanlığı. *JAMA* **288**, 1882-1888 (2002).
100. Whelton, PK ve ark. Yaşlılarda hipertansiyon tedavisinde sodyumun azaltılması ve kilo kaybı. *JAMA* **279**, 839 (1998).
101. [Yazar listelenmedi.] Hipertansiyonun birincil önlenmesine ilişkin Ulusal Yüksek Tansiyon Eğitim Programı Çalışma Grubu raporu. *Arch. Stajyer. Med.* **153**, 186-208 (1993).
102. Cook, NR, Cohen, J., Hebert, PR, Taylor, JO & Hennekens, CH Birincil önleme için diyetolik kan basıncında küçük azalmaların etkileri. *Arch. Stajyer. Med.* **155**, 701-709 (1995).
103. Julius, S. ve ark. Prehipertansiyonun bir anjiyotensin reseptör blokleri ile tedavi edilmesinin fizibilitesi. *N. İngilizce J. Med.* **354**, 1685-1697 (2006).
104. Lüders, S. ve ark. PHARAO çalışması: yüksek normal kan basıncına sahip hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü \_abellin ile hipertansiyonun önlenmesi: Alman Hipertansiyon Ligi'nin prospektif, randomize, kontrollü bir önleme çalışması. *J. Hipertens.* **26**, 1487-1496 (2008).

- 105.Fuchs, SC ve ark. Hipertansiyonun önlenmesinde klortalidon artı amiloridin etkinliği: PREVER-Prevention randomize edilmemiş çalışması. *J. Am. Kalp Doç*, 5, e004248 (2016).
- 106.James, PA ve ark. Yetişkinlerde yüksek tansiyonun tedavisi için 2014 kanıtı dayalı kılavuz. *JAMA*, 311, 507 (2014).
- 107.SPRINT Araştırma Grubu ve diğerleri. Yoğun ve standart kan basıncı kontrolünü karşılaştıran randomize bir çalışma. *N. İngilizce J. Med*, 373, 2103-2116 (2015). **SPRINT**, <120 mmHg'lik bir sistolik kan basıncı hedefine göre tedavinin, hipertansiyonu olan ve diyabeti olmayan kişilerde <140 mmHg'lik bir sistolik kan basıncı hedefine göre tedaviye kıyasla önemli ölçüde daha düşük ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarıyla sonuçlandığını göstermektedir. .
- 108.Johnson, KC ve ark. Sistolik Kan Basıncı Müdahale Denemesinde (SPRINT) kan basıncı ölçümü. *Hipertansiyon*(basında).
- 109.Filipovski, J. ve diğerleri. Hipertansif hastalarda manuel ofis kan basıncı ve ev kan basıncıyla karşılaştırıldığında otomatiktir. *Kan Basıncı*, 25, 228-234 (2016).
- 110.Kjeldsen, SE, Lund-Johansen, P., Nilsson, PM & Mancía, G. Denetimsiz kan basıncı sistolik kan basıncı müdahale denemesindeki ölçümler. *Hipertansiyon*, 67, 808-812 (2016).
- 111.Whelton, PK ve ark. Yetişkinlerde yüksek tansiyonun önlenmesi, tespiti, değerlendirilmesi ve yönetimi için 2017 ACC/AHA/AAHA/ABC/ACPM/AGS/AHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA kılavuzu: yönetici özet. Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği Çalışma Grubunun Klinik Uygulama Kılavuzlarına ilişkin bir raporu. *Hipertansiyon* <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066> (2017).
- 112.Aburtó, NJ ve ark. Daha düşük sodyum alımının sağlık üzerindeki etkisi: sistematik inceleme ve meta-analizler. *BMJ*, 346, f1326 (2013).
- 113.He, FJ, Li, J. ve Macgregor, GA Uzun vadeli ilımlı tuz azaltımının kan basıncı üzerindeki etkisi: Cochrane sistematik incelemesi ve randomize çalışmaların meta-analizi. *BMJ*, 346, f1325 (2013).
- 114.Dünya Sağlık Örgütü. *Kılavuz: Yetişkinler ve çocuklar için sodyum alımı*(DSÖ, Cenevre, 2012).
- 115.Van Horn, L. ve diğerleri. Amerikan Kalp Derneği/Amerikan Kardiyoloji Koleji (AHA/ACC) yönergelerine uyum sağlamak için önerilen beslenme düzeni: Amerikan Kalp Derneği'nin bilimsel bir beyanı. *Dolaşım*, 134, e505-e529 (2016).
- 116.He, FJ & MacGregor, GA Orta düzeyde tuz azaltımının kan basıncı üzerindeki etkisi: randomize çalışmaların meta-analizi. Halk sağlığına etkileri. *J. Hum. Hipertansiyon*, 16, 761-770 (2002).
- 117.Langford, HG Diyet tedavisi, uzun süreli ilaç tedavisinin durdurulmasından sonra hipertansiyonun geri dönüşünü yavaşlatır. *JAMA*, 253, 657-664 (1985).
- 118.Intersalt: elektrolit atılımı ve kan basıncına ilişkin uluslararası bir çalışma. 24 saatlik idrar sonuçları sodyum ve potasyum atılımı. Intersalt Kooperatif Araştırma Grubu. *BMJ*, 297, 319-328 (1988).
- 119.Bibbins-Domingo, K. ve ark. Diyetle tuz azaltımının gelecekteki kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki tahmini etkisi. *N. İngilizce J. Med*, 362, 590-599 (2010).
- 120.Graudal, NA, Hubeck-Graudal, T. ve Jurgens, G. Düşük sodyumlu diyetin yüksek sodyumlu diyetle karşı kan basıncı, renin, aldosteron, katekolaminler, kolesterol ve trigliserit üzerindeki etkileri (Cochrane incelemesi). *Am. J. Hipertens*, 25, 1-15 (2012).
- 121.He, FJ & MacGregor, GA Küresel eylem için nüfusun tuz alım süresinin azaltılması. *J. Clin. Hipertansiyon*, 17, 10-13 (2014).
- 122.Cappuccio, FP & MacGregor, GA Potasyum takviyesi kan basıncını düşürür mü? Yayınlanmış denemelerin meta analizi. *J. Hipertens*, 9, 465-473 (1991).
- 123.Chalmers, J. ve diğerleri. Avustralya Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Konseyi'nin hafif hipertansiyonda diyetle tuz çalışması. *J. Hipertens*, Ek 4, S629-S637 (1986).
- 124.Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (K/DOQI). Kronik böbrek hastalığında hipertansiyon ve antihipertansif ajanlara ilişkin K/DOQI klinik uygulama kılavuzları. *Am. J. Böbrek Dis*, 43, S1-S290 (2004).
- 125.Börjesson, M., Önerup, A., Lundqvist, S. & Dahlöf, B. Fiziksel aktivite ve egzersiz kan basıncını düşürür Hipertansiyonu olan bireylerde: 27 RCT'nin anlatsal incelemesi. *Br. J. Spor Med*, 50, 356-361 (2016).
- 126.MacDonald, HV ve ark. Tek başına antihipertansif yaşam tarzı terapisi olarak dinamik direnç eğitimi: bir meta analiz. *J. Am. Kalp Doç*, 5, e003231 (2016).
- 127.Egan, BM, Zhao, Y., Axon, RN, Brzezinski, WA & Ferdinand, KC Amerika Birleşik Devletleri'nde Kontrolsüz ve Görünür Tedaviye Dirençli Hipertansiyon, 1988 - 2008. *Dolaşım*, 124, 1046-1058 (2011).
- 128.Zomer, E. ve ark. Kilo kaybına neden olan müdahaleler ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkisi: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Obes. Rev*, 17, 1001-1011 (2016).
- 129.Stevens, VJ Uzun süreli kilo kaybı ve kan basıncındaki değişiklikler: Hipertansiyonu Öleme Denemelerinin sonuçları, faz II. *Ann. Stajyer. Med*, 134, 1 (2001).
- 130.Ettehad, D. ve ark. Kardiyovasküler hastalık ve ölümün önlenmesi için kan basıncının düşürülmesi: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Lanset*, 387, 957-967 (2016).
- 131.Garjon, J. ve diğerleri. Primer hipertansiyon için birinci basamak kombinasyon tedavisine karşı birinci basamak monoterapi. *Cochrane Veritabanı Sist. Rev.*, 1, CD010316 (2017).
- 132.[Yazar listelenmedi.] Yetişkinlerde hipertansiyon: tanı ve tedavi (CG127). *Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyeti Enstitüsü* <https://www.nice.org.uk/guideline/cg127> (2011).
- 133.Flack, JM ve ark. Siyahlarda yüksek tansiyonun yönetimi: Uluslararası Hipertansiyon Derneği'nin Siyahlar Konsensus Bildirisinde bir güncelleme. *Hipertansiyon*, 56, 780-800 (2010).
- 134.Iskedjian, M. ve ark. Günlük doz sıklığı ile antihipertansif tedaviye uyum arasındaki ilişki Farmakoterapi: bir meta-analizden elde edilen kanıtlar. *Klin. Orada*, 24, 302-316 (2002).
- 135.Kan Basıncını Düşüren Tedavi Araştırmacılarının İşbirliği. Farklı kan basıncını düşüren rejimlerin majör kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkileri: randomize çalışmaların prospektif olarak tasarlanmış genel değerlendirmelerinin sonuçları. *Lanset*, 362, 1527-1535 (2003).
- 136.Yusuf, S. ve ark. Vasküler olay riski yüksek olan hastalarda telmisartan, ramipril veya her ikisi. *N. İngilizce J. Med*, 358, 1547-1559 (2008).
- 137.Bosch, J. ve ark. Ramipril'in diyabet insidansı üzerine etkisi. *N. İngilizce J. Med*, 355, 1551-1562 (2006).
- 138.Brown, NJ, Ray, WA, Snowden, M. & Griffin, MR Siyah Amerikalılarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle ilişkili anjiyoödem\* oranında artış vardır. *Klin. Farmakol. Orada*, 60, 8-13 (1996).
- 139.Brown, NJ, Byiers, S., Carr, D., Maldonado, M. & Warner, BA Dipeptidil peptidaz-IV inhibitör kullanımı, ACE inhibitörüne bağlı anjiyoödem riskinin artmasıyla ilişkilidir. *Hipertansiyon*, 54, 516-523 (2009).
- 140.Guazzi, MD ve ark. Kalsiyum kanal blokerleri, verapamil ve Başarısız hipertansif sol ventrikülde nifedipin. *Am. Kalp J*, 108, 116-123 (1984).
- 141.Harari, D., Gurwitz, JH, Avorn, J., Choodnovskiy, I. & Minaker, KL Kırılınan yaşlı kişiler tarafından düzenli münşil kullanımıyla ilişkilidir. *Am. J. Med*, 99, 513-518 (1995).
- 142.Bernard, E., Goutelle, S., Bertrand, Y. & Bleyzac, N. Hematopoietik kök hücre nakli çocuklarında kalsiyum kanal blokerlerinin siklosporin ile farmakokinetik ilaç-ilac etkileşimi. *Ann. Ecceaci*, 48, 1580-1584 (2014).
- 143.[Yazar listelenmedi.] Hipertansiyonda tedavinin morbidite üzerine etkileri. Diyastolik kan basıncı ortalama 115 ile 129 mmHg arasında olan hastalarda sonuçlar. *JAMA*, 202, 1028-1034 (1967).
- 144.Barzilay, JI ve ark. Hipertansiyon tedavisi gören kişilerde diyabet hastalığının kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki uzun vadeli etkileri: ALLHAT Diyabet Üzattma Çalışması. *Daire. Kardiyovasküler. Nitelikli. Sonuçlar*, 5, 153-162 (2012).
- 145.Roush, GC, Holford, TR & Guddati, AK Klortalidon, kardiyovasküler olayların azaltılmasında hidroklorotiazid ile karşılaştırıldı: sistematik inceleme ve ağ meta-analizleri. *Hipertansiyon*, 59, 1110-1117 (2012).
- 146.Roush, GC, Ernst, ME, Kostis, JB, Tandon, S. & Sica, DA Bire bir karşılaştırmalar İndapamid ve klortalidon ile hidroklorotiazid: antihipertansif ve metabolik etkiler. *Hipertansiyon*, 65, 1041-1046 (2015). **Bu sistematik inceleme, hipokalemi, hiponatremi ve yüksek kreatinin dahil olmak üzere olumsuz metabolik etki riskini artırmadan, indapamid ve klortalidon'un yaygın olarak reçete edilen dozlarda kan basıncını düşürmede hidroklorotiazidinden daha etkili olduğunu göstermektedir.**
- 147.Antman, EM *Kardiyovasküler Tedaviler: Braunwald Kalp Hastalığının Refakatçisi*: a. baskı (Saunders, 2013).
- 148.Wiysonge, CS, Bradley, HA, Volmink, J., Mayosi, BM & Opie, LH Hipertansiyon için beta blokerler. *Cochrane Veritabanı Sistem Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002003.pub5> (2017).
- 149.Boutouyrie, P., Achouba, A., Trunet, P. & Laurent, S. Amlodipin-valsartan kombinasyonu, merkezi sistolik kan basıncını amlodipin-atenolol kombinasyonundan daha etkili bir şekilde azaltır: EXPLOR Çalışması. *Hipertansiyon*, 55, 1314-1322 (2010).
- 150.Sharma, AM, Pischon, T., Hardt, S., Kunz, I. & Luft, FC Hipotez: beta-adrenerjik reseptör blokerleri ve kilo alımı: sistematik bir analiz. *Hipertansiyon*, 37, 250-254 (2001).
- 151.Bakris, GL ve diğerleri. Tip 2 diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda karvedilol ve metoprolol'un metabolik etkileri. *JAMA*, 292, 2227 (2004).
- 152.Ruilope, LM ve diğerleri. Yeni bir çift etkili inhibitör olan LCZ696 ile kan basıncının düşürülmesi anjiyotensin II reseptörü ve neprilisin: randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, aktif bir karşılaştırma çalışması. *Lanset*, 375, 1255-1266 (2010).
- 153.Ghofrani, H.-A. ve ark. Pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisi için Riociguat. *N. İngilizce J. Med*, 369, 330-340 (2013).
- 154.Zinman, B. ve diğerleri. Tip 2 diyabette Empagliflozin, kardiyovasküler sonuçlar ve mortalite. *N. İngilizce J. Med*, 373, 2117-2128 (2015).
- 155.Oparil, S. ve Schmieder, RE Hipertansiyon tedavisinde yeni yaklaşımlar. *Daire. Res*, 116, 1074-1095 (2015). **Bu, hipertansiyon tedavisi için klinik öncesi veya klinik testlerden geçen yeni ilaçlar ve cihaz bazı tedavilere ilişkin bir derlemektir.**
- 156.Jordan, J. ve ark. Obesite ve hipertansiyonu olan bireylerde anjiyotensin reseptörü neprilisin inhibisyonu ile geliştirilmiş insülin duyarlılığı. *Klin. Farmakol. Orada*, 101, 254-263 (2016).
- 157.Seferović, JP ve ark. Kalp yetmezliği ve diyabetli hastalarda sakubitril/valsartanın enalapril'e karşı glisemik kontrol üzerindeki etkisi: PARADIGM-HF çalışmasında post-hoc bir analiz. *Lancet Diyabet Endokrinol*, 5, 333-340 (2017).
- 158.Calhoun, DA ve diğerleri. Dirençli hipertansiyon: tanı, değerlendirme ve tedavi: Yüksek Tansiyon Araştırma Konseyi'nin Amerikan Kalp Derneği Mesleki Eğitim Komitesi'nden bilimsel bir açıklama. *Hipertansiyon*, 51, 1403-1419 (2008).
- 159.Sim, JJ ve ark. Entegre bir sağlık sisteminin geniş, etnik açıdan çeşitli hipertansiyon popülasyonunda dirençli hipertansiyonun özellikleri. *Mayo Clin. Proc*, 88, 1099-1107 (2013).
- 160.Williams, B. ve ark. İlaça dirençli hipertansiyon için optimal tedaviyi belirlemek için plasebo, bisoprolol ve dokasozine karşı spironolakton (PATHWAY-2): randomize, çift-kör, çapraz bir çalışma. *Lanset*, 386, 2059-2068 (2015). **Bu deneme, başlangıç renin düzeyleri ne olursa olsun, dirençli hipertansiyonun tedavisinde spironolaktonun en etkili ilave ilaç olduğunu göstermektedir.**
- 161.Bobbie, G. ve ark. Dirençli hipertansiyonda sıralı nefron blokajına karşı sıralı renin-anjiyotensin sistem blokajı. *J. Hipertens*, 30, 1656-1664 (2012).
- 162.Juurlink, DN ve diğerleri. Randomize aldaktan değerlendirme çalışmasının yayınlanmasından sonra hiperkalemi oranları. *N. İngilizce J. Med*, 351, 543-551 (2004).
- 163.Krum, H. ve ark. Dirençli hipertansiyon için kateter bazlı renal sympatik denervasyon: çok merkezli bir güvenlik ve prensip kanıtı kohort çalışması. *Lanset*, 373, 1275-1281 (2009).
- 164.Bhatt, DL ve diğerleri. Dirençli hipertansiyon için kontrollü bir renal denervasyon çalışması. *N. İngilizce J. Med*, 370, 1393-1401 (2014).
- 165.Heusser, K. ve ark. Hipertansif hastalarda karotis baroreseptör stimülasyonu, sympatik aktivite, barorefleks fonksiyonu ve kan basıncı. *Hipertansiyon*, 55, 619-626 (2010).
- 166.Bisognano, JD ve diğerleri. Baroreflex aktivasyon tedavisi dirençli hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını düşürür. *J. Am. Col. Cardiol*, 58, 765-773 (2011).
- 167.Spiering, W. ve ark. LB02.05: Mobiusd cihazıyla kan basıncının kontrol edilmesi ve düşürülmesi: ilk insan içi sonuçlar (CALM-FIM çalışması). *J. Hipertens*, 33, e86 (2015).
- 168.Narkiewicz, K. ve diğerleri. Dirençli hipertansiyonda tek taraflı karotis cisim rezeksiyonu. *JACC Bas. Çeviri Bilimi*, 1, 313-324 (2016).

- 169.O'Callaghan, EL ve diğerleri. Kronik derin beyin stimülasyonu, ilaca ve cihaza dirençli hipertansif bir hastada kan basıncını ve sempatik sinir aktivitesini azaltır. *Hipertansiyon* **69**, 522-528 (2017).
- 170.Lobo, MD ve ark. Kontrol edilemeyen hastaların tedavisinde santral arteriovenöz anastomoz hipertansiyon (ROX CONTROL HTN çalışması): randomize kontrollü bir çalışma. *Lanse* **385**, 1634-1641 (2015).
- 171.Testa, MA & Simonson, DC Yaşam kalitesi sonuçlarının değerlendirilmesi. *N. İngilizce J. Med.* **334**, 835-840 (1996).
- 172.Trevisol, DJ, Moreira, LB, Kerkhoff, A., Fuchs, SC & Fuchs, FD Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve hipertansiyon: gözlemsel çalışmaların sistematik bir incelemesi ve meta-analizi. *J. Hipertens.* **29**, 179-188 (2011).
- 20 kesitsel çalışmanın bu meta-analizi, fiziksel ve işlevsel işlevsellik, bedensel ağrı, genel sağlık, canlılık ve zihinsel sağlık alanlarında hipertansiyonu olan kişilerde HRQOL'nin normal kan basıncına sahip olanlara göre daha düşük olduğunu ancak aradaki farkın boyutunun daha düşük olduğunu göstermektedir. küçüktü.**
- 173.Bardage, C. & Isacson, DG Hipertansiyon ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi. *Bir. Salgın. İzveç'i inceleyn. J. Clin. Salgın.* **54**, 172-181 (2001).
- 174.Pickering, TG Artık hastayı: etiketleme ve hipertansiyon. *J. Clin. Hipertansiyon* **8**, 57-60 (2006).
- 175.Haynes, RB, Sackett, DL, Taylor, DW, Gibson, ES & Johnson, AL Hipertansif hastaların tespiti ve etiketlenmesinden sonra işe devamsızlık arttı. *N. İngilizce J. Med.* **299**, 741-744 (1978).
- 176.Fogari, R. ve Zoppi, A. Antihipertansif ajanların yaşlılarda yaşam kalitesi üzerine etkisi. *İlaçlar Yaşlanma* **21**, 377-393 (2004).
- 177.Carris, NW & Smith, SM Tedaviye dirençli hipertansiyonda yaşam kalitesi. *Curr. Hipertansiyon. Temsilci* **17**, 61 (2015).
- 178.Croog, SH ve ark. Antihipertansif tedavinin yaşam kalitesi üzerine etkileri. *N. İngilizce J. Med.* **314**, 1657-1664 (1986).
- 179.Testa, MA, Anderson, RB, Nackley, JF & Hollenberg, NK Erkeklerde yaşam kalitesi ve antihipertansif tedavi - kaptoprilin enalapril ile karşılaştırılması. *N. İngilizce J. Med.* **328**, 907-913 (1993).
- 180.Grimm, RH ve ark. Hafif Hipertansiyon Tedavisi Çalışmasında yaşam kalitesi ölçümlerinin uzun süreli yaşam tarzı ve ilaç tedavisi ile ilişkileri. *Arch. Stajyer. Med.* **157**, 638-648 (1997).
- 181.Applegate, WB Antihipertansif tedavi sırasında yaşam kalitesi. Sistol'den Dersler. Hipertansiyon Yaşlı Programı. *Am. J. Hipertens.* **11**, 575-615 (1998).
- 182.Fletcher, AE ve diğerleri. İzole sistolik hipertansiyon için randomize tedavide yaşam kalitesi: Syst-Eur Denemesinin sonuçları. *J. Hipertens.* **20**, 2069-2079 (2002).
- 183.Saper, CB Ne kadar aşağıya inebilirsin? *Ann. Nörol* **78**, 665-666 (2015).
- 184.O'Connor, PJ ve ark. Tip 2 diyabette yoğun ve standart kan basıncı kontrolünün depresyon ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisi: ACCORD çalışması. *Diyabet bakımı* **35**, 1479-1481 (2012).
- 185.Berlowitz, D. ve diğerleri. Yoğun Kan Basıncı Tedavisinin Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlar Üzerindeki Etkisi. *N. İngilizce J. Med.* **377**, 733-744 (2017).
- 186.BOH Risk Faktörü İşbirliği. 1975'ten 2015'e kadar dünya çapında kan basıncı eğilimleri: 19'u içeren 1479 nüfusa dayalı ölçüm çalışmasının havuzlanmış analizi-1 milyon katılımcı. *Lanse* **389**, 37-55 (2017).
- 187.Kearney, PM ve ark. Küresel hipertansiyon yükü: dünya çapındaki verilerin analizi. *Lanse* **365**, 217-223 (2005).
- 188.O'Donnell, MJ, Mente, A., Smyth, A. ve Yusuf, S. Tuz alımı ve kardiyovasküler hastalıklar: veriler neden tutarsız? *Avro. Kalp J.* **34**, 1034-1040 (2012).
- 189.Chow, CK ve ark. Kırsal ve kentsel bölgelerde hipertansiyonun yaygınlığı, farkındalığı, tedavisi ve kontrolü
- Yüksek, orta ve düşük gelirli ülkelerdeki topluluklar. *JAMA* **310**, 959 (2013).
- 190.Adler, AJ ve ark. Yüksek kan basıncının önlenmesi ve yönetimi yoluyla kardiyovasküler mortalitenin azaltılması. *Küre. Kalp* **10**, 111-122 (2015).
- 191.Olsen, MH ve ark. Artan kan basıncının mevcut ve gelecek nesiller üzerindeki küresel yükünü ele almak için bir eylem çağırısı ve bir yaşam tarzı stratejisi: Lancet Hipertansiyon Komisyonu. *Lanse* **388**, 2665-2712 (2016).
- 192.Mendis, S. ve diğerleri. Altı düşük ve orta gelirli ülkede kronik hastalıklara yönelik seçilmiş temel ilaçların bulunabilirliği ve karşılanabilirliği. *Boğa. Dünya Sağlık Organı* **85**, 279-288 (2007).
- 193.Park, IU & Taylor, AL Kardiyovasküler sonuçları önlemek için antihipertansif tedavi denemelerinde ırk ve etnik köken: sistematik bir inceleme. *Ann. Dostum. Med.* **5**, 444-452 (2007).
- 194.Anchala, R. ve diğerleri. Karar destek sisteminin (DSS) kardiyovasküler hastalığın önlenmesindeki rolü: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *PLOS BİT*, e47064 (2012).
- 195.Dünya Sağlık Örgütü. *Görev Değiştirme Küresel Önerileri ve Yönergeleri* (DSO, Cenevre, 2008).
- 196.Ehret, GB ve ark. Yeni yollardaki genetik varyantlar kan basıncını ve kardiyovasküler hastalık riskini etkiler. *Doğa* **478**, 103-109 (2011).
- 197.Potter, LR, Yoder, AR, Flora, DR, Antos, LK ve Dickey, DM *cGMP: Jeneratörler, Etkiler ve Terapötik Uygulamalar* (editörler Schmidt, HHHW, Hofmann, F. & Stasch, J.-P.) 341-366 (Springer, Berlin, Heidelberg, 2009).
- 198.Dries, DL Corin geninin 2 yanlış mutasyonla tanımlanan minör aleli siyahlarda yaygındır ve yüksek tansiyon ve hipertansiyonla ilişkilidir. *Dolaşım* **112**, 2403-2410 (2005).
- 199.Siebenhofer, A. ve diğerleri. Hipertansiyonu olan kişilerde kilo azaltıcı ilaçların uzun vadeli etkileri. *Cochrane Veritabanı Sist. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007654.pub4> (2016).
- 200.James, WPT ve ark. Aşırı kilolu ve obez kişilerde sibutraminin kardiyovasküler sonuçlara etkisi. *N. İngilizce J. Med.* **363**, 905-917 (2010).
- 201.Ricci, C. ve diğerleri. Bariatrik cerrahinin tip II diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi üzerindeki uzun vadeli etkileri: 5 yıllık takipli bir meta-analiz ve meta-regresyon çalışması. *Obes. Cerrahi* **25**, 397-405 (2014).
- 202.Sjöström, CD, Lystig, T. & Lindroos, AK Kilo değişiminin, kalıcı eğilimlerin ve yaşlanmanın kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkisi: SOS çalışmasından elde edilen 10 yıllık deneyimler. *Uluslararası J. Obes.* **35**, 1413-1420 (2011).
- 203.Whelton, PK Epidemiyolojisi ve Hipertansiyonun Önlenmesi. *J. Clin. Hipertansiyon* **6**, 636-642 (2004).
- 204.Crowley, SD ve ark. Anjiyotensin II, reseptörleri aracılığıyla hipertansiyona ve kalp hipertrofisine neden olur böbrekte. *Proc. Natl Acad. Bilim. Amerika Birleşik Devletleri* **103**, 17985-17990 (2006).
- 205.Crowley, SD ve ark. Renin-anjiyotensin sistemi tarafından kan basıncının düzenlenmesinde böbrek ve sistemik dokular için farklı roller. *J. Clin. Yatırım* **115**, 1092-1099 (2005).
- 206.Reich, HN, Oudit, GY, Penninger, JM, Scholey, JW & Herzenberg, AM Tip 2 diyabet ve böbrek hastalığı olan hastalarda ACE2'nin azalması glomerüller ve tübüler ekspresyonu. *Böbrek Uluslararası* **74**, 1610-1616 (2008).
- 207.Liu, L.-S. ve Hipertansiyon Yönetimine İlişkin 2010 Çin Kılavuzlarının Yazım Grubu. Hipertansiyon yönetimine ilişkin 2010 Çin yönergeleri [Çince]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* **39**, 579-615 (2011).
- 208.Weber, MA ve ark. Toplumda hipertansiyonun yönetimi için klinik uygulama kılavuzları. *J. Clin. Hipertansiyon* **16**, 14-26 (2014).
- 209.Seedat, YK, Rayner, BL & Veriava, Y. Güney Afrika hipertansiyon uygulama kılavuzu 2014: inceleme makalesi. *Kardiyovasküler. J. Afr.* **25**, 288-294 (2014).
- 210.Shimamoto, K. ve ark. Japon Hipertansiyon Derneği'nin hipertansiyon yönetimine yönelik kılavuzları (JSH 2014) *Hipertansiyon. Res.* **37**, 253-392 (2014).
- 211.Leung, AA ve diğerleri. Hipertansiyon Kanada'nın kan basıncı ölçümü, tanısı, risk değerlendirmesi, hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisi için 2016 Kanada hipertansiyon eğitim programı yönergeleri. *Olabilirlik. J. Cardiol.* **32**, 569-588 (2016).
- 212.Australya Ulusal Kalp Vakfı. *Yetişkinlerde Hipertansiyon Tanısı ve Tedavisine İlişkin Kılavuz* (Australya Ulusal Kalp Vakfı, 2016).
- 213.Amerikan Diyabet Derneği. Diyabette tıbbi bakım standartları - 2017. *Diyabet bakımı* **40**(Ek. 1), S1-S142 (2017).

#### Teşekkür

PKW, Ulusal Genel Tıp Bilimleri Enstitüsü'nden P20GM109036 (Kardiyometabolik Hastalıklarda Klinik ve Translasyonel Araştırma için Tulane COBRE) tarafından desteklenmiştir.

#### Yazar Katkıları

Giriş (MCA ve SO); Epidemiyoloji (AR ve PKW); Mekanizmalar/ Patofizyoloji (GLB ve GG); Teshis, tarama ve önleme (AFD ve PKW); Yönetim (JJ ve RC); Yaşam kalitesi (DRB); Görünüm (NRP); Astar'a (SO) Genel Bakış.

#### Rekabet eden çıkarlar

SO (önceki 24 ayda) Actelion Clinical Research/George Clinical, AstraZeneca AB, Bayer, Lundbeck, Novartis, Novo Nordisk ve ROX Medical'den araştırma hibe desteği veya toplantılara seyahat veya diğer finansal olmayan destek için geri ödeme aldı; Actelion adına danışmanlık yaptı /George Clinical, Lundbeck, Novo Nordisk ve ROX Medical ve Birmingham'daki SPRINT Alabama Üniversitesi (UAB) Klinik Merkez Ağ'ında (CCN) direktör ve/veya baş araştırmacı ve UAB CCN klinik sitesi için alt araştırmacı olarak görev yapmıştır. Takeda ve Arbor Pharmaceuticals, kullanılan ilaçların %5'ini bağışladı. GLB, AbbVie, Bayer, Janssen, Merck, Relypsa ve Vascular Dynamics için danışman olarak görev yaptı, FIDELIO deneyinde (Bayer) baş araştırmacı olarak görev yaptı veya görev yaptı ve CALM-2 Vascular Dynamics'in (CREDESCENCE) yürütme komitesi üyesidir. Janssen ve SONAR-AbbVie. GG, Astra Zeneca ve Merck'ten ders ücreti almıştır. JJ, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Novo-Nordisk, Orexigen, Riemser, Sanofi, Theravance ve Vivus şirketlerine danışmanlık yaptı ve Eternigen GmbH'nin kurucu ortağıdır. NRP, Medtronic, MSD, Pfizer, Servier ve Takeda (kan basıncını düşüren maddeler ve cihazlar üreten şirketler) için danışma kurulu üyesi (geçici) olarak görev yaptı, AstraZeneca, Menarini, Napi Labs ve Servier'den konuşmacı ücreti aldı, Menarini'den araştırma fonu aldı, Pfizer ve Servier'dir ve Uluslararası Hipertansiyon Derneği'nin başkanıdır. George Küresel Sağlık Enstitüsü'nün sosyal girişim kolu olan George Health Enterprises, AR'nin mucit olarak listelendiği düşük doz kombinasyonları alanında patent başvurusunda bulundu ve aspirin, statin içeren sabit doz kombinasyonları geliştirmek için yatırım sermayesi aldı. ve kan basıncını düşüren ilaçlar. AR, kan basıncını düşürücü müdahalelere ilişkin çeşitli denemeler için hibeler konusunda araştırmacıdır. MCA, DRB, RC, AFD ve PKW hiçbir rakip çıkar beyanında bulunmaz.

#### Bu Primer'den nasıl alıntı yapılır?

Oparil, S. ve diğerleri. Hipertansiyon. *Nat. Rev. Dis. Astarlar* **4**, 18014 (2018).

#### Yayının notu

Springer Nature, yayınlanan haritalarda ve kurumsal bağlantılarda yer alan yetki iddiaları konusunda tarafsız kalmaktadır.

#### İnceleyen bilgileri

*Doğa İncelemeleri Hastalık Primerleri* Bu çalışmanın hakem değerlendirmesine katkılarından dolayı CM Ferrario, GYH Lip, F. Veglio ve diğer anonim hakem(ler)le teşekkür etmek isterim.

#### İLGİLİ BAĞLANTILAR

ASCVD Risk Tahminicisi: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#/calculate/estimate/>

ONLINE PDF'DE TÜM BAĞLANTILAR AKTİF