**1. GİRİŞ**

**2. GENEL BİLGİLER**

**2.1 HİPERTANSİYON**

**2.1.1 Hipertansiyon Nedir?**

Tansiyon, damar içinde dolaşan kanın damar duvarına yaptığı basınçtır. Sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) olmak üzere iki kan basıncı vardır. Kalbin kanı pompaladığı sırada arterlerde oluşan basınca sistolik kan basıncı (SKB), kalbin gevşemesiyle damar içinde kalan kanın yaptığı basınca diyastolik kan basıncı (DKB) denir. Bu kan basıncı kişiden kişiye değişmekle birlikte SKB’nin 120mmHg,DKB’nin ise 80mmHg olduğu durumlar normal tansiyon olarak kabul edilir. Sistolik tansiyonun 140mmHg’den büyük ve diyastolik tansiyonun da 90mmHg’den büyük olduğu durumlara hipertansiyon denir. (hipertansiyon1, hipertansiyon 2, Goodman Gilman)

**2.1.2 Etiyoloji**

Hipertansiyon diğer bazı hastalıklara ikincil olarak ortaya çıkabilse de hastaların yüzde 90’ından fazlasında kan basıncını düzenleyen mekanizmaları etkileyen neden saptanamaz ve bu esansiyel hipertansiyon olarak adlandırılır. Sekonder hipertansiyon genellikle daha erken yaşta başlar, aile öyküsü yoktur ve böbrek veya endokrin bozukluk gibi açık bir nedene veya oral kontraseptif kullanımı gibi iyatrojenik bir tetikleyiciye sahiptir (lippincotT).

Hipertansiyon ile ilgili aile öyküsü olanlarda hipertansiyon çıkma olasılığı daha fazladır. Orta yaştaki erkeklerde aynı yaştaki kadınlara göre daha yaygın rastlanır. (hypertension 2)

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 hipertansiyon riskini arttırabilir.(hipertansiyon 1)

**2.1.3 Kan Basıncı Kontrolünü Sağlayan Mekanizmalar Ve Patofizyoloji**

Kan basıncı (KB), kan hacmi ve kalp debisi (dakikada kalp tarafından pompalanan kan miktarı) ve arteriyel tonus dengesi de dahil olmak üzere kardiyavasküler sistemin çeşitli parametreleri baroreseptör refleksi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) gibi çeşitli kardiyovasküler kotnrol sistemleri ve endotelden nitrik oksit (NO) gibi nörohumural mekanizmalar tarfından kontrol edilir. (hipertansiyon 1, blood pressure mechanizm)

Kardiyovasküler hastalıkların altında yatan patofizyolojik mekanizmalarrın değerlendirilmesi genellikle zor olmasına rağmen tedavi seçiminde önemli bir rol oynar. Örneğin üremiye bağlı serebrovasküler myojenik fonksiyon bozukluğunun kronik hemodiyalizdeki hipertansif hastalarda yüksek hemarojik inme insidansına neden olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle, myojenik vasküler fonksiyonun değerlendirilmesi sadece bireysel hastalarda hemarojik inme riskini öngürmek için yararlı olmakla birlikte aynı zamanda antihipertansif ilacın seçiminde de yardımcı olur. Örneğin kalsiyum kanal blokerleri diyaliz hastalarında hemarojik inme riskini arttırabilir çünkü bu ilaçlar myojenik vasküler fonksiyonu daha da kötüleştirir. (blood pressure mechanizm)

Bu nedenle kardiyovasküler hastalıkların altında yatan nedenlerin belirlenebilmesi ve hastalığın tedavisinde en iyi seçimi yapmak için kan basıncını düzenleyen mekanizmalar iyi bilinmelidir.

Fizyolojik kan basıncı seviyelerinin korunması, RAAS, natriüretik peptitlerin ve endotelin rollerini, sempatik sinir sistemini (SSS) ve bağışıklık sistemini içeren entegere bir nörohumoral sistemin çeşitli elemanlarının karmaşık bir etkileşimini içerir. Bu entegre nörohumoral sistemin herhangi bir bileşenindeki kan basıncı kontrolünde yer alan faktörlerin bozulması veya bozulması, doğrudan veya dolaylı olarak ortalama KB'de, KB değişkenliğinde veya her ikisinde de artışlara neden olabilir. (hipertansiyon 1)

Vücudun kan basıncını düzneleyen ve birlikte entegre biçimde çalışan birkaç mekanizma vardır bunlar;

**Baroreseptör Refleksi**

Baroreseptör refleksi, kısa vadede kan basıncını düzenleyen nöral aracılı bir reflekstir. Bu refleks, gün boyunca kan basıncını korumak için çok önemlidir ve yokluğunda, duruştaki hafif bir değişiklik bile kan basıncında önemli değişikliklere yol açabilir.

Sempatik sinir sistemi iletilen barorefleksler kan basıncının anlık hızlı kontrolünü sağlar. Kan basıncındaki düşüşü basınca duyarlı nöronların (aort kavisi ve karotik sinüsteki baroresptörler) medulla spinalisteki kardiyovasküler merkezlere daha az uyarı göndermesine sebeb olur. Bunun sonucunda refleks yanıt olarak kalp ve damarlara ulaşan sempatik ajtivite artar ve parasempatik aktivite azalarak vazokonstrüksiuyon ve kalp debisinde artış sağlanır. Bu değişiklikler kan basıncında dengeleyici bir artış sağlar. (lippincott)

Aortik ark ve karotis sinüste baroreseptörler olarak bilinen ve sürekli olarak ortalama arteriyel kan basıncı ve nabız basıncını izleyen mekanoreseptörler bulunmaktadır.1 Arteriyel basınçtaki artışlar baroreseptör aktivitesinde artışa neden olarak ilişkili afferent nöronlardaki ateşleme hızını artırır ve bu bilgiyi medulladaki kardiyovasküler merkeze taşır

Buna yanıt olarak parasempatik sinir sistemi (PSS) aktivitesi artar ve sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi azalır. Net etki, kalp atış hızının azalması ve sistemik vazodilatasyondur ve toplu olarak ortalama arteriyel kan bassıncını azaltır.

Tersine, kan basıncı düştüğünde, daha az baroreseptör aktivasyonu olur, yani afferent liflerin impuls hızı azalır, bu da kardiyovasküler merkezin SNS çıkışını artırmasına ve PSNS çıkışını azaltmasına neden olur. Bunun net etkisi, artmış kardiyak kontraktilite, artmış kalp hızı ve artmış sistemik vazokonstriksiyondur ve kan basıncında genel bir artışa neden olur. (blood pressure mechanizm, regulation of arterial blood pressure)

**Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)**

Böbreklerk kan hacmini değiştirerek kan basıncının uzun dönem kontrolünde rol alır. Böbreklerdeki basroreseptörlerin arteyiel kan basıncındaki düşüşe yanıtları bir enzim olan renin salgılanması şeklindedir. (lippincott)

RAAS sıvı dengesi kontrolü ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu sistem renin, anjiyotensin2 ve aldosteron hormonlarından oluşur. Renin, jukstaglomerüler aparatın granül hücreleri tarafından salgılanır ve kan basıncındaki düşüşe yanıt olarak salınımı artar. Renin, anjiyotensinojen adı verilen bir prekürsör proteini anjiyotensin1’e dönüştürür. Anjiyotensin1 daha sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiyotensin2’ye dönüştürülür. Anjiyotensin2, vücuttaki çeşitli reseptörlere bağlanarak etki gösterir. Çoğu eylem AT1 reseptörü aracılığıyla gerçekleşmesine rağmen AT1, AT2, Ang2 ve Ang3 olmak üzere dört reseptörü vardır. Anjiyotensin2; vazokonstriksiyon, böbreklerde sodyum emilimini uyarır, aldosteron salınımını uyarır, susuzluk hissini artırır ve anti-diüretik hormon (ADH) salınımını uyarır. Aldosteron, böbrek tübüllerinden kana sodyum ve su geri alımını artırarak vücudun sıvı miktarını ve dolayısıyla kan basıncını artırır. (goodman Gilman, hipertansiyon 2)

**Sodyum Homeostazisi Düzenlenmesi**

Sodyum, kan hacminin çok önemli bir düzenleyicisidir: yüksek serum sodyum konsantrasyonu, sıvı (su) tutulmasını teşvik eder, böylece kan hacmini ve kan basıncını artırır. Normal tansiyonlu bireylerde diyetteki 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 <5g sodyum yükünün ardından kan basıncında belirgin bir artış olarak tanımlanır ve tuz alımından sonraki birkaç saat içinde SKB’de en az 10mmHg bir artış gözlemlenir (regulation of arterial blood presure). 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-β'nın (TGFβ) aşırı üretimi görülür. Kronik yüksek tuz alımı, tuza duyarlı olmayan kişilerde bile endotel disfonksiyonuna neden olabilir. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasını da etkiler ve bunun sonucunda tuz duyarlılığının artmasına ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan değişiklikler ortaya çıkar. (hypertension, blood pressure mechanizm)

**2.2 ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR**

**2.2.1 Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibtörleri (ADEİ)**

RAAS’ın hipertansiyonnun gelişmesi ve devam etmesindeki temel rolü nedeniyle ADE inhibtörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) antihipertansif tedavinin başlatılması ve sürdürülmesi için önerilmekedir. (hipertansiyon) Kaptopril, Enalapril, Lizinopril, Benazapril, Fosinopril, Trandolopril, Kinapril, Perindopril, Ramipril, Silazapril, Meoksipril gibi ilaçlar ADE’yi inhibe ederek etki gösterirler. (arb in mangement)

ADE inhibtörlerinin RAAS üzerine etkileri anjiyotensin1’in anjiyotensin2’ye dönüşünü engellemektir. Anjiyotensin2 etkilerini AT1 ve AT2 reseptörleri üzerinden gösteririr. AT1; vazokonstriksiyon, hücre büyümesi, sodyum ve su tutulması ve sempatik aktivasyon gibi olaylara aracılık ederken AT2 vazodilatasyon ve antiproliferatif etkiler gösterir. (arb in management)

Ayrıca ADE inhibtörleri renin salıverilmesi üzerindeki hem kısa hem de uzun döngü negatif-geri beslemeler ile etkileşerek anjiyotensin1 oluşumunnu hızlandırır. Oluşan anjiyotensin1 vazodilatör peptidlerin üretimini arttıran metabolik yolaklara katılır. (goodman ve Gilman farmakoloji)

Bunun yanında ADE aynı zamanda bradikinin yıkımından da sorumludur, ADE inhibsiyonu sonrası biriken bradikinin güçlü vazodilatör etkisi vardır ve dolayısıyla kan basıncının düşmesinde rol oynar. Ancak biriken bu bradikinin hastaların yaklaşık %5-20’sinde rahatsız edici kuru bir öksürüğe sebep olabilir.(hipertansiyyon 2)

ADE inhibtörleri hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya devam ederken, konjestif kalp yetmezliğinde de faydalı olmakta ve böbrekleri korumaktadır. Hemodinamik etkilerinin yanı sıra kalp üzerindeki doğrudan etkileri de ADE inihbtörlerin kardiyak faydalarına aracılık edebilir. ADE inhibtörlerinin insülin duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir. Bu ilaçların renal metabolik etkileri, onları diabetus mellitus’lu hastalar için üstün bir seçenek haline getirmektedir. Monoterapi yeterince etkili olmadığında tedaviye bir diüretik eklenmelidir. Diüretik ile birlikte kan basıncında önemli düşüşler gözlenir. Bu sinerjik etkiye ek olarak ADEİ’ler diüretiklerin hipokalemik etkilerini en aza indirir. Bununla birlikte hipotansiyon riski nedeniyle diüretik kullanan veya kan hacmi azalmış hastalarda ADEİ kullanılırken dikkat edilmelidir, aynı önlem yüksek plazma renin seviyesi olan hastalar için de geçerlidir. (Antihypertensive drugs)

ADE inhibtörleri genellikle iyi tolere edilirler. İlk doz ADE inhibtöründen sonra kan basıncında dik bir düşüş meydana gelebilir. ADE inhibtörleri, böbrek yetmezliği ya da diyabeti olan veya potsasyum tutucu diüretik, potasyum destekleri, B-blokerler ya da non steroidal anti inflamatuar ialç (NSAİİ) kullananlarda hiperkalemiye sebep olabilir. Ağır renal arter stenozu olan hastalarda geri dönüşümlü böbrek işlev bozukluğu gelişebilir. Anjiyoödem nadir görülür fakat hayatı tehdit edici bir drumdur. Oluşan bu anjiyoödemin bradikinin sevisyesi artışıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. ADE inhibtörü kesildiğinde anjiyoödem saatler içinde kaybolur, bu esnada hastanın hava yolu kornmalı hatta gerekirse adrenalin, bir antihistaminik ve ya glukokortikoid uygulanmalıdır. ADE inhibtörleri fetotoksiktir ve gebelikte kullanılmamalıdır. İnsülin duyarlılığında iyileşme ADE inhibtörlerinin istenen bir etkisi olsa da diabetus mellituslu hastalarda hipoglesmi nadiren de olsa bildirilmiştir.( Goodman Gilman, lippincot, antihypertensive drugs)

**2.2.2 Anjiyotensin2 Reseptör Blokerleri (ARB)**

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilk anjiyotensin2 reseptör blokeri(ARB) losartan olmuş ve onu hızla kandesartan, eprosartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, azlisartan ve olmesartan takip etmiştir. (anthypertensive drugs 2)

ACE inhibtörleri ve ARB’lerin etki mekanizmasında önemli farklılıklar olsa da kan basıncı düzenlenmesinde ortak etkileri vardır. Anjiyotensin1’in anjiyotnesin2’ye dönüşmesini inhibe eden ACE inhibtörlerinin aksine ARB’ler anjiyotensin2’nin AT1 reseptörüne bağlanarak anjiyotensin2’nin aracılık ettiği hücresel etkileri engeller. (ARB pharmacology effiacy and safety) ARB’ler bradikinin metabolizmasına da müdahale etmez. Anjiyotensin reseptör antagonistleri ve ACE inhibtörleri benzer antihipertansif etki gösterdiğinden ARB ile bradikinin yıkımının olmamasının bir dezavantaj olup olmadığı bilinmiyor. (antihipertansive drugs)

Son 20 yılda yapılan laboratuvar çalışmaları ARB’lerin tak başına veya kombine şekilde kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir. (ARB pharmacology effiacy and safety) ARB'ler, kan basıncını düşürme kabiliyetlerini arttırmak amacıyla Diüretikler (özellikle tiyazid benzeri Diüretikler), dihidropiridin veya kalsiyum kanal blokerleri (KKB'ler) ile etkili bir şekilde birleştirilebilir. Bu kombinasyonlar mükemmel bir tolere edilebilirlik profili ve öngörülen antihipertansif rejime yüksek düzeyde bağlılık göstermektedir. (arb in management)

ACEi’ler gibi ARB’ler de hipertansif hastalarda hedef organları koruyabilmektedir, ARB’lerin uzun süreli uygulanması; sol ventriküler hipertrofisinin azlması, endotel fonksiyonun iyileşmesi(a. d. 2) miyokart enfarktüsü, inme ve böbrek bozukluğunun ilerlemesinin azaltılması, idrarda protein atılması(arb phar eff sa) gibi diğer kardiyovasküler olay belirteçlerini olumlu yönde etkiler.

ARB’lerin tamamı oral olarak aktiftir(lipincot) ve oral biyoyararlanımı genellikle orta düzydedir. Proteinlere yüksek oranda bağlanırlar.(>%85) (godman gilman) Ancak dağılım hacimleri büyük farklılık gösterir. İlaçların çoğu günde tek doz verilir ancak kısa plazma yarı ömürlerine bağlı olarak losartan ve eprosartanı bazı hastalarda 24 saatlik etkinliği sağlamak için günde iki defa uygulamak gerekebilir. Eprosarrtan ve kandesartan gibi böbreklerden elimine edilen ilaçlar böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda daha yüksek konsantrasyona sebeb olacaktır. Bu hastalarda aynı farmakolojik etkiyi elde etmek için daha düşük dozda ilaç kullanılabilir. (arb phar, effi, sa)

ARB’lerin ADE inhibtörlerine göre en büyük avantajı da mükemmel bir yan etki profiline sahip olmalarıdır. (Goodman Gilman) ARB’ler iyi tolere edilen ilaçlardır. ADE inhibtörlerinde görülen anjiyoödem ve öksürük ARB’lerde daha az bildirilmiştir.(antihipertansif drugs) Teratojenik etkileri vardır ve gebelikte kullanılmamalıdır. (lipincot) Renal hastalığı olan hastalarda veya potasyum desteği alan ya da potasyum tutucu diüretik kullanna hastalarda hiperkalemiye neden olabilir.(goodman Gilman)

**2.2.3 Diüretikler**

Su, ortalama yetişkin bir insanın vücut ağırlığının yaklaşık %70’ini oluşturur ve insan vücudundaki kan basıncının düzenlenmesi de dahil birçok fizyolojik süreçten sorumludur. Bu nedenle sıvı ve elektrolit dengesi insanın hayatta kalması için kritik öneme sahiptir. Toplam vücut sıvısının dengesi; susuzluğun sinirsel düzenlenmesi, hormonal düzenleme (vazopressin ve natriüretik peptitler), deri yoluyla yönetim, hemodinamik değişiklikler ve tuz ve su atılımının böbrek kontrolü gibi farklı fizyolojik mekanizmalar yoluyla sıvı kazanımı ve kaybı arasındaki dengenin korunmasını sağlanır. Özellikle idrarın renal atılımı, suya ek olarak metabolik aktivite ürünlerinin ve fazla eleektrolitlerin de atılmasını sağlar ve böylece sıvı homeostazı korunur. Diüretikler farmakolojik olarak böbrek sıvı düzenlemesine su ve elektrolitlerin atılımını arttırarak etki eder. Diüretikler, idrarın üretimini ve hacmini artıran maddelerdir. Bu ilaç sınıfı, başta Na+ (sodyum)’un böbrek tübüllerinden geri emilimi destekleyen reseptörleri baskılayarak sodyum atılmasını (natirürez) ve buna eşlik eden bir anyonun (genellikle Cl-) atılma hızını arttırırlar. Bu şekilde böbrek tübüllerinin osmolalitesini artırır ve dolayısıyla suyun geri emilimini bastırır böylece böbreklerde su ve elektrolit atılımını arttırarak kan basıncını düşürürler. Diüretikler diğer katyonların (K+, H+, Ca+2, Mg+2) ve diğer anyonların (Cl-, HCO3- …) ve ürik asitin renal düzenlenmesini de değiştirebilir. (therapeutic uses of diuretics agents, diuretics a rewiev, diuretics, goodman gilman)

Farklı grup diüretiklerin etkileri de farklıdır. Zayıf etkili potasyum tutucu diüretikler ile sodyum atılımı yüzde ikinin altındayken, henle kulpuna etkili güçlü diüretikler ile bu oran yüzde yirminin üstündedir. (diüretics a rewiev)

Diüretikler etkiledikleri yere göre 5 temel sınıf altında incelenir. Bu sınıflar şöyledir:

**Tiyazid Ve Tiyazid Benzeri Diüretikler**

Hidroklortiyazid, klortiyazid, siklopentiyazid, metiklortiyazid, metazolon klortalidon ve indapamid bu grup ilaçlardandır.tiyazid diürtikler etkilerini nefronda erken kıvrımlı distal tübüldeki luminal membranda gösterirler ve burada NA+/CL- taşıyıcı sistemini inhibe ederek sodyum geri emilimini azaltırlar. Etkileirni esas olarak disal tübül üzerine gösterirler, proksimal tübül üzerinde Zayıf etki gösterirler. Tiyazid diüretikler, kıvrım diüretiklere benzer şekilde hücre dışı sıvı hacminde azalma yoluyla KB'yi düşürür. Tiyazid diüretiklere erken yanıt, tuz eklenmemiş diyet ortamında, birkaç gün içinde 100-300 mmol net Na+ kaybına neden olur ve bu da hücre dışı sıvı hacminde 1-2 L'lik bir azalmaya dönüşür. Bu süreçte plazma Na+ konsantrasyonu değişmez. Artmış Na+ atılımına yanıt olarak plazma hacminde meydana gelen azalma, venöz dönüşü azaltır ve kalp debisini düşürür. Plazma hacmindeki bu değişiklikler sempatik sinir sistemini ve RAAS’ı uyarabilir. Hidroklorotiyazid ile diürezin başlangıcı 2 saat içinde hızlıdır, 3-6 saatte zirve yapar ve 12 saatten sonra daha az etki gösterir. Klortalidon daha uzun etkili bir tiyaziddir ve daha uzun süreli natriürez istendiğinde yararlı olabilir. (antihypertensive drugs 2, diüretics, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557838/>)

Tiyazid diüretiklerin yan etkileri doza bağlıdır ve istenmeyen yan etkilerin çoğu sıvı ve elektrolit dengesiyle ilgilidir. En sık klortalidon ve metolazon gibi uzun etkili ajanlarla ortaya çıkarlar, ancak bu durum düşük doz stratejisi ile bir dereceye kadar hafifletilir. Hiponatremi, hipokalemi, metabolik alkaloz, hipovolemi, hipotansiyon ve daha az oranda hiperürisemi, hipomagnezemi, hiperglisemi, hiperlipidemi ve impotansı içerir. Kıvrım diüretiklerinden farklı olarak tiyazid diüretiklerden sonra hipokalsemi yerine tiyazid diüretiklerden sonra ortaya çıkan hiperkalsemidir. Gerçekten de, tiyazid diüretiklerden sonra distal tübül seviyesinde Ca2+reabsorpsiyonunda bir artış olur. Mekanizma, tübül epitel hücreleri seviyesinde Na+konsantrasyonunun düşürülmesini içerir. Aslında, tiyazidler dolaylı olarak bazolateral Na+/Ca2+antiporteraktivitesini artırır, bu da hücre içi Ca2+ konsantrasyonunu azaltır ve böylece lümenden geri emilim için itici gücü artırır. (diüretics in threatment of hypertension, diüretics, antihypertensive drugs2)

**Kıvrım Diüretikleri**

Furosemid, bumetanid, torsemid ve etakrinik asit esas olarak henle kulbunun çıkan koluna etkili diüretiklerdir diğer diüretiklerle karşılaşıtırlıdığında bu ilaçların vücuttan sodyum ve klor atılımını sağlayıcı etkileri daha güçlüdür. Bol miktarda idrar oluşmasına neden olurlar. Bu ilaçlar arasında en sık kullanılan furosemid dünya genelinde 1960’lardan beri kullanılan ve iyi bilinen bir diüretiktir. Kıvrım diüretikleri etkilerini nefronda henle kulpunun kalın çıkan kolundaki lüminal membranda gösterirler. NA+/K+2Cl-‘un birlikte geçişini baskılarlar böylece normalde filtre edilen sodyumklorür’Ün yaklaşık %40'ının geri emildiği bölgede klorür geri emilimini bloke ederler.kıvrım diüretikleri ayrıca süzülen potasyumun yaklaşık %25'inin, kalsiyumun %25'inin ve magnezyumun %65'inin normalde geri emildiği kısımda kalsiyum, potasyum ve magnezyum geri emilimini de inhibe eder. (diüeretics a rewiev, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124060616500539>)

40-120 mg dozlarında intravenöz furosemid, normalde kuru olan hava keseciklerinde kan ve sıvının biriktiği akciğerlerde tıkanıklığın olduğu pulmoner ödemin neden olduğu şiddetli nefes darlığını önemli ölçüde iyileştirir. Pulmoner ödem sol ventrikül yetmezliğinden kaynaklanır. Kuzey Amerika'da kalp yetmezliği olan ve rahatsız edici nefes darlığını ve akciğerlerde ve bacaklarda sıvı birikimini önlemek için 40 ila 80 mg furosemid alması gereken birkaç milyon kişi vardır.Loop diüretikleri, böbrek yetmezliği olan hastalarda fazladan sıvıyı vücuttan uzaklaştırmak için endikedir, çünkü bu hastalarda tiyazid diüretikleri etkisiz hale gelir. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124060616500539>, lipincot, diüretics)

Kıvrım diüretiklerin etkileri doza bağımlıdır ve hiponatremi, hipoklaemi, metabolik alkaloz, hipovolemi, hipotansiyon ve daha az oranda hiperürisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiperglisemi, hiperlipidemi gelişebilir. Kıvrım diüretikleri (etakrinik asit hariç), tiyazid diüretikleri ve karbonik anhidraz inhibtör'lerin tümü sülfonamid türevleridir ve genellikle sülfonamid alerjisi olan hastalarda kontrendike olarak kabul edilmekteydi. Son kanıtlar bunun aksini göstermektedir ve belgelenmiş sülfonamid alerjisi olan hastalarda sülfonamid diüretiklerin sorunsuz kullanımına ilişkin birkaç rapor mevcuttur. Sonuç olarak, sülfonamid antibiyotikler ile sülfonamid olmayan antibiyotikler ve diüretikler arasında yalnızca düşük bir çapraz alerjenite riski vardır ve sülfonamid alerjisi olan hastalarda dikkatli bir şekilde reçete edilebilir. Bununla birlikte, sülfonamid diüretik ajanlardan herhangi birine karşı belgelenmiş alerji mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilmelidir ve sülfonamid olmayan antibiyotikler için bu göreceli bir kontrendikasyondur. Kıvrım diüretikler gut hastalarında da kontrendikedir. Ayrıca cerrahi gibi sıvı azalmasının öngörüldüğü her durumda kontrendikedir. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557838/>, diüretics a rewiev, antihypertensive drugs)

**Potasyum Tutucu Diürertikler**

Spironolakton, tirmatren, amilorid

**Karbonik Anhidraz İnhibtörleri**

Dorzolamid, brinzolamid ve asetazolamid bu grup ilaçlardandır.

Asetazolamid’in temel etkisi proksimal tübüler epitel hücrelerinde bulunan karbonik anhidraz enziminin inhibsiyonudur. Karnonik anhidraz NaHCO3 geri emiliminde ve asit salgılanmasında rol oynar. Ayrıca karbonik anhidraz CO2 ve H2O’yu katalizleyerek kendiliğinden H+ ve bikarbonata iyonize olan H2CO3’e dönüştürür. Asetazolamid karbonik anhidrazın hem zara bağlı hem de sitoplazmik biçimlerini inhibie ederek proksimal tübülde NaHCO3 geri emilimini neredeyse tamamen ortadan kaldırır. Ayrıca Na+’u H+ ile değiştirme yeteneğini azalttığından diüreziye sebep eolur. Karbonik anhidraz inhibtörlerinin başlıca etki yeri proksimal tübüller olsa da karbonik anidraz toplayıcı kanal sistemindeki titre edilebilir asitasalgılanmasında da görev alır. Bu bölge bu ilaç sınıfının ikincil etki yeridir. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557838/>, lippincot, diüreetics a rewiev, diüretics in the treatment of hypertension, diürtics in primary hypertension)

Asetazolamid en sık açık açılı glokomda göz içi basıncı düşürmek için kullanılır. Gözdeki silyer uzantılarda bulunan karbonik anhidraz aköz hümördeki HCO3-‘nin oluşmasına aracılık eder. Karbonik anhidrazın inhibsiyonu aköz hümörün oluşma hızını azaltır ve sonuçta göz içi basncı düşürür. Günde bir kez oral alınır ve proksimal tüpbüllerden atılır. Oral biyoyararlanımı neredeye %100’dür. Hiperkloremik metabolik asidoz, hipokalemi, böbrekte taş oluşumu, üreter koliği, sersemlik ve parastezi asetazolamidin istenmeyen etkileridir. Karaciğer sirozlu hastalarda NH4+ atılımını azaltabileceği için kontrendikedir. (goodman Gilman, üstteki web sitesi, diüretics a rewiev)

**Ozmotik Diüretiker**

Mannitol, üre**,** izosorbid ve gliserin geçmişte kullanılmıştır. Manitol şu anda kullnaımda olan tek ilaçtır. Diğer ajanların aksine, ozmotik diüretikler elektrolit reabsorptif mekanizmalara müdahale etmezler ve ana diüretik etkileri henle kulpunun yükselen kalın kısmında ve proksimal tüpteki tübüler sıvının ozmolaritesini arttırıp su geri emilimini azaltarak gerçekleşir. Mannitol serbestçe filtre edilen metabolize olmayan bir şekerdir ve hem plazma hem de renal tübüler sıvının ozmolalitesini artırarak ozmotik diüreze neden olur. Ozmotik diüretikler sodyumdan çok su atılımına neden olduklarından sodyum tutulumunun bulunduğu durumlarda yararlı değilerdir. Su kaybı sodyum ve potasyum kaybından daha fazladır. Mannitol ağızdan verildiğinde zayıf bir şekilde emilir ve bu nedenle sadece intravenöz yolla uygulanır ve bu nedenle %100 biyoyararlanıma sahiptir. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557838/>, diüretics a rewiev, therepeutıc usese of diiuretics, diüretics)

Manitolün en yaygın kullanım alanlarından biri kafa içi basıncı düşürmek amacıyla ksıa süreli kullanımıdır. Bir diğer kullanım alanı diyaliz dengesizlik sendromudur. Akut böbrek yetmezliği tedavisinde en etkili ilaçlardandır. İdrar akımının devamının sağlanması, böbrek işlevlerinin uzun süre korunmasını sağlayarak hastaları diyalizden koruyabilir. Tüm ozmotik diüretikler akut glokom ataklarında göz içi basıncı kontrol etmek için kullanılır. Mannitolün neden olduğu hücre dışı sıvı hacmindeki aşırı genişleme, kalp yetersizliği hastalarında hipervolemi nedeniyle akciğer ödemini tetikleyebilir. Mannitol sık kullanıldığında, zaten hasarlı olan kan-beyin bariyerini (intrakraniyal kanamada olduğu gibi) geçip beyne su çekebileceğinden bazen beyin ödemini kötüleştirebilir. Su çekilmesi ayrıca, baş ağrısı bulantı ve kusma gibi yaygın olumsuz yan tesirleri açıklayabilecek hiponatremiye neden olur. Elektrolitlerden daha fazla su kaybı yaşanması hipernatremi ve dehidratasyona sebep olabilir. (goodman , lipincot, diüretics a rewiev, diüretics in primary hyper, web sitesi)

**2.2.4 Kalsiyum Kanal blokerleri (KKB)**

KKB olarak da bilinen kalsiyum kanal antagonistleri hipertansiyon, koroner spazm, anjina pektoris, supraventriküler disritmiler, hipertrofik kardiyomiyopati gibi birçok endikasyon için kullanılmaktadır. Genellikle dihidropiridin olmayanlar ya da dihidropiridinler olmak üzere iki ana kategoriye ayrılırlar. Dihidropiridin olmayanlar bir fenilalkilamin olan verapamil ve gallopamil veya bir benzotiyazepin olan diltiazemi içerir. Dihidropridin türevleri içerisinde nifedipin 1. kuşak; amlodipin, nikardipin, felodipin, nitrendipin ve isradipin 2. kuşaktır. Tüm dihidropridinler damarlardaki kalsiyum kanallarına kalpteki kalsiyum kanallarından daha yüksek afinite gösterirler. Bu yüzden hipertansiyon tedavisinde özellikle tercih edilmektedirler. Dihidropiridin türevleri güçlü vazodilatör etkiliyken verapamil ve diltiazem orta derece vazodilatör etkilere sahiptir. Dihidropiridiinler kardiyak kontraktiliteyi geliştiriken verapamil ve diltiazem myokardiyal kontraktiliteyi deprese eder.(antihhypertansive drugs 1, antihypertensive drugs 2, liipincot, calcium channel blockers, lipincot)

Kalsiyumun hücre içi konsantrasyonu, düz kas tonusunun korunmasında ve myokardın kasılmasında önemli rol oynar. Kalsiyum hücrelelre voltaj duyarlı kalsiyum kanllarından girer. KKB’lerkalp, damar düz kası ve pankreastaki L tipi uzun etkili voltaj kapılı kalsiyum kanallarına bağlanarak kalsiyumun içe doğru hareketini engeller, içe doğru kalsiyum akışı önlendiğinde vasküler düz kas hücreleri gevşeyerek vazodilatasyona ve kan basıncının düşmesine neden olur. Dihidropiridin olmayanların sinoatriyal (SA) ve atriyoventriküler (AV) düğümler üzerinde inhibitör etkileri vardır ve bu da kardiyak iletimin ve kontraktilitenin yavaşlamasına neden olur. Bu, hipertansiyonun tedavisine olanak sağlar, oksijen ihtiyacını azaltır ve taşidisritmilerde hızı kontrol etmeye yardımcı olur. Terapötik dozajda dihidropiridinlerin miyokard üzerinde doğrudan etkisi çok azdır, ama güzçlü vazodilatör etki gösterirler. Bu nedenle hipertansiyon, intrakraniyal kanama sonrası ilişkili vazospazm ve migren için yararlıdırlar. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482473/>, antihypertensive drugs 2, calcium channel blockers)

KKB’ler monoterapi olarak veya diğer antihipertansif ilaçlarla kombinasyon halinde etkilidir. Dihiropiridinler hipertansiyon tedavisinde verapamil veya diltiazemden daha etkilli görünmektedir. B-bleokerler dihidropridinlerle güvenle kombine edilebilir ancak verapamil veya diltiazemle kombine edildiğinde aditif bradikardi veya kardiyodepresyona neden olabilir. Nifedipin kapsülleri (oral/dilalatı) esas olarak kan basıncını akut olarak düşürmek için kullanılır. Ancak bu uygulama son zamanlarda çeşitli advers etkilerin raporlanmasıyla azalmaktadır. (antihypertensive drugs) ilerleyen yaş KKB’lerden dah fazla antihipertansif yanıt alınmasına yatıkınlık yaratmaktadır. Diyetle sodyum kısıtlasmasın veya diüretik tedavisi antihipertansif etkilerini azaltır. KKB’lerin hafifi bir natriüretik etki gösterdiği bilinilmektedir. (calcium channel blockers)

Kısa etkili KKB’ler çok dikkatli kullanılmalıdır. Nifedipin kapsülleri kan basıncında istenmeyen düşüşe ve miyokardiyal iskemiyi tetikleyebilecek refleks taşikardiye neden olabilir. Kısa etkili olanların koroner arter hastalarında olumsuz sonuçları vardır. Uzun etkili olanlar daha iyi bir tolere edilebilirlilik kaydına sahiptir. Non-dihidropiridinler kabızlığa, kalp debisinde kötüleşmeye ve bradikardiye neden olabilir. Dihidropiridinler sersemlik, ateş basması, baş ağrısı ve periferik ödeme yol açabilir. Periferik ödemin sıvının intravasküler alandan interstisyuma yeniden dağılımıyla ilgili olduğu düşünülmekttedir. Ayrıca gingival hiperplazisi rapor edilmiştir. (lipincot, antihypertensive drugs 1 ve 2 , calcium channel bllockers)

Non-dihidropiridinler, ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği, ikinci veya üçüncü derece AV blokajı ve hasta sinüs sendromu olanlarda bradikardiye neden olma ve kalp debisini kötüleştirme olasılığı nedeniyle kontrendikedir. KKB’ler, ilaca veya bileşenlerine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda da kontrendikedir. Diğer kontrendikasyonlar arasında hasta sinüs sendromu (yapay kalp pili olan hastalar hariç), şiddetli hipotansiyon, akut miyokard enfarktüsü ve pulmoner konjesyon yer alır. Kalsiyum kanal blokerleri, özellikle kardiyak iletimi yavaşlattığı bilinen ajanlarla birlikte alındığında AV blokaja veya sinüs bradikardisine neden olabilir. Kalsiyum kanal antagonisti kullanımı ile dermatolojik reaksiyonlar ve senkoplu ya da senkopsuz hipotansiyon bildirilmiştir. Kalsiyum kanal blokeri tedavisine başlandıktan sonraki 2 ila 3 hafta içinde periferik ödem oluşabilir. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde dikkatli kullanılmalı. Tedaviye daha düşük bir dozda başlamayı düşünülmelidir. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482473/>, antihyperttensive drugs)

**2.2.5 Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri**

B-Adrenerjik bloke edici ajanlar (B-blokerler) son 50 yıldır hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. (The Evolving Role of β-Adrenergic Receptor Blockers in Managing Hypertension) anjina pektoris, miyokard enfarktüsü (ME), akut ve kronik kalp yetmezliğinin yanı sıra esansiyel tremor ve migren gibi durumlar da dahil olmak üzere hipertansiyonu yaygın olarak komplike eden çeşitli kardiyovasküler durumlarda da kullanılmaktadırlar. (Beta-Adrenergic Receptor Blockers in Hypertension: Alive and Well) Beta blokerlerin KB’yi düşürdüğü kesin mekanizmaflar hakkında bir fikir birliği yoktur ve antihipertansif etkilerini açıklamak için çeşitli etki mekanizmaları öne sürülmüştür. (Beta-Adrenergic Receptor Blockers in Hypertension: Alive and Well)

|  |
| --- |
| 1. Kalp atış hızı ve kalp debisinde azalma |
| 2. Merkezi sinir sistemi inhibitör etkisi |
| 3. Renin salınımının inhibisyonu |
| 4. Venöz dönüşte ve plazma hacminde azalma |
| 5. Periferik vasküler direncin azaltılması |
| 6. Vazomotor tonda azalma |
| 7. Damar uyumunda iyileşme |
| 8. Baroreseptör seviyelerinin sıfırlanması |
| 9. Norepinefrin salınımında azalma |

Tablo 1: Beta-blokerlerin antihpertansif mekanizmlarını açıklamak için önerilen mekanizmlar. (Frishman, 2011) Alpha-and beta-adrenergic blocking drugs

Propranolol, alprenolol, penbutolol, pindolol, timolol seçici olmayan (non-selektif) beta blokerlerdir. Genel olarak, propranolol gibi nonselektif ilaçlar hem B-1 hem de B-2 reseptörlerini seçici olmayan bir şekilde bloke eder. B-1 reseptörlerini bloke ederek kalp hızını, nodal iletim hızını ve kontraktiliteyi azaltırlar. Öte yandan, B-2 reseptörlerini bloke ederek vasküler düz kas kasılmasını teşvik etme ve böylece periferik direnci artırma eğilimindedirler. (The Evolving Role of β-Adrenergic Receptor Blockers in Managing Hypertension)

Metoprolol, nebivolol, asebutolol, atenolol, betaksolol, bisoprolol, esmolol seçici beta blokerlerdendir ve düşük dozlarda B-1 reseptör blokajı yaparlar. (antihypertensive drugs 2) Düşük dozlarda kullanıldığında bu ilaçlar kardiyak B1 reseptörlerini inhibe ederler, ancak bronşiyal ve vasküler düz kaslar üzerine daha az etkiye sahiptirler. Bunula birlikte yüksek dozlarda B-1 seçici bloke edici ilaçlar B-2 reseptörlerini de bloke ederler. Buna göre, B-1 seçici ilaçlar reaktif hava yolu hastalığı olan hastalarda nonselektif ajanlardan daha güvenli olabilir, ancak B-1 blokerler yine de bazı hastalarda bronkospazmı şiddetlendirebilir. (B-Adrenergic Blockers) Nebivolol, NO aktivitesinin artmasıyla ilişkili ek vazodilatör etkilere sahipseçici bir B-1 blokerdir. Bir B-blokerdei bu ek özelliğin daha fazla fayda sağlayıp sağlamadığı henüz belirlenmemiştir. (beta adrenergic blockers)

Karvedilol ve labetolol de hem alfa hem de beta-adrenerjik reseptörlerde antagonistik özelliklere sahip, doğrudan vazodilatör aktiviteye sahip B-blokerlerdir. (antihypertensive drugs1) Diğer B-blokerler gibi hipertansiyon ve anjina pektoris hastalarının tedavisinde faydalıdırlar. Bununla birlikte, çoğu B-bloker ilacın aksine, karvedilol ve labetalol'ün beta blokajına ek alfa-adrenerjik bloke edici etkileri, periferik vasküler dirençte bir azalmaya yol açarak hastalarda kalp debisinin daha yüksek düzeylerde tutulmasını sağlar. (Beta-Adrenergic Receptor Blockers in Hypertension: Alive and Well)

Bazı B-blokerler B-1-adrenerjik reseptör bölgelerinde, B-2-adrenerjik reseptör bölgelerinde veya her ikisine de kısmi agonisttir. Bu kombine etki, sempatik sinir sistemi aktive olmadığında (dinlenme esnasında) kalp hızı üzerinde nötr bir etki ve egzersiz stresi sırasında sempatik sistem aktive olduğunda kalp hızında bir artış olarak kendini gösterir (Frishman WH. Drug therapy: pindolol: a new beta-adrenoceptor antagonist with partial agonist activity. N Engl J Med. 1983; 308: 940–944)

Beta blokerlerden kaynaklanan advers etkiler büyük ölçüde farmakolojik etkilerine bağlanabilir. Bazı hastalarda uykusuzluk, depresyon ve kabuslar gibi advers etkilere sahip olabilirler ancak bunlar önceden tahmin edilen etkiler değildir. (antihypertensive drugs1,2) Çoğu B-bloker, astım, reaktif hava yolu hastalığı, sistolik disfonksiyonlu akut dekompanse konjestif kalp yetmezliği, kalp bloğu (birinci dereceden büyük) ve hasta sinüs sendromu olan hastalarda kullanılmamalıdır.( Frishman WH. Alpha-and beta-adrenergic blocking drugs. In: WH Frishman, DA Sica, eds. Cardiovascular Pharmacotherapeutics, 3rd ed. Minneapolis, MN: Cardiotext Inc.; 2011: 57–86.) B-blokerlerin yeni başlangıçlı diyabetes mellitus riskini artırdığı belgelenmiştir ve bu risk tedavi süresi ile artmaktadır. (Bangalore S, Parkar S, Grossman E, et al. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2007; 8: 1254–1262.) Bu ilaçlar insüline bağımlı diyabette dikkatle kullanılmalıdır çünkü glukoz intoleransını kötüleştirebilir, hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilir, hipoglisemiden iyileşmeyi uzatabilir veya hipoglisemiye hipertansif yanıtın büyüklüğünü artırabilir. Bilinen iskemik kalp hastalığı olan hastalarda B-Blokerler aniden kesilmemelidir. Bir hastada B-blokerler için ciddi kontrendikasyonlar, kabul edilemez yan etkiler veya inatçı anjina varsa, kalsiyum antagonistleri uygulanmalıdır. Uzun etkili dihidropiridin ve nondihidropiridin ajanlar anjinayı hafifletmede genellikle B-blokerler kadar etkilidir. ( b-adrenerjik blockers) B-Blokerler plazma trigliserid düzeylerini artırabilir ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeylerini düşürebilir. İntrinsik sempatomimetik aktiviteye (kısmi parsiyel agonist) ve/veya alfa-bloke edici vazodilatör aktiviteye sahip B-Blokerlerin plazma lipidleri üzerinde çok az olumsuz etkisi vardır veya hiç yoktur. (Beta-Adrenergic Receptor Blockers in Hypertension: Alive and Well)

**2.2.6 Alfa Blokerler**

**2.2.7 Direkt Etkili Vazodiltörler**

**2.2.8 Santral Etkili Sempatolitikler**

**2.2.9 Renin İnhibtörleri**

**3. BULGULAR**