



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 PANDEMİSİ SÜRESİNCE HİPERTANSİYON
HASTALARININ KAN BASINCI KONTROLÜNÜN VE ANTİ-
HİPERTANSİF KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zeynep Rumeysa BEŞİŞİK YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ekim, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 PANDEMİSİ SÜRESİNCE HİPERTANSİYON
HASTALARININ KAN BASINCI KONTROLÜNÜN VE ANTI-
HİPERTANSİF KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zeynep Rumeysa BEŞİŞİK YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Banu ALPASLAN MESÇİ

İSTANBUL

Ekim, 2020

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Zeynep Rumeysa BEŞİŞİK YILMAZ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "COVID-19 PANDEMİSİ SÜRESİNCE HİPERTANSİYON HASTALARININ KAN BASINCI KONTROLÜNÜN VE ANTİHİPERTANSİF KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Unvan, Ad, Soyad
Kurumu

Jüri Üyeleri

İMZA

Tez Danışmanı

.....

Üyeler

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: 23 /10 / 2020

Yazar Bildirimi

“COVID-19 PANDEMİSİ SÜRESİNCE HİPERTANSİYON HASTALARININ KAN BASINCI KONTROLÜNÜN VE ANTİHİPERTANSİF KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Zeynep Rumeysa BEŞİŞİK YILMAZ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ekim, 2020

Dr. Zeynep Rumeysa BEŞİŞİK YILMAZ

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Dr. Zeynep Rumeysa BEŞİŞİK YILMAZ



Teşekkür

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgisi ve hekimlik tecrübesiyle hem akademik hem de sosyal anlamda bana katkı sağlayan, her daim yol gösterici olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a;

Tez yazım sürecimin her anında bana yapmış olduğu yardım ve katkısından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Banu ALPASLAN MESÇİ'ye;

Uzmanlık eğitimim sırasında, gelişimime olan katkıları nedeniyle değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu, Prof. Dr. Sabahat Alışır Ecder, Prof. Dr. Mahmut Gümüş, Prof. Dr. İlyas Tuncer, Prof. Dr. Mustafa KANAT, Prof. Dr. ESEN KASAPOĞLU ve Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN'a;

Asistanlık dönemim boyunca bana hem insani hem de mesleki anlamda katkı sağlayan tüm uzmanlarıma;

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı bulup bana destek olan, her birinden çok şey öğrendiğim Uzm. Dr. Hüseyin AYKUT, Uzm. Dr. Mehmet Hakan DEMİR, Uzm. Dr. Gözde BALKAYA, Uzm. Dr. Berrin Didem TOLUÇ BAYAM ve Uzm. Dr. Aslı KARSLI DEMİRİSOY, Canan ÇALHAN'a;

Özlem GÖNEN başta olmak üzere birlikte çalıştığımız hemşiresinden personeline bütün mesai arkadaşlarıma;

Ömürlük dostlarım Hatice Merve TEMEL ve Safiye ÜÇKARDEŞ'e;

Hayatımın her aşamasında sevgilerini, desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Furkan YILMAZ, bir tanecik annem Uzm. Dr. Sevinç YAZICI, canım anneannem Fahriye YAZICI, kardeşlerim Dr. Ayşe Gül BEŞİŞİK ve Dr. H. Merve BEŞİŞİK TEMEL, eniştem Uzm. Dr. M. Hüseyin TEMEL, babam Uzm. Dr. Ahmet T. BEŞİŞİK, ikinci ailem Murat YILMAZ, Sündüs YILMAZ, Serap DÜZENLİ ve Hakan YILMAZ'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Rumeysa BEŞİŞİK YILMAZ

zeynepbesisik@gmail.com

Özet

COVID-19 PANDEMİSİ SÜRESİNCE HİPERTANSİYON HASTALARININ KAN BASINCI KONTROLÜNÜN VE ANTİ-HİPERTANSİF KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: RAAS inhibitör kullanımı ile COVID-19 riski arasındaki ilişki açısından farklı görüşler ileri sürülmektedir. COVID-19 riski yüksek olan hipertansiyon hastalarında pandemi sürecinde kan basıncı değişikliğinin gözlenip gözlenmediği, hekim başvurusu olup olmadığı ve başvurusu varsa antihipertansif tedavisinde bahsedilen riske bağlı hekim tarafından değişiklik yapıp yapılmadığının ve yapıldıysa kan basıncındaki değişikliğin buna bağlı olup olmadığının değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Kesitsel nitelikteki araştırmaya 01/03/2020 öncesinde hastanemiz İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 500 hasta dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen hastalara telefon ile ulaşılarak anket formu dolduruldu. Görüşmede kişilerin yaş, hipertansiyon senesi ve hastaların kullandıkları ilaçlar, pandemi başlangıcı öncesi ve sonrası kan basıncı değerleri, bu süre içinde hekim başvurularının olup olmadığı ile antihipertansif ilaç kullanımında değişiklik yapıp yapılmadığına dair veriler kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya katılan olguların %58,8'i (294) kadındı. Yaş ortalaması $63,16 \pm 10,87$, HT (hipertansiyon) senesi ortalaması ise $7,87 \pm 3,58$ sene saptandı. Pandemi süresince hastaların %20'sinin (n=100) hekim başvurusu varken, sadece 1 kişinin antihipertansif tedavisinde değişiklik yapıldığı ve mevcut tedaviye tiyazid diüretik ve spironolakton eklenmiş olduğu görüldü. Pandemi başlangıcı öncesi sistolik kan basıncı (SKB) ortalaması $131,38 \pm 9,37$ mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) ortalaması $75,3 \pm 6,07$ mmHg olarak saptandı. Pandemi başlangıcı sonrası SKB ortalaması $130,58 \pm 9,04$ mmHg, DKB ortalaması ise $75,22 \pm 6,05$ mmHg olarak bulundu. Çalışmaya katılan kişilerin, %13,8'inde (n=69) SKB değerinde azalma, %5'inde (n=25) artış, %81,2'sinde (n=406) değişiklik yaşanmadığı gözlemlendi. Öncesi ve sonrası diyastolik kan basıncı değerlendirildiğinde %16,6'sında (n=83) DKB değerinde azalma, %15,2'sinde (n=76) artış ve %68,1'inde (n=340) değişiklik olmadığı görüldü. Pandemi

öncesi kan basıncı regüle olan kişi sayısı 329 (%65,8) iken pandemi başlangıcı sonrası kan basıncı regülasyonu olan kişi sayısı 352 (%70,4) olarak saptandı. SKB ölçümlerinde pandemi başlangıcı öncesi ve sonrası dönemler kıyaslandığında, önceki SKB değerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Dönemler arası DKB ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,853$; $p>0,05$).

SONUÇ: Çalışmamızda pandemi süresince antihipertansif ilaç kullanan hipertansif hastalarda, pandemi başlangıcı öncesi ve pandemi başlangıcı sonrası hastaların kendi takiplerinde her iki sistolik kan basıncı değeri de hedef kan basıncı seviyesinde olduğu görülse de sistolik kan basıncındaki minimal düşüş istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p=0,001$; $p<0,01$). Diyastolik kan basıncında ise istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, hipertansiyon, RAAS inhibitörleri

Abstract

EVALUATION OF BLOOD PRESSURE CONTROL AND ANTI-HYPERTENSIVE USE OF HYPERTENSION PATIENTS DURING COVID-19 PANDEMIA

OBJECTIVE: There are different views on the relationship between RAAS inhibitor use and the risk of COVID-19. The purpose of this study is to evaluate whether a change in blood pressure was observed during the pandemic process in hypertensive patients who have a high risk of COVID-19, and whether there is a physician's application, and if there is an application, whether the physician has made a change in the antihypertensive treatment, due to the risk mentioned, and if so, whether the change in blood pressure is related to it.

MATERIAL AND METHOD: 500 patients who applied to our hospital's Internal Diseases Department Polyclinic before 01/03/2020 were included In this cross-sectional study. The patients included in the study were contacted by phone. In the interview, the age, hypertension year and the drugs used by the patients, blood pressure values before and after the beginning of the pandemic, whether there were physician applications during this period, and whether there was a change in antihypertensive treatment were asked, and the data were recorded.

RESULTS: 58.8% (294) of the subjects participating in the study were women. The mean age was 63.16 ± 10.87 years, and the average year of HT (hypertension) was 7.87 ± 3.58 years. During the pandemic, 20% (n = 100) of the patients had a visit with a physician, while only 1 person had a change in their antihypertensive treatment. Before the onset of the pandemic, the mean systolic blood pressure (SBP) was 131.38 ± 9.37 mmHg and the mean diastolic blood pressure (DBP) was 75.3 ± 6.07 mmHg. After the onset of the pandemic, the average SBP was 130.58 ± 9.04 mmHg and the mean DBP was 75.22 ± 6.05 mmHg. It was observed that while 13.8% (n = 69) of the patients participating in the study experienced a decrease in their SBP value, 5% (n = 25) had an increase in their SBP, 81.2% (n = 406) had no change in their SBP. When the pre and post diastolic blood pressure was evaluated, it was seen that 16.6% (n = 83) patients had a decrease in

Abstract

DBP, while 15.2% (n = 76) of them had an increase and 68.1% (n = 340) had no change. While the number of people whose blood pressure was regulated before the onset of pandemic was 329 (65.8%), the number of people with blood pressure regulation after the onset of pandemic was 352 (70.4%). When the before and after the onset of pandemic blood pressures were compared in SBP measurements, the previous SBP value was found to be statistically significantly higher ($p = 0.001$; $p < 0.01$). There was no statistically significant difference in DBP measurements between the periods ($p = 0.853$; $p > 0.05$).

CONCLUSION: Both before and after the onset of pandemic, systolic blood pressure values were seen at the target blood pressure level. Minimal decrease in systolic blood pressure was considered statistically significant ($p = 0.001$; $p < 0.01$). There was no statistically significant difference in diastolic blood pressure.

Key Words: COVID-19, SARS-CoV-2, hypertension, RAAS inhibitors

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HİPERTANSİYON	3
2.1.1. Hipertansiyon Tanımı ve Etyolojisi	3
2.1.2. Poliklinik Kan Basıncı Ölçümlerine Göre Hipertansiyon Prevalans	4
2.1.3. Kan Basıncı Sınıflandırması	4
2.1.4. Kan Basıncı İle Kardiyovasküler Ve Renal Olaylar Arasındaki İlişki	5
2.1.5. Hipertansiyon Ve Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi	5
2.1.6. Kan Basıncı Ölçümü	7
2.1.7. Beyaz Önlük Hipertansiyonu Ve Maskeli Hipertansiyon	9
2.1.8. Hipertansiyon Açısından Tarama	10
2.1.9. Hipertansiyonlu Hastalarda Klinik Değerlendirme ve Hipertansiyona Bağlı Organ Hasarının Değerlendirilmesi	11
2.1.9.1. Medikal Öykü	11
2.1.9.2. Fizik Muayene	13
2.1.9.3. Laboratuvar	13
2.1.9.4. Hipertansiyonun Neden Olduğu Organ Hasarı (HMOD)	14
2.1.10. Tedavi	14
2.1.10.1. Antihipertansif Başlama Zamanı	15
2.1.10.2. Kan Basıncı Hedefleri	17
2.1.10.3. Tedavi Yöntemleri	18
2.2. KORONAVİRÜSLER	25
2.2.1. Viroloji	25

2.2.2. Viral Kompozisyon	26
2.2.3. Viral Serotipler	27
2.2.4. SARS-CoV-2 ve COVID-19	28
2.2.4.1. Viroloji	28
2.2.4.2. Epidemiyoloji.....	29
2.2.4.3. Bulaşma.....	29
2.2.4.4. Korunma.....	30
2.2.4.5. Klinik Özellikler	31
2.2.4.6. Laboratuvar.....	32
2.2.4.7. Görüntüleme	32
2.2.4.8. Tanı	32
2.2.4.9. Tedavi	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	36
3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	36
3.3. ÇALIŞMA TASARIMI.....	36
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	44
5.1. TARTIŞMA	44
5.2. KISITLAMALAR	47
5.3. SONUÇ	47
Kaynaklar	48
Etik Kurul Onay Formu	69

Şekil Listesi

2.1:	Hipertansiyon tarama ve tanı	11
2.2:	Kan basıncı düşürücü tedavi başlama şeması	16
2.3:	COVID-19 Erişkin Tedavi Algoritması-1	33
2.4:	COVID-19 Erişkin Tedavi Algoritması-2 (Şekil-3 devamı)	33
2.5:	COVID-19 Evde Takip Algoritması- Komplike olmayan hasta veya hafif/orta pnömoninili hasta	35

Tablo Listesi

2.1:	ESH/ESC Hipertansiyon Kılavuzu Poliklinik Kan Basıncı Değerlerinin Tanımları ve Sınıflaması (2018)	4
2.2:	Hipertansiyon tanılı hastalarda kardiyovasküler riski etkileyen faktörler	6
2.3:	Poliklinik, ambulator ve ev kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon tanımları	9
2.4:	Kişisel öykü ve aile öyküsünde sorulması gerekenler	12
2.5:	Hipertansif hastaların değerlendirilmesinde kullanılan laboratuvar tetkikleri	13
2.6:	Hipertansiyonun neden olduğu organ hasarı	14
2.7:	Tedavi başlamak için önerilen poliklinik kan basıncı ölçüm değerleri	17
2.8:	Poliklinik ölçümlerine göre kan basıncı tedavisi hedef aralığı ..	18
2.9:	Birinci Sınıf Antihipertansif İlaçlar	20
2.10:	İkinci Sınıf Antihipertansif İlaçlar	20
2.11:	Antihipertansif ilaçların kesin ve rölatif kontrendikasyonları ..	23
2.12:	Koronavirüs filogenetik ağacı	26
2.13:	COVID-19 ağır hastalık risk faktörleri	31
3.1:	Hastaların değerlendirilme anketi	37
4.1:	Hastaların cinsiyete göre dağılımı	38
4.2:	Hastaların yaş ve hipertansiyon senesine göre ortalamaları ...	38
4.3:	Kronik hastalıklara göre dağılım	39
4.4:	Kullanılan antihipertansif tedaviye göre dağılım	39
4.5:	Kullanılan antihipertansif ilaç sayısı	40

4.6: Diyabetes Mellitus’u olan kişilerin antidiyabetik tedavi kullanma oranları	40
4.7: Antiagregan ve antidislipidemik tedavi kullanım oranları	41
4.8: Hekim Başvurusuna Göre Dağılım	41
4.9: Pandemi başlangıcı öncesi ile sonrası sistolik (SKB) ve diyastolik (DKB) kan basıncı ölçüm ortalamaları	41
4.10: Sistolik Kan Basıncı’nın (SKB) Değişimine Göre Dağılımı	42
4.11: Diyastolik Kan Basıncı’nın (DKB) Değişimine Göre Dağılımı...	42
4.12: Pandemi başlangıcı öncesi ve sonrası kan basıncı regülasyonu oranları.....	42
4.13: Dönemlere Göre Kan Basıncı Karşılaştırılması.....	43

Kısaltmalar

ABI	Ayak Bileği-Brakial İndeksi
ABPM.....	Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü
ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACEİ	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF.....	Atriyal Fibrilasyon
AHA	Amerikan Kalp Derneği
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ASCVD.....	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
AT1	Anjiyotensin-1
AT2	Anjiyotensin-2
BKI	Beden Kütle İndeksi
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
Ca.....	Kalsiyum
CaKB	Kalsiyum Kanal Blokeri
Cl.....	Klor
CoV.....	Koronavirüs
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı-19
DALY	Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılı
DKB.....	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diyabetes Mellitus
DPP4i.....	Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörü
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EF.....	Ejeksiyon Fraksiyonu
e-GFR	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EKG	Elektrokardiyogram
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESH	Avrupa Hipertansiyon Derneği GFR Glomerüler Filtrasyon Hızı
HbA1c.....	Hemogloblin A1c
HBP	Ev Kan Basıncı
HBPM	Ev Kan Basıncı Ölçümü
HCoV	İnsan Koronavirüsü

Kısaltmalar

HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HL.....	Hiperlipidemi
HMOD	Hipertansiyonun Neden Olduğu Organ Hasarı
HT	Hipertansiyon
K.....	Potasyum
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KB	Kan Basıncı (BP: Blood Pressure)
KBH.....	Kronik Böbrek Hasarı
KKS	Kortikosteroid
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KV	Kardiyovasküler
KVH.....	Kardiyovasküler Hastalık
KY.....	Kalp Yetmezliği
LDL.....	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LV.....	Sol Ventrikül
LVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
MERS	Orta Doğu Solunum Sendromu
MERS-CoV.....	Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
MI	Miyokard İnfarktüsü
Na.....	Sodyum
NSAID.....	Non-Steroid Antiinflatuar İlaç
PAD	Periferik Arter Hastalığı
PatentT2	Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PWV.....	Nabız Dalga Hızı
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RNA	Ribonükleik Asit
SARS	Ağır Akut Solunum Sendromu
SARS-CoV.....	Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü
SARS-CoV-2.....	Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2
SCORE	Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi

Kısaltmalar

SGLT2i.....	Sodyum Glukoz Kotransporter-2 İnhibitörü
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SPC.....	Tek Hap Kombinasyonu
TIA.....	Geçici İskemik Atak
Tg	Trigliserid
USG.....	Ultrasonografi



GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertansiyon, gelişmiş ülkelerde olduğu kadar, gelişmekte olan ülkelere de hem görülme sıklığı hem de neden olduğu komplikasyonlar bakımından önemli bir toplum sağlığı problemidir. Hipertansiyon'un epidemiyolojisi, patofizyolojisi ve hipertansiyonla ilişkili riskleri anlamada önemli ilerlemeler sağlanmış olup kan basıncını (KB) düşürmenin erken morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltılabileceğini gösteren çok sayıda kanıt elde edilmiştir (1-3). Ancak sağlıklı yaşam tarzı ve ilaç tedavileri ile kan basıncında etkili azalma sağlanabilmesine rağmen, tüm dünyada etkin KB kontrolü sağlanamamıştır. Buna bağlı olarak, hipertansiyon global olarak kardiyovasküler hastalıkların (KVH) ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin başlıca önlenabilir nedeni olmaya devam etmektedir (4-5).

Günümüz kılavuzlarında erişkinlerde hipertansiyon, poliklinik ölçümlerinde sistolik kan basıncının (SKB) $\geq 140\text{mmHg}$ ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB) $\geq 90\text{mmHg}$ olması olarak tanımlanır (6). SKB'de 10 mmHg 'lik, DKB'de ise 5 mmHg 'lik bir azalmanın, tüm majör kardiyovasküler olayları % 20 azalttığı görülmüştür (1,3). Bu nedenle günümüzde, kan basıncı kontrolünü sağlamak için yaşam tarzı değişikliği ve antihipertansif ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Yaşam tarzı değişikliği olarak tuz ve alkol tüketiminin azaltılması, ideal boy-kilo ve bel çevresi sağlanması, Akdeniz tipi beslenme, sigaranın bırakılması ve düzenli fiziksel egzersiz yapılması önerilmektedir (50-57). Kılavuzlarda hipertansiyon tedavisi için beş ana antihipertansif ilaç sınıfı önerilmiştir, bunlar: ACE inhibitörleri (ACEİ), ARB'ler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve diüretiklerdir (tiyazid ve tiyazid benzerleri) (1,48,58).

2019 yılı sonunda, Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei Eyaleti'ndeki Wuhan şehrinde görülmeye başlanan pnömoni vakalarının nedeni olarak tespit edilen yeni tip koronavirüse SARS-CoV-2, neden olduğu tabloya ise COVID-19 (Coronavirus Disease-19) adı verilmiştir (112,113). SARS-CoV-2 diken (spike-S) proteininin reseptör bağlayıcı gen bölgesi yoluyla konakçının respiratuvar epitelindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2)'e

bağlanır (117). Konak hücre enzimi olan serin proteaz TMPRSS2 ise SARS-CoV-2'nin hücresel girişini destekler (118).

ACE-2, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde görevlidir. Antihipertansif olarak RAAS inhibitörleri (ACEİ, ARB) kullanan kişilerde ACE-2'nin doku ekspresyonu ve hücre yüzeyindeki sunumu artabilmektedir (149). Bu nedenle, ACEİ veya ARB kullanan kişilerde SARS-CoV-2 maruziyeti sonrası COVID-19 riskinin artabileceği, bu ajanların yerine CaKB gibi RAAS üzerinden etki göstermeyen antihipertansiflerin kullanılmasının daha güvenilir olacağı öne sürülmüştür (149-151). Öte yandan, akut akciğer hasarı olan hayvan modellerinde ACE-2'nin akciğer hasarına karşı koruyucu olduğu ve RAAS blokajının akciğer hasarını azaltabileceği görülmüştür (152,153). Çok merkezli, geniş çaplı bir çalışmada COVID-19 'u ağır geçiren hastaların %24'ünde hipertansiyon olduğu saptanırken, hafif geçirenlerin %14'ünde hipertansiyon olduğu saptanmıştır (137). Hipertansif hastalarda COVID-19 mortalitesini ve morbiditesini arttığını gösteren bu çalışma sonrası hem hastaların hem de hekimlerin ACEİ ve ARB'leri güvenle kullanmaları açısından kapsamlı bir çalışma yapılması ve konsensusa varılması gerekliliği doğmuştur. Bunu üzerine 13 Mart 2020'de Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), ACEİ veya ARB'lerle tedavinin COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle kesilmesi gerektiğine dair hiçbir klinik veya bilimsel kanıt olmadığını, hekimlerin ve hastaların normal antihipertansif tedavilerine devam etmelerini öneren bir bildirim yayınlamıştır (154).

Bizim de bu çalışmadaki amacımız, hastaların COVID-19 pandemisi sürecinde kan basıncı değişikliğinin gözlenip gözlenmediği, hekim başvurusu olup olmadığı ve başvurusu varsa antihipertansif tedavisinde bahsedilen riske bağlı hekim tarafından değişiklik yapıp yapılmadığının ve yapıldıysa kan basıncındaki değişikliğin buna bağlı olup olmadığının değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERTANSİYON

2.1.1. Hipertansiyon Tanımı ve Etyolojisi

Hipertansiyon, yapılan klinik araştırmalarda tedavinin faydalarının tedavinin risklerinden kesin olarak ağır bastığı saptanan kan basıncı düzeyi olarak tanımlanır (6). Günümüz kılavuzlarında erişkinlerde hipertansiyon, poliklinik ölçümlerinde sistolik kan basıncının (SKB) $\geq 140\text{mmHg}$ ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB) $\geq 90\text{mmHg}$ olması olarak tanımlanır. Aynı sınıflandırma daha genç, orta yaşlı ve yaşlı kişilerde de kullanılırken, çocuklar ve gençlerde ise kan basıncı persentilleri kullanılır (6).

Hipertansiyon kompleks bir hastalık olup ortaya çıkmasında sempatik sinir aktivasyonu, endotel disfonksiyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu, renal sodyum tutulumunda artış, vasküler hipertrofi gibi direkt ya da indirekt birçok mekanizma rol oynamaktadır (92-95).

Hipertansiyon etyolojisine göre; primer (esansiyel, idiopatik) ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer, yani esansiyel hipertansiyon tüm hipertansif hastaların yaklaşık %95'lik kısmını oluşturur ve idiopatiktir (89). Primer hipertansiyonun etyolojisini açıklayacak bir neden olmamasına rağmen birtakım kolaylaştırıcı faktörlerin olduğu tespit edilmiştir. Bu faktörler alkol kullanımı, obezite, insülin direnci, düşük potasyumlu yüksek sodyumlu diyet, düşük kalsiyumlu diyet, ileri yaş, sedanter hayat tarzı ve genetik varyasyonlardır (90). Sekonder hipertansiyon ise, %5-10 sıklıkta görülmekle birlikte tanı koymada yaşanan zorluklar nedeniyle prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Sekonder hipertansiyonun oluşmasında renal hastalıklar, endokrin bozukluklar, pulmoner sistem hastalıkları, vasküler nedenler ve santral sinir sistemi hastalıkları ile birtakım ilaçlar (NSAID, uyuşturucu maddeler, sistemik kortikosteroidler, oral kontraseptif ilaçlar, nazal

dekonjestanlar, immünosüpresif ajanlar anjiyojenez inhibitörleri) rol oynamaktadır (90,91).

2.1.2. Poliklinik Kan Basıncı Ölçümlerine Göre Hipertansiyon

Prevalans

2015 yılında hipertansiyonun küresel prevalansının 1,13 milyar olduğu tahmin edilmektedir, yani yetişkinlerde hipertansiyon prevalansı % 30-45 civarındadır (5). Hipertansiyon prevalansı, gelir durumuna bakılmaksızın (düşük, orta ve yüksek gelirli) tüm ülkelerde benzerdir (5). 60 yaşın üzerindeki prevalans >% 60'tır ve ilerleyen yaşla birlikte giderek daha yaygın hale gelir (5). Nüfus yaşlandıkça, daha sedanter bir yaşam tarzına geçilir ve vücut ağırlığı artar, bu nedenle dünya çapında hipertansiyon prevalansının artmaya devam edeceği düşünülmekte, 2025 yılına kadar hipertansiyon prevalansının % 15-20 artarak 1,5 milyara yaklaşacağı tahmin edilmektedir (7).

2012 yılında yapılan Türkiye Prevalans Çalışması 2 (Patent2) çalışmasına göre Türkiye'deki genel hipertansiyon prevalansı %30,3 olarak bulunmuş olup erkeklerdeki oran %28,4 ve kadınlardaki oran %32,3 olarak tespit edilmiştir (85).

2.1.3. Kan Basıncı Sınıflandırması

Kan basıncı, poliklinik ölçümüne göre optimal, normal, yüksek normal ve evre 1-2-3 olarak sınıflandırılır (Tablo 2.1) (6).

Tablo 2.1: ESH/ESC Hipertansiyon Kılavuzu Poliklinik Kan Basıncı Değerlerinin Tanımları ve Sınıflaması (2018)

KATEGORİ	SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHg)		DİYASTOLİK KAN BASINCI (mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre-1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre-2 HT	160-179	ve/veya	100-109
Evre-3 HT	≥180	ve/veya	≥110
İzole Sistolik HT	≥140	ve	<90

2.1.4. Kan Basıncı İle Kardiyovasküler Ve Renal Olaylar Arasındaki İlişki

2015 yılında tüm dünyada erken ölüme en büyük katkı sağlayan neden hipertansiyondur. Yaklaşık 10 milyon ölüm ve 200 milyondan fazla engelliliğe ayarlanmış yaşam yılına (DALY) neden olmuştur (8). Hipertansiyon tanı ve tedavisinde ilerleme kaydedilmesine rağmen DALY’de artış devam etmektedir ve son 30 yılda %40 artmıştır (8). Mortalite ve sakatlık özellikle SKB’si 140mmHg ve üzerinde olan kişilerde görülmektedir (%70). Her yıl SKB yüksekliğine bağlı ölümler en çok iskemik kalp hastalığı (4,9 milyon), hemorajik inme (2,0 milyon) ve iskemik inmeye (1.5 milyon) bağlı olmaktadır (8). Hem poliklinik hem de poliklinik dışı ölçümlerde kan basıncının yüksek saptanması, kardiyovasküler ve renal komplikasyonlarla ilişkilidir (2). SKB ve DKB’nin her ikisinde artış da komplikasyonlarla ilişkili olmasına rağmen 50 yaşından sonra gelişecek komplikasyonları ön görmede SKB ön planda, 50 yaşından önce ise DKB ön plandadır. Bunun nedeni ise ilerleyen yaşlarda arterlerin sertleşmesine bağlı olarak DKB’de düşüş görülmesidir (9). Orta ve ileri yaşlarda artan nabız basıncı da komplikasyonları ön görmede önemli bir prognostik belirteçtir (10).

2.1.5. Hipertansiyon Ve Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi

Hipertansiyon sıklıkla dislipidemi ve glukoz intoleransıyla birlikte görülmektedir ve kardiyovasküler olay riskini arttırmaktadır (11,12). Bir kişinin total kardiyovasküler riskinin, yani belli bir süre içinde kardiyovasküler olay geçirme riski, hesaplanması kişinin optimal tedavisinin düzenlenmesi için önem arz etmektedir. ESC/ESH(European Society of Cardiology ve the European Society of Hypertension)’ın önerdiği SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), ACC/AHA’nın (American College of Cardiology ve American Heart Association) önerdiği ACC/AHA ASCVD(Atherosclerotic Cardiovascular Disease) Risk Hesaplayıcısı, Framingham Risk Skorlaması gibi birçok risk hesaplama yöntemleri bulunmaktadır. Tüm skorlama sistemlerinde yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, total kolesterol düzeyi ve SKB değerleri ile 10 yıllık süre içinde kardiyovasküler olay görülme riski hesaplanmaktadır. Ayrıca bir kısmında HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) düzeyi, diyabetes mellitus varlığı ve hipertansiyon tedavisi altında olup olmadığı sorgulanmaktadır (13-16).

Kardiyovasküler risk faktörlerini etkileyen faktörler tablo 2.2’de gösterilmiştir (17). Hipertansiyonun neden olduğu organ hasarı söz konusu ise kardiyovasküler risk daha da artmaktadır (18).

Tablo 2.2: Hipertansiyon tanılı hastalarda kardiyovasküler riski etkileyen faktörler

Demografik Özellikler ve Laboratuvar Parametreleri
• Cinsiyet: Erkek > Kadın
• Yaş
• Sigara kullanımı (halen kullanan ya da geçmişte kullanmış olan)
• Total kolesterol ve HDL düzeyi
• Ürik asit
• Diyabetes Mellitus
• Aşırı kilo veya obezite
• Ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü (Erkek < 55 yaş, Kadın < 65 yaş)
• Ailede erken başlangıçlı hipertansiyon öyküsü
• Erken başlangıçlı menopo
• Sedanter yaşam tarzı
• Psikososyal ve sosyoekonomik faktörler
• Dinlenme halinde kalp hızının > 80 atış / dk olması
Asemptomatik Hipertansiyonun Neden Olduğu Organ Hasarı (HMOD)
• Arteriyel sertleşme
• Nabız basıncı (yaşlılarda) ≥ 60 mmHg
• Karotis - femoral PWV > 10 m/s
• EKG’de sol ventrikül hipertrofisi (LVH)
• Ekokardiyografide LVH
• Mikroalbuminüri (30-300 mg/24 saat) veya yüksek albumin-kreatinin oranı (30-300 mg/gün) (tercihen sabah spot idrarı)
• e-GFR > 30-59 mL/dk/1.73 m ² olan orta Kronik Böbrek Hasarı (KBH) veya e-GFR <30 mL/dk/1.73 m ² olan şiddetli KBH
• ABI(Ayak bileği-kol indeksi) < 0.9
• İleri düzey retinopati: kanama veya eksüda, papilödem
Kardiyovasküler Hastalık veya Böbrek Hasarı
• Serebrovasküler hastalık: iskemik inme, serebral hemoraji, TIA
• KAH: miyokardiyal enfarktüs (MI), anjina, miyokardiyal revaskülarizasyon
• Görüntülemelerde ateromatöz plak varlığı
• Kalp Yetmezliği (KY)
• Periferik Arter Hastalığı (PAD)
• Atrial Fibrillasyon (AF)

2.1.6. Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı ölçümü için polikliniklerde validasyonu yapılmış oskültatuar veya osilometrik yarı otomatik veya otomatik sfigmomanometreler ile olan ölçüm tercih edilen ölçüm yöntemidir (19).

Ölçüm Yapılırken;

1. Kişi kan basıncı ölçümünden önce rahat olacağı sessiz bir ortamda 5dk boyunca oturtulmalıdır.
2. Kan basıncı her iki koldan, kol çevresine uygun manşet boyutu (genellikle 12-13cm genişliğinde, 35cm uzunluğunda) kullanılarak ölçülmelidir. Kollar arasında SKB >15 mmHg olması durumunda akla ateromatöz vasküler hastalık düşünülmeli ve bu durumda kardiyovasküler olay riskinin arttığı unutulmamalıdır (20). Kollar arasında KB farkı olduğunda, sonraki tüm ölçümler için KB daha yüksek ölçülen kol kullanılmalıdır.
3. Manşon, kas kasılmasına bağlı kan basıncında artışları önlemek için sırt ve kol destekli olarak kalp seviyesinde konumlandırılmalıdır.
4. 1-2 dakika arayla ölçülen üç KB ölçümü kaydedilmelidir. İlk iki ölçümde > 10 mmHg farklılık görülüyorsa ek ölçüm yapılmalı ve kan basıncı son iki KB ölçümünün ortalaması olarak kaydedilmelidir.
5. Aritmilere bağlı unstabil kan basıncı değerleri olan kişilerde ek ölçüm gerekebilir. Özellikle AF'de (Atrial Fibrilasyon) otomatik cihazların validasyonu olmadığından oskültatuar yöntem kullanılmalıdır.
6. Oskültatuar yöntemleri kullanırken, SKB ve DKB'yi belirlemek için sırasıyla 1. ve 5. Korotkoff sesleri kullanılır.
7. Ortostatik hipotansiyon, kişinin oturur pozisyondan ayağa kalktıktan sonraki 3 dakika içinde SKB'de > 20 mmHg veya DKB'de > 10 mmHg düşüş olmasıdır. Ortostatik hipotansiyonun olup olmadığını görmek için ilk ölçümde tüm hastalar oturur pozisyondan ayağa kaldırıldıktan 1 dakika ve 3 dakika sonra KB ölçülmelidir. Çünkü, ortostatik hipotansiyon artmış kardiyovasküler risk ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (21). Yaşlıların, diyabetlilerin ve ortostatik

hipotansiyona yol açabilecek diğer hastalıkları olan kişilerin her muayenelerinde aynı şekilde ölçüme devam edilmelidir.

8. Kalp hızı kaydedilmeli ve aritmleri fark edebilmek için nabız palpe edilmelidir (17).

Gözetimsiz poliklinik tansiyonu ölçümü hastanın tek başına sessiz bir odada oturarak kendi tansiyon ölçümünü otomatik cihazlarla ölçmesidir. Bu şekilde "beyaz önlük hipertansiyonu" önemli ölçüde azaltılabilmektedir (22).

Poliklinik dışı KB ölçümü ise, HBPM (Ev kan basıncı ölçümü) veya ABPM (Ambulatuvar kan basıncı ölçümü)'yi ifade etmektedir. HBPM'de kişi poliklinik başvurusundan en az 3 gün, tercihen 6-7 gün önce kan basıncı ölçümüne başlar. Ölçümler sabah ve akşam, sessiz bir odada, 5dk'lık dinlenme sonrası, uygun pozisyonda, validasyonu yapılmış, yarı otomatik cihazlarla yapılır. Bu ölçümlerin ortalaması bize HBP'yi (Ev kan basıncı) verir. Son zamanlarda yapılan meta-analiz sonuçları HBPM'nin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi poliklinik ölçümüne göre daha iyi yansıttığını göstermiştir (23). ABPM'de ise, genellikle 24 saat olmak üzere belirli bir süre boyunca ortalama KB ölçümleri kişiye bağlanan cihaz aracılığı ile yapılmaktadır. Cihaz 15-30 dakikalık aralıklarla KB ölçümü yaparak kaydeder ve gündüz, gece, 24 saatlik kan basıncı ortalamasını verir (17). ABPM, HMOD ve kardiyovasküler sonuçları için poliklinik ölçümünden daha güvenilir tahminde bulunulmasını sağlar (24,25). Normal şartlarda geceleri kan basıncında >10% düşme görülmektedir (dipping). Uyku bozuklukları, obstrüktif uyku apnesi, obezite, tuza duyarlı kişilerde tuz tüketiminde artış, ortostatik hipotansiyon, otonomik disfonksiyon, kronik böbrek hasarı, diyabetik nöropati, ileri yaş gibi durumlarda bu 'dipping' görülmemektedir (26). Çalışmalar, 'dipping' olmamasının veya gece kan basıncında artışın, oluşabilecek komplikasyonları göstermede gündüze göre daha anlamlı olduğunu göstermiştir (26, 27). Poliklinik kan basıncı ölçümü, HBPM ve ABPM ölçümlerine göre hipertansiyon sınırları tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3: Poliklinik, ambulator ve ev kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon tanımları

KATEGORİ	SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHg)		DİYASTOLİK KAN BASINCI (mmHg)
Poliklinik Kan Basıncı	≥140	ve/veya	≥90
Ambulator Kan Basıncı			
Gündüz (uyanık) ortalama	≥135	ve/veya	≥85
Gece (uykuda) ortalama	≥120	ve/veya	≥70
24 saatlik ortalama	≥130	ve/veya	≥80
Ev Kan Basıncı ortalaması	≥135	ve/veya	≥85

ABPM ve HBPM'nin avantajları beyaz önlük hipertansiyonu veya maskeli hipertansiyonu ayırt ettirebilmesidir. ABPM'nin diğer avantajları ise gece ölçümü de yapabilmesi ve prognozu daha iyi göstermesidir. Dezavantajları arasında ise ABPM'nin pahalı ve kısıtlı erişimi oluşu ile HBPM'nin yanlış ölçüme açık olması vardır (17).

2.1.7. Beyaz Önlük Hipertansiyonu Ve Maskeli Hipertansiyon

'Beyaz önlük hipertansiyonu', poliklinik ölçümünde kan basıncının yükselmesi ancak poliklinik dışı ölçümlerde normal saptanması durumunu ifade eder (28). Önceleri bu tabir antihipertansif kullanmayan kişiler için kullanılsa da son zamanlarda hipertansif tedavi altında olanlar için de kullanılmaya başlanmıştır. Bunun aksine, "maskeli hipertansiyon" ise, poliklinik ölçümünde kan basıncının normal olduğu, ancak HBPM veya ABPM ile ölçüldüğünde yüksek saptanmasını ifade eder (29). "Gerçek normotansiyon" terimi, hem poliklinikte hem de poliklinik dışında kan basıncı ölçümlerinin normal olduğu, "sürekli hipertansiyon" ise her ikisinin de anormal olduğu durumu ifade eder.

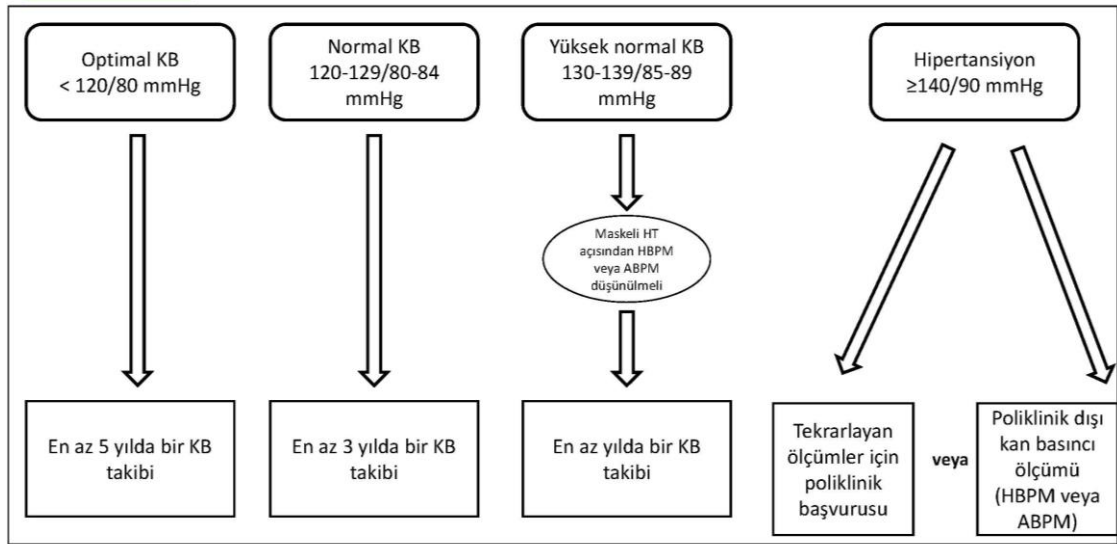
Beyaz önlük hipertansiyonu, poliklinik ölçümlerinde kan basıncı yüksek saptanan kişilerin % 30-40'ını kapsamaktadır ve genellikle kadınlar, sigara kullanmayanlar, yaşlılar ve evre-1 hipertansiyonu olan kişilerde görülür (17). Yapılan araştırmalarda, beyaz önlük hipertansiyonu ile ilişkili kardiyovasküler olay riskinin, sürekli hipertansiyondakinden daha düşük olduğu görülmektedir (30). Beyaz önlük hipertansiyonu olan hastalarda adrenajik aktivitenin ve metabolik risk faktörleri görülme sıklığının arttığı,

daha sık asemptomatik kardiyak ve vasküler hasar görüldüğü, ayrıca uzun vadede diyabet gelişme riski ile sürekli hipertansiyon riskinin daha fazla olduğu görülmüştür (25,30,31).

Maskeli hipertansiyon, poliklinik kan basıncı ölçümü normal saptanan kişilerin %15'inde bulunabilmektedir (6). Gençlerde, erkeklerde, sigara kullanan kişilerde, fiziksel aktif olan kişilerde, alkol kullananlarda, anksiyete düzeyi ve iş stresi yüksek olanlarda daha sık görülür (32). Obezite, diyabet, kronik böbrek hasarı, ailede hipertansiyon öyküsü ve yüksek normal kan basıncının olan kişilerde de maskeli hipertansiyon prevalansı yüksektir (6). Maskeli hipertansiyonu olanlarda, dislipidemi ve disglisemi, HMOD, diyabet, sürekli hipertansiyon görülme riski ve kardiyovasküler olay insidansı artmıştır (29,33,34)

2.1.8. Hipertansiyon Açısından Tarama

Hipertansiyon, çoğunlukla asemptomatik seyreder. Toplum taramaları yapıldığında hipertansiyonu olduğunu bilmeyen kişi sayısı % 50 olarak saptanmıştır (5,35). Kan basıncının yükselmesi ile beraber oluşabilecek semptomlar; halsizlik, baş ağrısı, çarpıntı, dispne, epistaksis, yürürken ve merdiven çıkarken zorlanma, poliüri, noktüri ve alt ekstremitelerde ödemdir (86). Her bireyin ilk muayenesi esnasında kan basıncı ölçülüp kayıt altına alınmalı ve kan basıncının seviyesine göre tarama sıklığı belirlenmelidir (17). Kan basıncı çok değişken olabilmektedir, bu nedenle ciddi anlamda kan basıncı yüksekliği ve HMOD'ye dair net kanıtlar olmadıkça tek muayeneye göre hipertansiyon tanısı koyulmamalıdır. Bu durumların dışında, hipertansiyon tanısı ve sınıflandırılması için hem poliklinik hem de poliklinik dışı tekrarlayan kan basıncı ölçümleri yapılmaktadır. Kontrol muayene sıklığı ve sayısı hipertansiyonun derecesine göre değişmektedir (Şekil 2.1) (17). İleri yaşlı bireylerde (>50yaş) tarama sıklık süresi daha kısa olmalıdır.



Şekil 2.1: Hipertansiyon tarama ve tanı

2.1.9. Hipertansiyonlu Hastalarda Klinik Değerlendirme ve Hipertansiyona Bağlı Organ Hasarının Değerlendirilmesi

2.1.9.1. Medikal Öykü

Klinik değerlendirmede ilk yapılması gereken medikal öykünün alınmasıdır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4: Kişisel öykü ve aile öyküsünde sorulması gerekenler

RİSK FAKTÖRLERİ
• Ailede ve bireyde hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, inme veya renal hastalık öyküsü
• Aile ve bireyin geçmişinde ilişkili diğer faktörler (örn. hiperkolesterolemi)
• Sigara öyküsü
• Diyet içeriği ve tuz tüketimi
• Alkol tüketimi
• Sedanter yaşam tarzı
• Erektile disfonksiyon öyküsü
• Uyku geçmişi, horlama, uyku apnesi
• Gebelikte hipertansiyon / preeklampsi öyküsü
HMOD, kardiyovasküler hastalık, inme ve renal hastalık ve semptomları
• Beyin ve Gözler: Baş ağrısı, vertigo, senkop, görme bozukluğu, TIA, duyuşsal veya motor defisit, inme, karotis revaskülarizasyonu, kognitif bozukluk, demans (yaşlılarda)
• Kalp: Göğüs ağrısı, nefes darlığı, ödem, MI, koroner revaskülarizasyon, senkop, çarpıntı, aritmiler (özellikle AF), kalp yetmezliği
• Böbrek: Susama, poliüri, noktüri, hematüri, idrar yolu enfeksiyonları
• Periferik arterler: Soğuk ekstremiteler, intermitant kladikasyon, ağrısız yürüme mesafesi, istirahatatta ağrı, periferik revaskülarizasyon
• Hasta veya ailede KBH öyküsü (örn. Polikistik böbrek hastalığı)
Sekonder hipertansiyon olasılığı
• <40 yaş evre 2 veya 3 hipertansiyonu, ani hipertansiyon gelişimi veya yaşlılarda hızla kötüleşen BP
• Böbrek / idrar yolu hastalığı öyküsü
• Uyuşturucu / madde kötüye kullanımı / eşzamanlı tedaviler (kortikosteroidler, nazal vazokonstriktör, kemoterapi, yohimbin, meyan kökü)
• Feokromositoma düşündüren bulgular (tekrarlayan terleme, baş ağrısı, anksiyete veya çarpıntı atakları)
• Spontan veya diüretikle tetiklenen hipokalemi, kas güçsüzlüğü epizodları ve tetani (hiperaldosteronizm) öyküsü
• Tiroid hastalığı veya hiperparatiroidizmi düşündüren semptomlar
• Hamilelik öyküsü veya mevcut hamilelik ve oral kontraseptif kullanımı
• Uyku apnesi öyküsü
Antihipertansif İlaç Tedavisi
• Mevcut / geçmiş antihipertansif ilaç kullanımı
• Tedaviye uyum

2.1.9.2. Fizik Muayene

Anamnezden sonraki aşama fizik muayenedir. Burada;

1. Vücut yapısı: Boy, kilo, BKİ, bel çevresi
2. HMOD bulguları:
 - Nörolojik değerlendirme, kognitif durum
 - HT retinopati açısından fundoskopik muayene
 - Kalp ve karotis arter oskültasyonu ve palpasyonu
 - Periferik arter palpasyonu
 - Her iki kol kan basıncı ölçümü
3. Sekonder HT bulguları:
 - Deri muayenesi (cafe-au-lait nörofibromatoz lekeleri vs)
 - Polikistik böbrek hastalığı açısından böbrek palpasyonu
 - Aort koarktasyonu veya renovasküler HT açısından kalp ve renal arter oskültasyonu
 - Radyal ile femoral nabzın karşılaştırılması
 - Cushing, akromegali ve tiroid hastalık bulgularının değerlendirilmesi yapılır.

2.1.9.3. Laboratuvar

Tablo 2.5: Hipertansif hastaların değerlendirilmesinde kullanılan laboratuvar tetkikleri

• Hemoglobin ve/veya hematokrit
• Açlık kan glukozu veya HbA1c
• Lipid profili: LDL, HDL, Tg, Total kolesterol
• Kan sodyum ve potasyumu
• Kan ürik asit değeri
• Kan kreatinin ve e-GFR
• Kan karaciğer fonksiyon testleri
• İdrar analizi: - Mikroskopik inceleme; - Dipstick testiyle idrar proteini - İdeal olarak albümin/kreatinin oranı
• 12 derivasyonlu EKG

2.1.9.4. Hipertansiyonun Neden Olduğu Organ Hasarı (HMOD)

HMOD varlığında 10 yıllık süreçte kardiyovasküler olay geçirme riskinin arttığı gözlenmektedir, bundan dolayı HMOD açısından bireyin değerlendirilmesi optimal tedavinin düzenlenmesi için önemlidir (36,37).

Tablo 2.6: Hipertansiyonun neden olduğu organ hasarı

HMOD taraması için temel testler	Endikasyon
12 derivasyonlu EKG	Kalp hızı ve ritmi, LVH ve diğer kardiyak anomalileri saptama
İdrar albümin/kreatinin oranı	Renal hastalık
Kan kreatinin ve eGFR	Renal hastalık
Fundoskopi	HT retinopati
HMOD taraması için ileri seviye testler	
Ekokardiyografi	Kalp yapı ve fonksiyonunu değerlendirme
Karotis USG	Karotis plak ve stenozu
Abdominal USG ve Doppler USG	- Böbrek boyutu, yapısı(skar vs.), üriner sistem stenozu - Abdominal aorta dilatasyonu veya vasküler hastalık - Sürrenal adenom, feokromasitoma - Reanovasküler hastalık
PWV (Pulse Wave Velocity-Nabız Dalga Hızı)	Aort ateroskleroza
ABI (Ankle Brachial Index-Ayak Bileği Brakiyal İndeksi)	Alt ekstremitte arter hastalığı
Kognitif fonksiyon testi	Kognitif bozukluk
Beyin görüntülemesi	İskemik veya hemorajik beyin hasarı

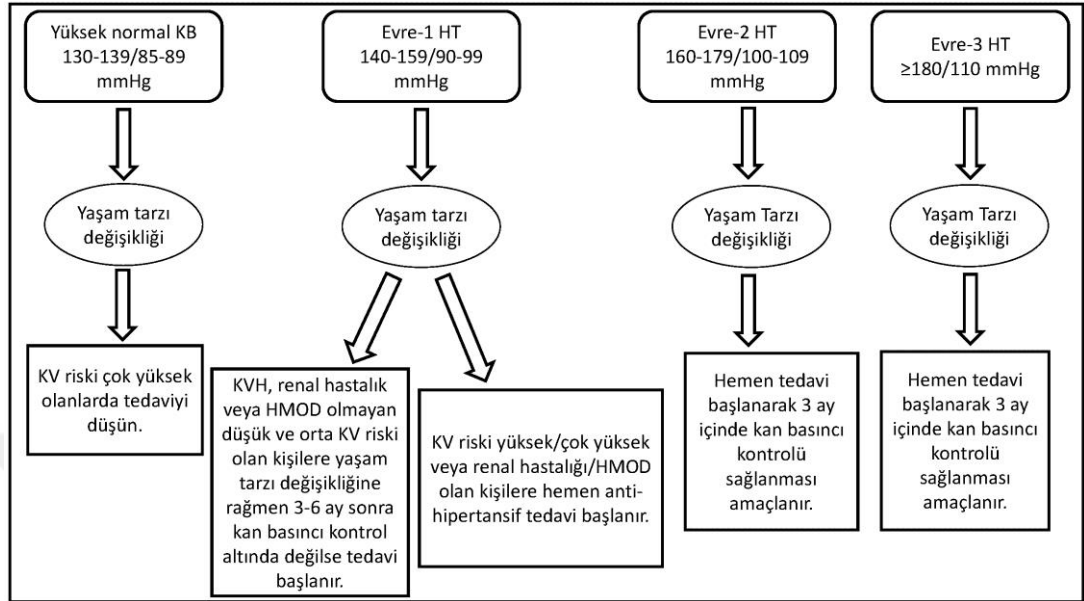
2.1.10. Tedavi

SKB'de 10 mmHg'lik, DKB'de ise 5 mmHg'lik bir azalmanın, tüm majör kardiyovasküler olayları % 20 azalttığı görülmüştür (1,3). Bu nedenle günümüzde, kan basıncı kontrolünü sağlamak için yaşam tarzı değişikliği ve antihipertansif ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Cihaz tabanlı tedavilerin ise henüz etkili olduğu gösterilememiştir.

2.1.10.1. Antihipertansif Başlama Zamanı

- Kan basıncı normal, yüksek normal, evre-1, evre-2, evre-3 hipertansiyon olan tüm kişilere yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir (17).
- Düşük-orta kardiyovasküler riski olan ve antihipertansif tedavi olmaksızın kan basıncı normal ve yüksek normal seviyelerinde olan kişilere antihipertansif tedavi başlanması kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilemediğinden tedavi başlanması önerilmemektedir (40,41).
- Yüksek normal kan basıncı olan kişilerin kardiyovasküler hastalığı mevcutsa antihipertansif tedavi düşünülmelidir (41).
- Düşük kardiyovasküler riski olan evre-1 hipertansif bireylere yaşam tarzı değişikliği önerilmeli ve 3-6 ay sonra kan basıncı yüksekliğinin devam etmesi durumunda antihipertansif tedavi başlanmalıdır (39,40).
- Antihipertansif tedaviyle kardiyovasküler olay ve mortalite de anlamlı azalma saptandığı göz önüne alınarak kardiyovasküler riski düşük ve orta derecede olan evre-1 hipertansiyonu olan hastalara da yaşam tarzı değişikliğine ek olarak antihipertansif tedavi başlanması önerilmektedir (3,38,39).
- Yüksek kardiyovasküler riski veya HMOD'u olan tüm evre-1 hipertansiflere antihipertansif tedavi başlanmalıdır (39,40).
- Evre-2 ve evre-3 hipertansiyonu olan kişilere antihipertansif tedavi başlanmalıdır (1,3).
- Hipertansiyonu olan fit yaşlı hastalarda (> 80 yaş olsa bile), SKB $\geq$ 160 mmHg ise antihipertansif tedavi başlanmalıdır (42,43).
- Evre-1 hipertansiyonu olan fit yaşlı (65-80 yaş arası) hastalara tolere edilebiliyorsa antihipertansif tedavi başlanmalıdır (40).
- Kırılgan yaşlı hastalara da tolere edilebiliyorsa antihipertansif tedavi başlanabilir (44).

- Tedavinin iyi tolere edilmesi koşuluyla, hastalar ≥ 80 yaş olsalar bile, ileri yaş nedeniyle antihipertansif tedavinin kesilmesi önerilmemektedir (45).



Şekil 2.2: Kan basıncı düşürücü tedavi başlama şeması

Tablo 2.7: Tedavi başlamak için önerilen poliklinik kan basıncı ölçüm değerleri

YAŞ GRUBU	POLİKLİNİK SİSTOLİK KAN BASINCI EŞİKLERİ (mmHg)					POLİKLİNİK DİYASTOLİK KAN BASINCI EŞİĞİ (mmHg)
	Hiper tansiyon	+ Diyabetes Mellitus	+ Kronik Böbrek Hasarı	+ Koroner Arter Hastalığı	+ İnme/ TIA	
18-65 yaş	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 90
65-79 yaş	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 90
≥ 80 yaş	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 90
POLİKLİNİK DİYASTOLİK KAN BASINCI EŞİĞİ (mmHg)	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 90 Not: KV riski çok yüksek olan kişilerde yüksek normal kan basıncında da tedavi düşünülebilir.	≥ 90 Not: KV riski çok yüksek olan kişilerde yüksek normal kan basıncında da tedavi düşünülebilir.	

2.1.10.2. Kan Basıncı Hedefleri

- Tedavide ilk hedef kan basıncının 140/90mmHg'nın altına indirilmesidir. Tolere edilebiliyorsa ikinci hedef 130/80mmHg'nın altıdır (1,3).
- 65 yaş altı, antihipertansif tedavi başlanan çoğu kişide hedef sistolik kan basıncının 120-129mmHg arasında olmasıdır (1,44,46).
- 65 yaş ve üzeri hastalar için tedavide kan basıncı hedefi 130-139mmHg'dır, ancak hastalar adverse olaylar açısından sıkı takip edilmelidir (1,47,48).
- Kardiyovasküler risk seviyesi ve komorbiditesi ne olursa olsun tüm hastalar için DKB hedefi <80mmHg'dır (47).

Tablo 2.8: Poliklinik ölçümlerine göre kan basıncı tedavisi hedef aralığı

YAŞ GRUBU	POLİKLİNİK SİSTOLİK KAN BASINCI EŞİKLERİ (mmHg)					POLİKLİNİK DİYASTOLİK KAN BASINCI EŞİĞİ (mmHg)
	Hipertansiyon	+ Diyabetes Mellitus	+ Kronik Böbrek Hasarı	+ Koroner Arter Hastalığı	+ İnme/TIA (Akut patoloji sonrası)	
18-65 yaş	- İlk hedef 130 - Tolere ediliyorsa 120-130 <120 önerilmez	- İlk hedef 130 - Tolere ediliyorsa 120-130 <120 önerilmez	- İlk hedef <140 - Tolere ediliyorsa 130	- İlk hedef 130 - Tolere ediliyorsa 120-130 <120 önerilmez	- İlk hedef 130 - Tolere ediliyorsa 120-130 <120 önerilmez	70-79
65-79 yaş	130-139 (tolere ediliyorsa)	130-139 (tolere ediliyorsa)	130-139 (tolere ediliyorsa)	130-139 (tolere ediliyorsa)	130-139 (tolere ediliyorsa)	70-79
≥ 80 yaş	130-139 (tolere ediliyorsa)	130-139 (tolere ediliyorsa)	130-139 (tolere ediliyorsa)	130-139 (tolere ediliyorsa)	130-139 (tolere ediliyorsa)	70-79
POLİKLİNİK DİYASTOLİK KAN BASINCI EŞİĞİ (mmHg)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

2.1.10.3. Tedavi Yöntemleri

2.1.10.3.1. Yaşam Tarzı Değişikliği

Bireylerin sağlıklı yaşam tarzına geçmeleri; hipertansiyonun başlamasını önleyebilir, başlangıcı geciktirebilir ve kardiyovasküler riski azaltabilir (49). Kılavuzlarda;

- Günlük tuz tüketiminin 5gr'dan az (sodyum tüketimi<2gr) olması(50,51),
- Alkol tüketiminin erkeklerde haftada 14 birimden az, kadınlarda 8 birimden az olması (49). (1 birim: 125 mL şarap/250 mL bira),
- Sebze, taze meyve, balık, kabuklu yemiş, doymamış yağ asidi (zeytin yağı) ve az yağlı süt ürünlerinden zengin, kırmızı etten fakir beslenilmesi (Akdeniz tipi ve DASH diyetine göre beslenme) (52,53),
- Beden kütle indeksinin 20-25 kg/m² ve bel çevresinin erkeklerde <94cm, kadınlarda <80cm olması (52,54,55),
- Düzenli olarak, haftada 5-7 gün olmak üzere, günde en az 30dk orta derecede dinamik egzersiz yapılması (52,56),
- Sigaranın bırakılması (57) önerilmektedir.

2.1.10.3.2. Farmakolojik Tedavi

Her ne kadar birçok antihipertansif ilaç sınıfı olsa da, kılavuzlarda hipertansiyon tedavisi için beş ana ilaç sınıfı önerilmiştir, bunlar: ACE inhibitörleri (ACEİ), ARB'ler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve diüretiklerdir (tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler). Bu ilaç sınıflarıyla yapılan çalışmalarda minör farklılıklar olsa da majör kardiyovasküler sonlanımlar ve mortaliteyi azaltması açısından benzer bulunmuşlardır (1,41,58). Kan basıncının bu ilk 5 antihipertansif grubu ile kontrol altına alınamaması durumunda sekonder antihipertansif ilaç grubuna geçilmesi önerilir. Sekonder antihipertansif ilaç grupları ise: loop diüretikleri, potasyum tutucu diüretikler(Amilorid, Triamteren), aldosteron antagonistleri, direkt renin inhibitörleri, alfa blokerler, santral etkili ilaçlar ve direkt vazodilatörlerdir (59).

Tablo 2.9: Birinci Sınıf Antihipertansif İlaçlar

<u>1. Tiyazid veya Tiyazid Benzeri Diüretikler</u>	<u>3. ARB</u>	<u>5. CaKB- Dihidropiridinler</u>
Klortalidon İndapamid Hidroklorotiyazid Metolazon	Kandesartan Losartan Valsartan İrbesartan Olmesartan Telmisartan...	Amlodipin Felodipin İsradipin Nikardipin Nifedipin...
<u>2. ACEİ</u>	<u>4. CaKB- Non-dihidropiridinler</u>	<u>6. B-Blokerler</u>
Benazepril Kaptopril Enlamil Fosinopril Lisinopril Perindopril Ramipril Trandolapril...	Diltizem Verapamil	Atenolol Bisoprolol Metoprolol Nebivolol Pindolol Karvedilol Labetolol...

Tablo 2.10: İkinci Sınıf Antihipertansif İlaçlar

<u>Loop Diüretikleri</u>	<u>α- Blokerler</u>
Furosemid Torsemid Bumetanid	Doksazosin Prazosin Terazosin
<u>Potasyum Tutucu Diüretikler</u>	<u>Santral Etkili İlaçlar</u>
Amilorid Triamteren	Klonidin Metil-dopa
<u>Aldosteron Antagonistleri</u>	<u>Direkt Vazodilatörler</u>
Spironolakton Eplerenon	Hidralazin Minoksidil
<u>Direkt Renin İnhibitörleri</u>	
Aliskiren	

- **Renin-Anjiotensin Sistem Blokerleri (Anjiotensin Konvertaz Enzim İnhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokerleri)**

ACEİ ve ARB'ler en yaygın kullanılan antihipertansif ilaç sınıfları arasındadır. Etkinliklerini Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemini bloke ederek gösterirler. Renin; hipotansiyon, böbrek distal tübülde sodyum konsatrasyonunda azalma, hipovolemi, artmış sempatik tonus gibi durumlarda böbrekteki jukstaglomerüler aparattan salgılanan bir hormondur. Reninin görevi karaciğerden salınan prohormon anjiotensinojeni, anjiotensin-1'e dönüştürmektir. Anjiotensin-1'in (AT1), anjiotensin-2(AT2)'ye dönüşümünü ise ACE sağlar. ACE, özellikle akciğer epiteli olmak üzere birçok vasküler endotelde bulunan bir enzimdir. AT1'den dönüşen AT2 ise vazokonstriksiyon yaparak ve aldosteron ile vazopressin salınımını uyararak su ve tuz tutulumunu sağlar, böylece vücutta kan basıncının yükselmesini sağlar. AT2 ayrıca kardiyak ventrikül remodelling ve hipertrofisine neden olur. ACEİ ise AT1'in AT2'ye dönüşümünü inhibe ederek arteriyel rezistansı azaltır, venöz kapasiteyi artırır, renal afferent arteriyolda vazodilastasyon, eferent arteriyolde vazokonstriksiyon yapar, kardiyak outputu azaltır ve natriüresi artırır (60,61). ARB'ler ise AT2'nin damar düz kasları, adrenal bez korteks hücreleri ve adrenerjik nöron sinapsları üzerindeki reseptörlerini bloke ederler (62).

ACEİ ve ARB'ler albüminüriyi azaltarak hem diyabetik hem de non-diyabetik hastalarda kronik böbrek hasarını ve renal hasarın progresyonunu önler, sol ventrikül remodellingini azaltarak sol ventrikül hipertrofisini (LVH) ve atriyal fibrilasyon gelişimini azaltır. Bu özellikleriyle kalp yetmezliği ve MI sonrası kullanımlarının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (41,58).

ACEİ ve ARB'ler kıyaslandığında, adverse olay görülme sıklığının ARB'lerde daha az olduğu görülmüştür (63). ACEİ kullanan kişilerde anjiyotik ödem görülebilmektedir. Böyle bir durumda ARB'ler tercih edilebilir (17). ACEİ ve ARB'lerin bir arada kullanılması adverse olayları arttırması ve ek bir yarar sağlamaması nedeniyle önerilmemektedir (64).

- **Kalsiyum Kanal Blokerleri (CaKB)**

Vücutta iyonize kalsiyum konsantrasyonu hücre dışında daha fazladır, bu konsantrasyon farklılığı Ca^{+2} kanalları aracılığıyla sağlanmaktadır. Hücre membranındaki kalsiyum kanalları uyarıldıklarında açılarak hücre içine kalsiyum geçişini sağlarlar. Hücre içine geçen kalsiyumun farklı hücrelerde farklı fonksiyonları vardır. İskelet, kalp ve düz kas hücrelerinde kontraksiyonu sağlarken, adrenal korkesten aldosteron ve kortizol salınımı regüle eder, kalpte ayrıca pace-maker sinyallerinde görevlidir.

CaKB kullanımında, hücre yüzeyinde kanallar bloke edilir, böylece vazodilatasyon, kalpte negatif inotropik ve negatif kronotropik etki, kalp 'afterload'unda azalma ve aldosteron salınımında azalma görülür. CaKB'ler dihidropiridin ve non-dihidropiridin olmak üzere iki gruba ayrılır. Non-dihidropiridinlerin kardiyak etkinlikleri daha fazlayken, dihidropiridin grubunun periferik etkileri daha fazladır (65). CaKB'lerin, karotis aterosklerozunun progresyonunu azaltmada, LVH ve proteinüriyi azaltmada beta blokerlere göre daha etkili oldukları bildirilmiştir (6).

- **Tiyazid veya Tiyazid Benzeri Diüretikler**

Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler, böbrek distal tübülünde tiyazid duyarlı $\text{Na}^{+}\text{-Cl}^{-2}$ pompasını inhibe ederek bu iyonların reabsorpsiyonunu engeller ve böylece kan basıncının düşürülmesini sağlarlar (70). Diüretikler ile yapılan çalışmalarda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttıkları gözlenmiştir, hatta kalp yetmezliğini önlemede diğer antihipertansif ilaç gruplarından daha etkin gibi görünmektedir (58,66). Klortalidon ve indapamidin etki süresinin ve kan basıncı düşürücü etkinliği hidroklorotiyazidden daha fazladır, yan etki insidansı ise benzerdir (67). Ancak kombine ilaçların hidroklorotiyazid içermesi, hidroklorotiyazid kullanımının daha fazla olmasını neden olmaktadır.

Hem tiyazid hem de tiyazid benzeri diüretikler hipopotasemi ve insülin direncine neden olabilmektedir (66,68). İnsülin direncine neden olmasının potasyum ilişkili olabileceği düşünülmektedir ve potasyum tutucu bir antihipertansif ile kombine edilmesi durumunda bu yan etkinin azaltılabildiği görülmüştür (69). Her iki grubun da antihipertansif etkinliği $\text{eGFR} < 45\text{mL/dk}$ azalmakta, $\text{eGFR} < 30\text{mL/dk}$ olduğunda ise etkinliği

sıfırlanmaktadır, bu durumda furosemid gibi loop diüretik ilaçların kullanılması önerilir (17).

• β -Bloklerler

Beta blokerler, heterojen bir gruptur. Gruptaki her ajan beta-adrenoreseptörler (B1, B2 ve B3) üzerinde kompetitif antagonist etki göstererek katekolaminlerin etkinliğini baskılar, ancak bağlandıkları reseptörler, intrensek sempatomimetik aktiviteleri (ISA), vazodilatatör özellikleri ve metabolizmaları bakımından farklılık gösterir (71). Beta blokerlerin hipertansif hastalarda inme, kalp yetmezliği ve majör kardiyovasküler olay riskini azalttığı, ancak hipertansiyonun neden olduğu LV hipertrofisine ve arteriol 'remodelling'ine etkinlikleri az olduğu görüldüğünden sadece belirli hasta gruplarında kullanılırlar. Bu hasta grupları: hipertansiyona ek olarak anjinası olan, kalp ritim kontrolü gereken, MI geçiren, ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği olan ve gebelik düşünen kadınlardır (6,66).

Yan etki olarak özellikle metabolik sendromlu kişilerde diyabetes mellitus gelişimine neden olabilmektedir (87).

Tablo 2.11: Antihipertansif ilaçların kesin ve rölatif kontrendikasyonları

İLAÇ	KONTRENDİKASYONLAR	
	KESİN	RÖLATİF
Diüretikler (Tiyazid ve Tiyazid Benzeri)	Gut	- Metabolik sendrom - Glukoz intoleransı - Gebelik - Hiperkalsemi - Hipokalemi
ACEİ	- Gebelik - Anjiyönörotik ödem öyküsü - Hiperkalemi ($K > 5,5 \text{ mmol/L}$) - Bilateral renal arter stenozu	Uygun kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan doğurganlık çağındaki kadınlar
ARB	- Gebelik - Hiperkalemi ($K > 5,5 \text{ mmol/L}$) - Bilateral renal arter stenozu	Uygun kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan doğurganlık çağındaki kadınlar
CaKB (Non-dihidropiridin)	2. ve 3. derece Sinoatriyal ve AV Blok - Ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşük olan kalp yetmezliği (Ciddi LV disfonksiyonu) - Bradikardi (Kalp hızı $< 60 \text{ atım/dk}$)	Konstipasyon
CaKB (Dihidropiridin)		- Taşiaritmi - Kalp yetmezliği (EF'si düşük, sınıf 3 veya 4) - Ciddi bacak ödemi
Beta Blokerler	- Astım 2. ve 3. derece Sinoatriyal ve AV Blok - Bradikardi (Kalp hızı $< 60 \text{ atım/dk}$)	- Metabolik sendrom - Glukoz intoleransı - Fiziksel aktif hastalar (atlet vs.)

- **Loop Diüretikleri**

Loop diüretikleri böbrekte Henle kulbunun çıkan kalın kolundaki $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl-2}$ pompasını inhibe ederek sodyum, klor ve potasyum Emilimini bozar ve kan basıncını azaltır. Özellikle kronik böbrek hasarı olan ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/dk}$), kalp yetmezlikli, serebral veya pulmoner ödemi olan kişilerde antihipertansif tedavide kullanılmaktadır (72).

- **Potasyum Tutucu Diüretikler ve Aldosteron Antagonistleri**

Potasyum tutucu diüretikler, böbrek toplayıcı kanal Epitelindeki sodyum kanalları olan ENaC 'leri (amilorid, triamteren) bağlayarak veya aldosteron reseptörlerini (spironolakton, eplerenon) inhibe ederek sodyum Emilimini önler ve kan basıncını azaltırlar (73).

- **Direkt Renin İnhibitörleri**

Direkt renin inhibitörleri de ACEİ ve ARB'ler gibi renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden etki gösterir. Günümüzde grubunun tek ilacı olan Aliskiren direkt olarak renin oluşumunu inhibe eder (74).

- **α -Bloklerler**

Alfa blokerler düz kas ve damarlardaki reseptörlerine bağlanarak sempatik sinir sistemini bloke ederek etki gösterirler (75).

- **Santral Etkili İlaçlar**

Bu ilaç grubu beyin sapındaki α_2 reseptörlerini uyarak norepinefrin ve renin salınmasını baskılar, böylece periferik vasküler direnci düşürür (76). Tolerabilitesi az olduğundan günümüzde kullanımları azalmıştır. Grup içerisindeki alfa-metil-dopanin etki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte katekolamin salınımını bozduğu düşünülmektedir, gebelerde kan basıncı kontrolünde tercih edilir (88).

- **Direkt Etkili Vazodilatatörler**

Düz kasları ve damarları direkt olarak etkileyerek vazodilatasyona neden olurlar (77).

2.1.10.3.3. Tedavi Stratejisi

1. Yapılan çalışmalarda ACEİ, ARB'ler, beta blokerler, CaKB'ler ve diüretiklerin (tiyazidler ve tiyazid benzerleri) kan basıncı ve kardiyovasküler olaylarda etkili bir azalma sağladığı göstermiştir, bu nedenle antihipertansif tedavide ilk tercih edilecek gruplardır (1).
2. Başlangıç tedavisi olarak çoğunlukla kombinasyon tedavisi önerilir. Tercih edilmesi önerilen kombinasyonlar ACEİ/ARB + CaKB/diüretiklerdir. Ancak belirtilen 5 majör grubun diğer kombinasyonları da kullanılabilir (79,80).
3. Beta blokerlerin; anjina, MI sonrası, kalp yetmezliği veya kalp ritim ve hız kontrolü gibi durumlarda diğer 4 major gruptan herhangi biri ile birleştirilmesi önerilir (66,80).
4. Hasta uyumunu arttırabilmek için tedavinin, tercihen iki ilaç grubu içeren bir SPC (tek hap kombinasyonu) ile başlatılması önerilir (81). (Kırılgan yaşlı hastalar ve düşük kardiyovasküler risk altında olan evre-1 hipertansiyonu (SKB<150mmHg) olanlar hariç)
5. Kan basıncı iki ilaç kombinasyonu ile kontrol altına alınamazsa, CaKB + Tiyazid/tiyazid benzeri + ARB/ACEİ içeren üç ilaç kombinasyonuna geçilmesi önerilir (82). (Mümkünse SPC olarak)
6. Üç ilaçlı kombinasyonuna rağmen kan basıncı kontrol altına alınamazsa, Spironolakton (tolere edilemiyorsa amilorid gibi diğer diüretikler), diğer diüretiklerin daha yüksek dozları, beta-bloker veya alfa-bloker eklenmesi önerilir (83).
7. Renin anjiyotensin aldosteron sistemini bloke eden ajanların (ACEİ, ARB, direk renin inhibitörü) kombine edilmemesi önerilir (64,84).

2.2. KORONAVİRÜSLER

2.2.1. Viroloji

Koronavirüsler, Nidovirus ailesinde yer alan, iç içe geçmiş bir mRNA seti kullanarak çoğalan virüslerdir. Koronavirüs ailesi, α (alfa), β (beta), γ (gamma) ve δ (delta) olmak üzere 4 gruba ayrılır. Bu gruplar arasında insan koronavirüsleri (HCoV) olan gruplar alfa (HCoV-229E ve HCoV-NL63) ve

beta (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü [MERS-CoV], Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü [SARS-CoV], ve SARS-CoV-2) koronavirüs gruplarıdır (şekil 2.12) (96,97)

Tablo 2.12: Koronavirüs filogenetik ağacı

KORONAVİRÜSLER							
ALFA		BETA				DELTA	GAMMA
1a	1b	2a	2b	2c	2d		
-TGEV Purdue P115	-Bat Cov HKU2/GD/430/2006	-PHEV VW572	-SARS CoV	-Bat CoV	-Bat CoV HKU9-3	-NT CoV HKU19	-Beluga Whale CoV Sw1
-PRCV ISU-1	-Human CoV 229E	-MHV-A59 C12	-SARS-CoV-2	-Bat CoV HKU 4-1	-Bat CoV HKU9-1	-Wigeon CoV HKU20	-AIBV
	-Human CoV NL63	-Human CoV OC43	-Bat SARS CoV Rm-1	-MERS CoV		-CM CoV HKU21	
	-Bat CoV 1A	-Human CoV HKU1	-Bat SARS CoV Rf1			-Munja CoV HKU13	
	-Bat CoV HKU8		-Bat SARS CoV HKU 3-1			-Thrush CoV HKU12	
	-Hipposideros Bat CoV HKU10		-Bat SARS like CoV Rp3			-Bulbul CoV HKU11	
	-Bat CoV CDPHE PEDV		-SARS-like CoV W1V16			-White-eye CoV HKU16	
	-Scotophilus Bat CoV 512		-Bat SARS-like CoV W1v1				

2.2.2. Viral Kompozisyon

Koronavirüsler orta boyutlu, zarflı, pozitif zincirli RNA virüsleridir. İsimleri ise elektron mikroskopundaki taç benzeri görüntülerinden gelmektedir. Bilinen en büyük RNA genomuna sahiptirler (27-32 kb) (98,99). Genomu çevreleyen konak kökenli membranlarının üzerinde glikoprotein yapıda dikenleri bulunmaktadır. Genomun çevresi nükleokapsid ile sarılıdır ve bu nükleokapsid konak hücre içinde sarmal iken virüs partikülünde kaba küresel bir şekle bürünür. Viral RNA replikasyonu konak hücre sitoplazmasında gerçekleşir. Replikasyonda görev alan RNA polimeraz enzimi, lider sekansa birden fazla noktada bağlanıp ayrılarak ortak 3' ucuna sahip iç içe geçmiş mRNA molekülleri seti oluşmasını sağlar.

Genomda 4 veya 5 yapısal protein kodlanır, bunlar: S, M, N, HE ve E proteinleridir (100).

- Diken (Spike-S) proteini, viral zarf boyunca uzanarak koronavirüsün taç kısmındaki karakteristik sivri uçları oluşturur. Bu protein ağır bir şekilde glikoziledir ve olasılıkla bir homotrimer oluşturur. Virüs, S proteini aracılığıyla konak hücre reseptörüne bağlanarak konakçı hücre membranıyla birleşir. S proteini aynı zamanda konakta

sitotoksik lenfositlerini ve antikor yapımını uyaran ana antijenleri içermektedir (101).

- Membran (M) proteininin C terminal ucu, uzun ve zarf içinde bulunurken, N-terminal ucu kısadır ve zarfın yüzeyine doğru uzanarak zarfı üç kez sarar. M proteini virüs materyalinin bir araya gelmesinde önemli rol oynamaktadır (102).
- Nükleokapsid proteini (N)'nin işlevi, RNA genomuyla birlikte nükleokapsidi oluşturmaktır. Aynı zamanda viral RNA sentezinin düzenlenmesinde rol oynayabilir ve virüs tomurcuklanması sırasında M proteiniyle etkileşime girebilir (102,103). N proteininin üzerindeki bazı bölgeleri tanıyan sitotoksik T lenfositler de bulunmaktadır (104).
- Hemagglütinin-esteraz glikoproteini (HE) sadece beta koronavirüsleri olan HCoV-OC43 ve HKU1'da bulunur. Hemagglutinin kısmı, konakçı hücre yüzeyinde nöraminik aside bağlanıp olasılıkla virüsün hücre membranına absorpsiyonuna izin vermekle görevliken, esteraz ise, nöraminik asitten asetil gruplarını ayırmakla görevlidir (105).
- Son olarak, küçük zarf (E) proteini, C terminal ucunu zarf içinde bırakarak ya zarfı kaplar ya da kıvrılarak N terminal ucunu zarfın içine doğru uzatır. E proteininin görevi bilinmemektedir (106).

2.2.3. Viral Serotipler

Koronavirüsler, kuşlar ve memeliler arasında yaygın görülür. Çoğu genotipin konağı yarasalardır (107). Hayvan ve insan koronavirüsleri 4 belirgin gruba ayrılır (96,97). Bunlardan 6 koronavirüs serotipi insanlarda hastalık yapmaktadır: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2, ve MERS-CoV.

- Alfa koronavirüs genusundaki HCoV-229E ve HCoV-NL63 insanda hastalık yapan etkenlerdir. HCoV-229E'nin konak hücreye bağlanmada kullandığı ana reseptörü aminopeptidaz N (APN) iken HCoV-NL63 ana reseptör olarak ACE-2'yi kullanır (108,109).
- Beta koronavirüs genusunda insanda hastalık etkeni olarak HCoV-OC43, HCoV-HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 bulunmaktadır. HCoV-OC43, HCoV-HKU1 konak hücreye

bağlanmada reseptör olarak siyalik asit rezidülerini kullanırken SARS-CoV ve SARS-CoV-2 ACE-2'yi kullanır (110,111).

- Gamma koronavirüs genusunda çoğunlukla kuş koronavirüsleri bulunmaktadır (106).
- Delta koronavisür genusu son zamanlarda ötücü kuşlarda saptanan kuş koronavirüslerini içerir (106).

2.2.4. SARS-CoV-2 ve COVID-19

2.2.4.1. Viroloji

2019 yılı sonunda, Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei Eyaleti'ndeki Wuhan şehrinde görülmeye başlanan pnömoni vakalarının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edilmiş, yapılan full genom dizileme ve filogenetik analiz sonunda virüsün SARS (severe acute respiratory syndrome) virüsü ile aynı genus olan beta koronavirüs grubuna dahil olduğu görülmüştür. Çok hızlı bir şekilde Çin'de epidemiye neden olan, ardında da tüm dünyada giderek artan vakalara yol açan bu virüsü Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi'nin Koronavirüs Çalışma Grubu SARS-CoV-2 (şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2) olarak adlandırırken, Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından virüsün neden olduğu tabloya COVID-19 (Coronavirus Disease-19) adı verilmiştir (112,113). MERS (Middle East respiratory syndrome) ile de uzaktan akrabalığı olan bu virüsün RNA dizisinin en yakın benzerliğinin iki yarasa koronavirüsüyle olduğu görülmesine rağmen SARS-CoV-2'nin doğrudan yarasalardan mı yoksa ara konakçı aracılığıyla mı bulaşıp bulaşmadığı bilinmemektedir (114-116).

Daha önce de bahsedildiği üzere SARS-CoV-2'nin konakçı hücre reseptörü ACE-2'dir (117). SARS-CoV-2, diken (spike-S) proteininin reseptör bağlayıcı gen bölgesi yoluyla ACE-2'ye bağlanır. Konak hücre enzimi olan serin proteaz TMPRSS2 ise SARS-CoV-2'nin hücresel girişini destekler, yani viral enfektivitede ACE-2 ve TMPRSS2 gereklidir ve olası aşı ile ilaç tedavileri için de hedef oluşturmaktadırlar (118). SARS-CoV-2 izolatlarının diken proteinindeki amino asit değişikliklerini izleyen bir çalışmada tüm dünyada D614G (aspartik asit için glisin) polimorfizminin baskın olduğu görülmüştür (119).

2.2.4.2. Epidemiyoloji

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü-WHO) verilerine göre, 2019 yılı sonunda Wuhan'da ilk vakanın ortaya çıkışından itibaren tüm dünyada toplamda 30 milyona yakın pozitif vaka ve 945 bine yakın da COVID-19'a bağlı ölüm saptanmıştır (120). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki seroprevalans araştırmalarında, potansiyel yanlış pozitif veya negatifler de göz önüne alındığında, bildirilen vakaların insidansının yaklaşık 10 kattan fazla olduğunu bildirmektedir (121,122).

2.2.4.3. Bulaşma

Hastalığın bulaşma yolu net değildir. Wuhan'daki epidemiyolojik araştırmada salgının başlangıcının canlı hayvanlar satan bir deniz ürünleri pazarı ile ilişkili bulunmuştur (123). Ancak, salgın ilerledikçe SARS-CoV-2'nin primer bulaşma yolu direkt insandan insana haline gelmiştir. Bulaşın özellikle solunum damlacıklarıyla olmak üzere, yakın mesafeden temas yoluyla olduğu düşünülmektedir. Enfekte kişinin öksürmesi, hapşırması veya konuşması ile solunum sekresyonlarında bulunan virüs çevreye yayılır ve bir başka kişinin müköz membranlarıyla doğrudan temas ettiğinde diğer kişiye bulaşabilir. Bireyin ellerinin virüs ihtiva eden damlacıklarla veya kontamine yüzeylerle teması sonrasında gözlerine, burnuna veya ağızına dokunması sonucunda da yine enfeksiyon gelişebilir. Damlacıklar yaklaşık iki metreden daha fazla hareket edemez, fakat SARS-CoV-2, havada kalan damlacıklardan daha küçük parçacıkların zaman ve mesafe içinde solunması yoluyla da bulaşabilir. Ancak bu bulaşma şeklinin pandemiye ne ölçüde katkıda bulunduğu tartışmalıdır (124). Gayta, kan, oküler sekresyonlar ve semen dahil olmak üzere solunum dışı örneklerde de SARS-CoV-2, tespit edilmiştir, ancak bu bölgelerin bulaşmadaki rolü belirsizdir (125).

COVID-19 enfeksiyonu olan bireyin başkalarına enfeksiyon bulaştırabileceği kesin aralık belirsizdir. SARS-CoV-2'yi bulaştırma potansiyeli semptomların gelişmesinden önce başlar ve viral RNA'nın üst solunum yolu sekresyonlarında fazla olmasından ötürü hastalığın erken dönemlerinde en yüksektir, daha sonra ise bulaş riski azalır. 7-10 günlük hastalıktan sonra bulaşma olasılığı düşüktür (126-127).

Viral RNA atılımının süresi değişkendir, yaş ve hastalığın şiddeti ile artabilir (128,129). İtalya'da yürütülen bir çalışmada, ilk teşhisi takiben viral RNA klirensine kadar geçen medyan sürenin 30 gün olduğu belirtilmekle birlikte yapılan diğer çalışmalarda bazı kişilerde viral RNA'nın ilk enfeksiyondan aylar sonra solunum yolundan tespit edilebildiği görülmüştür (130). Ancak, saptanabilir viral RNA, her zaman bulaşıcı virüsün varlığını göstermez. Belli bir viral RNA düzeyinin altında bulaşıcılığın olmadığı görülmektedir (130).

2.2.4.4. Korunma

SARS-CoV-2'den korunmak için bireylerin kalabalık alanlardan kaçınması, kişiler arası iki metre mesafeyi koruyarak sosyal mesafeyi uygulaması, halka açık yerlerde maske takmaya teşvik edilmesi ve özellikle hasta bireylerle yakın temastan kaçınmaları gerekmektedir. Uygulanması gereken diğer yöntemler: düzenli el yıkama, el yıkamanın mümkün olmadığı hallerde en az %60 alkol ihtiva eden el dezenfektanı kullanma, öksürme ve hapşırma esnasında ağız ve burnun örtülmesi, ev dışında yüze dokunulmaması, sık kullanılan eşyaların ve yüzeylerin temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi, bulunulan ortamın düzenli havalandırılmasıdır (148).

Bireysel önlemlere ek olarak, devlet tarafından uygulanabilecek yöntemler ise; sosyal mesafeye uyum, bireylerin evde kalması, okul, mekan ve zorunlu olmayan iş yerlerinin kapatılması, halka açık toplantıların yasaklanması, seyahat kısıtlaması, hasta bireyin izolasyonu, temaslı kişilerin tayini ve 14 günlük karantinaya alınmasıdır (148).

COVID-19'un önlenmesi için nükleik asit bazlı aşılar, viral vektör aşılar ve inaktive veya rekombinant protein aşıları dahil olmak üzere çeşitli aşı çalışması devam etmektedir (131,132).

SARS-CoV-2'ye karşı maruziyet sonrası ilaç profilaksisinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için klinik araştırmalar yürütülmektedir (133,134). Bu ilaçlardan biri olarak düşünülen Hidroksiklorokin için ise mevcut veriler enfeksiyonun önlenmesinde etkili olmadığını göstermektedir (135). SARS-CoV-2'yi nötralize etmek için geliştirilen monoklonal antikorların da temas sonrası profilaksi için etkinliği değerlendirilmektedir (136). Tüm bu çalışmalara rağmen enfeksiyonu önlemede etkili olduğu bilinen hiçbir müdahale henüz bulunmamaktadır, bu nedenle temas

sonrası profilaksinin klinik araştırmalar dışında rutin denenmesi önerilmemektedir.

2.2.4.5. Klinik Özellikler

COVID-19 için inkübasyon süresi genellikle temas sonrası 14 gündür, ancak çoğunlukla 4-5 gün sonra semptomatik olmaktadır (137). Semptomlar arasında öksürük, ateş (>38oC), miyalji, baş ağrısı, dispne, boğaz ağrısı, üşüme-titrete, diyare, bulantı/kusma, tat veya koku kaybı, karın ağrısı, rinore, yorgunluk, göğüs ağrısı, göğüste baskı hissi bulunmaktadır (138).

Tablo 2.13: COVID-19 ağır hastalık risk faktörleri

COVID-19 AĞIR HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİ
• Yaş ≥ 65
• Huzurevinde ikamet etme
• Solid organ transplantasyonu, HIV enfeksiyonu, diğeri immün yetmezlikler, sistemik kortikosteroidler gibi immüno-süpresan ilaç kullanımına bağı bağışıklığın baskılandığı durumlar
• Kronik akciğeri hastalıkları (Kronik Obstrüktif Akciğeri Hastalığı, orta-ağır Astım, Kistik Fibrozis, Pulmoner Fibrozis)
• Kardiyovasküler hastalık öyküsü
• Kanseri
• Hipertansiyon varlığı
• Obezite (BKI ≥ 30 kg/m ²)
• Diyabetes Mellitus
• Kronik Böbrek Hastalığı
• Kronik Karaciğeri Hastalığı
• Serebrovasküler Hastalık
• Nörolojik Bozukluklar (Demans dahil)
• Sigara kullanımı
• Hematolojik hastalıkları (Orak Hücreli Anemi ve Talasemi dahil)
• Gebelik

Komplikasyonlar: Solunum yetmezliği(ARDS), Kardiyak ve kardiyovasküler komplikasyonlar (aritmi, çok vs.), tromboembolik komplikasyonlar, enflamatuvar komplikasyonlar (sitokin salınımı, persistan ateş vs.), sekonder enfeksiyonlar.

DSÖ'ye göre, iyileşme süresi hafif enfeksiyonlar için yaklaşık iki hafta olmakla birlikte şiddetli hastalık için üç ila altı hafta arasındadır. Ancak iyileşme süreci değişkendir ve hastalığın ciddiyetine, yaşa ve ek komorbiditelere bağlı olarak değişebilmektedir (139).

2.2.4.6. Laboratuvar

COVID-19'un yaygın laboratuvar bulguları arasında lökositoz, lenfopeni, amino-transaminaz artışı, laktat dehidrojenaz artışı, Ferritin/CRP/Sedimentasyon artışı, normal veya uzamış PT ve aPTT, normal veya artmış trombosit sayısı, Fibrinojen ve D-dimer artışı görülmektedir (140).

2.2.4.7. Görüntüleme

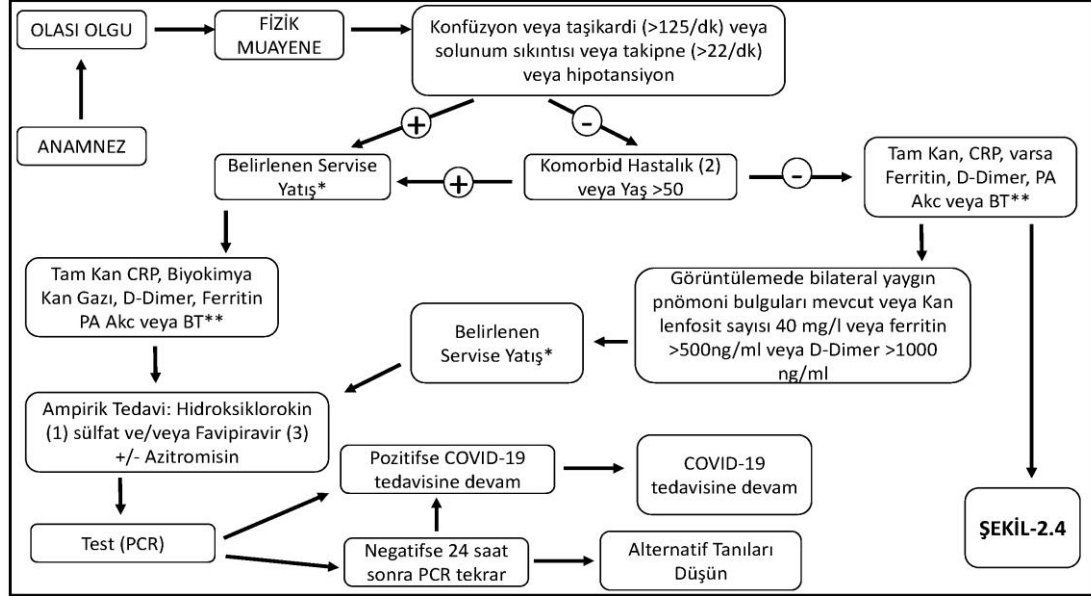
- 1. Akciğer Röntgenogramı:** Erken veya hafif hastalıkta normal saptanabilmektedir. Bilateral, periferik, alt akciğer zonlarında konsolidasyonlar, buzlu cam opasiteleri görülebilen patolojik bulgulardır (141).
- 2. Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Toraks BT'de saptanabilecek bulgular viral enfeksiyonlar ile uyumlu buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar, tutulan alana komşu plevral kalınlaşma, interlobüler septal kalınlaşma ve hava bronkogramlarıdır (142). Toraks BT göğüs radyografisinden daha duyarlı olsa da hiçbir bulgu COVID-19'u tamamen ekarte ettirmez, bundan dolayı COVID-19'un taranması veya teşhisi için Toraks BT çekilmesi önerilmemektedir (143).

2.2.4.8. Tanı

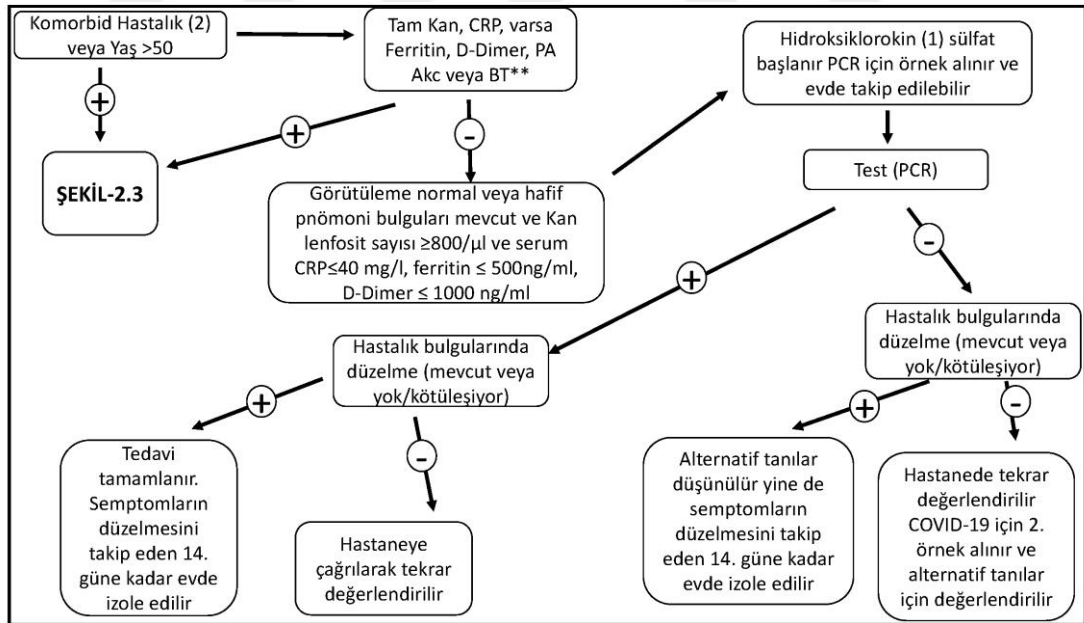
Yeni başlayan ateş ve/veya öksürük, nefes darlığı gibi solunum yolu semptomları olan hastalarda COVID-19 enfeksiyonu olabileceği düşünülmelidir. Özellikle son 14 günde COVID-19 enfeksiyon prevalansı yüksek olan yerlere seyahat veya COVID-19 tanılı veya şüpheli kişilerle temas öyküsü varsa, nazofarengeal ve orofarengeal bölgeden çubukla alınan mukozal örneğe nükleik asit amplifikasyon testi olan PCR yöntemiyle test yapılmalıdır. Mümkünse şüpheli olan tüm semptomatik hastalara test yapılması önerilmektedir (144-146).

2.2.4.9. Tedavi

COVID-19 için T.C. Sağlık Bakanlığı'nın önerdiği erişkin tedavi algoritması şekil-2.3 ve şekil 2.4'te gösterilmiştir (147).



Şekil 2.3: COVID-19 Erişkin Tedavi Algoritması-1



Şekil 2.4: COVID-19 Erişkin Tedavi Algoritması-2 (Şekil-3 devamı)

Not: Şekil 2.3 ve 2.4'teki açıklamalar:

* Servis: YBÜ'ne yatış kriterleri olan hastalar yoğun bakım ünitesine yatırılır.

** BT: Ateş + öksürük – Akciğer grafisi doğal: Kontrastsız düşük doz BT

Ateş + öksürük – Akciğer grafisi tanısal/tanısal değil: Kontrastsız düşük doz BT

Ateş + öksürük + komorbid hastalık veya ileri yaş (60 yaş ve üzeri) + tanısal olmayan akciğer grafisi: Kontrastsız tam doz BT, başka bir hastalık nedeniyle endikasyon varsa kontrastlı BT çekilir

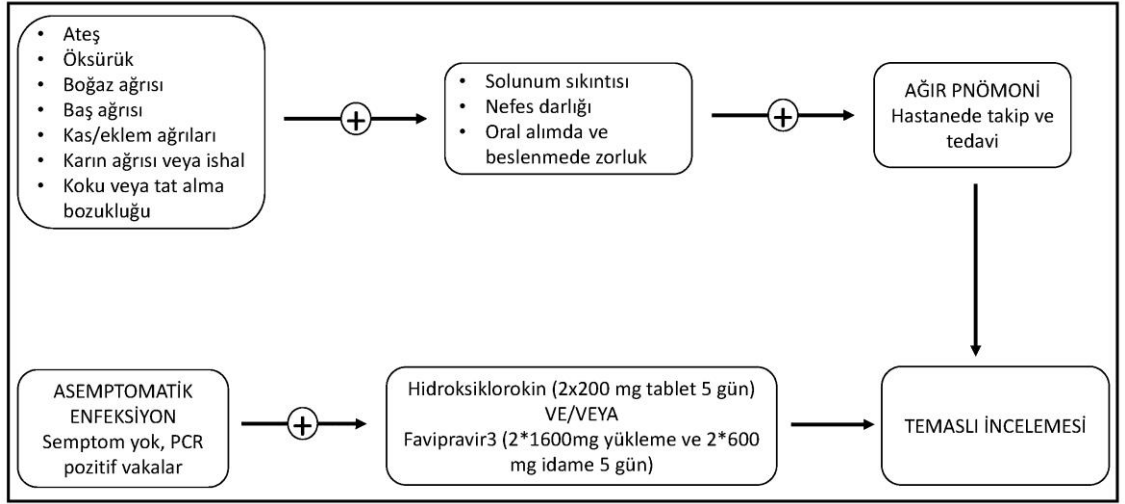
(1) Kardiyak aritmi öyküsü olan veya QT mesafesini uzatan ilaç kullanan kişilerde hidroksiklorokin sülfat tek veya azitromisin ile birlikte kullanıma başlanmadan önce EKG çekilmesi gerekir. Hem hidroksiklorokin hem de azitromisin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir.

(2) Kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immunosüpresif durumlar

(3) Favipiravir ağır pnömoni veya hidroksiklorokine rağmen kliniği kötüleşen hastalara başlanır

Yatarak takip ve tedavi edilmekte olan COVID-19 hastalarından, son 48-72 saat içerisinde ateş yüksekliği ve oksijen ihtiyacı olmayıp evde izlenme kriterlerine uygun hastalar takip eden hekimin uygun görmesi durumunda tedavisi düzenlenerek taburcu edilebilir. Ev içerisindeki izolasyonları herhangi bir semptom veya ateşlerinin olmaması koşuluyla, taburcu olduğu günden itibaren 14. günde sonlandırılır. Eve gönderilen hasta “Evde Hasta İzlemi” kurallarına göre yönetilir (147).

Hastaneye yatış endikasyonu olmayıp, evde takip edilen hastalarda evde izolasyon, semptomların düzelmesini takip eden en erken 14. günde sonlandırılır. Eve gönderilen hasta “Evde Hasta İzlemi” kurallarına göre yönetilir (147).



Şekil 2.5: COVID-19 Evde Takip Algoritması- Komplike olmayan hasta veya hafif/orta pnömoninili hasta

GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel nitelikteki araştırmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne 01/03/2020 öncesinde başvuran, 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu (Tarih: 24/06/2020, Karar No: 2020/0375) onayı alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uyuldu.

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Polikliniği'nden takipli olmak
- 18 yaş ve üzeri olmak

3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- 18 yaş altında olmak
- Gebelik ve emzirme

3.3. ÇALIŞMA TASARIMI

01/03/2020 tarihinden önce T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran hipertansif 500 hasta dahil edilme kriterleri doğrultusunda çalışmaya alındı. Araştırmaya dahil edilen hastalar telefon ile aranarak araştırmanın amacı, süresi ve uygulanacak anket formu hakkında sözlü bilgi verildi, araştırmaya katılmak için gereken sözlü onamları alındı. Gönüllü olan hastalarla yapılan görüşmeler anlaşılır bir dil kullanılarak sürdürüldü. Görüşmede kişilerin demografik ve tıbbi bilgileri sorgulandı. Daha sonra hastaların kullandıkları ilaçlar, pandemi başlangıcı öncesi ve sonrası kan basıncı değerleri, bu süre içinde hekim

başvurularının olup olmadığı ile antihipertansif ilaç kullanımında değişiklik yapıp yapılmadığı soruldu ve veriler kaydedildi. Ayrıca hastaların komorbiditeleri açısından edinilen anket verileri daha önce poliklinik kontrolleri sırasında istenmiş kan tetkikleri ve görüntülemeleri ile desteklendi. Araştırmamız esnasında hastalardan yeni bir görüntüleme ya da laboratuvar tetkiki istenmedi.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), kronik hastalıklarının değerlendirilmesinde hipertansiyon süresi, diyabetes mellitus (DM)/hiperlipidemi (HL)/koroner arter hastalığı (KAH) varlığı soruldu, diğer kronik hastalıklar ise toplu olarak ‘diğer’ kategorisinde değerlendirildi. Hastaların kullandıkları ilaçlar detaylı olarak sorgulandı. Kronik hastalıklar ve kullanılan ilaçlar hastane bilgi yönetim sisteminde bulunan hasta verilerinden ayrıca kontrol edilerek kaydedildi.

Tablo 3.1: Hastaların değerlendirilme anketi

COVID-19 PANDEMİSİ SÜRESİNCE HİPERTANSİYON HASTALARININ KAN BASINCI KONTROLÜNÜN VE ANTİ-HİPERTANSİF KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLME ANKETİ
1. Kaç yıldır Hipertansiyon hastasıdır? 2. Ek hastalıklarınız var mı? Varsa nelerdir? 3. Covid-19 Pandemi başlangıcı (Mart ayı öncesi) öncesi kan basıncınız nasıldı? 4. Covid-19 Pandemi başlangıcı (Mart ayı ve sonrası) sonrası kan basıncınız nasıl? 5. Hangi antihipertansif ilaçları kullanıyordunuz? 6. Bu süreç içerisinde hekim başvurunuz oldu mu? 7. Başvurunuz olduysa hekiminiz tarafından ilaç değişimi yapıldı mı? 8. Yapıldıysa şu an kullandığınız antihipertansif ilaçlar hangileridir?

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler için SPSS v17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin normal dağılım göstermeyen iki grup karşılaştırmalarında ise Wilcoxon testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uyan 500 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %58,8 (294)' i kadın, %41,2 (206)' si erkekti (tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

		N	%
Cinsiyet	Kadın	294	58,8
	Erkek	206	41,2

Çalışmaya katılan hastaların yaşları 30 ile 94 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $63,16 \pm 10,87$, HT (hipertansiyon) senesi ise 2 ile 30 arasında değişmekte ve ortalaması $7,87 \pm 3,58$ sene olarak bulundu (tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hastaların yaş ve hipertansiyon senesine göre ortalamaları

	<i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Max (Median)</i>
Yaş	$63,16 \pm 10,87$	30-94 (64)
HT Senesi	$7,87 \pm 3,58$	2-30 (7)

Hipertansiyona ek olarak olguların %52,4'ünde (n=262) DM, %46,4'ünde (n=232) HL, %21,2'inde (n=106) KAH, %49'unda (n=245) diğer kronik hastalıklar (KOA, astım, hipotiroidi, aritmi, kalp yetmezliği, kanser, demans vs.) mevcutken, %21,6'sının (n=108) sadece hipertansiyonu olduğu gözlenmiştir (tablo 4.3)

Tablo 4.3: Kronik hastalıklara göre dağılım

		N	%
DM	Olmayan	238	47,6
	Olan	262	52,4
HL	olmayan	268	53,6
	Olan	232	46,4
KAH	olmayan	394	78,8
	Olan	106	21,2
Diğer	olmayan	255	51,0
	Olan	245	49,0
Sadece HT	olmayan	392	78,4
	Olan	108	21,6

Hastaların antihipertansif olarak %35,9'unun (n=179) ACEİ, %43,2'sinin (n=216) ARB, %45'inin (n=225) tiyazid veya tiyazid benzeri diüretikler, %41,4'ünün (n=207) CaKB, %33'nin (n=167) beta bloker, %9,4'ünün (n=47) alfa bloker, %3'ünün (n=15) furosemid, %1,4'nün (n=7) spironolakton kullandığı görüldü (tablo 4.4). 147 kişi (%29,4) tekli antihipertansif kullanırken, 192 kişinin (%38,4) ikili antihipertansif kullandığı, 158 kişinin (%31,6) ise 3 ve üzeri antihipertansif kullandığı saptandı (tablo 4.5). 3 kişinin (%0,6) ise SGLT2i başlandıktan sonra kan basıncı regülasyonu görüldüğü için antihipertansif ilaç kullanmadığı görüldü.

Tablo 4.4: Kullanılan antihipertansif tedaviye göre dağılım

		N	%
ACEİ	Kullanmıyor	321	64,2
	Kullanıyor	179	35,8
ARB	Kullanmıyor	284	56,8
	Kullanıyor	216	43,2
Tiyazid ve Benzeri Diüretikler	Kullanmıyor	275	55,0
	Kullanıyor	225	45,0
CaKB	Kullanmıyor	293	58,6
	Kullanıyor	207	41,4
Beta-bloker	Kullanmıyor	333	66,6
	Kullanıyor	167	33,4
Alfa Bloker	Kullanmıyor	453	90,6
	Kullanıyor	47	9,4
Furosemid	Kullanmıyor	485	97,0
	Kullanıyor	15	3,0
Spironolakton	Kullanmıyor	493	98,6
	Kullanıyor	7	1,4

Tablo 4.5: Kullanılan antihipertansif ilaç sayısı

		N	%
İlaç	Antihipertansif Kullanmayan	3	0,6
Kullanımı	Tekli Antihipertansif İlaç Kullanan Kişiler	147	29,4
	İkili Antihipertansif İlaç Kullanan Kişiler	192	38,4
	3≤ Antihipertansif İlaç Kullanan Kişiler	158	31,6

DM olan 262 kişinin antidiyabetik tedavisi sorgulandığında ise %72,52'sinin (n=190) metformin, %46,56'sının (n=122) DPP4i, %8,77'sinin (n=23) pioglitazon, %25,9'unun (n=68) SGLT2i, %1,52'sinin GLP1 antagonisti, %2,67'sinin (n=7) akarboz, %5,37'ünün (n=14) sülfonilüre, %25,57'sinin (n=57) ise insülin kullandığı saptandı (tablo 4.6).

Tablo 4.6: Diyabetes Mellitus'u olan kişilerin antidiyabetik tedavi kullanma oranları

		N	%
Metformin	Kullanmıyor	72	27,48
	Kullanıyor	190	72,52
DPP4İ	Kullanmıyor	140	53,44
	Kullanıyor	122	46,56
Pioglitazon	Kullanmıyor	239	91,23
	Kullanıyor	23	8,77
SGLT2İ	Kullanmıyor	194	74,1
	Kullanıyor	68	25,9
GLP1 Antagonisti	Kullanmıyor	258	98,48
	Kullanıyor	4	1,52
Akarboz	Kullanmıyor	255	97,33
	Kullanıyor	7	2,67
Sülfonilüre	Kullanmıyor	248	94,66
	Kullanıyor	14	5,34
İnsülin	Kullanmıyor	195	74,43
	Kullanıyor	67	25,57

Katılımcıların %34,2'si (n=171) antiagregan tedavi kullanırken, %13,4'ü (n=67) antidislipidemik tedavi kullanmaktaydı (tablo 4.7).

Tablo 4.7: Antiagregan ve antidişlipidemik tedavi kullanım oranları

		N	%
Antiagregan tedavi	Kullanmıyor	329	65,8
	Kullanıyor	171	34,2
Antidişlipidemik tedavi	Kullanmıyor	433	86,6
	Kullanıyor	67	13,4

Pandemi süresince hastaların %20'sinin (n=100) hekim başvurusu varken, sadece 1 kişinin antihipertansif tedavisinde değişiklik yapıldığı ve mevcut tedaviye tiyazid diüretik ve spironolakton eklenmiş olduğu görüldü (tablo 4.8).

Tablo 4.8: Hekim Başvurusuna Göre Dağılım

		N	%
Hekim Başvurusu	Yok	400	80,0
	Var	100	20,0

Tablo 4.9: Pandemi başlangıcı öncesi ile sonrası sistolik (SKB) ve diyastolik (DKB) kan basıncı ölçüm ortalamaları

	<i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Max (Median)</i>
Önceki SKB	131,38±9,37	110-170 (130)
Sonraki SKB	130,58±9,04	110-170 (130)
Önceki DKB	75,3±6,07	60-120 (77,5)
Sonraki DKB	75,22±6,05	60-120 (80)

Pandemi başlangıcı öncesi SKB değeri 110 ile 170mmHg arasında değişmekte olup ortalama 131,38±9,37mmHg olarak saptanmış, DKB değeri ise 60 ile 120mmHg arasında değişirken ortalaması 75,3±6,07mmHg olarak bulunmuştur (tablo 4.9). Pandemi başlangıcı sonrası SKB değeri 110 ile 170mmHg arasında değişmekte iken ortalaması 130,58±9,04mmHg bulunmuş, DKB değeri ise 60 ile 120 arasında değişmekte olup ortalama 75,22±6,05mmHg olarak bulunmuştur (tablo 4.9).

Tablo 4.10: Sistolik Kan Basıncı'nın (SKB) Değişimine Göre Dağılımı

		N	%
SKB Değeri Değişimi	Azalış	69	13,8
	Artış	25	5,0
	Fark Yok	406	81,2

Çalışmaya katılan kişilerin, %13,8'inde (n=69) SKB değerinde azalma görülürken, %5'inde (n=25) artış görülmüş, %81,2'sinde (n=406) değişiklik yaşanmamıştır (tablo 4.10). Öncesi ve sonrası diyastolik kan basıncına bakıldığında ise; katılımcıların, %16,6'sında (n=83) DKB değerinde azalma görülürken, %15,2'sinde (n=76) artış olduğu ve %68,1'inde (n=340) değişiklik olmadığı görülmektedir (tablo 4.11).

Tablo 4.11: Diyastolik Kan Basıncı'nın (DKB) Değişimine Göre Dağılımı

		N	%
DKB Değeri Değişimi	Azalış	83	16,6
	Artış	76	15,2
	Fark Yok	340	68,1

Pandemi başlangıcı öncesi kan basıncı regüle olan kişi sayısı 329 (%65,8) iken pandemi başlangıcı sonrası kan basıncı regülasyonu olan kişi sayısı 352 (%70,4) olarak saptanmıştır (tablo 4.12).

Tablo 4.12: Pandemi başlangıcı öncesi ve sonrası kan basıncı regülasyonu oranları

		N	%
Pandemi başlangıcı öncesi kan basıncı regülasyonu	Olan	329	65,8
	Olmayan	171	34,2
Pandemi başlangıcı sonrası kan basıncı regülasyonu	Olan	352	70,4
	Olmayan	148	29,6

Pandemi başlangıcı öncesi ve sonrası dönemler kıyaslandığında, SKB ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,001$; $p<0,01$). Pandemi başlangıcı öncesi SKB değerinin pandemi başlangıcı sonrası değerine göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Dönemler arası DKB ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,853$; $p>0,05$) (tablo 4.13).

Tablo 4.13: Dönemlere Göre Kan Basıncı Karşılaştırılması

		Öncesi	Sonrası	<i>p</i>
SKB	Ort±Ss	131,38±9,37	130,58±9,04	0,001**
	Min-Max (Median)	110-170 (130)	110-170 (130)	
DKB	Ort±Ss	75,3±6,07	75,22±6,05	0,853
	Min-Max (Median)	60-120 (77,5)	60-120 (80)	

Wilcoxon Testi

** $p<0,01$

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

T.C Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman YALÇIN Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve çalışma kriterlerine göre seçilen 500 hasta üzerinde yürüttüğümüz çalışmamızda hastaların %58,8 (294)' i kadın, %41,2 (206)' si erkekti (tablo 4.1), yaş ortalaması $63,16 \pm 10,87$, ortalama HT senesi ise $7,87 \pm 3,58$ olarak saptandı. Pandemi süresince hastaların sadece %20'sinin (n=100) hekim başvurusu olduğu, %80'inin (n=400) ise sosyal izolasyona riayet etmek için hekim başvurusu olmadığı görüldü. Başvuran 100 kişiden sadece 1 kişinin antihipertansif tedavisinde değişiklik yapıldığı ve bu kişide de mevcut tedaviye tiyazid diüretik ve spironolakton eklenmiş olduğu, ilaç kesilmediği görüldü. Çalışmamızın sonucunda COVID-19 pandemisi sürecinde hipertansiyon hastalarının takiplerinde bir kişi hariç ilaç değişikliğine gidilmediği, sistolik kan basınçlarında istatistiksel anlamlı düşüş sağlansa da ($p=0,001$; $p<0,01$), diyastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür ($p=0,853$; $p>0,05$). Çalışmamız bilgimiz dahilinde pandemi sürecinde ilaç değişikliği ve pandeminin kan basıncı takipleri üzerine olan etkisini araştıran ilk çalışmadır.

COVID-19 pandemisi sürecinde çeşitli komorbiditelerin varlığı ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişkiler görülmüştür. Nitekim Lippi G. ve arkadaşları yayınladıkları makalelerinde COVID-19 hastalarında birlikte bulunan hipertansiyonun, hastalık mortalitesi ve ağırlığında 2.5 kat artışa neden olduğunu göstermişlerdir (155). Bu nedenle pandemi sürecinde hastaların COVID-19'dan korunmasının ve hipertansiyonun takip ve tedavisinin önemi görülmektedir.

Ferrario CM ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antihipertansif olarak RAAS inhibitörleri (ACEİ, ARB) kullanan kişilerde ACE-2'nin doku ekspresyonu ve hücre yüzeyindeki sunumunun artabildiği görülmüştür (150). Bu düşünceyle ACE-2 üzerinden konakçı hücreye bağlanan COVID-

19 riskinin, ACEİ veya ARB kullanan kişilerde artabileceği düşünülmüş, Vaduganathan ve arkadaşları ile Fang L. ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmalarda, bu ajanların yerine CaKB gibi RAAS üzerinden etki göstermeyen antihipertansiflerin kullanılmasının daha güvenilir olacağı öne sürülmüştür (149-151). Buna karşılık, Liu L ve arkadaşlarının ARB ile, He X ve arkadaşlarının ise ACEİ ile yaptıkları çalışmalarda, akut akciğer hasarı olan hayvan modellerinde ACE-2'nin akciğer hasarına karşı koruyucu olduğu ve RAAS blokajının akciğer hasarını azaltabileceği görülmüştür (152,153). Tüm bunların değerlendirilmesi sonucunda RAAS blokajı yapılan kişilerde COVID-19 riskinin arttığını destekleyecek yeterli kanıt bulunmadığından Amerikan Kalp Derneği (AHA), Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Japon Dolaşım Derneği (Japanese Circulation Society), ve Japon Hipertansiyon Derneği (Japanese Society of Hypertension) ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kullanımının devam edilmesini uygun görmekte-dirler (154,156). Bu öneriyi destekler şekilde, Mancia G. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; COVID-19 vakalarının genellikle yaşlı hastalar olduğu ve çoğunda komorbidite olarak kardiyovasküler hastalık olduğu bildirilmiş, şartlar eşitlendiğinde ise kontrol ve vaka grupları arasında ACE inhibitörü veya ARB kullanımının hastalığa yakalanma açısından herhangi bir anlam taşımadığı görülmüştür (157).

Diğer antihipertansif ajanlar için yapılan bir çalışmada ise kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, tiyazid ve loop diüretikleri, aldosteron reseptör blokerleri kullanımının COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma açısından riskleri araştırılmış ve loop diüretikleri dışında bu ajanların kullanımının COVID- 19 için risk oluşturmadığı görülmüştür (158). Çalışma yapılan popülasyonda loop diüretiklerinin hasta grubunda kontrol grubundan daha fazla kullanıldığı ve bu ilaç grubunun kalp ve böbrek yetmezliği gibi ciddi komorbiditelerle birliktelik gösterdiğinin altı çizilmiştir.

Pandemi sürecinde gerek Dünya Sağlık Örgütü gerekse devlet yetkililerinin yaptığı önerilerle hastaların mümkün olduğu kadar evde kalmaları gerektiği önerilmiştir. Bunu sağlamak için de sağlık alanında birçok ülke tele tıp uygulamalarını gündeme getirmiş, hem COVID-19, hem de COVID-19 dışındaki diğer hastalıkların takip ve tedavilerinde tele tıp uygulamaları giderek yaygınlaşmıştır (159). Nitekim pandemiden önce yapılan bir çalışmada, tele tıp yöntemleri ile hipertansiyon takibinde özellikle de yüksek

risk altında olan hastalarda rutin doktor ziyaretlerine oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi kan basıncı düşüşü elde edildiği bildirilmiş, aynı zamanda yöntemin kost efektif olduğu vurgulanmıştır (160). Bizim çalışmamızda da hastaların yapılan telefon vizitlerinde hastaların birçoğunun kan basınçlarının istenen hedef aralığında olduğu görülmüş, hastaların kontrollerinin telefon üzerinden sağlanmasıyla hastaneye gelişleri azaltılmış, böylelikle hastaların sosyal izolasyona uyumları arttırılmış ve COVID-19 riski azaltılmıştır.

Türk aile geleneğinde aile büyüklerinin yeri dikkate alındığında, özellikle sağlık ile ilgili kaygıların arttığı pandemi döneminde hasta yakınlarının hastaya gösterdikleri ilgi ve bunun sonucunda takiplerini arttırdığı söylenebilir. Matthew M. ve arkadaşlarının yayınladıkları makalelerinde, aile bağlarının ve sosyal desteğin hastaların tedavi uyumunu arttırdığı görülmüştür (161). Hastaların pandemi döneminde aile bireyleri ve yakın çevreleriyle iletişimlerdeki artış, ilaç uyumu ve tedavi takibinde hastalar üzerinde olumlu etki oluşturduğu ve çalışmamızda saptadığımız istatistiksel anlamlı sistolik kan basıncı düşüşünü sağlamış olduğu düşünülebilir.

Pandemi döneminde yaşanan temel gıda malzemelerine ulaşımındaki kısıtlılık hastaların beslenme alışkanlıklarında değişime gitmesine neden olmuştur. Özellikle birçok restoran ve kafe gibi gıda işletmelerinin geçici olarak hizmet vermemesi, tüketilen tuz ve yağ miktarında azalmaları sağlamış olabilir. Gıda temininin sağlandığı marketlerin çalışma saatlerinin azaltılması hazır gıdaların temin ve tüketimini azaltmış, evde yemeklerin daha dikkatli bir şekilde yapılmasını sağlamış olabilir. Aynı zamanda ülkemizdeki ev ve akraba ziyaretlerinin de azaltılması karbonhidrattan zengin beslenmeyi azaltmış olabileceği düşünülebilir. Ruiz-Roso MB. ve arkadaşlarının yayınladıkları makalelerinde, Brezilya, Kolombiya, Şili, İtalya ve İspanya gibi ülkelerde, pandemi nedeni ile beslenme alışkanlıklarında değişiklikler meydana geldiği, yiyecek seçiminde evde yapılan yemeklere yönelimin arttığı, günlük besin alımında sebze ve meyvelere daha fazla ağırlık verilmeye başlandığı görüldüğünü belirtmişlerdir (162). Fakat diğer yandan bazı çalışmalarda ise bu görüşün tam tersi olarak pandeminin neden olduğu stres ve izolasyonun aşırı yemeye ve özellikle de karbonhidratlı gıdaların tüketiminde artmaya neden olabileceği de söylenmektedir. Gıda temininde yaşanabilecek aksaklıklar da hesaba

katılarınca raf ömrü uzun olan işlenmiş gıdalara rağbetin artmasıyla sağlıksız beslenme ve buna bağlı kardiyovasküler hastalık riskinde artma söz konusu olabilir. Ancak bizim çalışmamızda bunu destekler bir sonuç elde edilmemiştir.

5.2. KISITLAMALAR

Çalışmamızın çeşitli limitasyonları mevcuttur. Hastaların kan basıncı takiplerinin kendi cihazları ile yapılması, cihazlardaki validasyon ve kalibrasyonun bilinmemesi nedeniyle yanlış ölçüm yapılmasına mahal vermiş olabilir. Aynı zamanda bir kısım hastada bulunan atriyal fibrilasyon gibi aritmiler HBPM ile kan basıncı ölçümlerinde hataya sebep olmuş olabilir. Hastaların kan basıncı değerlerinin kendi beyanlarına dayalı olarak değerlendirilmesi de çalışmanın objektifliğini azaltmış olabilir.

5.3. SONUÇ

Çalışmamızda pandemi süresince antihipertansif ilaç kullanan hipertansif hastalarda, pandemi başlangıcı öncesi ve pandemi başlangıcı sonrası hastaların kendi takiplerinde her iki sistolik kan basıncı değeri de hedef kan basıncı seviyesinde olduğu görülse de sistolik kan basıncındaki minimal düşüş istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p=0,001$; $p<0,01$). Diyastolik kan basıncında ise istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir.

Kaynaklar

1. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–2295.
4. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32:2143–2152.
5. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al, PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–968
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
7. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–223.

8. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317:165–182
9. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999;100:354–360.
10. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:243–250.
11. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al, REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180–189.
12. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321–329.
13. D'Agostino RB, Sr. Vasan RS, Pencina M.J, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. (2008) General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 117(6): 743–753.
14. Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63: 2935–59.
15. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:2889–934.

16. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004;292:1462–1468.
17. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., et al. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*, 39(33), 3021-3104.
18. Cuspidi C, Valerio C, Sala C, Esposito A, Masaidi M, Negri F, Zanchetti A, Mancia G. Prevalence and correlates of multiple organ damage in a never-treated hypertensive population: role of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 2008;13:7–13.
19. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* 2018;36:472–478
20. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:905–914.
21. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010;56:56–61.
22. Myers MG. A short history of automated office blood pressure - 15 years to SPRINT. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:721–724.
23. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012;30:449–456.

24. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008;26:1919–1927.
25. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018;378:1509–1520.
26. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al, European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359–1366
27. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res* 2015;116:1034–1045.
28. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996;14:1049–1052.
29. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008;26:1715–1725
30. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens* 2016;34:593–599.
31. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, Huang H, Zeng J, Hu Y, Xu D. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens* 2017;35:677–688.
32. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al, European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension

- practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359–1366
33. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005;45:493–498.
34. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846–853.
35. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2256–2265
36. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993;88:1444–1455.
37. Greve SV, Blicher MK, Sehestedt T, Gram-Kampmann EM, Rasmussen S, Vishram JK, Olsen MH. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries. *J Hypertens* 2015;33:1563–1570
38. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178:28–36
39. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, Woodward M, Neal B, Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:184–191.

40. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009–2020.
41. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:2150–2160.
42. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923–934
43. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
44. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al., SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged >75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673–2682.
45. Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, Narkiewicz K, McCormack T, Banya W, Fletcher A, Bulpitt C, HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2014;32:1478–1487.

46. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
47. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:922–944.
48. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, et al. Achieved blood pressure and outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertension* 2016;67:63–69.
49. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al., ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.
50. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens* 2011;24:843–853.
51. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccino FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013;346:f1326.
52. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised

- blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215–233.
53. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al., PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–1290
54. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878–884.
55. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71–82.
56. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012;30:1277–1288.
57. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224–2260.
58. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:1321–1341.
59. Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Himmelfarb, C. D., ... & MacLaughlin, E. J. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical

- Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(19), e127-e248.
60. Kierszenbaum, Abraham L. (2007). *Histology and cell biology: an introduction to pathology*. Mosby Elsevier.
61. https://en.wikipedia.org/wiki/ACE_inhibitor (erişim tarihi 21/09/2020)
62. https://en.wikipedia.org/wiki/Angiotensin_II_receptor_blocker (erişim tarihi 21/09/2020)
63. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Metaanalysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011;123:1611–1621.
64. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
65. https://en.wikipedia.org/wiki/Calcium_channel_blocker (erişim tarihi 21/09/2020)
66. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:195–211.
67. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015;65:1041–1046.
68. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;48:219–224.

69. Brown MJ, Williams B, Morant SV, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:136–147.
70. Duarte, J. D., & Cooper-DeHoff, R. M. (2010). Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert review of cardiovascular therapy*, 8(6), 793-802.
71. Gorre, F., & Vandekerckhove, H. (2010). Beta-blockers: focus on mechanism of action Which beta-blocker, when and why?. *Acta cardiologica*, 65(5), 565-570.
72. Wile, D. (2012). Diuretics: a review. *Annals of clinical biochemistry*, 49(5), 419-431.
73. Horisberger, J. D., & Giebisch, G. (1987). Potassium-sparing diuretics. *Kidney and Blood Pressure Research*, 10(3-4), 198-220.
74. Macit, C., Mercanoglu, G., & Mercanoglu, F. (2015). A direct renin inhibitor aliskiren: re-evaluation of effectiveness. *J. Drug. Metab. Toxicol*, (6), 185.
75. https://en.wikipedia.org/wiki/Alpha_blocker#Mechanism_of_action (erişim tarihi 22/09/2020)
76. Westfall, Thomas C.; Macarthur, Heather; Westfall, David P (2017). "Chapter 12:Adrenergic Agonists and Antagonists". In Brunton, Laurence; Knollmann, Bjorn; Hilal-Dandan, Randa (eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*(13th ed.). McGraw-Hill Education / Medical.
77. Ellershaw, D. C., & Gurney, A. M. (2001). Mechanisms of hydralazine induced vasodilation in rabbit aorta and pulmonary artery. *British journal of pharmacology*, 134(3), 621.

78. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
79. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, et al., Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2011;29:1649–1659.
80. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.
81. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399–407.
82. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ III, Graff A, Shojaee A, Waverczak WF, Qian C, Jones CJ, Neutel JM. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:404–412.
83. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al., British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059–2068.
84. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al., ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–2213.

Kaynaklar

85. Önen C. Bitlis İl Merkezindeki Yetişkinlerde Hipertansiyon Sıklığı ve Yöresel Beslenmeyle İlişkisi. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülsen Güneş, Malatya, 2015.
86. Durna Z, Akın S. Hipertansiyon, Kronik Hastalıklar ve Bakım, Birinci Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evleri, 2012: s.95-109
87. Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. J Hypertens 2008;26:819-824
88. https://en.wikipedia.org/wiki/Methyldopa#Mechanism_of_action (erişim tarihi 23/09/2020)
89. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. Circulation 2000; 101: 329-335.
90. Chiong JR. Secondary hypertension: current diagnosis and treatment. Int J Cardiol, 2008; 124: 6-21.
91. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension– An unappreciated cause of secondary hypertension. Eur J Pharmacol 2015;763:15-22.
92. Kanellis J, Kurokawa K, Johnson RJ. Pathogenesis and Clinical Course of Essential Hypertension. Johnson RJ, Feehally J (Eds.). Comprehensive Clinical Nephrology. 2 nd ed. Spain: Mosby, 2003: 477-488.
93. Taddei S. Endothelial dysfunction in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2001. 38: 11-14.
94. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. J Manag Care Pharm 2007; 13: 9- 20.

95. Dzau VJ, Gibbons GH, Cooke JP. Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials, and perspectives. *Circulation* 1993; 87: 705-719.
96. Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:465
97. International Committee on Taxonomy of Viruses. <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
98. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, et al. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967;57:933
99. Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: *Fields Virology*, 6th ed, Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, et al (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, Philadelphia 2013. Vol 2, p.825.
100. McIntosh K, Peiris JSM. Coronaviruses. In: *Clinical Virology*, 3rd ed, Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (Eds), ASM Press, Washington, DC 2009. p.1155.
101. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, et al. Development of protection against coronavirus induced diseases. A review. *Adv Exp Med Biol.* 1995;380:197.
102. Masters PS, Kuo L, Ye R, et al. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol.* 2006;581:163.
103. Kuo L, Masters PS. Genetic evidence for a structural interaction between the carboxy termini of the membrane and nucleocapsid proteins of mouse hepatitis virus. *Adv Exp Med Biol.* 2006;581:163.
104. Perlman S. Pathogenesis of coronavirus-induced infections. Review of pathological and immunological aspects. *Adv Exp Med Biol.* 1998;440:503.

105. Luytjes W, Bredenbeek PJ, Noten AF, et al. Sequence of mouse hepatitis virus A59 mRNA 2: indications for RNA recombination between coronaviruses and influenza C virus. *Virology*. 1988;166(2):415.
106. www.uptodate.com/contents/coronaviruses?search=Coronaviruses&source=search_result&selectedTitle=1~47&usage_type=default&display_rank=1 (erişim tarihi 24/09/2020)
107. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol*. 2017;3(1):vex012. Epub 2017 Jun 12.
108. Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature*. 1992;357(6377):420.
109. Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, et al. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(22):7988. Epub 2005 May 16.
110. Vlasak R, Luytjes W, Spaan W, Palese P. Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptors similar to those of influenza C viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(12):4526.
111. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814. Epub 2012 Oct 17.
112. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
113. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a

- statement of the Coronavirus Study Group. bioRxiv 2020.
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>
114. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727. Epub 2020 Jan 24.
115. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565. Epub 2020 Jan 30.
116. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med.* 2020;382(8):760. Epub 2020 Jan 24.
117. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270. Epub 2020 Feb 3.
118. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271. Epub 2020 Mar 5.
119. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell.* 2020;182(4):812. Epub 2020 Jul 3.
120. <https://covid19.who.int> (erişim tarihi 18/09/2020)
121. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet.* 2020;396(10247):313. Epub 2020 Jun 11.
122. Havers FP, Reed C, Lim T, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med.* 2020.

123. World Health Organization. Novel coronavirus situation report -2. January 22, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf> (Accessed on January 23, 2020).
124. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. JAMA. 2020.
125. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020;323(18):1843.
126. COVID-19 Investigation Team. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. Nat Med. 2020;26(6):861. Epub 2020 Apr 23.
127. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020;26(5):672. Epub 2020 Apr 15.
128. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. BMJ. 2020;369:m1443. Epub 2020 Apr 21.
129. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. Clin Infect Dis. 2020.
130. Mancuso P, Venturelli F, Vicentini M, et al. Temporal profile and determinants of viral shedding and of viral clearance confirmation on nasopharyngeal swabs from SARS-CoV-2-positive subjects: a population-based prospective cohort study in Reggio Emilia, Italy. BMJ Open. 2020;10(8):e040380. Epub 2020 Sep 2.
131. World Health Organization. <https://www.who.int/publications-detail/an-international-randomised-trial-of-candidate-vaccines-against-covid-19> (Accessed on April 22, 2020).

132. Corey L, Mascola JR, Fauci AS, Collins FS. A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science*. 2020;368(6494):948. Epub 2020 May 11.
133. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04308668> (Accessed on March 23, 2020).
134. Mitjà O, Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. *Lancet Glob Health*. 2020;8(5):e639. Epub 2020 Mar 19.
135. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517. Epub 2020 Jun 3.
136. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/clinical-trials-monoclonal-antibodies-prevent-covid-19-now-enrolling> (Accessed on August 13, 2020).
137. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708. Epub 2020 Feb 28.
138. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507. Epub 2020 Jan 30.
139. World Health Organization Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---24-february-2020> (Accessed on February 26, 2020).
140. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497. Epub 2020 Jan 24.

141. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72. Epub 2020 Mar 27.
142. Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(6):701. Epub 2020 Mar 25.
143. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection> (Accessed on April 01, 2020).
144. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-diagnosis?search=Coronaviruses&topicRef=8298&source=see_link \1 "H4011005473" (erişim tarihi 18/09/2020)
145. Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(5):140. Epub 2020 Feb 7.
146. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> (Accessed on April 30, 2020).
147. https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37690/0/covid19-plkacilhastayonetimipdf.pdf?_tag1=E514708F4392A533E2E8FCF139838B92CC444CD4 (erişim tarihi 18/09/2020)
148. www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-

- prevention?sectionName=EPIDEMIOLOGY&search=Coronaviruses&to
picRef=8298&anchor=H4014462337&source=see_link#H3271257201
(erişim tarihi 24/09/2020)
149. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1653-9
150. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605-10.
151. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8(4):e21
152. Liu L, Qiu HB, Yang Y, Wang L, Ding HM, Li HP. Losartan, an antagonist of AT1 receptor for angiotensin II, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rat. *Arch Biochem Biophys* 2009;481:131-6.
153. He X, Han B, Mura M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril prevents oleic acid-induced severe acute lung injury in rats. *Shock* 2007;28:106-11.
154. [www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](http://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (erişim tarihi: 24/09/2020)
155. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med*. 2020 Apr 30;130(4):304-309. doi: 10.20452/pamw.15272. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32231171
156. Kario, K, Morisawa, Y, Sukonthasarn, A, et al; Hypertension Cardiovascular Outcome Prevention, Evidence in Asia (HOPE Asia) Network. COVID- 19 and hypertension-evidence and practical

- management: Guidance from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens.* 2020; 22: 1109– 1119. <https://doi.org/10.1111/jch.13917>
157. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923. Epub 2020 May 1. PMID: 32356627; PMCID: PMC7206933.
158. Shibata, S., Arima, H., Asayama, K. *et al.* Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res* 43, 1028–1046 (2020).
159. Verhoeven V, Tsakitzidis G, Philips H, Van Royen P. Impact of the COVID-19 pandemic on the core functions of primary care: will the cure be worse than the disease? A qualitative interview study in Flemish GPs. *BMJ Open.* 2020;10(6):e039674. Published 2020 Jun 17. doi:10.1136/bmjopen-2020-039674
160. Omboni, S., Ferrari, R. The Role of Telemedicine in Hypertension Management: Focus on Blood Pressure Telemonitoring. *Curr Hypertens Rep* 17, 21 (2015).
161. Matthew M. Burg, Ph.D., Teresa E. Seeman, Ph.D., Families and Health: the Negative Side of Social Ties, *Annals of Behavioral Medicine*, Volume 16, Issue 2, 1994, Pages 109–115
162. Ruiz-Roso MB, de Carvalho Padilha P, Mantilla-Escalante DC, et al. Covid-19 Confinement and Changes of Adolescent's Dietary Trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil. *Nutrients.* 2020;12(6):1807. Published 2020 Jun 17. doi:10.3390/nu12061807



ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

Tarih: 24.06.2020

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Covid-19 Pandemisi Süresince Hipertansiyon Hastalarının Kan Basıncı Kontrolünün Ve Anti-Hipertansif Kullanımının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Banu Mecçi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİL CİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	FAZ 2	☐
		FAZ 3	☐	FAZ 4	☐
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	İlaç dışı klinik araştırma	☒	
	Retrospektif	☐	ULUSAL	☐	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0375	Tarih: 24.06.2020			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgelerin başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. S. Sadık ÖNER

İmza: Doç. Dr. S. Sadık ÖNER
Tıbbi Farmakoloji
Dip. Tes. No: 2001/025

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

Tarih: 24.06.2020

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Covid-19 Pandemisi Süresince Hipertansiyon Hastalarının Kan Basıncı Kontrolünün Ve Anti-Hipertansif Kullanımının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
 İmza: