



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**SEREBROVASKULER OLAY İLE ACİL SERVİSTE  
DEĞERLENDİRİLEN  
HİPERTANSİYF OLGULARDA NİKARDİPİN VE ESMOLOL  
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sümeyye TAŞ**

**Antalya, 2024**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**SEREBROVASKULER OLAY İLE ACİL SERVİSTE  
DEĞERLENDİRİLEN  
HİPERTANSİF OLGULARDA NİKARDİPİN VE ESMOLOL  
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sümeyye TAŞ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aslıhan ÜNAL**

**“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”**

**Antalya, 2024**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim başladığı andan itibaren, asistanlık yıllarımda geçen her bir anımda bana kılavuzluk eden, eğitimime ve hekimlik kimliğime büyük katkı sağlayan, gerek bu çalışmamda olsun gerekse asistanlık sürecimde, desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Aslıhan Ünal'a

Asistanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, iyi bir hekim olabilmem için ellerinden geleni yapan kıymetli hocalarım, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yıldıray Çete'ye, Prof. Dr. Cem Oktay'a, Prof. Dr. Ahmet Fırat Bektaş'a, Prof. Dr. Mutlu Kartal'a, Prof. Dr. Seçgin Söğüncü'ye, Prof. Dr. Özlem Yiğit'e, Prof. Dr. Erkan Göksu'ya ve Uzman Dr. Süleyman İbze'ye ,

Dört sene boyunca birlikte çalıştığımız, birlikte büyüdüğümüz ve her daim yanımda olan değerli eşkıdemlerim; Dr. Hasan Furkan Önkol, Dr. İlkay Kılıç, Dr. Eda Çakar ve Dr. Azmi Arslan'a; fahri eşkıdemlerim Dr. Merve Hashan Yelaldı ve Dr. Ahmet Tunahan Baş'a; birlikte çalıştığım bütün kıdemlilerim ve çömezlerime,

Son olarak, tüm hayatım boyunca bana sevgisini, desteklerini ve güvenini hissettiren, benim bu günlere gelmem için çok büyük emek harcayan değerli aileme ve bu dünyada en çok sevdiğim insana teşekkür ederim.



## İÇİNDEKİLER

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| KISALTMALAR DİZİNİ .....                       | iii |
| ÇİZELGELER DİZİNİ .....                        | iv  |
| 1. GİRİŞ .....                                 | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                         | 2   |
| 2.1. SEREBROVASKÜLER OLAY .....                | 2   |
| 2.2.1. Tanım.....                              | 2   |
| 2.2.2. Epidemiyoloji .....                     | 2   |
| 2.2.3. Patofizyoloji .....                     | 3   |
| 2.2.4. Risk Faktörleri .....                   | 5   |
| 2.2.5. Tedavi .....                            | 8   |
| 2.2. HİPERTANSİYON .....                       | 10  |
| 2.2.1. Tanım.....                              | 10  |
| 2.2.2. Epidemiyoloji .....                     | 12  |
| 2.2.3. Patofizyoloji .....                     | 13  |
| 2.2.4. Risk Faktörleri .....                   | 14  |
| 2.2.5. Tedavi .....                            | 15  |
| 2.3. SVO ve KAN BASINCI YÖNETİMİ .....         | 17  |
| 2.4. NİKARDİPİN .....                          | 18  |
| 2.5. ESMOLOL .....                             | 20  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                       | 23  |
| 3.1. Hastaların Seçimi.....                    | 23  |
| 3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri ..... | 23  |
| 3.1.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri .....   | 23  |
| 3.2. Veri Toplama Süreci .....                 | 23  |

|                                |                                  |
|--------------------------------|----------------------------------|
| 3.3. İstatistiksel Analiz..... | 25                               |
| 4. BULGULAR .....              | 26                               |
| 5. TARTIŞMA .....              | 29                               |
| 6. SONUÇLAR .....              | 34                               |
| 7. ÖZET.....                   | 35                               |
| 8. ABSTRACT .....              | 36                               |
| 9. KAYNAKLAR .....             | 37                               |
| 10. EKLER.....                 | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| Ek-1. Etik Kurul Onayı .....   | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |

## KISALTMALAR DİZİNİ

|         |                                                            |
|---------|------------------------------------------------------------|
| ABD     | : Amerika Birleşik Devletleri                              |
| ACEI    | : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri             |
| AF      | : Atriyal Fibrilasyon                                      |
| AHA     | : Amerikan Kalp Derneği                                    |
| ARB     | : Anjiyotensin Reseptör Blokerleri                         |
| ATP     | : Adenozin Trifosfat                                       |
| DASH    | : Dietary Approaches to Stop Hypertension                  |
| DM      | : Diabetes Mellitus                                        |
| DSÖ     | : Dünya Sağlık Örgütü                                      |
| FDA     | : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi                            |
| GBD     | : Global Hastalık Yüğü Çalışması                           |
| GKS     | : Glasgow Koma Skalası                                     |
| HDL     | : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein                            |
| HT      | : Hipertansiyon                                            |
| IQR     | : Çeyrekler açıklığı                                       |
| IV      | : İntravenöz                                               |
| KB      | : Kan Basıncı                                              |
| LDL     | : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein                             |
| NINDS   | : Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü           |
| SKB     | : Sistolik Kan Basıncı                                     |
| SVO     | : Serebrovasküler Olay                                     |
| TEKHARF | : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri |
| tPA     | : Tissue Plasminogen Activator                             |

## ÇİZELGELER DİZİNİ

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Çizelge 1.</b> İnmede risk faktörleri .....                                   | 5  |
| <b>Çizelge 2.</b> Hipertansiyonun nedene bağlı sınıflandırılması .....           | 11 |
| <b>Çizelge 3.</b> Hastaların demografik verileri ve başvuru özellikleri .....    | 27 |
| <b>Çizelge 4.</b> Antihipertansif ilaçların klinik sonuçları.....                | 28 |
| <b>Çizelge 5.</b> Yan etki varlığına göre tedavi gruplarının kıyaslamaları ..... | 29 |
| <b>Çizelge 6.</b> Mortaliteye göre tedavi gruplarının kıyaslamaları .....        | 29 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Nikardipin Klorürün kimyasal formülü..... | 18 |
| Şekil 2. Esmololun kimyasal yapısı.....            | 21 |
| Şekil 3. Hasta akış şeması .....                   | 24 |



## 1. GİRİŞ

Serebrovasküler patolojiler, beyin fonksiyonlarının iskemik veya hemorajik olaylar sonucunda kalıcı veya geçici olarak bozulduğu durumları tanımlamaktadır ve bu olaylar beyin beslenmesini sağlayan damarların patolojik süreçlerden etkilendiği durumlardır (1). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre inme, vasküler dışı diğer nedenlerin belirgin olmadığı durumlarda, beyin fonksiyonlarında ani başlayan fokal kayıplarla karakterize bir klinik durum olarak tanımlanır ve bu semptomlar genellikle 24 saatten uzun sürer veya ölümle sonuçlanabilir (2).

Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü (NINDS), beyin damar hastalıklarını, bir veya daha fazla beyin damarının patolojik hasar görmesi sonucu beyin fonksiyonlarının geçici ya da kalıcı olarak etkilenmesi şeklinde açıklamaktadır (3). İnme, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olup, ölüm ve sakatlıkla düzeltilmiş yaşam yıllarında önde gelen faktörler arasında yer almaktadır (4).

Özellikle hipertansif hastalarda inme sonrası hemodinamik yanıtların yönetimi, iyileşme sürecini büyük ölçüde etkileyebilir. Bu bağlamda, acil servise başvuran hipertansif hastalarda nikardipin ve esmololün hemodinamik tepkileri kontrol etme etkinliği önem kazanmaktadır. Nikardipin, dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokeri olup, özellikle serebral ve koroner damarlarda güçlü bir vazodilatör etki göstermektedir (5). Esmolol ise, kısa etkili bir beta bloker olup, özellikle perioperatif tıbbi yönetimde tercih edilmektedir (6).

Bu çalışmanın amacı, acil servise serebrovasküler olay ile değerlendirilen hipertansif olgularda nikardipin ve esmololün etkinliklerini karşılaştırmaktır. Bu amaç çerçevesinde 18 yaş üstü SVO tanısı almış, hipertansif olup kan basıncı regülasyonu için nikardipin veya esmolol kullanılmış 174 hastanın verisi değerlendirilmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. SEREBROVASKÜLER OLAY**

#### **2.2.1. Tanım**

Serebrovasküler patolojiler, beyin fonksiyonlarının iskemik veya hemorajik olaylar neticesinde kalıcı veya geçici olarak bozulduğu, aynı zamanda beyin beslenmesini sağlayan damarların patolojik süreçlerden etkilendiği durumları ifade eder (1). Dünya Sağlık Örgütü, inmeyi, vasküler dışı diğer nedenlerin belirgin olmadığı durumlarda, beyin fonksiyonlarında ani başlayan fokal kayıplarla karakterize bir klinik durum olarak nitelendirir. Bu semptomlar genellikle 24 saatten uzun sürer veya ölümle sonuçlanabilir. Görüntüleme teknikleriyle infarkt saptanamayan ve inme semptomlarıyla başvuran hastalar, zaman sınırlaması olmaksızın geçici iskemik atak olarak değerlendirilir. Eğer 24 saat içinde semptomlar geriler ve görüntüleme sonucunda bir enfarkt bulunursa, bu durum minör inme olarak tanımlanır. NINDS, beyin damar hastalıklarını, bir veya daha fazla beyin damarının patolojik hasar görmesi sonucu beyin fonksiyonlarının geçici ya da kalıcı olarak etkilenmesi şeklinde açıklar.

İnme, beyin dokusuna kan taşıyan arterlerin obstrüksiyonu veya rüptürü sonucunda ortaya çıkan nörolojik bir komplikasyondur. Bu durum, beyin hücrelerine gerekli olan glukoz ve oksijenin sağlanamamasına ve dolayısıyla hücrel hasara yol açar (2). İnme, meydana gelen patolojik duruma ve etkilenen vasküler yapıya bağlı olarak iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır (3). Dünya Sağlık Örgütü, iskemik inmeyi, damar patolojisi dışında başka bir neden olmaksızın, beyin fonksiyonlarında ani bozulmaya yol açan ve 24 saatten uzun sürebilecek, hatta ölümle sonuçlanabilecek klinik bir durum olarak tanımlar (4). Hemorajik inme ise, travmatik olmayan, sıklıkla mikrovasküler patolojilerin yol açtığı intrakraniyal kanamaları kapsar (7).

#### **2.2.2. Epidemiyoloji**

İnme, nörolojik hasarın en büyük nedenlerinden biri olup, mortalite ve morbiditenin önde gelen faktörleri arasındadır (8). İnmeyle ilişkili hastalık yükünün

ve zaman içindeki değişikliklerinin tahmin edilmesi, sağlık politikası oluşturulmasında ve sağlık yönetiminde kritik bir rol oynamaktadır (9). Dünya İnme Örgütü'nün (World Stroke Organization) 2022 Küresel İnme Bilgi Sayfasına göre, 2019 yılında yaklaşık 7.6 milyon yeni iskemik inme vakası kaydedilmiştir; bu sayı tüm inme vakalarının %62'sini oluşturmaktadır. İskemik inme geçiren hastaların global prevalansı 77.192.498, inmeye bağlı ölümler ise 3.293.397 olarak belirlenmiştir. İnmenin küresel maliyeti 891 milyar ABD dolarını aşmaktadır (10).

Global Hastalık Yüğü Çalışması (Global Burden of Disease, GBD), Washington Üniversitesi, Seattle'daki Sağlık Metrikleri ve Değerlendirme Enstitüsü önderliğinde yürütülen uluslararası bir gözlemsel epidemiyolojik çalışmadır. GBD'ye göre, 2019 yılında Türkiye'deki iskemik inme verileri, toplamda 838.000 vakayla, bunların 81.500'ü yeni akut iskemik inme vakası olup, tüm inmelerin %65.1'ini temsil etmektedir. Akut inme vakalarının %55.7'si 70 yaş altında ve %46.9'u erkek cinsiyetten olup, Türkiye'de inmeye bağlı ölüm sayısı 30.000'dir ve yarım milyon sağlıklı yaşam yılı, iskemik inmeye bağlı ölüm ve engellilik nedeniyle kaybedilmiştir (11).

### **2.2.3. Patofizyoloji**

Beyin, oksijen ve glukoz ihtiyacını, kardiyak debinin %15'ine eşdeğer olan ve dakikada yaklaşık 800 ml olan kan akımı aracılığıyla sağlar. Bu miktar 100 gram beyin doku için dakikada 40-60 ml kan akımı gerekliliğine işaret eder (12). Serebral kan akımı, serebral perfüzyon basıncı ile serebrovasküler direnç arasındaki orana bağlı olarak ayarlanır. Serebral perfüzyon basıncı, arteriyel basınç ile venöz basınç farkı kullanılarak hesaplanır (13).

Fizyolojik koşullar altında, beyin kan akımı, sistemik kan basıncı değişimlerinden bağımsız olarak sabit kalır. Ortalama arter basıncı 60 ile 160 mmHg arasında olduğunda, otoregülasyon mekanizması sayesinde beyin kan akımı sabitlenir. Bu mekanizma, prekapiller damarların direncindeki değişikliklerle gerçekleşir. İnsanlarda, beyin kan akımı 10-20 ml/dk/100 gr seviyesine düştüğünde, iskemik penumbra oluşur. İskemik penumbra, serebral arter tıkanıklığı sonucu ortaya çıkan, infarktın çevresinde kollateral dolaşım tarafından desteklenen ve akut

hücre nekrozu görülmeyen bölgedir (14). Beyin kan akımı yeniden sağlandığında, bu bölgenin potansiyel olarak kurtarılabilir olduğu düşünülmektedir. İskemik doku enerji ihtiyacı düşük olduğunda hücresel bütünlüğünü koruyabilir. Ancak, beyin kan akımı 10 ml/dk/100gr altına düştüğünde hücre yıkımı başlar ve iskemi süresi uzadıkça hücre ölümü kaçınılmaz hale gelir (12).

Beyin kan akımının tam kesintisi, saniyeler içinde nöronal elektriksel aktivitenin durmasına ve birkaç dakika içinde enerji metabolizması ile kan homeostazının bozulmasına neden olur. Bu durumda, yüksek enerji fosfatlarının tükenmesi sonucu hücre membranı iyon pompaları işlevini yitirir. Bu süreçte, potasyum (K) hücre dışına taşınırken; sodyum (Na), kalsiyum (Ca), klorür (Cl) ve su hücre içine akarak membranın depolarize olmasına sebep olur. Na ve K taşıma sisteminin çöküşü ve elektriksel aktivitenin kaybı, reversibl (geri dönüşümlü) olduğu için mutlaka kalıcı hasar oluşturmaz. Ancak, adenosin trifosfat (ATP) seviyelerinin düşüşü, tam iskemik koşullarda bile beyin hücreleri tarafından yaklaşık bir saat süreyle tolere edilebilir (15). Bu süreç, hücrelerin enerji üretim mekanizmalarının tamamen çökmesi ve hücre ölümü riski ile kritik bir evredir.

İskemik durumda, ATP üretimi anaerobik yollarla glukoz ve glikojen rezervlerinden yetersiz miktarda sağlanır. Bu yetersizlik, karbonhidrat depolarının tükenmesine bağlı olarak laktat ve hidrojen iyonlarının birikmesine neden olur. Hidrojen iyonları serbest radikallerin oluşumunu tetikler ve demire bağlı olan bu radikaller, özellikle astroglial hücrelerde zedelenmeyi artırır. Aynı zamanda, iyon pompalarının bozulması intrasellüler ve ekstrasellüler iyon dengesinin kaybolmasına, yani anoksik depolarizasyona yol açar. Bu depolarizasyon sonucu potasyum hücre dışına çıkarken, sodyum, klor ve kalsiyum iyonları hücre içine girer; buna ek olarak, eksitator aminoasitler olan glutamat ve aspartatın toksik düzeylerde salınımı gerçekleşir. İskemik nöronda, intrasellüler kalsiyum seviyelerinin artışı hücre hasarını daha da kötüleştirir. ATP'nin tükenmesiyle kalsiyumun hücre içinde birikmesi, hücre içi depolardan salınımını tetikler. Bu kalsiyum, fosfolipaz enzimlerini aktive ederek membrana bağlı gliserofosfolipidlerin hidrolizine ve sonuçta membran lipidlerinin serbest radikal peroksidasyonuna neden olur. Ayrıca, kalsiyum proteaz enzimlerini (serin proteaz,

matrix metalloproteinaz gibi) aktive ederek proteinlerin yıkımına ve nitrik oksit sentetazın aktivasyonu ile serbest radikallerin oluşumuna sebep olur. Bu süreçler, sonunda irreversible hücre hasarına yol açar. Arterin tıkanması ile önce sitotoksik, sonra vazojenik ödem oluşur; sitotoksik ödem akut iske mi sonrası dakikalar ve saatler içinde başlar ve reversibl olabilir. Vazojenik ödem ise inmeden 24-72 saat sonra artar ve beş gün civarında zirveye ulaşır, bu nedenle inmelerde ödem ve intrakranial herniasyon riskini azaltmak için antiödem tedavisi acil olarak uygulanmalıdır (16). İlk beş gün içinde başlanan tedavi önemlidir. Global veya fokal iske mi sonrası parankimal doku hasarı, iske mi sırasında mevcut olan kan miktarı ve iskeminin süresine bağlıdır. İske miye maruz kalan doku reperfüzyon ile birlikte normal işlevlerine dönebilir; ancak, hasar görmüş dokunun kanla karşılaşması yeni hasarlar veya infarktlar oluşabilir, bu durum reperfüzyon hasarı olarak adlandırılır (17).

#### 2.2.4. Risk Faktörleri

İnme, küresel ölçekte hâlâ ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum, halk sağlığı merkezlerini inmeyi önlemeye yönelik stratejiler geliştirmeye teşvik etmektedir. Bu çabaların temelinde, inmeye katkıda bulunan risk faktörlerinin etkin bir şekilde tanımlanması yer almaktadır (18).

**Çizelge 1.** İnmede risk faktörleri

| Değiştirilemeyen Risk Faktörleri                          | Kesinleşmiş Değiştirilebilen Risk Faktörleri                                                                                                      | Kesinleşmemiş Değiştirilebilen Risk Faktörleri                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Yaş<br>2. Cinsiyet<br>3. Aile öyküsü-genetik<br>4. Irk | 1. Hipertansiyon<br>2. Diabetes Mellitus<br>3. Atrial Fibrilasyon<br>4. Sigara tüketimi<br>5. Hiperlipidemi<br>6. Obezite<br>7. Fiziksel aktivite | 1. Alkol tüketimi<br>2. Oral kontraseptif kullanımı<br>3. Enfeksiyon<br>4. İnflamasyon<br>5. Hiperkoagulabilite<br>6. Hiperhomosisteinemi<br>7. Migren |

### **Değiştirilemeyen Risk Faktörleri:**

**Yaş:** İnme riski açısından önemli bir determinanttır. 55 yaşından itibaren her on yılda risk iki kat artmaktadır (19). Bu artış, yaşlanmanın vasküler yapılar üzerindeki kümülatif etkilerinden kaynaklanmaktadır.

**Cinsiyet:** Erkeklerde inme insidansı daha yüksektir; ancak, kadınların daha uzun ortalama yaşam süresi, yaş ilerledikçe seks hormonlarında görülen azalma, menopoza, oral kontraseptif kullanımı ve gebelik gibi faktörler kadınlarda inme prevalansını artırır (20). ABD verilerine göre, inme erkekler arasında beşinci, kadınlar arasında ise üçüncü en sık ölüm nedenidir (21).

**Aile Öyküsü ve Genetik:** Aile içinde inme öyküsü bulunan bireylerde inme riski artar (2). Genetik faktörler, çeşitli mekanizmalarla inme riskini etkileyebilir. Bunlar arasında, CADASIL (Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati ile Lökoensefalopati) gibi tek gen bozukluklarına bağlı ailesel sendromlar bulunur ve bu durumlar doğrudan inme ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, orak hücreli anemi gibi genetik mutasyonlar çoklu sistem bozukluklarına yol açabilir ve inmeye sebep olabilir. Diğer bir faktör olarak, 9p21 varyantlarının incelendiği genetik polimorfizmler de inme riskini artırabilir. Ek olarak, atriyal fibrilasyon (AF), hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) gibi hastalıkların genetik predispozisyonları da inme riskiyle ilişkilendirilmiştir (22).

**İrk:** Dünya genelinde ırklar arasında yapılan incelemede, siyahi ırk en yüksek inme prevalansına (%3.9) sahiptir ve bu grup, inmeye bağlı ölüm oranları açısından da daha yüksek risk taşır (23). Bu durum, ırksal farklılıkların sağlık stratejilerine entegrasyonunu ve risk faktörlerinin yönetiminde ırksal ve etnik özelliklerin dikkate alınmasını gerektirir.

### **Değiştirilebilir Risk Faktörleri:**

**Hipertansiyon:** İnme için en yaygın risk faktörü olarak kabul edilir. Yapılan araştırmalara göre inme hastalarının yaklaşık %64'ünde hipertansiyon tespit edilmiştir (24). Hipertansiyon, serebral damarların yapısını bozan ve inmeye yol açan bir dizi mekanizmayla ilişkilidir. Bunlar arasında damar duvarında artan

gerilim, endotel disfonksiyonu, pulsatil akışın neden olduğu hipoperfüzyon ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış yer alır (21). Hipertansiyonun kontrol altına alınması, sistolik kan basıncında 10 mmHg ve diyastolik kan basıncında 5 mmHg'lık bir düşüşle inme riskini %41 oranında azaltabilir (25).

**Diabetes Mellitus (DM):** DM, inme riskini artıran ve inme hastalarında kötü sonuçlara yol açabilen önemli bir komorbidite faktörüdür (26). DM, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunarak inme riskini artırır. DM bulunan hastalarda inme riski, diğer bireylere göre 2-6 kat daha fazladır (27).

**Atrial Fibrilasyon (AF):** AF, dünya çapında yaklaşık 33 milyon insanı etkileyen kardiyak bir aritmidir ve inme ile ilişkili ciddi bir komplikasyondur (28). Atriyumların düzensiz kasılması kan viskozitesini bozar ve sol atriyumda trombüs oluşumuna neden olabilir. Bu trombüsün serebral arterlere emboli yapması sonucunda inme meydana gelir. AF'ye bağlı inmeler genellikle daha kötü bir prognoza sahiptir ve iskemik inmelerin %13-26'sı AF ile ilişkilidir; bu oran yaşla birlikte artmaktadır (29). AF'nin tanınması ve antikoagülasyon yoluyla iskemik inmenin önlenmesi önemlidir (30).

**Hiperlipidemi:** Anormal kan lipit düzeyleri, trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, iskemik inme riskini çeşitli mekanizmalarla artırır. Hiperkolesterolemi ateroskleroz ve endotel disfonksiyonuna yol açarken, hipertrigliseridemi ateroskleroz ve trombositopeniye neden olabilir (31; 32). İnme riskini azaltmak için lipit düşürücü tedaviler denenmiş olup, genel olarak net bir başarı sağlanamamıştır. Ancak, statinlerle ilgili yapılan bir meta-analiz, bu ilaçların inme riskini %25 oranında azaltabileceğini göstermiştir (33).

**Sigara:** Araştırmalar, sigara kullanımının ateroskleroz ve tromboz riskini artırdığını ve dolayısıyla inme riskini ciddi ölçüde yükselttiğini belirlemiştir. Günlük olarak sigara tüketen bireylerde inme riski 3.5 kat artmaktadır (34). Bu bağlantı, sigaranın vasküler hasar ve kanın pıhtılaşma mekanizmaları üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklanmaktadır (35).

**Alkol:** Alkol tüketiminin inme riski üzerindeki etkileri, alkol türü, tüketim sıklığı ve miktarına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Yapılan çalışmalar, alkol kullanımının inme riskini yaklaşık 2.3 kat artırdığını ortaya koymuştur (36). Alkolün kan basıncı ve kalp hızını artırması, dehidrasyona yol açması, fibrinolitik kaskadı bozması ve trombosit aktivasyonunu artırması gibi etkileri nedeniyle inme riskinin artmasıyla ilişkilendirilir.

**Fiziksel aktivite:** Düşük fiziksel aktivite olarak kabul edilen haftada dört saatten az, orta yoğunluktaki fiziksel aktivite, hipertansiyondan sonra inme için en önemli ikinci risk faktörüdür (37). Fiziksel aktivite hem inmenin önlenmesinde hem de inme sonrası iyileşme sürecinde kritik bir role sahiptir. Düzenli egzersiz, damar sağlığını destekleyerek hipertansiyon gibi inme risk faktörlerini azaltabilir ve genel sağlık durumunu iyileştirebilir.

**Obezite:** Obezite, kişileri sosyoekonomik, psikolojik, biyolojik ve çevresel faktörler açısından olumsuz etkileyen ve çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilen bir durumdur (38). Küresel ölçekte yapılan araştırmalar, son yıllarda obezite prevalansının yaklaşık üç kat arttığını ve bu artışın inme, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı gibi ciddi sağlık problemlerine katkıda bulunduğunu göstermektedir (39). Bu nedenle, obezitenin önlenmesi ve yönetilmesi, inme riskini azaltmada önemlidir.

**Orak Hücreli Anemi:** Orak hücreli anemi, otozomal resesif kalıtımla geçen ve kırmızı kan hücrelerinin şekil ve işlev bozukluğu ile karakterize edilen bir hastalıktır. Bu durum, erken yaşlarda serebral enfarktüs ve inme riskini artırır; araştırmalar, hastaların yaklaşık %53'ünün sessiz serebral enfarktüs ve %3.8'inin açık inme yaşadığını bildirmiştir (40).

### **2.2.5. Tedavi**

**Akut iskemik inme tedavisi:** İskemik inme tedavisinde, reperfüzyon tedavileri, antikoagülan tedavi ve antiplatelet tedavi önemli yer tutar. Reperfüzyon tedavileri arasında intravenöz (IV) trombolitik tedavi ve mekanik trombektomi yer alır (41). Bu tedavilerde, semptomların başlama süresi kritik bir öneme sahiptir;

iskemik serebrovasküler olay ile başvuran hastaların yaklaşık üçte biri için bu tedaviler uygulanabilir (42). İnme tedavisinde kullanılan invaziv işlemler, özellikle üriner kateterizasyon ve arter kateterizasyonu gibi prosedürler, tedavi sonrası kanama riskini artırabileceği için, bu tedavilerden önce yapılması önerilmektedir.

İnme hastalarında perfüzyonun sağlanması için hipotansiyondan kaçınılması gerekmektedir (43). Hipertansiyonun, özellikle yüksek oranda kanama riskini artırdığı gösterilmiştir. İV trombolitik tedavi planlanan hastalarda, tedavi öncesi kan basıncının 185/110 mmHg'den düşük olması gerektiği önerilmektedir (44). İnme hastalarında kan basıncı yönetimi konusuna bölüm sonunda ayrıntılı değinilecektir.

Intravenöz trombolitik tedavi: 1993 yılında FDA tarafından onaylanan ve iskemik inme tedavisinde kullanılan ilk ilaç olan tPA (tissue plasminogen activator) ile gerçekleştirilir (45; 46). Mevcut rekombinant tPA formları arasında urokinaz, streptokinaz ve alteplaz bulunmakta olup, bunlardan sadece alteplazın tedavi için lisansı bulunmaktadır (47). İV alteplaz tedavisi, semptomların başlamasından sonraki 3-4.5 saat içinde uygulanabilir ve tPA'ya karşı bir kontraendikasyon yoksa, dozaj hastanın kilogram başına 0.9 mg olarak hesaplanır. Maksimum doz 90 mg'ı geçemez. İlk doz %10 olarak İV bolus şeklinde verilir ve kalan doz 1 saat boyunca IV infüzyon ile uygulanır. Nörolojik muayenede herhangi bir komplikasyon belirtisi gözlemlendiğinde ilaç infüzyonu derhal durdurulmalıdır. Alteplaz tedavisi sonrası ilk 24 saatte antiplatelet ve antikoagülan tedavi uygulanmamalıdır. AHA'nın 2018 kılavuzuna göre, semptom başlangıç süresi bilinmiyorsa, akut intrakraniyal kanama varlığı veya son 3 ay içinde geçirilmiş cerrahi öykü gibi durumlar trombolitik tedavi için kontrendikasyon teşkil eder (43).

Mekanik trombektomi: İntraarteriyel girişimle tıkanmış arterin rekanalizasyonunu sağlamayı amaçlar (42). Bu yöntem, daha uzun semptom başlangıç sürelerinde ve trombolitik tedaviye göre daha az kontrendikasyon içermesi nedeniyle tercih edilebilir (48). Eğer hastalar tPA tedavisi için uygunsa ve bu tedavi uygulandıktan sonra mekanik trombektomi planlanıyorsa, her iki tedavi kombine edilebilir (49). Mekanik trombektomi sonrasında hastaların kan basıncının 180/110 mmHg altında olması gerekmektedir.

Antiplatelet Tedavi: İskemik inme riskini azaltmak ve akut iskemik inme tedavisi amacıyla kullanılır. Aspirin ve klopidoğrel, en yaygın kullanılan antiplatelet ilaçlarıdır (50). tPA tedavisinin ardından ilk 24 saat içinde antiplatelet tedavisinin uygulanması önerilmez (43). Bu durum, tedavinin potansiyel kanama riskini azaltmak amacıyla dikkatli bir şekilde zamanlanmasını gerektirir.

Antikoagulan Tedavi: Özellikle kardiyoembolik inmelerde sıkça kullanılan bir tedavi yöntemidir. Atrial fibrilasyon (AF) olan hastalarda inme riski normal popülasyona kıyasla yaklaşık 5 kat daha fazladır (51). Bu yüksek risk, AF ile ilişkili kan akışındaki düzensizlikler ve olası kan pıhtıları nedeniyle meydana gelir. Yapılan araştırmalar, AF'li hastalarda antikoagulan tedavinin, antiplatelet tedaviye göre inme önlemede daha etkili olduğunu göstermiştir (52).

## **2.2. HİPERTANSİYON**

### **2.2.1. Tanım**

Hipertansiyon, endotelial fonksiyon bozukluğu, kardiyak çıktının artması, genetik faktörler, çevresel etkiler ve hücre düzeyindeki dengesizliklerin bir araya gelmesiyle periferik kan basıncında meydana gelen artış olarak tanımlanabilir. Bu patolojik süreç, sistemik kan basıncının patolojik olarak yükselmesi şeklinde tanımlanan arteriyel hipertansiyon ile sonuçlanır (53). Klinik pratikte, tekrarlayan ölçümlerle arteriyel tansiyon değerlerinin 140/90 mmHg veya üzerinde olması hipertansiyon olarak kabul edilir (54). Hipertansiyonun nedenleri incelendiğinde, çoğu vakada (%80-90) patofizyolojik mekanizması tam olarak anlaşılamamış ve herhangi bir hastalığa bağlı olmayan primer (esansiyel) hipertansiyon görülür. Ayrıca, çeşitli hastalıklara sekonder olarak gelişen sekonder hipertansiyon da bulunmaktadır.

**Çizelge 2.** Hipertansiyonun nedene bağlı sınıflandırılması (54)

| <b>PRİMER HİPERTANSİYON</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>SEKONDER HİPERTANSİYON</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nedenleri:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Genetik yatkınlık</li><li>• Aşırı tuz tüketimi</li><li>• Obezite- insülin direnci</li><li>• Sempatik sinir sisteminin fazla çalışması</li><li>• Renin-anjiyotensin sisteminin rolü</li><li>• Tuz atılımında renal bozukluk</li><li>• İntrasellüler sodyum ve kalsiyum artışı</li><li>• Düşük doğum ağırlığı</li><li>• Stresli kişilik yapısı</li></ul> <b>Arttıran Faktörler:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aşırı alkol alımı</li><li>• Sigara içimi</li><li>• Sedanter hayat</li><li>• Polisitemi</li><li>• Nonsteroidal antiinflatuarlar</li><li>• Düşük potasyum alımı</li></ul> | <b>A. Endokrin Nedenler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Oral kontraseptifler</li><li>2. Adrenokortikal hiperfonksiyon<ol style="list-style-type: none"><li>a. Cushing sendromu</li><li>b. Primer Hiperaldosteronizm</li><li>c. Konjenital adrenal hiperplazi</li></ol></li><li>3. Feokromasitoma</li><li>4. Akromegali</li><li>5. Hipotiroidi, Hipertiroidi</li><li>6. Hiperparatiroidi</li></ol> <b>B. Renal nedenler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik Böbrek Hastalığı</li><li>• Kronik pyelonefrit</li><li>• Akut ve Kronik Glomerülonefrit</li><li>• Polikistik Böbrek hastalığı</li><li>• Renal Arter Darlığı</li><li>• Arteriolar Nefroskleroz</li><li>• Diyabetik Nefropati</li><li>• Renin Salgılayan Tümörler</li></ul> <b>C. Uyku Apne Sendromu</b> <b>D. Nörolojik nedenler</b> <b>E. Aort Koarktasyonu</b> |

Hipertansiyon, çoğunlukla belirgin semptomlar göstermediği için hastalar tarafından fark edilmez ve bu nedenle "sessiz katil" olarak adlandırılır. Dünya genelindeki prevalansı %31.1 (yaklaşık 1.39 milyar kişi) ile oldukça yüksektir ve bu durum hipertansiyonu önemli bir küresel halk sağlığı sorunu haline getirir (55). Ayrıca, 2025 yılına kadar dünya genelinde hipertansiyon prevalansının 1.56 milyar kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir (56).

### 2.2.2. Epidemiyoloji

Dünya genelinde erişkin nüfusun %26.4'üne (yaklaşık 972 milyon kişiye) hipertansiyon tanısı konulmuştur ve 2025 yılına kadar bu sayının 1.5 milyarı geçmesi beklenmektedir (57). Türkiye'deki hipertansiyon prevalansını inceleyen geniş kapsamlı ilk çalışma 1991 yılında "Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)" adıyla gerçekleştirilmiştir. TEK HARF çalışması, 20 yaş ve üzeri 3689 kişi üzerinde yapılan bir tarama sonucunda, hipertansiyon prevalansının %33.7 olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, bu prevalansın yaş ilerledikçe (20'den 70'e) artış gösterdiği belirlenmiştir (57). HT, Türkiye'de ve dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmakta ve yaygın bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Hipertansiyon aynı zamanda önlenabilir ölüm nedenleri arasında en ön sıradaki risk faktörüdür. Bu nedenle, hipertansiyonun tanı ve tedavisi, gelişebilecek diğer kardiyovasküler risk faktörlerini de engelleyebilme potansiyeli ile büyük önem taşır.

Yaşın artması ile HT sıklığının arttığı bilinmektedir. Özellikle dünya genelinde yaşlı nüfusun artması, bu demografikte HT prevalansının yükselmesine ve ileri yaş grubunda ideal kan basıncı yaklaşımlarının yeniden değerlendirilmesine neden olmuştur. Türkiye'de 2011 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından gerçekleştirilen Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri araştırması, yetişkin yaş grubunda HT prevalansını %24 olarak bildirmiştir. Diğer yandan yapılan farklı çalışmalar, Türkiye'deki HT prevalansının %29 ile %31.8 aralığında değiştiğini göstermiştir (58; 59).

Türkiye'de yapılan çalışmalar, kadınlar arasında HT prevalansının erkeklere kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bir araştırmada, HT hastalarının %53'ünün kadın olduğu rapor edilmiştir (60). Başka bir çalışmada ise, kadınlarda HT sıklığı %32.4 olarak belirlenirken, erkeklerde bu oran %28.4 olarak tespit edilmiştir (61).

### 2.2.3. Patofizyoloji

Hipertansiyon, kan basıncındaki ani veya kronik artışlar sonucu tanımlanır ve bu durum uzun vadede uç organ hasarına yol açabilir, hatta mortalite ile sonuçlanabilir. Kan basıncı, kalp debisi (kalbin bir dakikada pompaladığı kan miktarı) ve sistemik vasküler direnç (kan damarlarının daralma derecesi) ürünü olarak ifade edilir. Arteriyel hipertansiyonda, genç bireylerde genellikle kalp debisi artarken; erişkinlerde artmış sistemik vasküler direnç ve damar sertliği daha baskın hale gelir. Sistemik vasküler dirençteki artış,  $\alpha$ -adrenoreseptörlerin uyarılması, anjiyotensin ve endotelin gibi peptitlerin artmış salınımı ile ilişkilidir ve bu faktörler vasküler tonusta bir yükselme yaratır. Son olarak, vasküler düz kaslarda sitozolik kalsiyum düzeylerinin artışı, vazokonstriksiyona (damarların daralması) yol açar. Anjiyotensin ve endotelinler gibi büyüme faktörleri, vasküler düz kas kütlesinde artışa ve yeniden vasküler modelleme ya da yeniden şekillenmeye neden olur. Bu süreçlerin sonucunda sistemik vasküler direnç ve damar sertliğindeki artış, sol ventriküle daha fazla yük binmesine neden olur. Bu durum, sol ventrikül hipertrofisine (kalp kasının kalınlaşması) ve sol ventrikül diastolik disfonksiyonunun (kalp kasının gevşeme yeteneğindeki bozulma) başlamasına yol açabilir (62).

Gençlerde, sol ventrikülün kasılması sırasında oluşan nabız basıncı genellikle daha düşük olup, periferik damarlar tarafından üretilen dalgalar genelde sistolün sonlarına doğru ortaya çıkar. Bu dalgalar, diastolün erken döneminde basıncı artırarak koroner perfüzyonu iyileştirir. Ancak yaşlanma ile birlikte aort ve diğer büyük elastik arterlerin sertleşmesi, nabız basıncının artmasına yol açar ve bu dalgaların zamanlaması erken diastolden geç sistole kayar. Bu değişiklik, sol ventrikülün atım sonrası yükünü artırarak sol ventrikül hipertrofisine neden olabilir. Yaşlanmanın nabız basıncını artırması, koroner kalp hastalıkları için güçlü bir risk faktörüdür (62).

Otonom sinir sistemi, kan basıncının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Hipertansif hastalarda, norepinefrin salınımının ve periferik reseptör duyarlılığının arttığı gözlenir. Bu hastalar aynı zamanda stresli uyaranlara karşı da artmış bir reaktivite gösterirler. Hipertansiyonun bir diğer etkisi de baroreseptörlerin

duyarlılığını azaltarak ve barorefleks yanıtlarını sıfırlayarak gerçekleşir. Renin-angiyotensin sistemi, özellikle renovasküler hipertansiyon gibi bazı hipertansiyon türlerinde önemli bir rol oynar ve primer hiperaldosteronizm durumunda bu sistem baskılanabilir. Yaşlı veya siyah ırktan bireyler genellikle düşük-renin hipertansiyonuna yatkınken, gençler ve beyaz ırktan olanlar yüksek-renin hipertansiyonuna eğilimlidir. Yüksek-renin seviyeleri ile ilişkili hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve diğer kardiyovasküler komplikasyonlar açısından daha yüksek risk taşır (62).

#### **2.2.4. Risk Faktörleri**

Hipertansiyon vakalarının büyük çoğunluğu esansiyel (primer) hipertansiyon olarak adlandırılır ve spesifik bir nedeni tanımlanamaz (63). Bununla birlikte, hastaların %10-20'sinde hipertansiyonun belirlenebilir bir sekonder nedeni saptanabilir ve bu durum sekonder hipertansiyon olarak tanımlanır. Hipertansiyonun gelişiminde çeşitli risk faktörleri rol oynar ve bu risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak iki ana kategoriye ayrılır (64).

Değiştirilebilir risk faktörleri arasında obezite, fiziksel inaktivite, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, düşük folat tüketimi ve aşırı sodyum tüketimi bulunur (65). Özellikle obezitenin hipertansiyon gelişiminde önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Framingham Offspring Çalışması, obezitenin erkeklerde hipertansiyon gelişiminin %78'inden, kadınlarda ise %65'inden sorumlu olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, 4874 katılımcı üzerinde yapılan 25 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, vücut ağırlığının ortalama 5.1 kg azalmasının sistolik kan basıncını ortalama 4.44 mmHg ve diastolik kan basıncını 3.57 mmHg düşürdüğünü göstermiştir (66).

Sodyum tüketimi ile hipertansiyon arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Günde 5 gramdan fazla sodyum tüketimi, SKB ve hipertansiyon sıklığında artışa neden olmaktadır (64). Sigara kullanımı, sempatik sistem aktivasyonu yoluyla hipertansiyona neden olabilir ve günde 10'dan fazla sigara içenlerde hipertansiyon gelişme riski, daha az içenlere göre 3.23 kat daha fazladır (67). Alkol tüketimi de kan basıncını artıran faktörler arasındadır; bu nedenle,

hipertansiyon tanısı almış bireylerde günlük alkol tüketiminin erkeklerde 20-30 gram etanol, kadınlarda ise 10-20 gram etanol ile sınırlandırılması önerilmektedir (68). Ayrıca hiperlipidemi, hiperinsülinemi ve glikoz tolerans bozukluğu gibi durumlar da hipertansiyon için değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer alır (69).

Değiştirilemez risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, etnik köken ve aile öyküsü bulunmaktadır (64). Kan basıncı seviyeleri ve HT prevalansı yaş ilerledikçe her iki cinsiyette de artış gösterir. Genç yaşlarda erkeklerin KB değerleri genellikle kadınlardan daha yüksektir, ancak yaşla birlikte kadınlarda görülen KB artış hızı erkeklere göre daha fazladır. Özellikle 60 yaş ve üzerindeki kadınlar, erkeklere kıyasla daha yüksek ortalama KB ve HT prevalansına sahiptir (66). Bu durum, kadınların menopoz öncesi dönemde yüksek östrojen seviyeleri nedeniyle kardiyovasküler hastalıklardan korunuyor olmasına bağlanabilir.

Siyah ırktaki bireylerde hipertansiyon, beyaz ırka göre yaklaşık dört kat daha yaygındır ve bu grup daha yüksek mortalite oranları ile karşı karşıya kalır. Hipertansiyon açısından aile öyküsü de önemli bir değiştirilemez risk faktörüdür; hipertansif ebeveynlere sahip bireylerde HT gelişme riski, aile öyküsü olmayanlara göre iki kat daha fazladır. Esansiyel hipertansiyon vakalarının %70-80'i aile öyküsü bulunan bireylerde görülür (70).

#### **2.2.5. Tedavi**

HT tedavisinin temel amacı, morbidite ve mortaliteyi etkili bir şekilde azaltmaktır (71). Tedavide belirlenen kan basıncı hedefleri, hastanın yaşı ve diğer risk faktörlerine göre değişkenlik göstermekle birlikte, genel hedefler sistolik kan basıncını 140 mmHg'nin, diastolik kan basıncını ise 90 mmHg'nin altında tutmaktır.

HT yönetiminde benimsenen iki temel yaklaşım, farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerdir. Non-farmakolojik yaklaşımlar, yani yaşam tarzı değişiklikleri, tedavinin ilk basamağını oluşturur. Bunlar arasında sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz, alkol tüketiminin azaltılması, tuz tüketiminin kısıtlanması ve stres yönetimi yer alır. Eğer bu yöntemlerle yeterli kontrol sağlanamazsa, farmakolojik tedaviler devreye girer (64).

Antihipertansif ilaç tedavisine başlama kararı alınırken, hastanın bireysel özellikleri, tercihleri, mevcut komorbiditeler, tedavi maliyeti ve yaşam kalitesi üzerindeki potansiyel etkileri dikkate alınmalıdır. Antihipertansif ilaçlar genellikle sıvı retansiyonunu önleme, periferik direnci azaltma ve kalp kasılmasını destekleme işlevleri görür (72).

Yaşlı ve genç hastalarda primer hipertansiyon tedavisinde genellikle diüretikler, Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB), Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEİ), kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerler gibi ilaç grupları kullanılır (73).

Non-farmakolojik tedavi, tek başına, hipertansif ve prehipertansif yetişkinlerde yüksek tansiyonun yönetimi için özellikle yararlıdır. 2017'de yayınlanan Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzunda HT'li bireyler için non farmakolojik tedavi kapsamında sınıf 1 kanıt A düzeyinde şu öneriler yayınlanmıştır (74):

1. Aşırı kilolu veya obez, yüksek kan basıncı veya hipertansiyonu olan yetişkinlerde kan basıncını düşürmek için kilo kaybı önerilir.
2. Yüksek kan basıncı veya hipertansiyonu olan yetişkinler için arzu edilen kiloya ulaşmayı kolaylaştıran, “Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)” diyeti gibi kalp sağlığına uygun bir diyet önerilir.
3. Yüksek kan basıncı veya hipertansiyonu olan yetişkinler için sodyumun azaltılması önerilir.
4. Kronik böbrek hastalığı veya potasyum atılımını azaltan ilaçların kullanımı kontrendike olmadığı sürece, yüksek kan basıncı veya hipertansiyonu olan yetişkinler için potasyum takviyesi önerilir.
5. Yüksek kan basıncı veya hipertansiyonu olan yetişkinler için, yapılandırılmış bir egzersiz programı ile fiziksel aktivitenin artırılması önerilir.

6. Alkol tüketen, yüksek kan basıncı veya hipertansiyonu olan yetişkin erkek ve kadınlara, günde sırasıyla 2 ve 1 standart içecekten fazla içmemeleri tavsiye edilmelidir.

### 2.3. SVO ve KAN BASINCI YÖNETİMİ

Hem iskemik hem de hemorajik inme için en önemli risk faktörlerinden biri de hipertansiyondur. Kan basıncı yüksekliği inme ile ilişkili mortalitenin artmasına, aynı zamanda var olan hemorajilerin genişlemesine neden olur. Bununla beraber düşük kan basıncı ve doku perfüzyonu da iskemik inmelerde lezyon boyutunun artması ile ilişkilidir (2).

Akut iskemik inmelerde hipertansiyon tedavisi hastanın rtPA tedavisi alıp almayacağına göre belirlenir. rtPA uygulanacak hastalarda kan basıncı hedefi 185/110 mmHg altında tutulmalı, sonraki 24 saatlik takip süresinde ise 180/105 mmHg altında tutulması önerilmektedir (24).

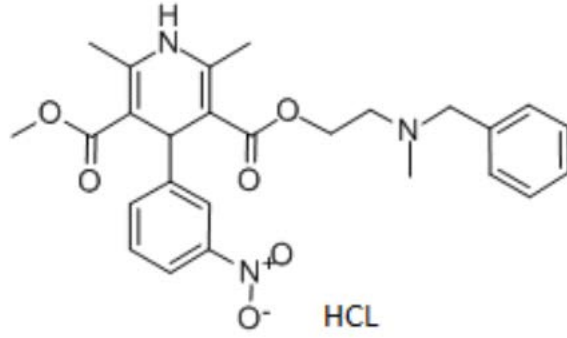
Tromboliz tedavisi almayacak hastalarda ise hastanın kan basıncı 220/120 mmHg üzerinde ise antihipertansif tedavi endikedir. Kan basıncının ilk 24 saatte %15 civarında düşürülmesi önerilmektedir (24).

Intraserebral hemorajide hedef kan basıncı için net bir uzlaşım olmamakla beraber sistolik kan basıncının 140 mmHg altında olmasının fonksiyonel iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak daha ciddi kan basıncı düşürmenin (120 mmHg altına) klinik bir fayda göstermediği, aksine renal etkilenimlere neden olabileceği gösterilmiştir (24).

SVO hastalarında kan basıncı regülasyonu için parenteral tedavi seçenekleri içinde; labetolol, nikardipin, klevhidipin, hidralazin ve enalaprilat kullanılabilir. Daha dirençli hipertansiyon tedavisinde sodyum nitroprusid endikedir (41). Labetolol için önerilen doz 10-20 mg, 2 dakika içinde verilebilir. Nikardipin 5 mg/h infüzyon dozu olarak başlanır, maksimum 15 mg/h'ye yükseltilebilir. 5-15 dakikada 2,5 mg/h titre edilmesi önerilmektedir. Klevhidipin için infüzyon dozu 1-2 mg/h, maksimum 21 mg/h olacak şekilde her 2-5 dakikada bir 2 katına çıkarılarak titre edilir (43).

## 2.4. NİKARDİPİN

Nikardipin, dihidropiridin sınıfından bir kalsiyum kanal blokeridir ve özellikle arteriyoller üzerinde etkili bir vazodilatör olarak işlev görür. Bu ilaç, L-tipi kalsiyum kanallarına yönelik seçiciliği ile dikkat çeker ve bu seçicilik onu kardiyak miyositler yerine daha çok vasküler düz kaslarda etkili kılar. Bu özelliği, Nikardipin'i benzeri olan Nifedipinden daha vazoselektif yapar. Bu vazoselektivite, ilacın kalp üzerindeki doğrudan etkisini azaltırken, damarları gevşetme kapasitesini artırır, böylece özellikle koroner ve serebral damarlar üzerinde güçlü bir vazodilatör etki sağlar (5).



**Şekil 1.** Nikardipin Klorürün Kimyasal Formülü

İntravenöz olarak uygulanan nikardipin, hızlı bir emilim sürecine sahiptir ve ilacın etki başlangıcı genellikle 5 ila 15 dakika arasında değişmektedir. Nikardipin, insan plazmasında geniş bir konsantrasyon aralığında yüksek oranda proteine bağlanarak etki gösterir. İlacın metabolizması, sitokrom P450 3A4 enzimi tarafından gerçekleştirilir, bu nedenle bu enzimi etkileyen diğer ilaçlarla etkileşime girebilir. Klinik öncesi çalışmalar, nikardipinin emziren hayvanların sütüne geçebileceğini göstermiştir. Bu durum ilacın insanlarda da benzer bir geçiş gösterebileceğine dair potansiyel bir endişe yaratmaktadır, dolayısıyla emziren annelerde nikardipin kullanımı dikkatli yapılmalıdır. Ayrıca, hamileliğin son trimesterında yüksek dozda uygulanan nikardipin ile yapılan hayvan deneylerinde fetal ölüm, anomali ve düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz etkiler gözlemlenmiştir.

Bu nedenle, nikardipin hamilelik sırasında, özellikle son trimesterde dikkatli kullanılmalı ve sadece mutlak gereklilik durumunda tercih edilmelidir (75).

#### Terapötik Endikasyonları (75):

1. Malign Arteriyel Hipertansiyon / Hipertansif Ensefalopati: Bu durumlar, acil tıbbi müdahale gerektiren aşırı yüksek kan basıncı seviyelerini ifade eder. Nikardipin, hızlı kan basıncı kontrolü sağlayarak bu hayati tehlike arz eden durumları yönetmede etkili bir seçenektir.
2. Aort Diseksiyonu: Aort duvarlarının yırtılması durumunda, kısa etkili beta blokerler uygun değilse veya yetersiz kalıyorsa, nikardipin beta blokerlerle kombinasyon halinde kullanılabilir.
3. Şiddetli Preeklampsi: Gebelik sırasında ortaya çıkan ciddi tansiyon yükselmesi durumunda, diğer intravenöz antihipertansif ilaçlar önerilmediğinde veya kontrendike olduğunda nikardipin tercih edilebilir.
4. Ameliyat Sonrası Hipertansiyon: Cerrahi müdahaleler sonrasında ortaya çıkan yüksek kan basıncı durumlarında nikardipin kullanılabilir.

#### Kontrendikasyonları (75):

1. Aşırı Duyarlılık: Nikardipinin etkin maddesine veya ilacın içerdiği yardımcı maddelere karşı bilinen bir alerji durumunda kullanımı uygun değildir.
2. Şiddetli Aort Darlığı: Aort kapakçığının ciddi şekilde daralması durumunda nikardipin kullanımı kontrendikedir çünkü bu durumda vazodilatasyon tehlikeli olabilir.
3. Arteriyovenöz Şant veya Aort Koarktasyonu: Bu yapısal kalp ve damar anomalileri olan hastalarda nikardipin kullanımı önerilmez.
4. Unstabil Anjina: Göğüs ağrısı ve diğer koroner arter hastalığı belirtileri stabil olmayan hastalarda nikardipin kullanımından kaçınılmalıdır.

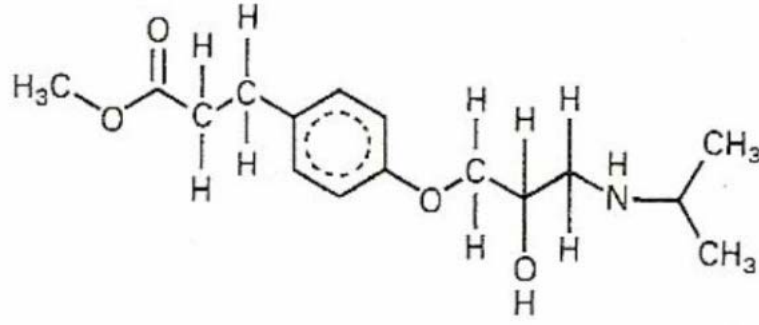
5. Miyokard Enfarktüsü Sonrası: Akut miyokard enfarktüsü sonrası ilk 8 gün içinde nikardipin kullanımı önerilmez.
6. Nadir Kalıtsal Fruktöz İntoleransı: Bu duruma sahip hastalar, nikardipinin içeriğindeki belirli yardımcı maddelere karşı reaksiyon gösterebilir.

İntravenöz nikardipin başlangıç dozu 15 dakika süreyle 3-5 mg/saat hızında sürekli nikardipin infüzyonu ile başlanır. Bu başlangıç hızlı bir kan basıncı kontrolü sağlamak için kullanılır. Başlangıç dozunun etkinliği ve hasta toleransına bağlı olarak, gerektiğinde her 15 dakikada bir doz, 0.5 veya 1 mg artırılabilir. İnfüzyon hızı 15 mg/saati geçmemelidir (75).

Hedef kan basıncı sağlandığında, nikardipin dozu terapötik etkinliği sürdürmek üzere genellikle 2 ila 4 mg/saat olacak şekilde düşürülmelidir. Bu düşürme, kan basıncını stabil bir seviyede tutmak için gereklidir. İntravenöz tedavi sonrası, duruma bağlı olarak hastalar günde 3 dozda 60 mg veya 2 günlük dozda 100 mg dozda oral nikardipin tedavisine geçirilebilir (75).

## 2.5. ESMOLOL

Esmolol, metil 3-[4-[2-hidroksi-3-(isopropilamino)propoksifenil]] propiyanat hidroklorür olarak kimyasal yapılandırılmıştır (76). Bu bileşik, kardiyoselektif özelliklere sahip,  $\beta_1$  adrenerjik reseptörlerin seçici antagonisti olarak işlev görür. İlacın etkisi oldukça hızlı başlar ve kısa süre devam eder. Bu kısa etki süresinin ardında yatan neden, ilacın eliminasyon yarı ömrünün yalnızca 9 dakika olmasıdır (77). Esmolol, düşük lipid çözünürlüğü sayesinde hem kan-beyin bariyerini hem de plasental bariyeri geçme kapasitesi sınırlıdır, bu da ilacın bu bariyerlerden geçişini kısıtlar (6).



**Şekil 2.** Esmololun Kimyasal Yapısı

Esmolol, hızlı bir şekilde tam bir  $\beta$  blokaj seviyesine titrasyon yapılabilen ve gerektiğinde etkilerinin hızla tersine çevrilebilen bir ilaçtır. İnfüzyon durdurulduktan sonra 10 ila 20 dakika içinde  $\beta$  blokaj etkisi kaybolur. Terapötik dozlarda esmolol, belirgin bir intrinsik sempatomimetik aktiviteye veya membran stabilizasyon aktivitesine sahip değildir. Bu özellikler, esmololu acil durumlarda kalp hızı ve kan basıncını kontrol etmek için parenteral  $\beta$  blokerler arasında benzersiz kılar (76).

Esmolol, yapısındaki ester bağlarının özellikle eritrositlerde bulunan esterazlar tarafından hızlıca hidrolize edilmesiyle metabolize olur. Bu ilaç, plazma kolin-esterazları veya eritrosit zarlarındaki asetilkolin-esterazlar tarafından etkilenmez. Hayvan çalışmaları, esmololun asit metabolitinin orijinal ilacın aktivitesinin yalnızca 1/1500'ü kadar etkin olduğunu göstermiştir. Normal gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, bu metabolitin kandaki seviyeleri  $\beta$  blokaj için yeterli seviyeye ulaşmamıştır (76).

Esmolol, yaklaşık iki dakikalık bir dağılım yarı ömrüne ve yaklaşık dokuz dakikalık kısa bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Uygun bir yükleme dozu uygulandığında, esmololun plazma konsantrasyonları 5 dakika içinde dengelenir. Yükleme dozu uygulanmazsa bu süreç yaklaşık 30 dakika sürer. Esmolol, 50 ila 300  $\mu\text{g/kg/dk}$  (0.05 ila 0.3  $\text{mg/kg/dk}$ ) doz aralığında verildiğinde, doza bağlı olarak belirgin hemodinamik etkiler gösterir. Bu ilacın eliminasyonu dozdan bağımsızdır ve etki süresi, esmolol infüzyonu devam ettiği sürece beta blokaj etkisi görülür.

İnfüzyon durdurulduktan sonra, dengede olan plazma konsantrasyonları hızla düşer ve 10 ila 20 dakika içinde beta blokaj etkisi ortadan kalkar (76).

#### Endikasyonları:

- Supraventriküler Taşikardiler: Atrial fibrilasyon, atriyal flutter ve sinüs taşikardisi gibi durumlar için kullanılır.
- Peroperatif Dönemde Oluşan Taşikardi ve Hipertansiyon: Cerrahi müdahaleler sırasında veya sonrasında ortaya çıkan taşikardi ve hipertansiyonun yönetimi için tercih edilir.

#### Kontrendikasyonları:

- Ciddi Bradikardi: Esmolol, kalp atım hızını düşürebileceği için ciddi bradikardi olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- İleri Derecede Kalp Bloğu: Birinci dereceden ileri kalp bloğu bulunan hastalarda kullanımı önerilmez.
- Kardiyojenik Şok: Bu ilaç, kardiyojenik şok durumunda kontrendikedir çünkü beta blokaj, şokun yönetilmesini zorlaştırabilir.
- Belirgin Kalp Yetersizliği: Aktif kalp yetersizliği olan hastalarda esmolol kullanımı dikkatli olmalıdır, çünkü bu ilaç kalp fonksiyonlarını daha da bozabilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Amacı akut SVO hastalarında esmolol ve nikardipin infüzyonun güvenliği, etkinliği ve uygulama kolaylığını karşılaştırarak ortaya koymak olan çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 29 Ocak 2024 (Sayı:TBEAK-68) tarihinde izin alınarak gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Hastaların Seçimi

Geriye dönük yürütülen çalışmada, 1 Ocak 2014 ile 1 Ocak 2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis'ine SVO ile başvuran ve kan basıncı regülasyonunda intravenöz nikardipin ve esmolol kullanılan hastaların verileri incelenmiştir.

##### 3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- İzole SVO tanısı almış, hipertansif olup kan basıncı regülasyonu için nikardipin veya esmolol kullanılmış 18 yaş üzeri hastalar

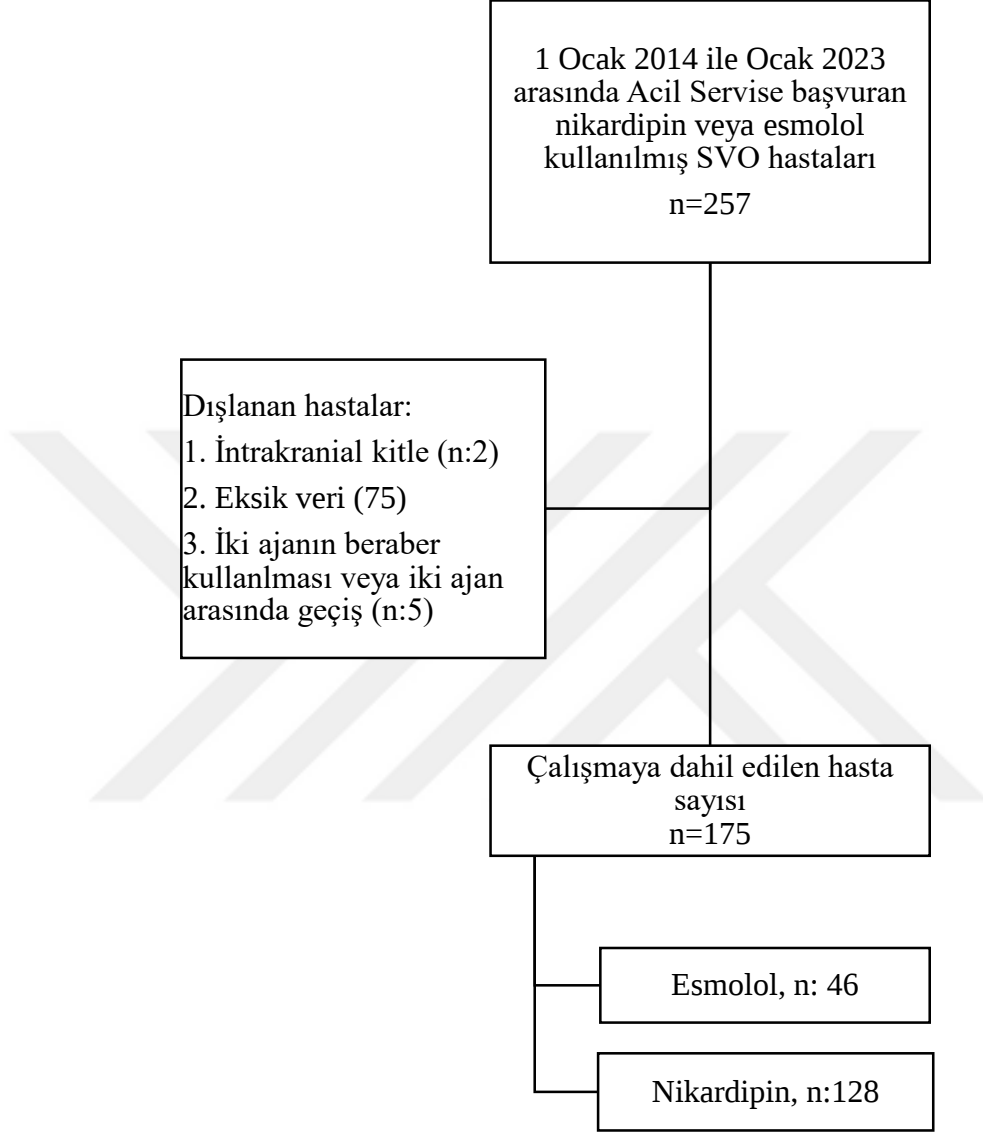
##### 3.1.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- İntrakranial kitle varlığı
- İki farklı ajanın birlikte kullanılması veya geçiş yapılması
- Veri eksikliği

#### 3.2. Veri Toplama Süreci

Dahil edilme kriterlerini karşılayan 175 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 54'ünde (%30.8) iskemik, 121'inde (%69.1) hemorajik SVO mevcuttu. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), hastalık ve ilaç kullanım öyküleri (diyabet, hipertansiyon, geçirilmiş SVO öyküsü ve antihipertansif ilaç kullanımı), başvuru nabız, sistolik ve diastolik kan basınçları, GKS (hafif 13-15, orta 9-12, ciddi  $\leq 8$ ) SVO türü (iskemik veya hemorajik; intraparaknimal veya subaraknoid kanama) iskemik inme ise reperfüzyon tedavi alıp almadıkları, hipertansiyon regülasyonu için verilen ajan (nikardipin, esmolol), kabullerinden yatışlarına kadar geçen acil

serviste kalış süreleri ve acil servis veya hastane içi mortalite sonlanımına ilişkin veriler hastane bilgi yönetim sisteminden sağlandı.



**Şekil 3.** Hasta akış şeması

Kliniğimizde üretici firma önerisi doğrultusunda intravenöz ilaçlarda, başlangıç dozu esmolol için 500 mcg/kg/dk yükleme ve 50 microgram/kg/dk idame, nikardipin için 5 mg/saat yükleme ve 2.5 mg/saat idame infüzyon olup 5-10 dk'da bir doz revizyonları sağlanarak standart basamaklı dozlama uygulanmaktadır.

Antihipertansif ajan uygulanması sonrası ilk ölçüm yanı sıra 30. dakikada ve acil servisten çıkarken ölçülen sistolik kan basınçları, verilen antihipertansif ajanın dozunun kaç kez revize edildiği ve antihipertansif ajana bağlı yan etki görülme durumu var/yok şeklinde (taşikardi, bradikardi vb) kaydedildi. Olguların takip kan basıncı değerleri ve kullanılan ilaçlar ve yan etkileri ile ilgili verilere ulaşmak için sisteme taranmış hemşire gözlem kağıtlarından yardım alındı.

Çalışmamızın birincil sonlanımı; 1) kan basıncı değişkenliği (acile başvuruda ilk ölçülen sistolik kan basıncı ile seçilen iki antihipertansif ilaçtan birinin uygulamasından sonra 30. dk okuma arasındaki yüzde değişim), 2) kan basıncı yanıtıdır (30. dk'da hedef kan basıncına ulaşma başarısı). Ek olarak ilaçlar yan etki varlığı (taşikardi, bradikardi, hipotansiyon) açısından kıyaslandı.

Sistolik kan basıncı hedefleri iskemik SVO için fibrinolitik tedavi öncesi  $\leq 185$  mmHg'nin, tedavi sonrası  $\leq 180$  mmHg, fibrinolitik tedavi uygulanmamış ise  $\leq 220$  mmHg, intrakraniyal parankimal hematoma için  $<140$  mmHg, subaraknoid kanama için  $<160$  mmHg kabul edilmiştir (24;43).

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Bu tez çalışması için toplanan verilerin istatistiksel analizi için Statistical Package for the Social Sciences 23.0 (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Deneysel bir çalışma olmadığı için erken güç analizi ve etki gösterebilmek için N sayısı hesaplamaları yapılmadı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Kategorik veriler yüzde sıklığıyla, normal dağılımlı ölçümle ulaşılan veriler ortalama ve standart sapma, ordinal veya normal dağılıma uymayan veriler median (IQR) olarak belirtildi. Normal dağılıma sahip bağımsız değişkenli sürekli verilerin değerlendirilmesinde t-test, normal dağılıma uymayan sürekli veya kategorik bağımsız değişkenlerin analizinde ki kare veya Mann-Whitney U kullanıldı.

## 5. BULGULAR

Çalışmamızda, hastaların genel yaş ortalaması 67.6 ( $\pm 12.0$ ) olup %73.14'ü (n:101) erkekti. Olguların özgeçmişinde %17.5 (n:34) geçirilmiş SVO, %61.3 (n:119) hipertansiyon, %32 (n: 62) DM öyküsü olup, antihipertansif ilaç kullanımı 97 (%50) olguda mevcuttu.

Acil servis tanısının %69.1 (n:121) olguda hemorajik SVO (intraparankimal veya subaraknoid kanama) olduğu saptandı. İskemik vakaların %9.3'üne (n:18) intravenöz trombolitik tedavi uygulanmıştı. Olguların başvuru GKS; %71.1 (n:138) olguda 13-15, %8,2 (n:16) olguda 9-12, %8.8 (n:17) olguda  $\leq 8$  olduğu saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %73.1'inde (n:128) kan basıncı regülasyonu için nikardipin kullanıldığı görüldü. İntravenöz nikardipin dozu ortalama 5 mg/saat (IQR 2.5), esmolol dozu ortalama 150 mikrogram/kg/dk (IQR 138) olarak saptandı.

Nikardipin grubunda iskemik SVO tanısı alan hasta sayısının 45 (%83.3), esmolol grubunda ise 9'du (%16.7). Nikardipin grubunda hemorajik SVO tanılı hasta sayısı 83 (%68.6) olarak bulunurken, esmolol grubunda 38 (%31.4) olgu saptandı. Yapılan ki-kare analizinde hemorajik SVO tanılı olgularda esmololün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık tercih edildiği gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

İlaç grupları arasında yaş, cinsiyet, hastalık (hipertansiyon, geçirilmiş SVO ve DM) ve antihipertansif ilaç kullanım öyküsü, başvuru nabız, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, GKS ve acilde kalış süreleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Hastaların gruplara göre tüm demografik verileri ve diğer özellikleri Çizelge 3'te yer almaktadır.

Çizelge 3. Hastaların demografik verileri ve başvuru özellikleri

|                                        | <b>Nikardipin<br/>n: 128</b> | <b>Esmolol<br/>n: 46</b> | <b>P değeri</b> |
|----------------------------------------|------------------------------|--------------------------|-----------------|
| Erkek, n (%)                           | 71 (55.5)                    | 30 (63.8)                | 0.32            |
| Yaş, ortalama (SS)                     | 67.7 (12.2)                  | 67.2 (11.2)              | 0.82            |
| Hastalık ve ilaç kullanımı             |                              |                          |                 |
| <i>Geçirilmiş SVO, n (%)</i>           | 25 (19.7)                    | 9 (19.1)                 | 0.93            |
| <i>Hipertansiyon, n (%)</i>            | 84 (65.6)                    | 35 (74.5)                | 0.26            |
| <i>Diyabet, n (%)</i>                  | 47 (36.7)                    | 15 (31.9)                | 0.55            |
| <i>Antihipertansif, n (%)</i>          | 68 (53.1)                    | 29 (61.7)                | 0.31            |
| Tanı                                   |                              |                          |                 |
| <i>İskemik SVO, n (%)</i>              | 45 (35.2)                    | 9 (19.1)                 | <b>0.042</b>    |
| <i>Hemorajik SVO, n (%)</i>            | 83 (64.8)                    | 38 (80.9)                |                 |
| Başvuru muayene bulguları              |                              |                          |                 |
| <i>SKB (mmHg), ortalama (SS)</i>       | 182 (30.6)                   | 182 (29.4)               | 0.98            |
| <i>DKB (mmHg), ortanca (IQR)</i>       | 100 (26)                     | 100 (28)                 | 0.96            |
| <i>Nabız (atım/dk), ortanca (IQR)</i>  | 88 (24)                      | 88 (20)                  | 0.89            |
| <i>GKS, ortanca (IQR)</i>              | 15 (1)                       | 15 (2)                   | 0.48            |
| Acil serviste süre (dk), ortanca (IQR) | 325.5 (487)                  | 450 (893)                | 0.08            |

SKB; sistolik kan basıncı (mmHg), DKB; diastolik kan basıncı (mmHg), GKS; Glaskow Koma Skoru, SS; standart sapma, IQR: Çeyrekler açıklığı

İlaç gruplarına göre kan basıncı takipleri kıyaslandığında esmolol grubundaki hastaların ilaç sonrasında yapılan ilk ölçümleri, ilaç sonrası 30. dk'daki ve acilden çıkış sistolik kan basıncı ölçümleri nikardipin grubundaki hastalara kıyasla anlamlı bir şekilde daha yüksekti ( $p < .00$ ) (Çizelge 4).

Çizelge 4. Antihipertansif ilaçların klinik sonuçları

|                                               | <b>Nikardipin<br/>n: 128</b> | <b>Esmolol<br/>n: 46</b> | <b>P<br/>değeri</b> |
|-----------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|---------------------|
| İlaç sonrası SKB (mmHg), ortanca (IQR)        | 162 (30)                     | 180 (29)                 | <b>&lt;0.001</b>    |
| İlaç sonrası 30. dk SKB (mmHg), ortanca (IQR) | 145 (27)                     | 176 (27)                 | <b>&lt;0.001</b>    |
| Acil servisteki son SKB (mmHg), ortalama (SS) | 141 (19.8)                   | 162 (28.7)               | <b>&lt;0.001</b>    |
| Doz değişikliği sayısı, ortanca (IQR)         | 0 (1)                        | 3 (4)                    | <b>&lt;0.001</b>    |
| Kan basıncı değişkenliği, ortalama (SS)       | -17 (14)                     | -0.8 (21)                | <b>&lt;0.001</b>    |
| Hedef kan basıncına ulaşma, n (%)             | 100 (78.1)                   | 12 (25.5)                | <b>&lt;0.001</b>    |

*SKB; sistolik kan basıncı (mmHg), SS; standart sapma, IQR: Çeyrekler açıklığı*

Birincil sonuç analizlerinde acile başvuruda ilk ölçülen sistolik kan basıncı ile seçilen iki antihipertansif ilaçtan birinin uygulamasından sonra 30. dk okuma arasındaki yüzde değişim nikardipin grubunda anlamlı şekilde yüksekti ( $p:0.00$ ). İlaç uygulama sonrası tanıya göre hedef kan basınçları değerlendirildiğinde 30. dk'da nikardipin grubunun hedefe ulaşma başarısı da esmolole göre anlamlı yüksekti ( $p<0.001$ ).

Nikardipin grubunda 21 hastada (%65.6), esmolol grubunda 11 hastada (%34.4) taşikardi, bradikardi veya hipotansiyon yan etkilerinden en az biri gözlemlendi. Her iki grupta da hipotansiyon gözlemlenmezken, taşikardi nikardipin verilen olgularda (n:18, %14.1), bradikardi esmolol verilen grupta (n:11, %23.4) daha sıklıkla görüldü. Yapılan ki-kare analizinde hasta gruplarının yan etki görülme durumları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlenmiştir, ( $p > 0.05$ ) (Çizelge 5).

Çizelge 5. Yan etki varlığına göre tedavi gruplarının kıyaslamaları

| Yan etki |   | Nikardipin | Esmolol | Toplam | X <sup>2</sup> | P     |
|----------|---|------------|---------|--------|----------------|-------|
| Yok      | N | 107        | 36      | 143    | 1.13           | 0.288 |
|          | % | 74.8       | 25.2    | 100.0  |                |       |
| Var      | N | 21         | 11      | 32     |                |       |
|          | % | 65.6       | 34.4    | 100.0  |                |       |
| Toplam   | N | 128        | 47      | 175    |                |       |
|          | % | 73.1       | 26.9    | 100.0  |                |       |

SVO türü ile mortalite ilişkisine bakıldığında hemorajik SVO %13 (n:7) ile iskemik SVO %19.8 (n:24) anlamlı fark mevcut değildi (p: 0.27). Tedavi grupları için analiz yapıldığında nikardipin grubunda hastane içi mortalite ile sonlanan olgu sayısı 15 (%48.4), esmolol grubunda ise 16 (%51.6) olarak saptandı. Yapılan ki-kare analizinde nikardipin grubundaki hastaların mortalitesinin anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (p < 0.05) (Çizelge 6).

Çizelge 6. Mortaliteye göre tedavi gruplarının kıyaslamaları

| Mortalite |   | Nikardipin | Esmolol | Toplam | X <sup>2</sup> | P      |
|-----------|---|------------|---------|--------|----------------|--------|
| Eksitus   | N | 15         | 16      | 31     | 11.8           | <0.001 |
|           | % | 48.4       | 51.6    | 100.0  |                |        |
| Sağ       | N | 113        | 31      | 144    |                |        |
|           | % | 78.5       | 21.5    | 100.0  |                |        |
| Toplam    | N | 128        | 47      | 175    |                |        |
|           | % | 73.1       | 26.9    | 100.0  |                |        |

## 5. TARTIŞMA

Akut SVO'da kan basıncı yönetiminde tek bir spesifik antihipertansif ajanın kullanımını destekleyen açık bir kanıt mevcut değildir. Bununla birlikte kılavuzlar, intravenöz labetalol, nikardipin, klevidipin esmolol ve enalaprilat gibi kısa yarı ömürlü ve titre edilebilir ajanları önermektedir (41). Kan basıncı yönetimi potansiyel fayda (tekrarlayan inme riskinin veya kanamalarda hematoma boyutunun azalması vb) ve riskler (kontrolsüz kan basıncı düşmesine bağlı serebral perfüzyonun penumbra alanında azalması gibi) göz önünde bulundurularak dikkatli şekilde planlanmalıdır. Araştırmamızda acil servise serebrovasküler olay ile başvuran hipertansif olgularda bahsi geçen ajanlardan nikardipin ve esmolol uygulamalarının etkinliği ve güvenilirliğini kıyaslamayı amaçladık.

Nikardipin ve esmolol, farklı hasta gruplarında kan basıncı kontrolü amacıyla pek çok araştırmada kullanılmıştır (84; 85; 86). Ancak literatürde gerek hemorajik gerekse de iskemik SVO ile acil servise başvuran hastalarda hipertansiyon kontrolü için nikardipin ve esmolol kullanımını karşılaştıran bir araştırmaya rastlayamadık. Bu durum çalışmamız için önemli bir sınırlılığa işaret etmektedir. Buna karşın konunun ilk kez araştırılmış olması çalışmamızı değerli kılmaktadır.

Akut SVO dışında kan basıncı kontrolünde nikardipin ve esmolol uygulamasını kıyaslayan bazı çalışmalar mevcuttur. Bunlar içinde yer alan Bebaawy ve arkadaşlarının (87) yaptığı araştırmada, kraniyotomi sonrası ortaya çıkan bir durum olan ameliyat sonrası hipertansiyonun yönetiminde nikardipin ve esmololün etkinliğini değerlendirilmiştir. Bu çalışma, özellikle bu ilaçların monoterapi olarak antihipertansif etkinliklerine odaklanmıştır. Yöntem olarak, beyin tümörü çıkarılması işlemi geçiren elli iki katılımcı, sistolik kan basıncını kontrol altında tutmak için ya nikardipin ya da esmolol alacak şekilde rastgele iki gruba ayrıldı. Çalışmanın amacı, ilk postoperatif gün boyunca sistolik kan basıncını 140 altında tutmak için standart antihipertansif protokoller kullanmaktır. Çalışma ilacının başarısız olduğu durumlarda, 'kurtarma' olarak adlandırılan başka bir antihipertansif ilaç (labetalol veya hidralazin) kullanılmıştır. Sonuçlara göre, nikardipin ile tedavi edilen hastalarda esmolol kullanılanlara göre sistolik kan basıncını kontrol altında

tutma başarısı daha yüksekti. Nikardipin kullanımı sırasında başarısızlık oranı %5 iken, esmolol kullananlarda bu oran %55 olarak belirlendi. Ayrıca, operasyon öncesi hipertansiyonu olan ya da ameliyat tekniği farklı olan hastalar arasında antihipertansif rejimin başarısızlık oranında anlamlı bir fark gözlemlenmedi. İlk 12 saat içinde kurtarma ilacı kullanımı ihtiyacı, başarılı grup ile başarısız grup arasında önemli farklar gösterirken, 12 ila 24 saat arasında bu fark anlamlı bulunmadı.

Cintan'ın (88) çalışmasında rinoplasti girişimlerinde kontrollü hipotansiyon için nikardipin ve esmolol, hemodinami ve rejyonal renal oksijenizasyon kapsamında karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada nikardipin, rejyonal renal doku perfüzyonu üzerindeki etkisiyle intraoperatif dönemde esmololden daha üstün bir ajan olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmada esmolol verilen hastalarda tansiyon daha stabil izlenmiştir.

Lee ve arkadaşlarının (89) gerçekleştirdiği bir araştırmada nikardipin, roküronyumun başlangıcın süresini kısaltan ajan olarak belirlenirken, esmololün başlangıç süresini uzattığı ifade edilmiştir. Bununla beraber Gelineau ve arkadaşlarının (90) gerçekleştirdiği bir meta analizde esmolol kullanımının intraop ve postop opioid tüketimini azalttığı ortaya konulmuştur. Kovac ve Masiongale'in (91) yaptığı araştırmada esmolol kalp atım hızı yanıtını azaltmada daha etkili bulunurken, kan basıncı yanıtını kontrol etmede nikardipin daha başarılı bulunmuştur.

Park ve arkadaşlarının (92) araştırmasında, total intravenöz anestezi (TIVA) sırasında uyanış esnasında kan basıncındaki artışları önlemede nikardipin ile esmolol infüzyonlarının etkileri karşılaştırılmak amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Bu prospektif, randomize, çift kör çalışmada, propofol ve remifentanil ile TIVA altında tiroid ameliyatı geçiren yüz otuz iki hasta üç gruba ayrılmıştır. Ameliyatın bitimine yaklaşık 10 dakika kala, tüm hastalarda propofol durdurulmuş ve nikardipin grubuna (n = 44) kişi başına 2 mikrogram/kg/dakika nikardipin, esmolol grubuna (n = 44) kişi başına 250 mikrogram/kg/dakika esmolol ve plasebo grubuna ise postanestezi bakım ünitesine (PACU) transferden 15 dakika sonra durdurulana kadar 10-14 ml/saat izotonik salin infüzyonu uygulanmıştır. Hemodinamik profiller, çalışma süresince dakika dakika ölçülmüştür. Bulgular, PACU'ya

transferden 10 dakika sonra başlayıp, çalışma ilacı infüzyonunun durdurulmasından 10 dakika sonraya kadar, nikardipin grubunda ortalama kan basıncının (MBP) esmolol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermiştir ( $P<0.05$ ). Diğer yandan, ilaç infüzyonundan 6 dakika sonra kalp hızı (HR), nikardipin grubundan ziyade esmolol grubunda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

Kim ve arkadaşlarının (93) araştırmasında, hipertansiyon tanılı hastalarda trakeal entübasyon sonrası hipertansiyon ve taşikardinin hafifletilmesinde esmolol ve nikardipin kombinasyonunun etkinliği belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışma yöntemi olarak kırk beş hipertansiyon hastası rastgele üç gruba ayrılmıştır: Grup E (esmolol 0.5 mg/kg, n=15), Grup N (nikardipin 30 mikrogram/kg, n=15) ve Grup EN (esmolol 0.25 mg/kg, nikardipin 15 mikrogram/kg, n=15). Tüm hastalara premedikasyon için midazolam 0.5 mg/kg ve glisopirrolat 0.2 mg IM verilmiş, anestezi indüksiyonundan önce fentanil 1 mikrogram/kg enjekte edilmiş, ardından esmolol, nikardipin veya karma ilaçlar IV bolus olarak uygulanmış ve hemen ardından indüksiyon ilaçları tiyopental 5 mg/kg ve suksinilkolin 1 mg/kg verilmiştir. Endotrakeal entübasyon, deney ilaçlarının enjeksiyonundan 90 saniye sonra gerçekleştirilmiş. Daha sonra %50 Nitroz Oksit oksijen ve %2 vol enfluran solutulmuştur. BP ve HR, dinlenme halinde, fentanil enjeksiyonundan önce (baz {T0}), test ilacı enjeksiyonundan sonra (T1), indüksiyondan sonra (T2), entübasyondan hemen sonra (T3), entübasyondan 2 dakika (T4), 3 dakika (T5), 4 dakika (T6) ve 5 dakika (T7) sonra kaydedilmiştir. Bulgular, trakeal entübasyon sonrasında nikardipin ve karma gruplarda sistolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, diastolik kan basıncının esmolol grubuna göre anlamlı derecede azaldığını göstermiştir. Kalp atım hızı, entübasyon sonrasında esmolol ve karma gruplarda nikardipin grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Kalp atım hızı veya diastolik kan basıncı analizi yapmadığımız ve yalnız SKB takiplerini değerlendirdiğimiz araştırmamızda, mevcut çalışmalarda olduğu gibi, nikardipin intravenöz uygulamasının sistolik kan basıncı kontrolünde intravenöz esmolol uygulamasından daha etkin olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hedef kan basıncına ulaşmada gereksinim duyulan doz değişikliği sayısı nikardipin grubunda düşüktü. Gerek moleküllerin farmakokinetik özellikleri nedeniyle önerilen standart dozlama aralığı ile ilişkili olabileceği gibi (esmolol için 4-5 dk, nikardipin için 5-15 dk aralıklarla), hedef kan basıncına ulaşma hızı da dozlama sayısını etkilemiş olabilir. Bu durum kaynak kullanım sıkıntısı yaşanabilen acil servisler için nikardipin uygulamasını avantajlı bir konuma getirmektedir.

Nikardipin ve esmolol grupları arasında istenmeyen olay sıklığının açısından fark mevcut değildi. Çalışmamızda nikardipin ve esmolol arasında bradikardi, taşikardi ve hipotansiyon açısından yan etkileri kıyaslanmıştır. Her iki hasta grubunda da hipotansiyon görülmezken; esmolol grubunda anlamlı bir fark oluşturmada da bradikardi daha sık görülmüştür. Daha önce Kim ve arkadaşlarının (93) çalışmasında da benzer şekilde esmolol uygulanan hastaların kalp hızının nikardipin uygulanan hasta grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Nikardipin grubundaki hastalarda mortalite, esmolol grubundaki hastalara göre daha düşüktü. Nikardipin ve esmolol kullanımı ile mortalite ilişkisi yalnızca kullanılan ajana bağlı olarak değerlendirilmesi geçerli bir neden sonuç ilişkisi sunmayacaktır. Diğer bir deyişle, farklı sonuçlar ilaçlar arasındaki farmakolojik farklardan ziyade hastaların kendilerine özgü başka faktörlerden de kaynaklanıyor olabilir. Yanı sıra hasta popülasyonunun küçüklüğü bu yorumu yapabilmek için önemli bir kısıtlılıktır.

Oldukça küçük hasta popülasyonu dışında çalışmamızın başka bazı kısıtlılıkları vardır. Kayıt yetersizliği nedeni ile önemli bir hasta grubunu dışlamak zorunda kaldık. Bu hasta grubunun ulaştığımız sonuçları etkileyebilme olasılığı mevcuttur. Geriye dönük yaptığımız araştırmada hasta kayıtlarındaki doz aralıkları ve dozlama zamanlarında hata payı olabileceğini düşünüyoruz. Yanı sıra kan basıncı ölçümleri noninvaziv yöntemle yapılmıştır, bu da ölçümlerin güvenilirliğini etkileme potansiyeli taşımaktadır. Prognoz ile doğrudan ilişkili olduğu bilinen ve “SKB %10 üstünde veya altında harcanan sürenin yüzdesi olarak tanımlanan” KB değişkenliğini çalışmamızda değerlendirmedik. Ancak hedefimiz mortalite karşılaştırmak olmadığı için bu konunun göz ardı edilebileceğini düşünüyoruz.

## 6. SONUÇLAR

Araştırmamızda acil servise serebrovasküler olay ile başvuran hipertansif olgularda nikardipin ve esmolol uygulamasının etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırmayı amaçladık.

- Çalışmamıza toplam 275 hasta dahil edildi.
- Bu 275 hastadan 75'i veri eksikliği, 2'si intrakranial kitle nedeniyle, 5'i ise iki ajanın beraber kullanılması veya ajanlar arası geçiş (esmolol-nikardipin arası) yapılması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.
- Yaş ortalaması 67.6 ( $\pm 12.0$ ) olup %57.7'si (n=101) erkekti.
- Nikardipin ve esmolol gruplarının başvuru SKB (mmHg, sırası ile ortalama/SS 182.1/30.6; 179.1/29.4) benzerdi.
- Hastaların bulundukları gruba göre yaş, cinsiyet; başvuru nabız, SKB, DKB; acilde kalış süresi ve GKS değeri benzerdi.
- Nikardipin ve esmolol gruplarında ilaç sonrası ilk SKB (mmHg, sırası ile ortanca/IQR 162/30; 180/29) ve 30. dk SKB değerlerinde (mmHg, sırası ile ortanca/IQR 145/27; 174/27) anlamlı farklılık gözlemlendi.
- Acilden çıkış SKB, nikardipin grubunda ortalama 140.6 ( $\pm 19.8$ ) mmHg, esmolol grubunda 160.8 ( $\pm 29.6$ ) mmHg olup, anlamlı farklılık mevcuttu.
- Nikardipin grubunda başvuru - 30.dk SKB yüzde değişimi ve hedef SKB ulaşma başarısı anlamlı şekilde yüksekti.
- Doz değişiklik sayısı nikardipin grubunda düşüktü.
- Yan etki görülme durumu açısından gruplar arası fark yoktu,
- Nikardipin grubundaki hastaların mortalite, esmolol grubundaki hastalara göre daha düşüktü.

## 7. ÖZET

**Giriş:** Araştırmamız, acil servise (AS) serebrovasküler olay (SVO) ile başvuran hipertansif hastalarda nikardipin ve esmololün etkinlik ve güvenilirliklerini karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

**Yöntem:** Geriye dönük olarak gerçekleşen çalışmada 01.01.2014 ile 01.01.2023 arasında acil servise başvurmuş, kan basıncı kontrolü için nikardipin veya esmolol kullanılan hastaların verisine hastane bilgi yönetim sisteminden ulaşıldı. Çalışmamızın birincil sonlanımı; 1) AS'e başvuruda ilk ölçülen sistolik kan basıncı ile seçilen iki antihipertansif ilaçtan birinin uygulamasından sonra 30. dk okuma arasındaki yüzde değişim, 2) 30. dk'da hedef sistolik kan basıncına ulaşma başarısıdır. Ek olarak ilaçlar yan etki varlığı (taşikardi, bradikardi, hipotansiyon) açısından kıyaslandı.

**Bulgular:** Toplam 257 hasta dahil edildi; 2 hasta intrakranial kitle, 5 hasta iki farklı ajanın beraber kullanılması veya iki ajan arasında geçiş ve 75 hasta eksik veri nedeni ile dışlandı. Dahil edilen nikardipin (n:121, %69.1) ve esmolol grupları arasında yaş, cinsiyet, geçirilmiş SVO, diyabet, hipertansiyon öyküsü ve antihipertansif ilaç kullanımı açısından farklılık saptanmadı. Hastaların başvuru sistolik ve diastolik kan basıncı, kalp atım hızı, Glasgow Koma Skalası değerleri ve acil serviste kalış süreleri benzerdi. Nikardipin ve esmolol grupları arasında ilaç sonrası ilk SKB (mmHg, sırası ile ortanca/IQR 162/30; 180/29) ve 30. dk SKB değerlerinde (mmHg, sırası ile ortanca/IQR 145/27; 174/27), acil servisten çıkış SKB (mmHg, sırası ile ortalama/SS 146/±19,8; 160,8/±29.6) anlamlı farklılık gözlemlendi. Nikardipin grubunda başvuru ile 30.dk SKB yüzde değişimi ve hedef SKB ulaşma başarısı anlamlı şekilde yüksekti.

**Tartışma:** Nikardipin kullanımı, esmolol kullanımına göre daha düşük sayıda doz değişimi ve hedef kan basıncına ulaşma daha yüksek başarı oranları ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, nikardipin uygulamasının bu hasta grubunda esmolol uygulamasına kıyasla daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Esmolol, Hipertansiyon, Nikardipin, Serebrovasküler olay

## 7. ABSTRACT

**Introduction:** Our study aims to compare the efficacy and safety of nicardipine and esmolol in hypertensive patients admitted to the Emergency Department (ED) with cerebrovascular accident (CVA).

**Methods:** In this retrospective study, the data of patients admitted to the ED 01.01.2014 - 01.01.2023 and used nicardipine or esmolol for hypertension management were obtained from the hospital information management system. The primary outcome of our study was 1) the percentage change between the first systolic blood pressure (BP) measured at presentation to the ED and the 30th minute reading after administration of one of the two selected antihypertensive drugs, and 2) the success in reaching the target systolic BP at 30 minutes. In addition, the drugs were compared for the presence of side effects (tachycardia, bradycardia, hypotension).

**Results:** A total of 257 patients were included; 2 patients with intracranial masses, 5 patients with concomitant use of two different agents or switching between two agents, and 75 patients with missing data were excluded. There were no differences between the included nicardipine (n:121, 69.1%) and esmolol groups in terms of age, gender, previous SVO, diabetes, history of hypertension and antihypertensive drug use. Systolic and diastolic BP, heart rate, Glasgow Coma Scale and length of stay in the ED were similar. Significant differences were observed between the nicardipine and esmolol groups in post-drug systolic BP (mmHg, median/IQR 162/30; 180/29, respectively) and 30-minute systolic BP (mmHg, median/IQR 145/27; 174/27, respectively) and final systolic BP measured in the ED (mmHg, median/SS 146/±19.8; 160.8/±29.6, respectively). percent change in systolic BP from ED admission to 30 minutes and achievement of target systolic BP were significantly higher in the nicardipine group.

**Conclusions:** Nicardipine use was associated with fewer dose changes and higher success rates in achieving target systolic BP compared with esmolol use. These findings suggest that nicardipine may be more effective than esmolol in this patient group.

**Keywords:** Esmolol, Hypertension, Nicardipine, Cerebrovascular Event

## 9. KAYNAKLAR

1. Çoban O. Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri. Öge AE Nöroloji Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul. 2004:193-7.
2. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and treatment of stroke: present status and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020;21(20):7609.
3. Yew, K.S. and E.M. Cheng, Diagnosis of acute stroke. *American family physician*, 2015;91(8):528-536.
4. Sudlow C, Warlow C. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke*, 1996;27(3):550-8.
5. Şaşmaz H, Göksel S, Duru E, Şaşmaz A, Gurkaynak F. Sistemik Hipertansiyonlu Olgularda Nikardipin'in Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları ve Kitlesi Üzerine Olan Etkileri. *Turk J Cardiol*. 1991;4:22-25.
6. Frishman W, Silverman R. Physiologic and metabolic effects. *Clinical Pharmacology of the Beta Adrenoceptor Blocking Drugs*. Norwalk, 1984: 27–49.
7. Hostettler, I.C., D.J. Seiffge, and D.J. Werring, Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment. *Expert review of neurotherapeutics*, 2019;19(7):679-694.
8. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795-820.
9. Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the Global Burden of Stroke. *World Neurosurgery*. 2011;76(6, Supplement):S85-S90.
10. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*. 2022;17(1):18-29.
11. Topçuoğlu MA. Stroke Epidemiology and Near Future Projection in Turkey: Analysis of Turkey Data from the Global Burden of Disease Study. *td*. 2023;28(4):200-211.
12. Kırış T. Sinir Sistemi Hastalıkları: İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları 2004.

13. Kumral K, Kumral E. Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları: Ege Üniversitesi; 1993.
14. Heiss W. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke*. 1992;23(11):1668-72.
15. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. 2002;287(3):356-9.
16. Kumral K. İskemik Serebrovasküler Hastalıklarda Sağaltım. *Sağlık Hastanesi Dergisi*. 1987;2:19-23.
17. Hallenbeck JM, Dutka AJ. Background review and current concepts of reperfusion injury. *Archives of Neurology*. 1990;47(11):1245-54.
18. Wang X et al. Predictive role of modifiable factors in stroke: an umbrella review. *BMJ open*, 2022;12(6):e056680.
19. Murphy, SJ; Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine*, 2020;48(9):561-566.
20. Demel SL, Kittner S, Ley SH, McDermott M, Rexrode KM. Stroke risk factors unique to women. *Stroke*. 2018;49(3):518-23.
21. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2018;38(12):2129-2149.
22. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circulation research*, 2017;120(3):472-495.
23. Mital R, Bayne J, Rodriguez F, Ovbiagele B, Bhatt DL, Albert MA. Race and ethnicity considerations in patients with coronary artery disease and stroke: JACC focus seminar 3/9. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(24):2483-92.
24. Wajngarten M, Silva GS. Hypertension and stroke: update on treatment. *Eur Cardiol Rev*. 2019;14(2):111.
25. Hans-Christoph D, Hankey G. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(15):1804-18.
26. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinici EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig*. 2019;10(3):780-92.

27. Maida CD, Daidone M, Pacinella G, Norrito RL, Pinto A, Tuttolomondo A. Diabetes and ischemic stroke: an old and new relationship an overview of the close interaction between these diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2397.
28. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart.* 2020;106(1):10-7.
29. AlTurki A, Marafi M, Russo V, Proietti R, Essebag V. Subclinical atrial fibrillation and risk of stroke: past, present and future. *Medicina.* 2019;55(10):611.
30. Dilaveris PE, Antoniou CK et al. ESC Working Group on e-Cardiology Position Paper: accuracy and reliability of electrocardiogram monitoring in the detection of atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients. *Eur Heart J D Health.* 2022;3(3):341-58.
31. Antonios N, Angiolillo DJ, Silliman S. Hypertriglyceridemia and ischemic stroke. *Eur Neurol.* 2008;60(6):269-278.
32. Sacco RL, Liao JK. Drug insight: statins and stroke. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2(11):576-584.
33. Ezekowitz JA, Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. Stroke: strategies for primary prevention. *Am Fam Physician.* 2003;68(12):2379-87.
34. Håheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren P. Smoking habits and risk of fatal stroke: 18 years follow up of the Oslo Study. *J Epidemiol Community Health.* 1996;50(6):621-4.
35. Ambrose JA. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1731-7.
36. Mostofsky E, Burger MR, Schlaug G, Mukamal KJ, Rosamond WD, Mittleman MA. Alcohol and acute ischemic stroke onset: the stroke onset study. *Stroke.* 2010;41(9):1845-9.
37. Lynch EA, et al. Activity monitors for increasing physical activity in adult stroke survivors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(7).
38. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(21):e984-e1010.

39. Quiñones-Ossa GA, Lobo C, Garcia-Ballestas E, Florez WA, Moscote-Salazar LR, Agrawal A. Obesity and stroke: does the paradox apply for stroke? *Neurointervention*. 2021;16(1):9.
40. Runge A, Brazel D, Pakbaz Z. Stroke in sickle cell disease and the promise of recent disease modifying agents. *J Neurol Sci*. 2022;120412.
41. Bhalla A, Patel M, Birns J. An update on hyper-acute management of ischaemic stroke. *Clinical Medicine*. 2021;21(3):215.
42. Rodrigues FB, Neves JB, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ, Costa J. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2016;353.
43. Powers WJ, Rabinstein AA et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke, *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.
44. Hu X, Zhang JH, Qin X. Risk Factors of Early Death in Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage during Hospitalization. Springer; 2011.
45. Wang A, Schmidt MH. Neuroendovascular surgery for the treatment of ischemic stroke. *Cardiology in review*. 2017;25(6):262-267.
46. Smith WS, Furlan AJ. Brief history of endovascular acute ischemic stroke treatment. *Stroke*. 2016;47(2):e23-e26.
47. Roaldsen MB, Lindekleiv H, Mathiesen EB. Intravenous thrombolytic treatment and endovascular thrombectomy for ischaemic wake-up stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;(12).
48. Lambrinos A, Schaink AK, Dhalla I, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: a systematic review. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2016;43(4):455-460.
49. Ellis JA, Youngerman BE, Higashida RT, Altschul D, Meyers PM. Endovascular Treatment Strategies for Acute Ischemic Stroke. *International Journal of Stroke*. 2011;6(6):511-522.
50. Kamarova M, Baig S, Patel H, et al. Antiplatelet Use in Ischemic Stroke. *Ann Pharmacother*. 2022;56(10):1159-1173.

51. Caturano A, Galiero R, Pafundi PC. Atrial Fibrillation and Stroke. A Review on the Use of Vitamin K Antagonists and Novel Oral Anticoagulants. *Medicina*. 2019;55(10):617.
52. Yaghi S, Kamel H, Elkind MSV. Potential new uses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants to treat and prevent stroke. *Neurology*. 2015;85(12):1078-1084.
53. Black HR, Elliott WJ (Çeviri ed. Erol Ç). Hipertansiyon Braunwald'ın Kalp Hastalıkları Ek Kitabı. Birinci baskı. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara. 2009:3-575.
54. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Kılavuzu, 2019.
55. Bloch MJ. Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. *J. Am. Soc. Hypertens*. 2016;(10):753-754.
56. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
57. Onat A. Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması: 5. Hipertansiyon ve Sigara içimi. *Türk Kardiyol. Dern. Arş.* 1991;19:169-177.
58. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. PopulationBased Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes care*, 2002;25: 1551-6.
59. Altun B, Süleymanlar G, Utaş C et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in adults with chronic kidney disease in Turkey: results from the CREDIT study. *Kidney Blood Press Res*, 2012;36(1): 36-46.
60. Onat A, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginel Ünaltuna N, vd. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. *Tekharf*, 2017;21-28.
61. Demirören N, Akın B, Benli S. Bir Aile Sağlığı Merkezinde Yetişkin Bireylerde Kan Basıncı Yüksekliğinin ve İlişkili Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. *Genel Sağlık Bilim Derg.* 2020;2(1):34-47.
62. Foëx P, Sear J. Hypertension: pathophysiology and treatment. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2004;4(3):71-5.

63. Iqbal AM, Jamal SF. Essential hypertension. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023.
64. TEMD. Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018.
65. Kućmierz J, Frąk W, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Molecular interactions of arterial hypertension in its target organs. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9669.
66. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-237.
67. Sagare SM, Rajderkar SS, Girigosavi BS. Certain modifiable risk factors in essential hypertension: a case-control study. *Natl J Community Med.* 2011;2(01):9-13.
68. Ergün Arslantaş E, Sevinç N, Çetinkaya F, Günay O, Aykut M. Hipertansif kişilerin hipertansiyon konusundaki tutum ve davranışları. *Ege Tıp Derg.* 2019;58(4):319-329.
69. Şahin N, Döner Güner P, Dirican E, Yengil E, Özer C. Birinci Basamağa Başvuran Bireylerde Hipertansiyon Risk Faktörleri. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg.* 2019;9(35):128-135.
70. Nandhini S. Essential Hypertension -A Review Article. *J Pharm Sci Res.* 2014;6(9):305-307.
71. Özpancar N. Evidence-based Care Practices in Hypertension. *Journal of Cardiovascular Nursing.* 2016;7(50):2–11.
72. Akın S. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları ve Bakım. Durna Z, Editör. İç hastalıkları Hemşireliği. İstanbul: Akademi Basın ve Yayıncılık; 2013.
73. Aronow WS. Treatment of systemic hypertension. *American Journal of Cardiovasc Disease.* 2012;2(3):160–70.
74. Whelton PK, Robert Carey CM, Chair Wilbert Aronow VS, Ovbiagele B, Casey DE, Smith SC, ve ark. 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, 2017.
75. Pamuk CS. Akut ekstremitte iskemisine maruz bırakılan sıçanlarda nikardipinin iskemi/reperfüzyon hasarını engellemedeki rolü. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2021.

76. Turlapaty P., Laddu A., Murthy V.S., Singh B., Lee R., Esmolol: a titrable short acting intravenous beta blocker for acute critical care settings. *AmHerathJ.* 1987;114(4Pt1):865-885.
77. Kayaalp O, Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe-Taş. 2000;545-562.
78. Çoban O. Beyin Damar hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Oge AE, Baykan B (editörler). *Noroloji.* 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
79. Viitanen M, Eriksson S, Asplund K, Wester P, Winblad B. Determinants of long- term mortality after stroke. *Acta Medica Scandinavica.* 1987;221(4):349- 56.
80. Westling B, Norrving B, Thorngren M. Survival following stroke. A prospective population- based study of 438 hospitalized cases with prediction according to subtype, severity and age. *Acta neurologica scandinavica.* 1990;81(5):457-63.
81. Aksoy D, İnandır A, Ayan M, et al. Akut İskemik İnmede Mortalite Ve Morbidite Belirteçleri, *Nöropsikiyatri Arşivi* 2013; 50: 40-44.
82. Gül M, Cander B, Girişgin S, et al. Akut İskemik İnme ile Akut Faz Reaktanları Arasındaki İlişki, *JAEM* 2011: 161-4.
83. Karaman E, Turtay MG, Colak C, et al. The risk factors and their effects in ischemic stroke. *J Turgut Ozal Med Cent* 2015;22:225-30.
84. Tobias JD. Nicardipine for controlled hypotension during orthognathic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1997;99(6):1539-1543.
85. Tobias JD, Hersey S, Mencia GA, Green NE. Nicardipine for controlled hypotension during spinal surgery. *J Pediatr Orthop.* 1996;16(3):370-373.
86. Besir A, Cekic B, Kutanis D, Akdogan A, Livaoglu M. Comparison of surgical conditions in 2 different anesthesia techniques of esmolol-induced controlled hypotension in breast reduction surgery. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(10):e6254.
87. Bebawy JF, Houston CC, Kosky JL, Badri AM, Hemmer LB, Moreland NC, Gupta DK. Nicardipine is superior to esmolol for the management of postcraniotomy emergence hypertension: a randomized open-label study. *Anesthesia & Analgesia.* 2015;120(1):186-92.

88. Cintan K. Rinoplasti girişimlerinde kontrollü hipotansiyon için uygulanan nikardipin ve esmololün hemodinami ve rejyonal renal oksijenizasyon üzerine etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2020.
89. Lee JH, Kim Y, Lee KH, Rim SK, Lee JY, Lee C. The effects of nicardipine or esmolol on the onset time of rocuronium and intubation conditions during rapid sequence induction: a randomized double-blind trial. *J Anesth.* 2015 ;29(3):403-408.
90. Gelineau AM, King MR, Ladha KS et al. Intraoperative esmolol as an adjunct for perioperative opioid and postoperative pain reduction: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Anesthesia & Analgesia*, 2018;126(3), 1035-1049.
91. Kovac AL, Masiongale A. Comparison of nicardipine versus esmolol in attenuating the hemodynamic responses to anesthesia emergence and extubation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21(1):45-50.
92. Park SH, Do SH, Shin HY, Jeon YT, Hwang JW, Han SH. Nicardipine is more effective than esmolol at preventing blood pressure increases during emergence from total intravenous anesthesia. *Korean J Anesthesiol.* 2009;57(5):597-603.
93. Kim HK, Lee JH, Lee SG, Ban JS, Min BW. The Effects of a Combination of Nicardipine and Esmolol on Blood Pressure and Heart Rate after Endotracheal Intubation in Hypertensive Patients. *Korean J Anesthesiol.* 2002;43(5):581-7.
94. Cheung DG, Gasster JL, Neutel JM: Acute pharmacokinetic and hemodynamic effects of intravenous bolus dosing of nicardipine. *Am Heart J*, 1990;119:438-442.
95. Singh BN, Josephson MA: Clinical pharmacology, pharmacokinetics and hemodynamic effects of nicardipine. *Am Heart J*, 1990;119:427- 434.
96. Tobias JD: Nicardipine: Applications in anesthesia practice. *J Clin Anesth*, 1995;7:525-533.

