

HİPERTANSİYONA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Editörler

Can ÖZLÜ

Hasan ALPAY

© Copyright 2019

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-605-258-643-3

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Kitap Adı

Hipertansiyona Multidisipliner Yaklaşım

Yayıncı Sertifika No

25465

Editörler

Can ÖZLÜ

Hasan ALPAY

Baskı ve Cilt

Özyurt Matbaacılık

Bisac Code

MED045000

Yayın Koordinatörü

Yasin Dilmen

DOI

10.37609/akya.1081

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Bu eserimizde; hipertansiyon ile gelen hastalardan yola çıkılarak multidisipliner yaklaşım ile olası patolojiler ve güncel tanı ile tedavi yöntemleri ele alınmaktadır. Hipertansiyona sebep olabilecek patolojiler farklı branşları kapsamakla birlikte çeşitlilik göstermektedir. Hipertansiyon; hem yetişkin hem de çocuklarda kimi zaman bir hastalık belirtisi olurken, kimi zaman da geçici bir durum olabilmektedir. Kan basıncı yükselmesi nedeniyle organları besleyen damarlarda endotel disfonksiyon ve inflamatuvar sorunlar gelişmekte, bunun sonucunda da damarın bulunduğu organlarda ölümcül hasarlar oluşabilmektedir. Ailesel yatkınlık hipertansiyona en sık yol açan etken olarak belirtilmektedir. Günlük tuz tüketiminin fazla olması da hipertansiyona neden olan önemli etkenlerden biridir. Aşırı tuzlu beslenmek uzun dönemde hipertansiyona neden olmaktadır. Böbrek hastalıkları tansiyonu yükseltmekte, tansiyon yükseldikçe de böbrekte hasar oluşmaktadır. Bu zinciri kırmamanın en önemli noktası ise öncelikle kan basıncını ilaç tedavisiyle kontrol altına almaktır. Kan basıncını yükselten problemlerden biri de çağımızın sorunu olan immobil yaşam ve obezitedir. Hatalı beslenme alışkanlıkları günümüzde hipertansiyonun görülme sıklığında yaşanan artışın en önemli sorunlarından biri diğeridir. Diyabetlilerde hipertansiyon gelişme riski normal popülasyona oranla daha fazladır. Uyku apnesi sorunu olan kişilerde hipertansiyon gelişme riski normal popülasyona göre 2 kat artmaktadır. Stres tek başına etken olmasa da hipertansiyona meyil varsa kan basıncı değerini artırarak ek bir risk faktörüdür. Sigara kullanımı tansiyonu doğrudan yükseltmese de uzun ve kısa vadede damar endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Aşırı alkol kullanımı, endojen ve ekzojen toksinlere sekonder karaciğer tahribatı, aşırı yağlanma, gereksiz kalori artışı ve beslenme bozuklukları yaparak hipertansiyonu ikincil etken olarak artırabilen risk faktörleri arasında yer almaktadır. Tiroit hormonları, adrenalin, serotonin ve östrojenlerin yanı sıra böbrek üstü bezinden salgılanan renin, aldosteron ile kortizon gibi hormonların düzensiz ya da fazla salgılanmaları da kan basıncını doğrudan etkilemektedir. Bazı ağrı kesiciler ve hormonal ilaçlar, uzun dönem kullanılan bazı kortizon türevi ilaçlar, yine grip ve nezle için kullanılan bazı ilaçlar da kan basıncında geçici yükselmelere yol açabilmektedir. Bu sebeple de hipertansiyona sebep olan tüm bu patolojilerin geniş açıdan değerlendirilebilmesi için multidisipliner yaklaşım önem taşımaktadır.

Yazarların tamamının farklı branşlardan oluştuğu multidisipliner eserimizde; öncelikle meslektaşımız olma yolunda ilerleyen tıp fakültesi öğrencileri, değerli meslektaşlarımız ve tüm sağlık profesyonelleri için güncel, bilimsel, geniş içerikli ve kalıcı bir eser ortaya koymayı amaçladık. İçeriğindeki genişliğin artması, yazılı kaynakların pratik kullanıma uygun yazılmasının önemini ortaya çıkarmaktadır. Bu amaçla yazarları uzman hekimlerden oluşturulan ve okuyucularının da uzman hekim olması hedeflenen kitabımızda, bilim dili olarak Türkçe'nin yalın olarak kullanılması, güncel kaynakların bilimin ışığında ele alınması, konu için dönüm

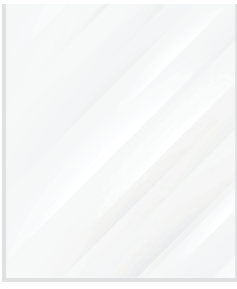
noktası olan yayınların ve analizlerin atlanmamasına özen gösterilerek, kullanımı kolay bir eser ortaya konması, editörler ve yazarlarımızın asıl amacı olmuştur.

Yoğun bir dayanışma içerisinde, keyifle yaptığımız bu eserimiz aracılığı ile bilimsel yolculuklarımız sürecinde yollarımızın kesiştiği, emeği geçen tüm değerli yazarlarımıza sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Son olarak; eserimizin oluşum sürecinde desteklerini, güvenlerini ve sevgilerini daima hissettiğimiz ailelerimize de özellikle teşekkür ederiz.

Bu kitabın uzman hekimler için hem klinik pratikte bir başvuru kaynağı, hem de sınavlara hazırlanırken okuması ve tekrarı kolay bir çalışma kaynağı olarak Türk Tıp dünyasına kazandırılmasından onur ve mutluluk duymaktayız.

Can ÖZLÜ
Hasan ALPAY



İÇİNDEKİLER

| | | |
|----------|--|-----|
| Bölüm 1 | Primer Hipertansiyon..... | 1 |
| | <i>Mehmet ERAT</i> | |
| Bölüm 2 | Hipertansif Hastada Tedavi Hedefleri ve Kardiyovasküler Risk Yönetimi | 9 |
| | <i>Zakir LAZOĞLU</i> | |
| Bölüm 3 | Hipertansif Aciller | 15 |
| | <i>Yasin BİLGİN</i> | |
| Bölüm 4 | Ateroskleroza Bağlı Hipertansiyon..... | 25 |
| | <i>Ahmet Burak TATLI</i> | |
| Bölüm 5 | Hipertansiyon ve Nefroskleroz | 33 |
| | <i>Murat TUĞÇU</i> | |
| Bölüm 6 | Glomerulonefritlerde Hipertansiyon..... | 41 |
| | <i>Okan AKYÜZ</i> | |
| Bölüm 7 | Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı ve Hipertansiyon..... | 49 |
| | <i>Murat GÜCÜN</i> | |
| Bölüm 8 | Piyelonefritlere Bağlı Hipertansiyon | 57 |
| | <i>Yeşim UYGUN KIZMAZ</i> <i>Murat GÜCÜN</i> | |
| Bölüm 9 | Konjenital Adrenal Hiperplazi Hipertansiyon İlişkisi | 63 |
| | <i>Tülay OMMA</i> | |
| Bölüm 10 | Fibromusküler Displaziye Bağlı Hipertansiyon | 81 |
| | <i>Süleyman Çağan EFE</i> | |
| Bölüm 11 | Aort Koarktasyonuna Bağlı Hipertansiyon | 91 |
| | <i>Arda Aybars PALA</i> | |
| Bölüm 12 | Akromegaliye Bağlı Hipertansiyon | 101 |
| | <i>Ali Veysel KARA</i> | |
| Bölüm 13 | Liddle Sendromuna Bağlı Hipertansiyon | 107 |
| | <i>Ergün PARMAKSIZ</i> | |
| Bölüm 14 | Feokromasitomaya Bağlı Hipertansiyon | 113 |
| | <i>Esra Nur ADEMOĞLU DİLEKÇİ</i> | |
| Bölüm 15 | Cushing Sendromuna Bağlı Hipertansiyon | 125 |
| | <i>Ömer EMGİN</i> | |

| | | |
|----------|---|-----|
| Bölüm 16 | Hipotiroidi ve Hipertiroidinin Hipertansiyonla İlişkisi | 137 |
| | <i>Ünsal AYDIN</i> | |
| Bölüm 17 | Gestasyonel Hipertansiyon | 145 |
| | <i>Muhammet Buğra KARAASLAN</i> | |
| Bölüm 18 | İlaçlara Bağlı Hipertansiyon | 153 |
| | <i>Tuğba Nurcan YÜKSEL</i> | |
| Bölüm 19 | Hipertansif Hastaya Anestezik Yaklaşım | 163 |
| | <i>Banu ÇEVİK</i> | |
| Bölüm 20 | Erişkin Yoğun Bakımda Hipertansiyona Yaklaşım | 175 |
| | <i>Tuba KUVVET YOLDAŞ</i> | |
| Bölüm 21 | Hipertansif Göz Hastalığı | 187 |
| | <i>Gözde ŞAHİN</i> | |
| Bölüm 22 | Hipertansiyonun Nörolojik Komplikasyonları | 209 |
| | <i>Selma TEKİN</i> | |
| Bölüm 23 | Anksiyete Bozuklukları ve Major Depresif Bozukluk İle Hipertansiyonun İlişkisi | 217 |
| | <i>Deniz ALÇI</i> | |
| Bölüm 24 | Sekonder Hipertansiyonda Multimodalite Görüntüleme Yöntemleri | 225 |
| | <i>Berna AKYILDIZ</i> | |
| Bölüm 25 | Kafa İçi Basınç Artışında Hipertansiyon | 235 |
| | <i>Banu KARA KIVANÇ</i> | |
| Bölüm 26 | Pediyatrik Yoğun Bakım Hastalarında Hipertansiyona Yaklaşım | 241 |
| | <i>Özlem SARAÇ SANDAL</i> | |

Bölüm 1

PRİMER HİPERTANSİYON

Mehmet ERAT¹

GİRİŞ

Hipertansiyon (HT), ofis kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basıncı (SKB) değerlerinin ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı (DKB) değerlerinin ≥ 90 mmHg olması şeklinde tanımlanır. Hipertansiyon sistemik bir hastalık olup, ciddi komplikasyonlara sebebiyet vermesi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Kontrol altına alınmayan hipertansiyonun koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, inme, böbrek yetersizliği, aort diseksiyonu ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceği bilinmektedir.(1) 2018 Avrupa Kardiyoloji Derneği (AKD) ve Avrupa Hipertansiyon Derneği (AHD) Kılavuzundaki kan basıncı sınıflaması ve hipertansiyon derecesinin tanımlanması Tablo 1’de gösterilmiştir.(2)

2015 yılı verilerine göre ofis kan basıncı ölçümlerine dayalı, küresel hipertansiyon prevalansı 1.13 milyar,(3) orta ve doğu Avrupa prevalansı ise 150 milyondan fazla olduğu tahmin edilmektedir. Genel toplumda ise hipertansiyon prevalansı %30-45 arasında değişmektedir. Yaşlanmayla prevalansta belirgin artış gözlenmekte olup 60 yaş üzerinde prevalans %60’ ın üzerine çıkmaktadır.(4) Kadın ve erkeklerdeki prevalans dağılımı ise sırasıyla %20’ye %24’tür.(3) Türkiye’de ise hipertansiyon prevalansının %31.8 olduğu ve prevalansın kadınlarda %36.1 iken, erkeklerde %27.7 olduğunu rapor edilmiştir.(5) 2025 yılına kadar dünya genelinde hipertansiyonlu insan sayısının %15-20 oranında artarak 1,5 milyara ulaşacağı tahmin edilmektedir (6).

Tüm hipertansiyon olgularının yaklaşık %80-90’ını primer (esansiyel) hipertansiyon, %10-20’ini ise sekonder hipertansiyon oluşturmaktadır. Primer hipertansiyon kesin mekanizması bilinmeyen, herhangi bir ikincil hastalığa bağlı

¹ Uzman Doktor, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, m.erat42@hotmail.com

oluşmamış, sistemik arteriyel kan basıncının sürekli yüksekliği olarak tanımlanır. 20 yaşından önce veya 50 yaşından sonra başlayan hipertansiyonda, ailede sekonder öyküsü bulunanlarda, ani başlayan ve şiddetli hipertansiyonda (>180/110 mmHg), ilaç tedavisine yeterli yanıt alınamayan olgularda, daha önce iyi kontrol sağlanmasına karşın son zamanlarda kontrolü bozulan hipertansiyonda sekonder hipertansiyon nedenleri düşünülmeli ve araştırılmalıdır. Hipertansiyonun nedenine yönelik sınıflandırılması Tablo 2'de verilmiştir.(1)

Tablo 1: Kan basıncı sınıflaması ve hipertansiyon derecesi tanımları

| Kategori | SKB (mmHG) | | DKB (mmHg) |
|-------------------|------------|---------|------------|
| Optimal | <120 | ve | <80 |
| Normal | 120-129 | ve/veya | 80-84 |
| Yüksek normal | 130-139 | ve/veya | 85-89 |
| 1. derece HT | 140-159 | ve/veya | 90-99 |
| 2. derece HT | 160-179 | ve/veya | 100-109 |
| 3. derece HT | ≥180 | ve/veya | ≥110 |
| İzole sistolik HT | ≥140 | ve | <90 |

Hipertansiyon tanı ve tedavisiyle kalp, beyin, böbrek ve damar hastalıkları riskini azaltarak, komorbidite ve ölüm oranını azaltmak hedeflenmektedir.

KARDİOVASKÜLER HASTALIK (KVH) RİSKİNİN HESAPLANMASI

Son kılavuzlar hastalarda öncelikle KV olayların önlenmesi konusuna odaklanmaktadır. Hipertansif kişilerde de total KVH risk değerlendirilmeli, ek önlemler ve tedavilerin gerekip gerekmediği belirlenmelidir. Avrupa kılavuzları Sistematik Koroner Risk Değerlendirmesi (SCORE) sisteminin kullanılmasını önermektedir. SCORE sistemi, yaş, cinsiyet, SKB, toplam kolesterol seviyesi ve sigara içme durumuna göre hastaların değerlendirildiği ve ilk ölümcül aterosklerotik olayın 10 yıllık riskini tahmin ettirmektedir.(2)

Tablo 2. Hipertansiyonun nedene yönelik sınıflandırılması

| Primer Hipertansiyon | Sekonder Hipertansiyon |
|---|----------------------------------|
| Nedenleri: | A. Endokrin nedenler |
| • Genetik yatkınlık | 1. Oral kontraseptifler |
| • Aşırı tuz tüketimi | 2. Adrenokortikal Hiperfonksiyon |
| • Obezite-İnsülin direnci | a. Cushing sendromu |
| •Sempatik sinir sistemi fazla çalışması | b. Primer hiperaldosteronizm |

| | |
|--|----------------------------------|
| • Renin-anjiotensin sisteminin rolü | c. Konjenital adrenal hiperplazi |
| • Tuz atılımında renal bozukluk | 3. Feokromositoma |
| • İntraselüler sodyum ve kalsiyum artışı | 4. Akromegali |
| • Düşük doğum ağırlığı | 5. Hipotiroidi, hipertiroidi |
| • Stresli kişilik yapısı | 6. Hiperparatiroidi |
| Artıran faktörler: | B. Renal nedenler |
| Aşırı alkol alımı | • Kronik böbrek hastalığı |
| Sigara içimi | • Kronik piyelonefrit |
| Sedanter hayat | • Akut ve kronik glomerülonefrit |
| Polisitemi | • Polikistik böbrek hastalığı |
| Nonsteroidal antiinfl amatuvarlar | • Renal arter darlığı |
| Düşük potasyum alımı | • Arteriyolar nefroskleroz |
| | • Diyabetik nefropati |
| | • Renin salgılayan tümörler |
| | C. Uyku- apne sendromu |
| | D. Nörolojik nedenler |
| | E. Aort koarktasyonu |

KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ

Kan basıncı ölçümü standart protokollere göre doğruluğu kanıtlanmış cihazlar ile yapılmaz. Ofis KB ölçümü sırasında dikkat edilmesi gereken hususlara özen gösterilmelidir. KB ölçümüne başlamadan önce hastalar rahat ve sesiz bir ortamda 5 dakika süreyle oturtulmalı, hasta için uygun manşon (standart manşon 12-13 cm genişliğinde 35 cm uzunluğundadır) seçilerek ölçüm yapılmalıdır. 1-2 dakika ara ile üç kez ölçüm yaptıktan sonra son iki ölçümün ortalaması kayıt edilmelidir. Ayrıca ilk vizitte her iki koldan KB ölçümü yapılmalı daha yüksek değerin olduğu kol ölçümü referans olarak alınmalıdır. Ortostatik hipotansiyonu dışlamak için, ilk ölçümde tüm hastalar oturur pozisyondan ayağa kalktıktan 1-3 dakika sonra KB ölçümü yapılmalıdır.(2) Ayağa kalktıktan sonra 3 dk içerisinde sistolik ≥ 20 mmHg veya diyastolik KB ≥ 10 mmHg düşmesi durumunda ortostatik hipotansiyon varlığı kabul edilir.

Evde KB, her vizitten önce en az 3 gün tercihen 7 ardışık gün boyunca onaylanmış cihazlarla, sabah akşam yapılan ölçümlerin ortalaması olarak kabul edilir. Her ölçüm 5 dakika dinlenme sonrasında sessiz bir ortamda, sırt ve kol desteklenmiş şekilde yapılmalıdır. Ölçümler 1-2 dakika ara ile 2 kez olmalıdır.(7)

Tablo 3: Ofis, ambulatuvar ve ev kan basıncı düzeylerine göre hipertansiyon tanımları

| Kategori | SKB (mmHG) | | DKB (mmHg) |
|------------------|------------|---------|------------|
| Ofis KB | ≥140 | ve/veya | ≥90 |
| Ambulatuvar KB | | | |
| Gündüz ortalama | ≥135 | ve/veya | ≥85 |
| Gece ortalama | ≥120 | ve/veya | ≥70 |
| 24 saat ortalama | ≥130 | ve/veya | ≥80 |
| Ev KB ortalama | ≥135 | ve/veya | ≥85 |

Ambulatuvar KB ölçümü (AKBÖ), genellikle 24 saat boyunca aralıklı KB ölçümleri yaparak ortalama KB değerlerini verir. AKBÖ ile gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama değerler saptanır. KB ölçümlerinin %70'inin yeterli olması gerekir. Ev KB ve AKBÖ değerleri ofis KB değerlerinden farklılık gösterir ve HT tanısı için eşik değerler Tablo 3'de gösterilmektedir.(2)

Beyaz Önlük Hipertansiyonu ve Maskeli Hipertansiyon

Evde ve gündüz ambulatuvar KB ölçümleri normal (<130/80 mmHg) olup, ofis ölçümlerinin yüksek olması durumuna beyaz önlük hipertansiyonu, KB'nin ofis şartlarında normal sınırlarda olmasına rağmen günlük hayatta yüksek olmasına ise maskeli hipertansiyon denir.

Laboratuvar İncelemesi

Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene sonrasında ek risk faktörlerine ilişkin kanıt sağlamaya, sekonder hipertansiyona yönelik inceleme yapmaya ve organ hasarı bulunup bulunmadığını araştırmaya yönelik laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Tablo 4' de laboratuvar incelemeleri özetlenmiştir.(8)

Tablo 4. Laboratuvar incelemeleri

Rutin Testler

- Açlık kan şekeri
- Açlık kan lipitleri (Total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserit)
- Kreatinin, ürik asit, serum potasyumu
- Hemoglobin ve hematokrit
- TSH
- İdrar incelemesi
- Elektrokardiyogram
- Tahmini kreatinin klirensi (Cockcroft-Gault formülü) veya glomerüler filtrasyon hızı (MDRD formülü)

Rutin olmayıp ancak yapılması önerilen ileri testler

Ekokardiyogram
Fundoskopi
Kantitatif proteinüri (çubuk test pozitifse)
Ayak bileği / brakial KB indeksi
Karotis ultrasonu
Glukoz tolerans testi (Açlık plazma glukozu >100 mg/dL ise)
Nabız dalgası hızı ölçümü (mevcutsa)
Evde ve 24 saatlik ambulatuvar KB ölçümü

Genişletilmiş değerlendirme (Uzmanın alanı)

Serebral, kardiyak, renal ve vasküler hasara yönelik ek inceleme. Komplike hipertansiyonda zorunludur.

Öykü, fizik muayene veya rutin testler düşündürüyor ise sekonder HT için araştırma: plazma ve/veya idrarda renin, aldosteron, kortikosteroid, katekolamin düzeyleri; arteriyografi; renal ve adrenal ultrason; bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme.

HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

Amaç kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. Yapılan meta-analizler SKB'de 10 mmHg'lik bir düşüş veya DKB'de 5 mmHg'lik bir azalmanın, tüm nedenlere bağlı mortalitede %10 -15 oranında azalma sağladığını göstermektedir. (9,10) Yüksek-normal KB olanlar da dahil tüm hastalar için yaşam tarzı değişikliklerini ve çoğu hasta içinde farmakolojik tedaviyi düşünmek gerekir. Tablo 5' te yaşam tarzı değişiklikleri özetlenmiştir.(1)

Tablo 5: Yaşam tarzı değişiklikleri

Öneriler

- Tuz alımının günlük 5-6 gr(günlük 1 çay kaşığı) düzeyine kısıtlanması önerilir.
- Alkol tüketimin erkeklerde günde en fazla 20-30 gr ve kadınlarda en fazla 10-20 gr olmak üzere ölçülü bir düzeye kısıtlaması önerilir.
- Sebze, meyve ve düşük yağ içeren süt ürünlerinin daha fazla tüketilmesi önerilir.
- Kontrendike olmadığı sürece BMI'nin 25 kg/m² ye düşürülmesi, bel çevresinin erkeklerde <96 cm ve kadınlarda <90 cm düzeyine düşürülmesi önerilir.
- Düzenli egzersiz, yani haftada 5-7 gün en az 30 dakikalık orta düzeyde dinamik egzersiz yapılması önerilir.
- Sigara kullanan tüm kişilere sigarayı bırakmalarının tavsiye edilmesi ve bu konuda destek sunulması önerilir.

Farmakolojik tedaviyi başlamadan önce hangi KB eşik değerlerinde tedavinin başlanması gerektiğini, KB düşüşündeki hedefimiz ne olmalı ve hangi ilaç tedavisini uygulayacağımıza dikkat etmemiz gerekir. Tablo 6' da ilaç tedavisi için KB eşik değeri özetlenmiştir.(2)

2018 hipertansiyon klavuzu önerilerine baktığımız zaman, herhangi bir KVH risk düzeyiyle 2. ve 3. derece hipertansiyonu bulunan kişilerde, yaşam tarzı değişiklikleriyle eş zamanlı olarak ilaç tedavisine hemen başlanması önerilir. Birinci derece HT olsa bile organ hasarı, KBH, diyabet veya KVH nedeniyle toplam KVH riskinin yüksek olduğu durumlarda yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte ilaçlarla KB 'nın düşürülmesi önerilmektedir. Düşük ile orta düzeyde riskli 1. derece hipertansif hastalarda ise; KB tekrarlı ziyaretlerde bu aralıktaysa veya ambulatuvar KB kriterlerine göre yüksekse ve yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanmasına karşın makul bir periyot içinde bu aralıkta olmaya devam ederse, antihipertansif ilaç tedavisi düşünülmelidir. Yaşlı (>80 yaş) zinde hipertansif hastalarda SKB ≥ 160 mmHg olduğunda ilaç tedavisi ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilir. 65 yaşın üstünde fakat 80 yaş altında zinde yaşlı hastalarda ise 1. Derece aralığında SKB (140-159 mmHg) olan hastalarda ilaç tedavisi ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilir. Yüksek-normal KB (130-139/85-89 mmHg) olan hastalarda KVH riski mevcutsa özellikle de KAH nedeniyle çok yüksek KV risk grubunda ise hastada ilaç tedavisi düşünülebilir.

Tüm hastalarda tedavinin ilk hedefi olarak KB'nın <140/90 mmHg'ye düşürülmesi ve tedavinin iyi tolere edilmesi halinde, çoğu hastada KB' nın $\leq 130/80$ mmHg düzeylerine çekilmesi önerilmektedir. Tablo 7' de hastalardaki ofis kan basıncı tedavi hedefleri özetlenmiştir. (2)

Tablo 6: Tedavi için ofis kan basıncı eşik değerlerinin özeti

| Yaş grubu | Ofis SKB tedavi eşiği (mmHg) | | | | | Ofis DKB tedavi eşiği (mmHg) |
|------------------------------|------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------------------------|
| | HT | + Diyabet | + KBH | + KAH | + İnme/TIA | |
| 18-65 y | ≥ 140 | ≥ 140 | ≥ 140 | ≥ 140 | ≥ 140 | ≥ 90 |
| 65-79 y | ≥ 140 | ≥ 140 | ≥ 140 | ≥ 140 | ≥ 140 | ≥ 90 |
| ≥ 80 y | ≥ 160 | ≥ 160 | ≥ 160 | ≥ 160 | ≥ 160 | ≥ 90 |
| Ofis DKB tedavi eşiği (mmHg) | ≥ 90 | ≥ 90 | ≥ 90 | ≥ 90 | ≥ 90 | |

Hipertansiyon tedavisinde ACE inhibitörleri, Angiotensin II (AII) reseptör blokerleri (ARB), beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ve diüretikler olmak üzere 5 ana ilaç grubu kullanılmaktadır. Kan basıncı ve KV risk üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle bu ilaçların tercih edilmesi önerilmektedir. Son klavuzlar özellikle tedavi uyumunu arttırmak, hızlı ve etkin KB kontrolünü sağlamak için tek hap şeklinde kombinasyon tedavilerin başlanması gerektiğini vurgulamaktadırlar. Kombinasyon tedavisi beş grup ilaçlada yapılabileceği gibi tercihen bir ACE inhibitörü veya ARB' nin yanına KKB ya da diüretik kombinasyonu

Tablo 7: Ofis kan basıncı tedavi hedef aralığı

| Yaş grubu | Ofis SKB tedavi hedef aralıkları (mmHg) | | | | | Ofis DKB tedavi hedef aralığı mmHg |
|---|---|---|---|---|---|------------------------------------|
| | HT | + Diyabet | + KBH | + KAH | + İnme/TİA | |
| 18-65 y | 130 ya da tolere edebilirse daha düşük <120 değil | 130 ya da tolere edebilirse daha düşük <120 değil | Tolere ediliyorsa <140 ila 130'u hedefleyin | 130 ya da tolere edebilirse daha düşük <120 değil | 130 ya da tolere edebilirse daha düşük <120 değil | 70-79 |
| 65-79 y | Tolere ediliyorsa 130-139'u hedefleyin | Tolere ediliyorsa 130-139'u hedefleyin | Tolere ediliyorsa 130-139'u hedefleyin | Tolere ediliyorsa 130-139'u hedefleyin | Tolere ediliyorsa 130-139'u hedefleyin | 70-79 |
| ≥80 y | Tolere ediliyorsa 130-139'u hedefleyin | Tolere ediliyorsa 130-139'u hedefleyin | Tolere ediliyorsa 130-139'u hedefleyin | Tolere ediliyorsa 130-139'u hedefleyin | Tolere ediliyorsa 130-139'u hedefleyin | 70-79 |
| Ofis DKB tedavi hedef aralığı mmHg | 70-79 | 70-79 | 70-79 | 70-79 | 70-79 | |

şeklinde yapılması önerilmektedir. İki Renin angiotensin sistem blokerinin birlikte kombinasyonu önerilmemektedir. Hastada anjina, kalp krizi öyküsü veya kalp yetmezliği gibi komorbiditeler mevcutsa beta-blokerler kombinasyon teda-

visinde kullanılmalıdır. İkili kombinasyon tedavi ile hedef KB düşüşü sağlanamamışsa tercihen ACE inhibitörü veya ARB' nin yanına KKB ve diüretik olmak üzere üçlü kombinasyonlar kullanılabilir. Halen istediğimiz düzeyde yanıt alınmıyorsa spironolakton, amilorid gibi diğer diüretikler veya alfa-bloker tedaviye eklenebilir.(2)

Sonuç olarak; primer (esansiyel) hipertansiyon, hipertansiyon olgularının yaklaşık %80-90'ını oluşturur. Hipertansiyon ciddi komplikasyonları olan ve ölümlle sonuçlanabilen önemli bir sağlık problemidir. Bu nedenle hipertansiyon tanı ve tedavisi özen gösterilmesi gereken bir hastalıktır. Tedavi planlanırken kardiyovasküler hastalık risklerini ve mortaliteyi azaltılmayı ve de hedef kan basıncı değerlerine ulaşmayı hedeflemeliyiz.

KAYNAKLAR

1. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği (2018), Hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu 2018. (10.10.2019 tarihinde http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20180518104908-2018-05-18tbl_kilavuz104905.pdf adresinden ulaşılmıştır).
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
3. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017;389:37–55.
4. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–968.
5. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens.*,23:1817-23, 2005.
6. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–223.
7. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26:1505-26.
8. Ertaş, FS. (2011) Tanı ve Organ Hasarı. Ömer Kozan (Ed.), *Temel Kardiyoloji içinde* (s. 655 – 665) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri
9. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-67.
10. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285-95.

Bölüm 2

HİPERTANSİF HASTADA TEDAVİ HEDEFLERİ VE KARDİYOVASKULER RİSK YÖNETİMİ

Zakir LAZOĞLU¹

GİRİŞ

Hipertansiyon, sistolik ya da diyastolik kan basıncındaki sürekli yükseklik ile kendini gösteren, sistemik bir hastalıktır. Kan basıncındaki yükseklikler akut dönemde hipertansif aciller ile kendini gösterirken kronik dönemde hedef organ hasarına neden olarak kardiyovasküler hastalıklara neden olur. Bunlar arasında koroner kalp hastalıkları ilk sırada yer alırken onu serebrovasküler, böbrek ve periferik arter hastalıkları takip eder (1, 2).

Hipertansiyon tanı ve evrelemesinde çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır. Ülkemizde Avrupa kardioloji cemiyetinin 2018 yılında yayınladığı kılavuz yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Bu kılavuza göre hipertansiyon tanımlamasında sistolik kan basıncı 140 mmHg, diyastolik kan basıncı ise 90 mm hg üst sınır olarak belirlenmiştir (Tablo-1). Bununla birlikte koroner arter hastalığı ya da böbrek yetersizliği gibi özel hasta gruplarında da tanı ve tedavi hedeflerinde farklılıklar mevcuttur (Şekil-1).

Tablo-1: Avrupa Kardioloji Cemiyetine göre hipertansiyon sınıflaması

| | Sistolik (mmHg) | | Diyastolik (mmHg) |
|-------------------|-----------------|----------|-------------------|
| Optimal | <120 | Ve | <80 |
| Normal | 120–129 | Ve/ Veya | 80–84 |
| Yüksek Normal | 130–139 | Ve/ Veya | 85–89 |
| Evre 1 HT | 140–159 | Ve/ Veya | 90–99 |
| Evre 2 HT | 160–179 | Ve/Veya | 100–109 |
| Evre 3 HT | ≥180 | Ve/Veya | ≥110 |
| İsole Sistolik HT | ≥140 | Ve | <90 |

¹ Uzman Doktor, Kars Harakani Devlet Kardioloji Bölümü, zakirlazoglu@hotmail.com

| Yaş | Ofis SKB hedef değerleri | | | | | DKB hedef değerleri |
|---------------------|---|---|---------------------------------|---|---|---------------------|
| | HT | + DM | + KRY | + KAH | + Stroke/TIA | |
| 18 - 65 | Hedef<130 yada daha aşağısı 120 altına düşme | Hedef<130 yada daha aşağısı 120 altına düşme | Hedef <140 Tolere ederse<130 | Hedef<130 yada daha aşağısı 120 altına düşme | Hedef<130 yada daha aşağısı 120 altına düşme | 70-79 |
| 65 - 79 | Hedef 130-139 Tolere ederse | Hedef 130-139 Tolere ederse | Hedef 130-139 Tolere ederse | Hedef 130-139 Tolere ederse | Hedef 130-139 Tolere ederse | 70-79 |
| ≥80 | Hedef 130-139 Tolere ederse | Hedef 130-139 Tolere ederse | Hedef 130-139 Tolere ederse | Hedef 130-139 Tolere ederse | Hedef 130-139 Tolere ederse | 70-79 |
| DKB hedef değerleri | 70-79 | 70-79 | 70-79 | 70-79 | 70-79 | |

Şekil 1. Spesifik hasta gruplarında tedavi hedefleri

Kardiyovasküler Risk

Hipertansiyon hastalarının tanı ve tedavisinde yayınlanan kılavuzlar da ilk dönemlerde sadece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerine göre tedavi önerileri bulunmaktaydı. Ancak son yıllarda kardiyovasküler risk kavramı üzerinde durulmaya başlanmıştır. Bu kılavuzların temel vurguladıkları nokta ise kardiyovasküler mortalitenin azaltılması gerekliliğidir. Kardiyovasküler risk durumuna göre hastalar sınıflandırılmış ve tedavi hedefleri belirlenmiştir. Çünkü Hipertansiyon hem akut dönemde hem de kronik dönemde kardiyovasküler mortalite artışına neden olur. Sonuç olarak güncel kılavuzlarda, hipertansiyon tanısı konulan tüm hastaların kardiyovasküler risklerinin belirlenmesi gerektiği güçlü bir şekilde önerilmektedir (3-5).

Hipertansif hastada yapılan risk değerlendirmesi gelişebilecek KVS olaylar hakkında klinisyene yol gösterir ve olası yüksek riskli hastaların erken tespit edilmesine ve daha yoğun tedavi almasına olanak sağlar bu bağlamda hipertansiyon tanısı konulan hastaların ek hastalıklarının olup olmadığı muhakkak sorgulanmalıdır. Ayrıca güncel SKORE ölçeğine göre hastanın risk grubu belirlenmeli ve yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte uygun hastalara antihipertansif tedavi başlanmalıdır. Antihipertansif tedaviler başlanılırken hastanın demografik özellikleri, eşlik eden diyabet, koroner arter hastalığı, gebelik durumu ya da böbrek yetersizliği varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumların varlığında bazı ilaç grupları ilk seçenek olarak kullanılabilirken bazı ilaç grupları ise göreceli ya da mutlak kontrendikedir (6-10).

Risk Sınıflaması

Hipertansiyon tanısı konulan hastalar eş zamanlı risk sınıflamasına tabi tutulmalıdır bu risk sınıflaması hem hastanın tedavisinde kullanılacak ilaç rejimlerinin tür ve dozlarının belirlenmesinde faydalıdır hemde kan basıncı hedeflerinde klinisyene yol gösterir. Örnek vermek gerekirse proteinürisi olan diyabet hastasında ki tedavi hedefi ve verilecek antihipertansif ajan türü ile 50 yaşında risk faktörü olmayan bir hastada verilecek antihipertansif ajan ve tedavi hedefleri farklılık gösterebilir. Burada yol gösterici olan hastanın risk sınıfıdır. Avrupa kalp cemiyeti kardiyovasküler hastalıklardan korunmak amacıyla geliştirdiği risk sınıflamasında hastalar düşük, orta yüksek ve çok yüksek risk gruplarına ayrılmıştır (2, 3).

Çok yüksek riskli hastalar:

- Klinik kardiyovasküler hastalık
- Proteinüri gibi organ hasarı veya sigara hipertansiyon, dislipidemisi olan diabetes mellitus hastaları
- Kronik böbrek yetersizliği (GFR<30)
- 10 yıllık SCORE kardiyovasküler hastalık riski >%10

Yüksek riskli hastalar:

- Belirgin şekilde yükselmiş tekli risk faktörleri özellikle kolesterol >310 mg/dL (8 mmol/L) (örn. ailevi hiperkolesterolemi) veya kan basıncı \geq 180/110 mmHg
- Diğer DM'lilerin çoğu
- Orta dereceli kronik böbrek yetersizliği (GFH 30-59 mL/dk/1.73 m²).
- SCORE ölçeğine göre hesaplanmış 10 yıllık ölümcül kardiyovasküler hastalık \geq %5 ve <%10

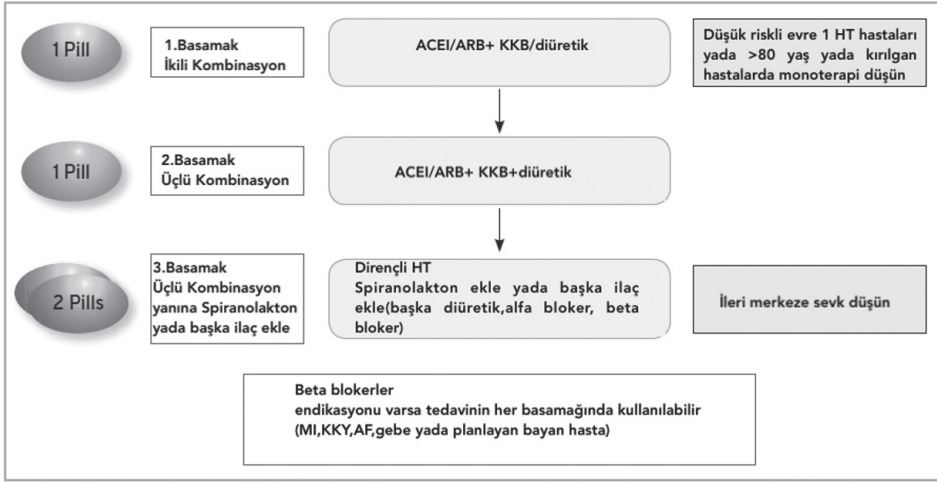
Orta riskli hastalar:

- SCORE ölçeğine göre 10 yıllık ölümcül kardiyovasküler hastalık riski \geq %1 ve <%5.
- Evre-2 hipertansiyon
- Orta yaştaki çoğu insanlar

Düşük riskli hastalar:

- SCORE ölçeğine göre 10 yıllık ölümcül KVH riski <%1

Risk sınıfı yükseldikçe hem daha erken dönemde antihipertansif tedavi başlanır hemde daha fazla kan basıncı düşüşü hedeflenir (Şekil-2).



Şekil 2. Hipertansif hastalarda ilaç seçimi ve kombinasyonların şematik gösterimi

Antihipertansif ilaç seçiminde hastanın diğer klinik ve demografik özellikleri dikkate alınarak tek hafta birleştirilmiş ikili kombinasyonlar önerilmektedir. Bu hem hastanın ilaç uyumunu artırır hemde monoterapiye göre kan basıncında daha fazla düşüş sağlar günümüzde yapılan geniş çaplı meteanalizlerde kan basıncı çoğu zaman monoterapiyle kontrol altına alınmaz ve hastaların büyük bir kısmı ikinci bir ajana ihtiyaç duyar. Bu bağlamda güncel ESC hipertansiyon kılavuzu tedaviye başlarken birleştirilmiş ikili kombinasyonların tercih edilmesini önermektedir. Üstelik eğer bu kombinasyon ile hedeflere ulaşılamaz ise yine birleştirilmiş üçlü kombinasyonların kullanılmasını önermiştir (Şekil-3). Bununla birlikte tüm hasta gruplarında yaşam tarzı değişiminin üzerinde durmak gerekir. Yaşam tarzı değişimi hem kan basıncında düşme sağlar hemde total kardiyovasküler risk azaltılmasında önemlidir. Yaşam tarzı değişimleri arasında sebze meyve ağırlıklı akdeniz tipi beslenme, düzenli aerobik egzersiz, sigara bırakılmasından oluşur (2, 3).

Hipertansif Hastada Tedavi Yönetimi

Evre-1 Hipertansiyonda yapılması gerekenler:

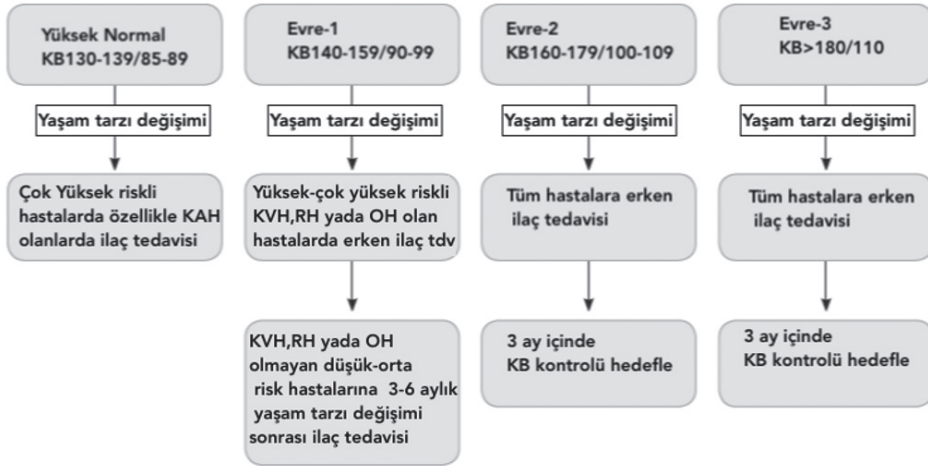
- Yaşam tarzı değişikliği
- Düşük ve orta riskli (organ hasarı yoksa) gruba yaşam tarzı değişimi ile kan basıncı kontrol altına alınmamış ise antihipertansif tedavi
- Yüksek riskli ya da organ hasarı olan gruba yaşam tarzı değişimi ile eş zamanlı antihipertansif tedavi
- Belirli aralıklarla kontrol ve tedavi hedeflerini değerlendirme

Evre-2 Hipertansiyonda yapılması gerekenler:

- Yaşam tarzı değişiklikleri ile eş zamanlı antihipertansif tedavi

Evre-3 Hipertansiyonda yapılması gerekenler:

- Yaşam tarzı değişiklikleri ile eş zamanlı antihipertansif tedavi



Resim 3. Hipertansif hastalarda evrelere göre tedavi hedefleri

Sonuç olarak; hipertansiyon mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. Bu hastalıkta yaşam tarzı değişikliği ile birlikte uygun hastalara antihipertansif tedavi başlanması hastaların total kardiyovasküler mortalitesini düşürür sağlar. Antihipertansif tedavi seçiminde hem hastanın demografik özellikleri hemde eşlik eden diyabet koroner arter hastalığı gibi klinik özellikleri dikkate alınmalıdır. Bu hastalarda hipertansiyon tanısı konulduktan sonra risk sınıflaması yapılmalı ve tedavi hedefleri belirlenmelidir (4, 6-10). Ayrıca belirli aralıklarla kontrole çağrılıp hedeflere ulaşıp ulaşılmadığı belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul; 31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc. PubMed PMID: 23817082.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):e127-e248. PubMed PMID: 29146535. Epub 2017/11/18.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arte-

- rial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Dec;36(12):2284-309. PubMed PMID: 30379783. Epub 2018/11/01.
4. Adebayo O, Rogers RL. Hypertensive Emergencies in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*. 2015 Aug;33(3):539-51. PubMed PMID: 26226865. Epub 2015/08/01.
 5. Muiesan ML, Salvetti M, Amadoro V, et al. An update on hypertensive emergencies and urgencies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015 May;16(5):372-82. PubMed PMID: 25575271. Epub 2015/01/13.
 6. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007 Aug 18;370(9587):591-603. PubMed PMID: 17707755. Epub 2007/08/21.
 7. Price RS, Kasner SE. Hypertension and hypertensive encephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:161-7. PubMed PMID: 24365295. Epub 2013/12/25.
 8. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Thomopoulos C, et al. Hypertension crisis. *Blood Press*. 2010 Dec;19(6):328-36. PubMed PMID: 20504242. Epub 2010/05/28.
 9. Johnson W, Nguyen ML, Patel R. Hypertension crisis in the emergency department. *Cardiol Clin*. 2012 Nov;30(4):533-43. PubMed PMID: 23102030. Epub 2012/10/30.
 10. Taylor DA. Hypertensive Crisis: A Review of Pathophysiology and Treatment. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2015 Dec;27(4):439-47. PubMed PMID: 26567490. Epub 2015/11/17.

Bölüm 3

HİPERTANSİF ACİLLER

Yasin BİLGİN¹

GİRİŞ

Hipertansif acil durumlar, kontrolsüz kan basıncının (KB) progresif seyretmesini veya yaklaşmakta olan son organ hasarına yol açmasını içeren klinik durumları kapsar. Bu koşullar varlığında kan basıncı, dakikalar veya saatler içinde agresif bir şekilde düşürülmelidir.

Kontrolsüz kan basıncına bağlı;

- Nörolojik son organ hasarı; hipertansif ensefalopati, serebral vasküler hasar/ serebral enfarktüs, subaraknoid kanama ve/veya intrakraniyal kanamayı içerebilir (1).
- Kardiyovasküler son organ hasarı; miyokard iskemisi/enfarktüsü, akut sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, akut akciğer ödemi ve/veya aort diseksiyonunu içerebilir.
- Aynı zamanda kontrolsüz hipertansiyon sebebiyle, diğer organ sistemlerinde de akut böbrek yetmezliği, retinopati, eklampsi veya mikroanjiyopatik hemolitik anemi gelişebilir (1).

Antihipertansif ajanların ortaya çıkmasıyla, Amerika Birleşik Devletleri'nde hipertansiyonu olan hastalarda hipertansif acillerin görülme sıklığı, % 7'den yaklaşık % 1'e düşmüştür (2). Ek olarak, bu durumla ilişkili 1 yıllık sağ kalım oranı, uygun tıbbi tedavi ile % 20'lerden (1950'den önce), % 90'lara yükselmiştir (3).

Anamnez ve Fizik Muayene

Anamnez ve fizik muayene, hipertansif olayın doğasını, ciddiyetini ve yönetimini belirler. Anamnez, son organ hasarının varlığına, hipertansiyonu çevreleyen koşullara ve tanımlanabilir herhangi bir etiyolojiye odaklanmalıdır.

¹ Uzman Doktor, Erzincan Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi, Acil AD, dr.ysn.blgn@gmail.com

Hipertansif acillerin en sık görülen klinik tabloları serebral enfarktüs (%24.5), pulmoner ödem (%22.5), hipertansif ensefalopati (%16.3) ve konjestif kalp yetmezliğidir (%12). Hipertansif acillerle ilişkili diğer klinik durumlar arasında intrakraniyal kanama, aort diseksiyonu, eklampsi, akut miyokard enfarktüsü ile retinal ve renal tutulum bulunur (4,5).

Hamile hastalarda, akut hipertansif kriz genellikle altta yatan hipertansif hastalık veya ciddi preeklampsiden kaynaklanır ve maternal inmeye, kardiyopulmoner dekompansemana veya uterus perfüzyonunun azalması ile abortus ve ölü doğuma neden olan fetal dekompansemana neden olabilir (6,7). Preeklampsi ayrıca akciğer ödemi ile birlikte olabilir (8). Hastanın önceden var olan hipertansiyonunun süresi ve ciddiyeti (kan basıncı kontrol derecesi dahil), hastanın ilaç geçmişinin yanı sıra değerlendirilmelidir. Antihipertansif ilaç tedavisi ve uyumu, sempatomimetik ajanlar gibi reçetesiz preparatların alımı ve kokain gibi yasadışı uyuşturucuların kullanımı, ilaç geçmişinin önemli unsurlarıdır. Ek olarak, daha önceden geçirilmiş son organ hasarının olup olmadığı, özellikle böbrek ve serebrovasküler hastalık ve diğer tıbbi sorunların (örneğin, tiroid hastalığı, Cushing hastalığı, SLE) varlığı hakkında detaylı anamnez alınmalıdır.

Hastalar, son organ hasarının mevcut olabileceğini düşündüren spesifik semptomlardan şikayet edebilirler. Göğüs ağrısı, miyokard iskemisi veya enfarktüsün, sırt ağrısı, ise aort diseksiyonunun belirtisi olabilir. Dispne, akciğer ödemi veya konjestif kalp yetmezliği lehine bir bulgu olabilir. Nörolojik semptomlar içinde nöbetler, görme bozuklukları ve değişmiş bilinç düzeyi bulunabilir ve bunların varlığı hipertansif ensefalopatinin göstergesi olabilir.

Fizik muayene ile son organ hasarının mevcut olup olmadığı değerlendirilmelidir. Kan basıncı her iki koldan da olmak üzere hem sırtüstü pozisyonda hem de ayakta ölçülmelidir. İki kol arasındaki önemli fark aort diseksiyonunun bir bulgusu olabilir. Pozisyon farklılığı ile hacim miktarı değerlendirilir.

KontROLSÜZ hipertansiyonun değerlendirilmesi

Hipertansiyon ve olabilecek etkilerini değerlendirmek için elektrolit seviyelerine, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin seviyelerine (böbrek yetmezliğini değerlendirmek için) bakılmalıdır. Hematüri veya proteinüriyi tespit etmek için idrar tahlili ve mikroskopik idrar tahlili yapılmalıdır.

Mikroanjyopatik anemiye dışlamak için hemogram takibi yapılmalı ve periferik kan yaymasına bakılmalıdır. Gerektiğinde toksikoloji taraması, gebelik testi ve hormon düzeyleri takibi yapılmalıdır.

Klinik tabloya göre görüntüleme yöntemlerine karar verilir. Akciğer ödemi ile ilgili klinik kanıt varsa veya hastanın göğüs ağrısı varsa, akciğer grafisi ve elekt-

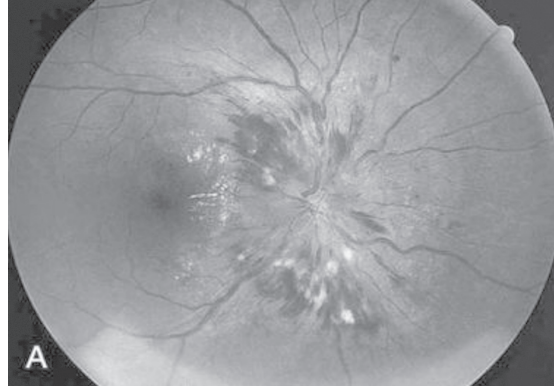
rokardiyografisi istenilmelidir. Nörolojik belirtileri olan hastalar başlangıçta bilgisayarlı tomografi taraması ile değerlendirilmeli ve klinik tabloya göre daha ileri görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır.

MALİGN HİPERTANSİYON

Malign hipertansiyon; sistolik kan basıncının (SKB) > 180 mmHg veya diyastolik kan basıncının (DKB) > 120 mmHg olması ve/veya akut hedef organ hasarı varlığının bulunmasıdır (9). Malign hipertansiyon, hipertansif acilikte mevcut olan klinik koşullarla ilişkili olabilir veya olmayabilir yani, SKB> 180 mmHg veya DKB> 120 mmHg olup akut son organ hasarı olmayabilir (9).

Malign hipertansiyonu olan bir hastada retinada papil ödem ve ayrıca alev şeklinde kanamalar ve eksüdalar vardır (10) (Resim1). Malign hipertansiyonda ensefalopati, konfüzyon, sol ventrikül yetmezliği, intravasküler pıhtılaşma, hematurü ve kilo kaybıyla birlikte böbrek fonksiyonlarında bozulma olabilir.

Malign hipertansiyonun patolojik özelliği, sistemik olarak, özellikle böbreklerde görülen arteriyollerin fibrinoid nekrozudur. Bu hastalar tedavi edilmezse ölümcül komplikasyonlar gelişir ve %90'dan fazlası 1-2 yıl içinde yaşamını yitirir.



Resim 1. Malign hipertansiyonu olan bir hastanın retinasında papil ödem (10)

HİPERTANSİF ACİL DURUMLARIN YÖNETİMİ

Erişkin hastaların yaklaşık %3-45'inde acil servise geldiklerinde hipertansiyon olduğu görülmüştür. Hipertansif hastanın gerekli acil servis bakımını belirlemede temel ilke, son organ hasarının varlığı veya yokluğudur (11). Birçok hasta acil servise yüksek kan basıncı şikayeti ile başvurur ancak hastaların sadece küçük bir kısmına acil tedavi uygulamak gerekir. Hipertansiyonu olan hasta yönetiminde

“hastalık yoktur; hasta vardır.” düşüncesi ile hareket edilmelidir ve hastanın kan basıncı değerleri değil hasta tedavi edilmelidir.

Acil hekiminin asıl amacı, akut hipertansiyonla gelen hastalarda son organ hasarı varlığını veya yokluğunu (eğer varsa hangi organda hasar olduğunu) tespit edip buna göre uygun acil tedavi uygulamasını başlatmaktır (12). Acil hekimi, hipertansiyon ile gelen hastaları uygun şekilde değerlendirebilmeli, hipertansiyonu doğru şekilde sınıflandırabilmeli, terapötik müdahalelerin etkinliğini ve zamanlamasını belirleyebilmeli ve farklı durumlara uygun doğru tedavileri seçebilmelidir.

Acil servislerde aşağıda sıralananlar dışındaki klinik durumlar için aniden kan basıncını düşürmek tartışmalıdır ve genellikle bundan kaçınılmalıdır.

- Pediatrik hipertansiyonda, son organ hasarı olmayan evre I hipertansiyon varlığında diyet ve egzersiz ile tedavi denenir eğer ilk strateji başarısız olursa ilaç tedavisi eklenir (13). Son organ hasarı olan evre I hipertansiyon ve evre II hipertansiyon varlığında tedavi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI), kalsiyum kanal blokerleri veya tiazid diüretikleri ile farmakoterapi ve yaşam tarzı değişikliklerini içerir. Son organ etkilerine sahip olan hipertansif acil durumlar ise, kardiyak sınıf IV ilaçlar ile anında, mütevazı kan basıncı düşürülmesini gerektirir (13). Kan basıncının kademeli olarak düşürülmesi, otopregülatuar mekanizmaların bir sonucu olarak, beyin iskemisini önlemede çok önemlidir (14).

Pediatrik yoğun bakım ünitesinde 2 ila 16 yaşları arasındaki 13 çocuk üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, bu popülasyonda acil bir hipertansif durum için metoprolol infüzyonunun güvenli ve etkili olduğu görülmüştür (15). Klinik semptomları olan çocukların hepsine, 1-5 mcg / kg / dk dozunda metoprolol infüzyonu verilerek 1., 8. ve 24. saatlerde, ortalama kan basınçlarının sırasıyla % 12.3, % 20.4 ve %27.1 oranında düştüğü; kalp hızının yaşa göre normal aralığın altına düşmediği ve hipertansiyonun bir sonucu olarak nörolojik sekeller dahil olmak üzere önemli bir metoprolol infüzyonuna bağlı yan etki görülmediği bildirilmiştir (15).

- Hamile kadınlarda şiddetli hipertansiyon, maternal son organ hasarını önlemek için derhal tedavi edilmelidir (16). Hamile kalan veya hamile kalmayı planlayan hipertansif kadınlar, hamilelik sırasında metildopa, nifedipin ve/veya labetalole geçmelidir (17). Hamile olan hipertansif kadınlar, ACEI'ler, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) veya direkt renin inhibitörleri ile tedavi edilmemelidir (17).

Hipertansif aciliyeti olan 60 gebe hastada; intravenöz (iv) hidralazin (5, 10, 10 ve 10 mg dozlar) ile oral nifedipinin (10 mg ila 4 doz) etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, her iki ajanın da eşit derecede etkili olduğu görülmüştür (18). Her

iki grupta da ciddi bir maternal veya perinatal yan etki olmamasıyla birlikte iv hidralazin alan kadınlarda daha fazla kusma olduğu bildirilmiştir.

Hipertansif acil durumların uzun dönem prognozu iyi değildir. Akut ciddi hipertansiyonu olan 670 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada kısa dönem mortalite primer olarak nörovasküler acillerde görülürken; bir yıllık sürede kardiyovasküler mortalitelerin fazla olduğu görülmüştür (19). 670 hastanın %57.5'i hipertansif aciliyete sahipken bunların %23'ünde hipertansiyona bağlı acil durum tespit edilerek hospitalize edilmiştir. Nörovasküler acillerde medyan sağ kalım süresi 14 gün iken kardiyovasküler acillerde ise bu süre 50 gün olarak bildirilmiştir (19).

FARMAKOTERAPİ

Optimal farmakoterapi, risk altındaki belirli bir organa bağlıdır. Hipertansif acil durumlar ile başvuran hastalarda, antihipertansif ilaç tedavisinin, akut kan basıncını düşürmede etkili olduğu gösterilmiştir (20).

Sodyum Nitroprusid yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Kısa etkili bir ajandır ve kan basıncı yanıtı dakikadan dakikaya titre edilebilir. Bununla birlikte, hastalar bir yoğun bakım ünitesinde sürekli gözlem altında olmalıdır. Uzun süreli kullanımda veya hastanın böbrek veya karaciğer yetmezliği olduğu durumda, tiyosiyanat ve siyanür toksisitesi potansiyeli mevcuttur.

Alfa ve beta bloke edici bir ajan olan Labetalol'ün hipertansif aciliyeti olan hastaların tedavisinde oldukça faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Labetalol, özellikle akut aort diseksiyonu ve son evre böbrek hastalığı olan hastalarda tercih edilir. Labetalol 10-20 mg'lık boluslar şeklinde uygulanabilir veya istenen kan basıncı elde edilinceye kadar 1 mg /dk hızında infüzyonla verilebilir. Yeterli kan basıncı seviyesi elde edildiğinde, hastalar yavaş yavaş parenteral ajanlardan kesilmeli ve oral antihipertansif tedavi başlanmalıdır.

Bir periferik dopamin-1-reseptör agonisti olan Fenoldopam başlangıç dozu 0.1 µg/kg/dk olacak şekilde iv verilir ve her 15 dakikada bir titre edilir.

Bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokörü olan clevidipin, kan basıncını hızlı ve etkili bir şekilde düşürmesi için iv uygulanır (21). Kanda ve dokularda hızlı metabolize olur ve vücutta birikmez. 1-2 mg/saatten iv clevidipin infüzyonu başlatılır. Doz, başlangıçta iki katına çıkarılarak kısa aralıklarla (90 sn) titre edilir. İstenilen kan basıncına yaklaşıldığında, clevidipin dozu iki katından daha az artırılır ve doz ayarlamaları arasındaki süre 5-10 dakikada bir uzatılır. Yaklaşık 1-2 mg/saat artış, SKB'de 2-4 mmHg düşüş sağlar. Tipik olarak, terapötik yanıt 4-6 mg/saat ile sağlanır, ancak ciddi hipertansiyon daha yüksek dozlar gerektirebilir.

YÖNERGE ÖNERİLERİ

2017 Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) / Amerikan Kalp Birliği'nin (AHA) hipertansif krizler ve acil durumlar için kılavuz önerileri aşağıdakileri içermektedir (17).

- Kan basıncı ve hedef organ hasarının sürekli izlenmesi ve uygun tedavinin verilmesi için hipertansif aciliyeti olan yetişkin, bir yoğun bakım ünitesine alınmalıdır.
- Zorlayıcı bir koşulu (yani aort diseksiyonu, ağır preeklampsi veya eklampsi veya feokromositoma krizi) olan yetişkinlerde, ilk saatte sistolik kan basıncı 140 mmHg'nin altına ve aort diseksiyonunda ise 120 mmHg'nin altına düşürülmelidir.
- Zorunlu koşulu olmayan yetişkinlerde, sistolik kan basıncı ilk bir saat içinde maksimum %25 düşürülmelidir. Daha sonra, hasta klinik olarak stabil ise, kan basıncı sonraki 2-6 saat boyunca 160/100 -110 mmHg'ye düşürülür ve ardından 24-48 saat boyunca ihtiyatla normale çevrilir.

NÖROLOJİK ACİL DURUMLAR

Kan basıncının azaltılması, hipertansif ensefalopati, akut iskemik inme, akut intraserebral kanama ve subaraknoid kanama gibi nörolojik acil durumlarda endikedir.

Hipertansif Ensefalopati

Hipertansif ensefalopatide, tedavi kılavuzlarına göre ortalama arter basıncı (DKB + (SKB - DKB) / 3) 8 saat boyunca % 25 azaltılmalıdır (22). Labetalol, nikardipin, esmolol tercih edilen ilaçlardır; nitroprussid ve hidralazinden kaçınılmalıdır.

Akut İskemik İnme

Akut iskemik inme için, tercih edilen ilaçlar labetalol ve nikardipin'dir. SKB/DKB 220/120 mmHg'nin altında ise antihipertansif ilaçlar durdurulmalıdır ancak hastaya iv doku plazminojen aktivatörü (tPA) uygulanması gerekiyorsa bu kural geçerli değildir. Bunun için trombolitik tedaviye başlamadan önce kan basıncı 185 mmHg (SKB) ve 110 mmHg (DKB)'nin altında olacak şekilde azaltılmalıdır (17). tPA uygulamasından önce ve ilaç tedavisine başladıktan sonra 24 saat boyunca SKB 180 mmHg'nin ve DKB 105 mmHg'nin altında olduğu görülmelidir (21).

Akut İntraserebral Kanama

Akut intraserebral kanama için, tercih edilen ilaçlar labetalol, nikardipin ve es-

mololdür. Nitroprussid ve hidralazinden kaçınılmalıdır. Tedaviye, artmış kafa içi basıncının (KİBAS) klinik/radyografik bulgularına göre karar verilir. Artmış KİBAS bulguları varsa, ortalama arter basıncı 130 mmHg'nin altında tutulmalıdır. 220 mmHg'nin üzerinde bir SKB ile başvuran ve akut intraserebral kanaması olan yetişkinlerde, sıkı tansiyon takibi yapılmalı, kan basıncını düşürmek için iv ilaç tedavisi verilmelidir (17). Son 6 saat içinde gelişmiş bir intraserebral kanaması olan ve 150-220 mmHg arasında bir sistolik kan basıncına sahip olan hastalarda; kan basıncını hızlı şekilde 140 mmHg'nin altına düşürmenin tehlikeli olabileceği unutulmamalıdır (17, 22).

Subaraknoid Hemoraji

Subaraknoid kanamada, nikardipin, labetalol ve esmolol tercih edilen ajanlardır; nitroprussid ve hidralazinden kaçınılmalıdır. Anevrizma tedavi olana veya serebral vazospazm oluşana kadar SKB 160 mmHg'nin altında tutulmalıdır. Gecikmiş iskemik nörolojik defisitleri önlemek için kullanılan oral nimodipin, akut hipertansiyon tedavisi için endike değildir (22).

KARDİYOVASKÜLER ACİL DURUMLAR

Aort diseksiyonu, akut koroner sendrom ve akut kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler acillerde de yüksek kan basıncı düşürülmelidir.

Aort Diseksiyonu

Beta blokerler, hipertansiyon ve torasik aort hastalığı olan hastalarda önerilen antihipertansif ajanlardır (17). Aort diseksiyonunda, tercih edilen ilaçlar labetalol, nikardipin, nitroprussid (beta blokerli), esmolol ve morfin sülfattır . Bununla birlikte, hastada aort kapak yetmezliği veya şüpheli kardiyak tamponad varsa beta blokerlerden kaçınılmalıdır.

Aort diseksiyonu olan yetişkinlerde, sistolik kan basıncı hızlı bir şekilde 120 mmHg'nin altına düşürülmelidir; tercih edilen ajanlar esmolol ve labetaloldür (17). Beta blokaj, kan basıncı kontrolü için veya refleks taşikardisini ya da inotropik etkiyi önlemek için gerekirse vazodilatör uygulamasından önce yapılmalıdır; 20 dakikada sistolik kan basıncı düzeyi 120 mmHg olmalıdır (17).

Son organ hipoperfüzyon belirtileri olmadıkça, sistolik kan basıncı 110 mmHg'nin altında olmalıdır. Tercih edilen tedavi, narkotik analjeziklerin (morfin sülfat), beta blokerlerin (labetalol, esmolol) ve vazodilatörlerin (nikardipin, nitroprussid) bir kombinasyonunu içerir. Kalsiyum kanal blokörleri (verapamil , diltiazem) beta blokerlere bir alternatiftir (23).

Akut Koroner Sendrom

Akut koroner sendromda, beta blokerler ve nitrogliserin tercih edilen ilaçlar-

dır. SKB 160 mmHg'nin üzerindeyse ve / veya DKB 100 mmHg'nin üzerindeyse tedavi başlanmalıdır. Kan basıncı taban çizgisinin %20-30'u kadar azaltılmaktadır. Kan basıncı 185/100 mmHg'nin üzerindeyse trombolitiklerin kontrendike olduğuna dikkat edilmelidir (23). Ayrıca, fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörlerinin varlığında uygulanan nitratların, derin hipertansiyonu indükleyebileceği unutulmamalıdır (17).

Akut Kalp Yetmezliği

Akut kalp yetmezliğinde, tercih edilen ilaçlar iv nitrogliserin veya dilaltı nitrogliserin ve iv enalaprilat'tır. Sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzerinde olması durumunda diüretiklerle birlikte vazodilatörler tedavi için kullanılmalıdır. Kalp yetmezliği riski yüksek olan hipertansiyonlu erişkinlerde, optimal kan basıncı 130/80 mmHg'nin altında olmalıdır (17).

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu hipertansif erişkinlerde, 130/80 mmHg'nin altında bir kan basıncı elde etmek için kılavuzlara yönelik tıbbi tedavi reçete edilmelidir (17). Dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokörlerinin bu hasta popülasyonunda tedavi için önerilmediği unutulmamalıdır.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ve aşırı yüklenme semptomları olan hipertansif erişkinlerde, kan basıncını kontrol etmek için diüretikler reçete edilir (17). Aşırı yüklenme yönetimi ve tedavisinden sonra sürekli hipertansiyonu olanlar için, 130 mmHg'nin altında bir sistolik kan basıncı elde etmek için ACEI'ler veya ARB'ler ve titre edilmiş beta blokerler reçete edilmelidir.

Kokain Toksikitesi/ Feokromasitoma

Diazepam, fentolamin ve nitrogliserin / nitroprussid tercih edilen ilaçlardır. Bununla birlikte, fentolamini uygulamadan önce beta-adrenerjik antagonistlerden kaçınılmalıdır. Kokain toksisitesinden kaynaklanan hipertansiyon ve taşikardi nadiren spesifik tedavi gerektirir. Alfa-adrenerjik antagonistler (fentolamin), kokainle ilişkili akut koroner sendromlar için tercih edilen ajanlardır (24).

Feokromositoma tedavi kılavuzları kokain toksisitesine benzer. ACC / AHA, ilk bir saatte 5 mg fentolamin iv bolus dozu ile sistolik kan basıncının 140 mmHg altına düşürülmesini önerir. Hedef kan basıncına ulaşmak için gerektiğinde her 10 dakikada bir ek bolus dozları verilebilir (17). Sadece alfa blokajından sonra, kan basıncı kontrolü için beta blokerler eklenebilir.

PREEKLEMPSİ/ EKLAMPSİ

Tercih edilen ilaçlar, hidralazin , labetalol ve nikardipin'dir. Nitroprussid, ACEI, ARB ve renin inhibitörlerinden kaçınılmalıdır (17). Eklampsi veya preeklampsili

kadınlarda, sistolik kan basıncı ilk bir saat içinde 140 mmHg'nin altına düşürülmelidir (17). Trombosit sayımı mm³'de 100.000' den az ise, kan basıncı 150/100 mmHg' nin altında tutulmalıdır. Eklampsi veya preeklampsi hastaları nöbetleri önlemek için iv magnezyum sülfat ile tedavi edilmelidir (25).

PERİOPERATİF HİPERTANSİYON

Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) / Amerikan Kalp Birliği (AHA), perioperatif hipertansiyonu, 160/90 mmHg ve üzeri bir kan basıncı veya sistolik kan basıncının 15 dk' dan uzun olmak üzere preoperatif değerinin en az %20' si kadar yükselmesi olarak tanımlar (17).

Tedavide nitroprussid, nitroglicerine, clevidipin, nikardipin ve esmolol tercih edilir. Perioperatif kan basıncının, yaşamı tehdit edici arter kanaması potansiyeli yoksa hastanın başlangıçtaki kan basıncının% 20'si kadar düşürülmesi uygundur. Perioperatif beta blokerler; vasküler prosedürler uygulanan veya kalp için orta/yüksek komplikasyon riski taşıyan hastalarda ilk tercihtir (23).

Preoperatif

Preoperatif hipertansiyonu olan ve kronik beta bloker kullanan hastalarda, majör bir cerrahi geçirme durumunda beta blokerler devam ettirilmelidir (17). Preoperatif hipertansiyonu olan ve majör cerrahi geçirecek hastaların; ACEI veya ARB'leri perioperatif sürede kesilmelidir. Elektif majör cerrahi planlanan ve preoperatif hipertansiyonu olan hastalarda, medikal tedavi ameliyat için gerekli kan basıncı düzeyi sağlanana kadar devam ettirilmelidir (17). 180 mmHg ve üzeri SKB veya 110 mmHg ve üzeri DKB olan hastalarda, elektif cerrahiler ertelenmelidir.

Hastalarda beta blokerlerin veya klonidinin perioperatif ani bir şekilde kesilmesinin ameliyat sırasında zararlı olabileceği unutulmamalıdır (17). Ayrıca, beta bloker duyarlı hastalarda, ameliyat günü beta blokerlerin başlatılmasından kaçınılmalıdır.

Ameliyat

Oral ilaçlar tekrar alınana kadar intraoperatif sürede hipertansiyonu olan hastaların kan basıncı iv ajanlarla yönetilmelidir (17).

Sonuç olarak;hipertansif aciller hızla kontrol altına alınması gereken durumlardır. Yüksek olan tansiyonun kontrollü bir şekilde düşürülmesi hastaları olası nörovasküler, kardiyovasküler hasardan korur. Bu nedenle hekimlerin hipertansif acillere dikkatle yaklaşıp, uygun tedaviyi uygulamaları önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Aggarwal M, Khan IA. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin.* 2006;24:135-146.
2. Shayne PH, Pitts SR. Severely increased blood pressure in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2003;41:513-29.
3. Rhoades R, Pflanzer RG. *Human physiology: Saunders College Publishing;* 1992.
4. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, et al. Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation. *Hypertension.* 1996;27:144-147.
5. Dhadke SV, Dhadke VN, Batra DS. Clinical Profile of Hypertensive Emergencies in an Intensive Care Unit. *J Assoc Physici Ind.* 2017;65:18-22.
6. Al-Talib TK, Liu SS, Srivastava M. Cardiovascular Emergencies in Pregnancy. *Cardiol Clin.* 2018;36:171-181.
7. Alexander JM, Wilson KL. Hypertensive emergencies of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40:89-101.
8. Wardhana MP, Dachlan EG, Dekker G. Pulmonary edema in preeclampsia: an Indonesian case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31:689-95.
9. Aronow WS. Treatment of hypertensive emergencies. *Ann Transl Med.* 2017;5(Suppl 1).
10. Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M. Hypertensive crisis. *Cardiol Rev.* 2010;18:102-107.
11. Arbe G, Pastor I, Franco J. Diagnostic and therapeutic approach to the hypertensive crisis. *Medicina Clínica (English Edition).* 2018;150:317-322.
12. Ipek E, Oktay AA, Krim SR. Hypertensive crisis: an update on clinical approach and management. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32:397-406.
13. Misurac J, Nichols KR, Wilson AC. Pharmacologic management of pediatric hypertension. *Pediatric Drugs.* 2016;18:31-43.
14. Stein DR, Ferguson MA. Evaluation and treatment of hypertensive crises in children. *Integr Blood Press Control.* 2016;9:49.
15. Saqan R, Thiabat H. Evaluation of the safety and efficacy of metoprolol infusion for children and adolescents with hypertensive crises: a retrospective case series. *Pediatric Nephrology.* 2017;32:2107-13.
16. Olson-Chen C, Seligman NS. Hypertensive emergencies in pregnancy. *Crit Care Clin.* 2016;32:29-41.
17. Whelton PK, Carey RM. The 2017 clinical practice guideline for high blood pressure. *JAMA.* 2017;318:2073-2074.
18. Sharma C, Soni A, Gupta A, et al. Hydralazine vs nifedipine for acute hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Obstetr Gynecol.* 2017;217:687. e1-. e6.
19. Guiga H, Decroux C, Michelet P, et al. Hospital and out-of-hospital mortality in 670 hypertensive emergencies and urgencies. *J Clin Hyperten.* 2017;19:1137-1142.
20. Vadera R. *Does antihypertensive drug therapy decrease morbidity or mortality in patients with a hypertensive emergency? : Elsevier;* 2011.
21. Pancioli AM. Hypertension management in neurologic emergencies. *Ann Em Med.* 2008;51:S24-S7.
22. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:391-9.
23. Diercks DB, Ohman EM. Hypertension with acute coronary syndrome and heart failure. *Ann Em Med.* 2008;51:S34-S6.
24. Hollander JE. Cocaine intoxication and hypertension. *Ann Em Med.* 2008;51:S18-S20.
25. Roberts JM, August PA, Bakris G, et al. Hypertension in pregnancy: Executive summary. *Obst Gynecol.* 2013;122:1122-31.

Bölüm 4

ATEROSKLEROZA BAĞLI HİPERTANSİYON

Ahmet Burak TATLI¹

GİRİŞ

Halk arasında ‘Damar Sertleşmesi’ olarak bilinen ateroskleroz; büyük elastik arterler ile büyük ve orta çaplı musküler arterlerin intimasını tutan, esneme özelliklerini bozan, arteryel darlık ve tıkanmalara yol açan kronik, progressif, enflamatuvar, multifaktöryel bir hastalıktır (1). Miyokard infarktüsü ve stroke (inme) gibi ölümlerle sonuçlanabilen başlıca kardiyovasküler hastalıklara yol açar. Dünyada ve ülkemizde aterosklerozla bağlı olarak gelişen kardiyovasküler hastalıklar, en sık karşılan ölüm nedeni olarak görülmektedir (2).

Farklı günlerde ve tekrarlayan ölçümlerde; sistolik kan basıncı değerinin 140 mmHg ve üstünde olması ve/veya diyastolik kan basıncı değerinin 90 mmHg ve üstünde olması ise hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (3). Hipertansiyon endotel hücrelerindeki devamlılığın bozulmasına yani disfonksiyonuna, hedef organ hasarına sebep olmakla birlikte aterosklerozu da hızlandırmaktadır (4). Arter yapısında meydana gelen bu olumsuz yapısal değişiklikler periferik vasküler dirençte artışa sebep olmaktadır (5). Periferik vasküler direncin artması da hipertansiyona zemin hazırlayıp sebep olmakla birlikte varolan hipertansiyonu da şiddetlendirmektedir. Kısacası, bir kısır döngü durumu söz konusudur.

ATEROSKLEROZ

Tanımı

Ateroskleroz; büyük ve orta boy arterlerin (karotis, koroner, renal arterler, aortun tüm ana segmentleri, ekstremiter arterleri) intima ve destek tabakalarında aterojenik lipid birikimi ile seyreden enflamatuvar, kronik, progressif ve multifaktöryel bir hastalıktır. Aterosklerozun her aşamasında kronik enflamasyon süreci

¹ Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanı, Kırklareli Devlet Hastanesi, ahmetburakatli@gmail.com

rol oynamaktadır. Aterosklerozla ilişkili risk faktörleri de bu enflamasyon sürecini hızlandırarak patogeneze katkı sağlamaktadır (6,7). Endotel hücreleri, intimal düz kas hücreleri ve lökositlerin ateroskleroz gelişiminde önemli rolü bulunmaktadır. Aterosklerotik süreçte gelişen plaklarda koagülan faktörlerin stimülasyonu sonucu oluşan pıhtı ile akut koroner sendrom ve stroke gibi mortal seyreden tablolar karşımıza çıkmaktadır (8).

Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalar sonucunda bazı etkenlerin ateroskleroz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (9). Bu etkenler kabaca değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir (**Tablo 1**).

| Tablo 1: Ateroskleroz Risk Faktörleri | | |
|--|---|------------------------------|
| Değiştirilemez risk faktörleri | Değiştirilebilir risk faktörleri | Diğer risk faktörleri |
| Yaş | Sigara Kullanımı | Alkol |
| Cinsiyet | Diabetes mellitus | Lipoprotein (a) |
| Etnik grup | Hiperkolesterolemi | Fibrinojen |
| Aile Öyküsü | Hipertansiyon | Homosistein |
| | Obezite | Enfeksiyon |
| | Sedanter yaşam tarzı | Diğer hastalıklar |

Yaş ve Cinsiyet: Erkeklerde 45, kadınlarda ise 55 yaş üstü risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Aterosklerotik hastalıkların görülme insidansı erkeklerde belirgin olarak yüksektir. Aradaki bu fark postmenapozal dönemde ortadan kalkar (10).

Aile Öyküsü: En önemli risk faktörlerinden biri de aile öyküsünün pozitif olmasıdır. Birinci derece kadın akrabalarda 65, erkek akrabalarda 55 yaşından önce kardiyovasküler hastalık görülmesi aile öyküsü olarak kabul edilmektedir.

Sigara Kullanımı: Aktif sigara kullanımının aterosklerotik hastalıklarla ilişkisi bilinmektedir. İskemik kalp hastalıkları ile birlikte ani ölüm riski sigara kullanan özellikle orta yaş bireylerde çok yüksektir. Pasif sigara içiminde de aterosklerotik sürece katkısı olduğu bilinmektedir (11). Uzun süreli aktif sigara kullanımının düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonuna sebep olduğu, endotel kaynaklı vazodilatasyon uyumunu bozduğu ve aterotrombotik süreci hızlandığı bilinmektedir (12,13).

Hiperlipidemi: Plazma LDL ile total kolesterol seviyelerindeki azalma ile aterosklerozun negatif progresyonu ile ilişkisi gösterilmiştir. LDL seviyeleri kardiyovasküler hastalık riski ile doğru orantı göstermekte iken, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri ters orantı göstermektedir. Tek başına HDL seviyelerinin düşük olması kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir (14). Trigliseridler için ise; yüksek olarak kabul edilen (>200 mg/dL) seviyeler kardiyovasküler hastalıklar için tek başına risk faktörü olarak görülmektedir (15).

Diyabetes Mellitus: Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde diyabet en önemli risk faktörlerindendir. Diyabetik hastalarda ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalık gelişme oranı, diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (16). Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu gelişmekte ve ateroskleroz hızlanmaktadır. Bunun sonucu olarak bu hastalarda dislipidemi zeminini oluşturmaktadır. HDL seviyeleri düşerken, LDL ve trigliserid değerleri artar. Lipoprotein oksidasyonu ile dolaşımda yoğun, aterojenik LDL partikülleri artmaya başlar (17). Fibrinojen, von Willebrand faktör, plazminojen aktivatör inhibitörü-I (PAI - I), tromboksan ve insülin seviyelerinde artış gözlenir.

Hipertansiyon: Hipertansiyonun ateroskleroza hızlandırdığı ve aterosklerotik hastalıklar için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ateroskleroza bağlı gelişen kardiyovasküler hastalıkların yaklaşık üçte birinden primer sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu oran cinsiyet ve yaş ayırt etmemektedir (18). Hipertansiyonun ateroskleroza hızlandırdığına yönelik birkaç görüş mevcuttur. Bunlardan birisi lipid infiltrasyonunu artırması sonucu ateroskleroza hızlandırdığı yönündedir. Bir diğeri de endotel yapısında değişikliklere sebep olması sonucu trombosit fibrin partiküllerinin oluşumunu hızlandırmasıdır.

Patofizyolojisi

Arterin Normal Yapısı ve Endotel

Arter duvarı içten dışa intima, medya ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. İntima tabakası, kan ile temas eden yüzeyinde tek sıra dizilmiş endotel hücreleri, destek görevi gören subendotelyal matriks ve bazal membrandan oluşmaktadır. Medya tabakası, arter duvarının en kalın tabakası olma özelliğine sahiptir. Kollajen elastik lifler ve düz kas hücrelerinden oluşur. Salgıladığı medyatörler sayesinde damar tonusunu medya tabakası düzenler (19). Adventisya tabakası ise en dış tabaka olup, gevşek bağ dokusu yapısındadır. Vasa vasorumlar, birtakım sinir uçları ve kollajen lifler bu tabakada yer almaktadır.

Endotel, intima tabakasında lümene bakan kısmında yer alan, tek katlı yassı epitel hücrelerden oluşan vücudumuzun en büyük organıdır. Kandaki molekül-

lerle etkileşime olanak tanıyan çok sayıda reseptör hücrelere sahiptir. Yapısındaki glikoproteinler ve glikozaminoglikanlar sayesinde negatif iyon yüküne sahip olup, damar sistemi içerisindeki fizyolojik ve patolojik olaylarda düzenleyici rol oynar (20).

Endotel vasküler fizyolojinin stabilizasyonunda çok sayıda fonksiyonu olan hormonal bir organdır. Fizyolojik ve patolojik uyarılara karşı damar tonusunu ayarlar. Trombomodülin, von Willebrand Faktör, tromboxan A₂ gibi koagülan faktörler ile doku plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü gibi pıhtının vücutta yıkımında görevli enzimatik faktörlerin salınımında görevli olup hemostazı sağlar. Endotelin, anjiyotensin - I gibi vazoaaktif ajanların salınımında rol oynadığı gibi immün sistem üzerine etkisini interlökin - I salgılayarak gösterir (21).

Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu, endotel hücrelerinden salınan gevşeme ve kasılma faktörlerinin salınımındaki dengesizlik sonucu oluşur. Endotel disfonksiyonunda rol oynayan faktörler nitrik oksit (NO), endotelin - I, anjiyotensin ve çeşitli yollarda görevli oksidanlar olarak sıralanabilir.

Kan basıncının düzenlenmesinde endotel hücrelerinden salınan NO büyük rol oynamaktadır. Bu etkisini damar düz kas hücrelerindeki gevşeme cevabıyla yani vazodilatasyon ile göstermektedir. Dolayısıyla kandaki NO seviyelerinin azalmasına bağlı olarak kan basıncında yükselme meydana gelmektedir. Bu etkinin yanı sıra tromboz ve vasküler düzeyde enflamasyona karşı da koruyucudur. Lökositlerin endotele adhezyonunu da inhibe eder (22). Ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi gibi risk faktörlerinin varlığında endotele bağlı gevşeme bozulmaktadır. Özellikle aterosklerozun en önemli risk faktörü olarak gösterilen kandaki düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) artışı direkt olarak endotele bağlı gevşemeyi etkilemekte, kandaki lökositlerin normal şartlarda dirençli olan endotel tabakasına bağlanmasına sebep olmaktadır (23).

Asetilkolin normal şartlarda endotelde gevşemeye sebep olmaktadır. Bu mekanizma endotel hasarında tersine dönmekte, vazodilatatör uyarı vazokonstrüktif etki yaratmaktadır. Bir diğer durum ise, endotelin vazokonstrüktif ajanlara hassasiyet geliştirmesi ve vazokonstrüktör ajan üretimini artırmasıdır.

Kan akımının damar duvarına yapmış olduğu mekanik hasara bağlı gelişen (shear stress) endotel hasarı sonucu ortaya çıkan oksidan maddeler (serbest oksijen radikalleri, hidrojen peroksit), tepki olarak endotelin salınımına ve sitozolik kalsiyum metabolizmasını da kolaylaştırdığı için artmış kalsiyum duyarlılığına neden olmaktadır.

Endotel disfonksiyonu, noninvaziv (ultrason) ve invaziv (anjiyografik) olarak aterosklerotik plağın tespit edilmesinden önce aterosklerozun en erken belirleyicisidir (24). Yapılan pek çok çalışmada iskemik kalp hastalığı için risk faktörü olan ancak anjiyografik olarak verifiye edilememiş kişilerde mikrovasküler seviyede endotel disfonksiyonu görülmüştür (25).

Aterogenez Hipotezleri

Aterosklerozun patogeneğinde bugüne kadar geçerliliğini koruyan üç teori mevcuttur. Bunlardan ilki hasara yanıt hipotezi olup endotel disfonksiyonuna bağlı olarak aterosklerozun başlamasıdır. İkincisi ise klonal teoridir. Damar düz kas hücre grubunun neoplastik büyümesi sonucu ateroskleroz sürecinin başlamasıdır. Son olarak da enfeksiyon teorisi öne sürülmüştür. Chlamydia Pneumoniae veya virüs gibi enfeksiyöz bir ajanın aterosklerotik olayları tetiklemesidir (26). Endotel disfonksiyonuna bağlı hasara yanıt hipotezi, bu teoriler içinde geçerliliği en çok kabul görmüş olanıdır (27). Bu hipoteze göre; süreç hasar sonrası endotel geçirgenliğinin artması ile başlamaktadır. Dolaşımdaki lipoproteinler (özellikle okside LDL molekülleri) endotel hasarına bağlı damar duvarına doğru sızmaya başlamakta ve hasarlanan kısımlarda damar düz kas hücreleri, endotel hücreleri, makrofajlar, T lenfositleri de içine alan reaksiyonlar dizisini başlatmaktadır. Sonuç olarak intima tabakasında ekstrasellüler matriks dokusu geliştirmekte ve düz kas hücre proliferasyonu başlamaktadır (28).

Patogenezi

Aterojenik lipoproteinlerin subendotelial aralığa geçmeleri plak oluşum sürecinin ilk basamağını oluşturmaktadır. LDL eliminasyonu intima tabakasında sınırlıdır. Ekstrasellüler matriks içinde tutulan LDL'ye buradaki proteoglikanların afinitesi yüksektir. LDL burada enzimatik ve nonenzimatik seri reaksiyona (oksidasyon, agregasyon, degradasyon gibi) maruz kalır. Oksidasyon sonucu açığa çıkan modifiye lipid ve türevleri endotel hücreleri üzerinde aktivasyon artışına sebep olmaktadır. Bu aktivasyon sonucunda endotel hücrelerinde VCAM - I ekspresyonu başlar. Bu molekül dolaşımdaki T lenfositler ve monositler için reseptör görevini üstlenmektedir. Modifiye haldeki lipoproteinlerin aterojenitesi artar (29). Okside LDL'yi hücre içerisine alan çöpçü (scavenger) reseptörler, makrofajın köpük hücrelerine dönüşmesine sebep olurlar. Bu düzensiz alım süreci devam eder ve hücre içi lipid ve türevleri ile dolmaya başlar. Oluşan köpük hücreleri, tümör nekrozis faktör (TNF - α) ve bazı metalloproteinazlar ile birlikte enflamatuvar sitokinler üretmeye başlarlar (30). Bunun sonucu olarak lipidlerin birikimi ve oksidasyonu daha da artmaya başlar. Endoteldeki T hücrelerinin ve oluşan köpük hücrelerinin, ekstrasellüler kolesterol ile birikmesi 'yağlı çizgilenme' ile sonuçlanmaktadır.

ATEROSKLEROZ VE HİPERTANSİYON

Konunun başında da kısaca bahsedildiği üzere, kronik kan basıncı yüksekliğinde arter endotel yüzeyinde mekanik hasar meydana gelmektedir. Arter duvarındaki düz kas hücrelerinin ve matriks hücrelerinin büyümesi, medya hücrelerinin infiltrasyonu ve subendotelial tabakanın kalınlaşmasına sebep olmakta, intima tabakasının yüzeyi bozulmaktadır. Aterom plağının oluşması için zemin hazırlanır ve ateroskleroz süreci başlar (4). Ateroskleroz ile bir dizi patolojik mekanizma devreye girmekte, NO yapımında azalma ile birlikte yıkımında artış meydana gelmektedir. Periferik vasküler yatakta direnç artmakta ve bu durum da yine hipertansiyona sebep olmaktadır (5). Bu iki mekanizmanın da başlangıcına baktığımızda tetikleyici faktörün endotel disfonksiyonu olduğu söylenebilir.

Arteryel yapılar fonksiyonel olarak üç ana kompartmandan oluşmaktadır. Bunlar santral arterler, muskuler arterler ve arteriollerdir. Yaşlılık ve hastalık gibi durumlarda tepkileri farklılaşmaktadır. Arterler elastik yapıya sahip olmaları dolayısıyla kardiyak pulsasyonu kesintisiz bir akım haline getirirler ve dolaşımı sağlayan bir aracı olarak görev yaparlar. Özellikle büyük arterlerde korunması gereken esneklik ve kompliyans dengesi, kollajen ve elastin liflerinin yapımı ve yıkımı arasındaki düzenle sağlanır. Kollajen yapımının anormal artması, elastin liflerinin miktarının gereğinden fazla azalması bu stabilitenin bozulmasına yol açar ve arteryel 'stiffness' (arteryel sertlik) artar. En önemli risk faktörlerinden biri de ateroskleroza bağlı gelişen kardiyovasküler hastalıklardır. Arteryel sertlikte artış, arteryel yapıların destekleme kabiliyetlerini bozar ve özellikle sistolik kan basıncında yükselmeye neden olur. Günümüzde, hipertansiyonu olan hastalarda arteryel sertlik artışının, ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (31,32). Dolayısıyla tedavide, yani aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hipertansif hastalarda mevcut antihipertansif tedaviye ek olarak statin kullanımı önerilmektedir (3).

SONUÇ

Hipertansiyon ve ateroskleroz gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık mortalite sebepleri arasında gösterilmektedir. Ateroskleroz ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin temelinde endotel disfonksiyonu yer almaktadır. Endotel eskiden sadece mekanik bir bariyer olarak bilinmekteyken, bugün elde edilen veriler doğrultusunda multifonksiyonel bir organ olarak kabul edilmektedir. Günümüzde, bu organın disfonksiyonuna yönelik araştırmalar, ateroskleroz ile hipertansiyon arasındaki anahtar bağlantılara yönelik çalışmalar yapılmış olup yeni nesil tedavi protokolleri açısından ümit vermektedir (33).

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu

KAYNAKLAR

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study): Case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
2. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res.* 2015 Jul;46(5):328-38.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018 Nov;19(11):3-73. doi: 10.1714/3026.30245.
4. Dölek H, Tuzcular Vural Z, Gönenç İ. Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri. *Jour Turk Fam Phy* 2018; 09 (2): 53-58. doi:10.15511/tjtfp.18.00253.
5. Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. New York: Authors' Publishing House; 1992. p.211-38.
6. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513- 22.
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
8. Libby P. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo Dan L, Jameson Larry J (Eds.). *Harrison's principles of internal medicine* 15th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 2001. p.1377-86.
9. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, leftventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214- 8.
10. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA et al. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120: 963-69.
11. Ciruzzi M, Pramparo P, Esteban O. Case-Control Study of Passive Smoking at Home and Risk of Acute Myocardial Infarction. *JACC* 1998; 31(4): 797-803.
12. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S et al. Reactive oxygen species are involved in smoking induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: An in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 107:2342- 2347, 2003.
13. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ et al. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelial dependent vasodilatation. *Circulation* 104:1905-1910, 2001.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486- 2497, 2001.
15. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7B- 12B.
16. Bernstein RK. 2008 American Diabetes Association Clinical Guidelines Comments. Available from: <http://www.diabetesbook.com/cms/articles/9-diabetes-in-control/5576-richardk-bernstein-md-face-facn-fccws>- Last access: 16th May 2011.
17. Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: S3-5. Erratum in: *Diabetes Care* 2009; 32:754.
18. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
19. Halit Z. Ateroskleroz patogenezi. *Deneysel ve Klinik Tıp Derg* 2012; 29: 101-6.
20. Tanrıverdi B, Savaş Tetik Ş. Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. *Marmara Pharm J* 21:1-9, 2017; 10.12991/marupj.259875.

21. Zoghi M, Nalbantgil İ. Hipertansiyon ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu. *Ana Kar Der* 2002;2: 142-147.
22. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T et al. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1652-9.
23. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
24. Kinlay s, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:383-389.
25. Versari D, Daghini E, Virdis A et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *British journal of pharmacology*. 2009 Jun;157(4):527-36.
26. Mitchinson MJ. The new face of atherosclerosis. *Br J Clin Pract* 1994; 48:149-51.
27. Palinski W, Ord VA, Plump AS et al. ApoEdeficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidationspecific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum. *Arterioscler Thromb*. 1994 Apr;14(4):605-16.
28. Kumar, Cotran, Robbins (2003). *Temel Patoloji*. (Uğur Çevikbaş, Çev. Ed.) Nobel Tıp Kitabevleri.
29. Witztum JL, Palinski W. Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis. *Clin Immunol*. 1999 Feb;90(2):153-6.
30. Rayment NB, Moss E, Faulkner L et al. Synthesis of TNF alpha and TGF beta mRNA in the different micro-environments within atheromatous plaques. *Cardiovasc Res*.1996 Dec;32(6):1123-30.
31. Safar ME, Asmar R, Benetos A et al; French Study Group on Arterial Stiffness. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2018 Oct;72(4):796-805. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212.
32. Oh YS, Berkowitz DE, Cohen RA et al. A Special Report on the NHLBI Initiative to Study Cellular and Molecular Mechanisms of Arterial Stiffness and Its Association With Hypertension. *Circ Res*. 2017 Nov 10;121(11):1216-1218. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311703.
33. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-540. doi: 10.1007/5584_2016_90.

Bölüm 5

HİPERTANSİYON VE NEFROSKLEROZ

Murat TUĞCU¹

GİRİŞ

Hipertansif nefroskleroz terimi; uzun süreli esansiyel hipertansiyon, hipertansif retinopati, sol ventrikül hipertrofisi, minimal proteinüri ve ilerleyen böbrek yetmezliği ile nitelendirilen klinik bir sendromu tanımlamak için geçmişten günümüze kullanılmaktadır. Çoğu olgunun tanısı, yalnızca klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Aslında, hipertansif nefroskleroz hakkında oluşan literatürün büyük bir kısmı, uzun süredir devam eden hipertansiyonu ve orta derecede proteinürisi olan ilerleyici böbrek yetmezliği hastalarında aynı zamanda başka bir tanıyı düşündürecek bir kanıt bulunmaması durumunda bu tablonun hipertansif nefrosklerozu tanımladığı varsayımına dayanmaktadır.

Histolojik tanı konulması için tanımlanmış kesin kriterlerin olmayışı ve hipertansiyonun böbrek yetmezliğini başlattığının açıkça gösterilememiş olması, muhtemelen hipertansif nefrosklerozun gerçek yaygınlığının normalin üstünde tahmin edildiğine işaret etmektedir. Daha kapsamlı antihipertansif ilaç tedavileriyle inme ve kardiyovasküler hastalık gibi hipertansiyonun hedef aldığı olaylarda azalma olmasına rağmen böbrek yetmezliği oranında tam tersine görülen artış, hipertansiyonun bu bozukluktaki nedensel rolü hakkında soru işaretleri oluşturmaktadır.

Hipertansif nefroskleroz sınıflamasındaki karışıklığın bir kısmı nefroskleroz kelimesinin kullanımından kaynaklanmaktadır. Neredeyse bir yüzyıl önce Theodor Fahr tarafından icat edilen nefroskleroz sözcüğü, kelimenin tam anlamıyla “böbreğin sertleşmesi” anlamına gelmektedir. Hipertansif nefroskleroz, benign nefroskleroz ve nefroangiyoskleroz terimleri aynı klinik durumu tanımlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu terimler, söz konusu klinik bozukluğu tanım-

¹ Uzman Doktor, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dmrmtgc@hotmail.com

lamaktansa, böbrekte hipertansiyonun etkilerine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen patolojik değişiklikleri daha çok ifade etmektedir (1). Ne yazık ki, patolojik değişiklikler hipertansiyon nedeniyle ortaya çıkan böbrek hasarına özgü değildir. Bu değişiklikler; normotansif hastalardan, özellikle ileri yaşta veya diyabeti olan hastalardan alınan biyopsi materyallerinde de izlenmektedir.

2015 yılındaki yayımlanan bir makalede nefrosklerozun, özellikle siyahi bireylerde, kan basıncındaki artıştan önce gelen genetik bir renovaskülopati ile açıklanabileceğine dair daha önce literatürde bildirilmiş klinik ve deneysel kanıtlara yer vermiştir. Makalede; nefroskleroz teriminin, böbrek yetmezliği olan bir hastayı sınıflandırmak için kullanılmasının, hipertansiyon ile komplike olmuş nefropati olgularının gözden kaçma olasılığına yol açtığını ve sıkı kan basıncı kontrolünün ile son dönem böbrek hastalığına (SDBH) doğru ilerlemeyi geciktirebileceğine dair oluşan bir yanlış inancın ortaya çıkmasına neden olduğunu savunmuştur (2).

Herhangi bir nedenden dolayı SDBH gelişen hastaların çoğu hipertansiftir ve nefroskleroz ise son evre böbreklerde klasik bir bulgudur. Etiyolojisi ne olursa olsun hipertansiyonun gelişmesiyle birlikte böbrek hasarında ilerleme, gittikçe artan şekilde hipertansiyonda kötüleşme döngüsü ortaya çıkmış olur. Sonuç olarak, ESRD ile başvuran bir hastada, nefrosklerozun kronik böbrek hasarının nedeni veya sonucu olup olmadığını belirlemek zor olabilir.

Patofizyoloji

Hipertansif nefroskleroz gelişimini açıklamak üzere iki patofizyolojik mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlardan biri, glomerüler iskeminin hipertansif nefroskleroza neden olduğunu ileri sürmektedir. Bu mekanizmaya göre, preglomerüler arterlerin ve arteriollerin daralmasına neden olan kronik hipertansiyonun ve sonrasında gelişen glomerüler kan akımındaki azalma ile birlikte, bu durum ortaya çıkmaktadır.

Alternatif olarak, glomerüler hipertansiyon ve glomerüler hiperfiltrasyon nedeniyle glomerüloskleroz oluşabilir. Bu teoriye göre, hipertansiyon bazı glomerüllerde skleroza neden olur. Böbrek fonksiyon kaybını telafi etme girişimi olarak, kalan nefronlarda preglomerüler arterioller genişler ve böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyonu artar. Sonuç; glomerüler hipertansiyon, glomerüler hiperfiltrasyon ve ilerleyici glomerüler sklerozdur. Bu farklı mekanizmalar aynı anda böbrek üzerinde rol oynayabilirler.

Hemodinamik çalışmalar primer hipertansiyonu olan hastalarda sıklıkla böbrek kan akımında azalma olduğunu göstermektedir. Aferent arteriol ve interlobüler arterin preglomerüler vazokonstriksiyonundaki artışın glomerül üzerinde en azından başlangıçta koruyucu bir etki gösterdiği düşünülmektedir. Zamanla,

preglomerüler damarların sklerozu böbrek kan akımında daha da azalmaya neden olur. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), efferent arteriollerdeki vazokonstriksiyona ve sistemik hipertansiyona ikincil olarak ortaya çıkan intraglomerüler basınç artışı nedeniyle korunmaktadır. Sonunda, glomerüler iskemi ve tübüler iskemi gelişir. Bu veriler birlikte ele alındığında, hipertansiyonun böbrek damarlarındaki arteriolar değişimlerinden önce başladığını ve bu değişimleri hızlandırdığını düşündürmektedir.

Ayrıca, nefrosklerozun, hipertansiyon veya yaşlanma gibi tek etiyojiye bağlı olarak ortaya çıkan bir hastalık olmadığı öne sürülmektedir (3). Aksine, nefroskleroz çok faktörlü gibi görünmektedir. Nefroskleroz, kısmen, bazı nefronlarda iskemik hasara neden olan mikroskobik arter fibroplazilerinin bir sonucu olabilir; bununla birlikte, sadece bazılarının bilindiği farklı patolojik durumların kesişerek “ikinci bir darbe vurduğu” bir karışımının son ürünü de olabilir.

Kalıtım

Hipertansiyon ve bununla ilişkili böbrek yetmezliği arasındaki genetik bağlantının varlığı, siyahi bireylerde ve bir miktarda da beyaz popülasyonda ailesel hipertansif nefroskleroz kümelenmesini gösteren çalışmalarla desteklenmektedir.

Multiple Risk Factor Intervention Trial-MRFIT çalışmasında, Kan basıncı (KB) benzer düzeylerde kontrol edilen beyaz bireylerde karşılaştırıldığında siyahi bireylerde böbrek fonksiyonlarında önemli bir kayıp gözlenmiştir (4). Benzer şekilde, Modification of Diet in Renal Disease Study-MDRD çalışmasından elde edilen verilerin ikincil analizlerinde, 98 mm Hg'den daha yüksek eşdeğer ortalama arter basınçlarında, siyahi hastaların GFH'lerinin beyaz hastalara göre daha fazla azaldığı gösterilmiştir (5). Bu gözlemler böbrek hasarına yatkınlık oluşturan genetik faktörlerin araştırılmasına yol açmıştır.

2008 yılında Afrika kökenli Amerikalılarda diyabetik olmayanlarda gelişen SDBH ile 22q üzerinde yer alan MYH9 (kas dışı miyozin ağır zinciri 9) içindeki genom varyantları arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (6). Afrika kökenli Amerikalılarda görülen MYH9 ile ilişkili diğer 2 hastalık, HIV nefropatisi ve fokal segmental glomerülosklerozdur (FSGS) (7).

2010 yılında ise Afrika kökenli Amerikalılarda APOL1 geni ile SDBH riski arasında daha güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (8). Apolipoprotein L1'i kodlayan APOL1 de 22q üzerinde yer almaktadır ve MYH9 geninden sadece 14.000 nükleotit ile ayrılmaktadır. APOL1 proteini, Trypanosoma enfeksiyonuna karşı koruyucu bir rol oynar. Ayrıca, yabani tip APOL1 proteini, Trypanosoma brucei rhodesiense tarafından nötralize edilebilir. Bu 2 gen varyantı Trypanosoma brucei rhodesiense'ye karşı bağışıklık gelişmesini sağlar. Sonuç olarak, genomik evrim, APOL1 risk varyantında pozitif seleksiyona yol açmıştır.

African American Study of Kidney Disease and Hypertension-AASK çalışmasında, kronik böbrek hastalığı (GFH 20-65 mL / dak / m²) olan 1094 siyahi hastada yoğun ve standart KB kontrolünün böbrek hastalığının ilerlemesi üzerindeki rolü karşılaştırılarak değerlendirilmiştir (9). Genel olarak, iki grupta hastalık ilerleme oranında bir fark görülmemiştir. Hastaların proteinüri derecelerine göre katmanlandırıldığı alt analizde, ilk idrar protein-kreatinin oranı 0.22'den düşük olan hastaların yoğun KB kontrolünden fayda görmediği; buna karşılık, idrar protein-kreatinin oranı 0.22'den yüksek olan hastaların yoğun tedaviden fayda gördüğü bildirilmiştir. APOL1 ve MYH9 nefropatisi risk varyantları, AASK katılımcılarında böbrek hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (10,11).

Bu genetik yatkınlık, siyahi popülasyonda KB'nin daha yoğun kontrol edilmesinin böbrek hastalığının ilerlemesini neden yavaşlatmadığının nedeni olabilir. Bazı yazarlar, bu koşullarda izlenen hipertansiyonun altta yatan böbrek hasarına ikincil olduğunu savunmaktadır (12).

Anjiyotensin-dönüştüren enzim (ACE) genindeki polimorfizmin incelendiği farklı popülasyonlarda, DD genotipi ilerleyici böbrek hastalığının yaygınlığı ile ilişkilendirilmiştir (13). Bu genotip siyah popülasyonda beyaz popülasyona göre daha yaygındır. Hipertansiyonu olan siyahi bireylerde, hipertansiyonu olan beyazlara göre ayrıca anjiyotensin geni mutasyonları da artmıştır (14). Homozigot D polimorfizmi, anjiyotensin I'e verilen presör yanıtının artışı ile ilişkilidir; immünoglobulin A nefropatisi olan hastalarda homozigot D polimorfizmi böbrek hastalıklarının ilerleyiş hızını ve ACE inhibitörlerine yanıtı etkiliyor gibi görünmektedir (15). Bu nedenle, ACE polimorfizmi, hipertansif nefroskleroza olan kişilerde böbrek hasarına ve tedaviye verilen renal yanıtın bir modülatörü olabilir.

Hipertansiyona bağlı SDBH'nin siyah popülasyonda ailesel kümelenme gösterdiğine dikkat çeken Fung ve arkadaşları, genetik varyasyonlarla GFH' de düşme arasındaki olası bağlantıları araştırmıştır. 554 siyahi hastayı dahil eden bir çalışmada araştırmacılar, bu düşüşlerin Ser49Gly pozisyonundaki adrenerjik beta-1 (ADRB1) reseptöründeki varyasyonlarla öngörülebileceğine dair kanıtlar elde etmiştir. Ayrıca yazarlar GFH'deki düşüşün, Gly(49)/Gly(49)(minör allel) homozigotu olan hastalarda Ser(49) taşıyıcılarına göre anlamlı olarak daha az olduğunu gözlemiştir (16).

Epidemioloji

Frekans (Sıklık)

Avrupa'da Avrupa Diyaliz ve Organ Nakli Derneği kayıtlarına göre, hipertansif nefroskleroz, böbrek replasman tedavisine başlayan yeni hastaların %12'sinde görülmektedir (17). 2016 ABD Renal Veri Sistemi(USRDS) verilerine göre, hiper-

tansiyona bağlı SDBH oranı, 2003 yılında milyonda 100 vaka olarak bulunmuş ve o zamandan beri bir plato oluşturarak sabit kalmıştır (18). Asya'da ise hipertansiyon SDBH'nin görece nadir bir nedeni olarak bildirilmektedir. Bu farklılıkların ülkelerdeki tanılarının ya da tanı kriterlerinin doğruluğu arasındaki farklılıkların ifadesi mi olduğunu belirlemek zordur.

Farklı etnik kökenlerden gelen hastalarda hipertansif nefrosklerozun bildirilen yaygınlığında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Siyahi bireyler ABD nüfusunun %12'sini oluştursa da, böbrek replasman tedavisi alan hastaların %28,3'ünü oluşturmaktadırlar (18). Hipertansif nefroskleroz tanısı yaş ilerledikçe artar (1). Beyaz hastalarda hipertansif nefroskleroza bağlı ESRD gelişme riski siyah bireylere göre düşüktür (19). Hipertansif nefroskleroz tanısı yaşlı olguların çoğunda böbrek biyopsisi için istekli olmamalarından dolayı klinik olarak konulmaktadır (20).

Tedavi

Kan basıncı (KB) kontrolünün daha iyi hale getirilmesi, son 30 yılda izlenen kardiyovasküler ve serebrovasküler ölüm oranlarındaki düşüşle yakından ilişkilidir. Parankimal böbrek hastalığı olan hastalarda hipertansiyon tedavisi, özellikle diyabetik nefropati gibi proteinürinin görüldüğü böbrek hastalıklarında, böbrek fonksiyonunun korunmasında da etkilidir. Benzer şekilde, pozitif kanıtlar, antihipertansif tedavinin, malign hipertansiyonu olan hastalarda böbrek fonksiyonlarını koruduğunu desteklemektedir.

Dikkat çekici bir şekilde, tarihsel olarak hipertansiyon tedavisinin, hipertansif nefroskleroza dayandırılan son dönem böbrek hastalığını (SDBH) önlemede etkili olup olmadığı açık değildir. 1996 yılında yapılan bir çalışmada, hipertansiyon tedavisini inceleyen 9 temel klinik çalışmanın metaanalizi yapılmıştır (21). Analiz sonuçlarına göre, aktif tedaviye randomize edilip daha sonra böbrek yetmezliği gelişen hasta sayısı, plasebo tedavisine randomize edilen hasta sayısı ile aynı bulunmuştur.

Benzer şekilde, Madhavan ve arkadaşları tarafından takip edilen 2125 hipertansiyonlu erkek hasta olgusunda KB kontrolünün böbrek fonksiyonlarını etkilediğine dair bir kanıt izlenmemiştir (22). 5 yıla kadar tedavi gören hipertansiyon hastalarında GFH ve renal plazma akım hızının, tedavi edilmeyen hastalarda elde edilenlere benzer olduğu izlenmiştir. 20 yıldan uzun bir süre boyunca esansiyel hipertansiyonu olan 30 hastanın izlendiği bir çalışmada hastaların 15'inde böbrek fonksiyonları korunurken, diğer 15 hastada böbrek yetmezliği başlangıcı ortaya çıkmıştır (23). Her iki grup da yaş, cinsiyet ve tedavi süresi açısından eşleştirilmiştir. Çalışmanın sonunda elde edilen KB profilleri ile, progresif böbrek hastalığı

olan hastalarda KB'nin normal böbrek fonksiyonu olan hastalara benzer şekilde veya daha iyi kontrol edildiği gösterilmiştir.

Hipertansiyonu olan siyahi hastalardaki çalışmalar, KB kontrolünün böbrek hastalığının ilerlemesi açısından sürekli olarak bir yarar sağladığını göstermemiştir. Daha yoğun KB kontrolü ile siyahi hastalarda böbrek hastalığının ilerlemesinin yavaşlatılıp yavaşlatılmayacağı belirlenmesi AASK çalışmasında amaçlanmıştır. Katılımcılar; ortalama 102-107 mmHg arteriyel basınç hedefine veya 94 mmHg veya daha düşük bir hedefe ve 1 ila 3 antihipertansif ilaç (yani; beta-bloker, ACE inhibitörü, kalsiyum kanal blokeri) tedavisine randomize edilmiştir. GFH'deki ortalama düşüş, başlangıçtan 4 yıla kadar olan toplam izleme süresi boyunca KB grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bu nedenle, AASK çalışmasının sonuçları, hipertansif nefrosklerozun ilerlemesini önleme stratejisi olarak KB'nin fazladan düşürülmesini desteklememektedir (9).

Bu sonuçlar, önceden MDRD çalışmasıyla elde edilen sonuçlarla uyumludur. MDRD çalışmasında normal KB hedefi uygulanan hastalarla sıkı KB hedefi ulanan hastalar karşılaştırılmış ve sıkı KB kontrolünün GFH'deki azalmayı etkilemediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, veriler daha da analiz edildiğinde, başlangıçta proteinürisi olan hastalarda sıkı KB kontrolünün koruyucu bir etkisi olduğu görülmüştür (5).

Hipertansiyon ve diyabetin kombinasyonu böbrek hastalığının daha hızlı ilerlemesine neden olabilir. The UK Prospective Diabetes Study-UKPDS çalışması, KB'nin yeterli kontrolünün nefropati de dahil olmak üzere mikrovasküler komplikasyonları azalttığını göstermiştir (24). JNC VII kılavuzu, hipertansiyonu olan diyabetik hastalar için 130/80 mm Hg'nin altında bir KB hedefi önermektedir (25).

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure-ACCORD/BP adlı klinik çalışmaya ACCORD çalışması katılımcılarından bir hasta grubu (4733) dahil edilmiş ve bu hastalar yoğun (sistolik <120 mm Hg) veya standart (sistolik < 140 mm Hg) tedavilere randomize edilmiştir (26). Bu çalışmada katılımcılar, ortalama 5 yıl boyunca takip edildiler. Çalışmanın sonunda, belli başlı büyük bir kardiyovasküler olayın (kompozit olarak tanımlanan ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olmayan inme veya kardiyovasküler ölüm) ilk kez ortaya çıkması olarak tanımlanan birincil çalışma sonucunda iki grup arasında fark bulunmamıştır. Yoğun tedavi grubunda makroalbuminüri oranı daha düşük bulunmuş, ancak SDBH sıklığı veya diyaliz ihtiyacı açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir. ACCORD-BP çalışmasının sonuçlarına bakıldığında, kreatinin değerleri 1.5 mg/dL'nin altında olan diyabetik hastalarda, sistolik KB'de elde edilecek

düşüşlerin böbrek hastalığının ilerleme hızını kontrol etmede herhangi bir ek yararı olmadığı görülmektedir (26). Bu noktada, diyabetik hastalarda hedef KB'nin hangi düzeyde tutulmasının optimal olduğu halen yanıtızsız kalmaktadır.

Systolic Hypertension in the Elderly Program-SHEP çalışmasında başlangıç KB değerleri ile böbrek işlevlerinde ortaya çıkan azalma arasındaki ilişki serum kreatinin değerleri 2 mg/dL'nin altında olan ve çalışmanın plasebo koluna alınan 65 yaş üzerindeki 2182 katılımcıda incelenmiştir. KB değerleri arttıkça böbrek fonksiyonlarında ortaya çıkan azalma ve ilgili risk tüm KB bileşenlerinde (sistolik, diyastolik, nabız ve ortalama arter basınçlarında yaş, cinsiyet, etnik köken, sigara içme, şeker hastalığı ve kalp-damar hastalıkları öyküsünden bağımsız olarak) artmıştır. Sistolik KB, böbrek fonksiyonlarında kaydedilen en ileri derecedeki düşüşü göstermiştir ve bu riskin diyabetli ve siyahi kişilerde daha fazla olmaya eğilim gösterdiği izlenmiştir (27).

Son olarak, randomize plasebo kontrollü olarak planlanan Hypertension in the Very Elderly Trial-HYVET çalışmasında, 140/90 mm/hg üzerinde tansiyonu olan 80 yaş ve üstü hastalarda hedef 150/90 mm/hg olarak belirlenerek hipertansiyon tedavisinin herhangi bir faydası olup olmadığı değerlendirilmiştir (28). Çalışmaya 4000'e yakın hasta alınmış ve çalışmanın sonunda, gruplar arasında kreatinin değerleri arasında fark görülmemiştir.

SONUÇ

Esansiyel hipertansiyon tanılı bireylerin yer aldığı çalışmaların sonuçlarını içeren tüm kanıtlar bir araya getirildiğinde; esansiyel hipertansif nefroskleroza olan hastalarda SDBH'na ilerleyen böbrek yetmezliği mutlak riski düşüktür (hipertansiyonun mevcut böbrek hastalığının öncüsü olduğuna dair iyi bilinen gerçeğin tersine) ve böbrek hastalığının ilerlemesi açıkça hipertansiyonla tek başına ilişkili değildir. Çünkü tedavilerin incelendiği klinik çalışmalarda yoğun antihipertansif tedavinin hipertansif nefroskleroz ile ilişkilendirilen böbrek hastalıklarının ilerlemesini yavaşlattığını gösterilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Rule AD, Amer H, Cornell LD, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med.* 2010. 152(9):561-7.
2. Meyrier A. Nephrosclerosis: a term in quest of a disease. *Nephron.* 2015. 129 (4):276-82.
3. Tracy RE, Ishii T. What is 'nephrosclerosis'? lessons from the US, Japan, and Mexico. *Nephrol Dial Transplant.* 2000. 15(9):1357-66.
4. Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk Factor Changes and Mortality Results. *JAMA.*1982;248(12):1465-1477.
5. Hebert LA, Kusek JW, Greene T, et al. Effects of blood pressure control on progressive renal disease in blacks and whites. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension.* 1997.(3 Pt 1):428-35

6. Kao WH, Klag MJ, Meoni LA, et al. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat Genet.* 2008 . 40(10):1185-92.
7. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet.* 2008. 40(10):1175-84.
8. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science.* 2010. 329(5993):841-5.
9. Sica DA. The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial: what more have we learned? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003.5(2):159-67.
10. Parsa A, Kao WH, Xie D, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2013;369(23):2183–2196.
11. Liu L, Wang C, Mi Y, et al. Association of MYH9 Polymorphisms with Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease in China. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(6):956-965.
12. Freedman BI, Murea M. Target organ damage in African American hypertension: role of APOL1. *Curr Hypertens Rep.* 2012 Feb. 14(1):21-8.
13. Gupta S, Agrawal BK, Goel RK, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in hypertensive rural population of Haryana, India. *J Emerg Trauma Shock.* 2009;2(3):150–154.
14. Kolovou V, Lagou E, Mihas C, et al. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. *Open Cardiovasc Med J.* 2015.9:118–126.
15. Pei Y, Scholey J, Thai K, et al. Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immunoglobulin A nephropathy in Caucasian patients. *J Clin Invest.* 1997.100(4):814–820.
16. Fung MM, Chen Y, Lipkowitz MS, et al. Adrenergic beta-1 receptor genetic variation predicts longitudinal rate of GFR decline in hypertensive nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009. 24(12):3677-86.
17. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clin Kidney J.* 2018.11(1):108–122.
18. US Renal Data System. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. *USRDS 2016 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States.* Bethesda, Md: National Institutes of Health,; 2016.
19. Marcantoni C, Ma LJ, Federspiel C, Fogo AB. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int.* 2002 Jul;62(1):172-80.
20. Moutzouris DA, Herlitz L, Appel GB, et al. Renal biopsy in the very elderly. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009. 4(6):1073-82.
21. Beevers DG, Lip GY. Does non-malignant essential hypertension cause renal damage? A clinician's view. *J Hum Hypertens.* 1996. 10(10):695-9.
22. Madhavan S, Stockwell D, Cohen H, et al. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet.* 1995. 345(8952):749-51.
23. Zucchelli P, Zuccala A. Progression of renal failure and hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int Suppl.* 1998. 68:S55-9.
24. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999.48(5):643–648.
25. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003.289(19):2560–2571.
26. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010.362(17):1575–1585.
27. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B, et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): Antihypertensive efficacy of chlorthalidone *American Journal of Cardiology.* 1985. 56(15):913 – 920
28. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008 May 1;358(18):1887-98.

Bölüm 6

GLOMERULONEFRİTLERDE HİPERTANSİYON

Okan AKYÜZ¹

GİRİŞ

Akut ve kronik böbrek hastalıklarında, özellikle glomerüler veya vasküler patolojilerde hipertansiyon çok sık rastlanan bir bulgudur (1). Hipertansiyonun böbrek hasarındaki kritik rolü, böbreğin hipertansiyon patogenezindeki yeri tarihten günümüze yeni bilgiler ışığında güncelliğini korumaktadır. Hipertansiyonun patofizyolojisi böbrek hastalığının tipine(vasküler, glomerüler gibi...), hastalığın süresine(akut, kronik) ve eşlik eden faktörlere göre değişiklik gösterir.

Sistemik arteryel hipertansiyonun patofizyolojisi ve tedavileri farklı olduğundan iki ana başlık altında primer ve sekonder hipertansiyon olarak kategorize etmek doğru olacaktır.

Primer hipertansiyon (eski adıyla esansiyel hipertansiyon) patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Kardiyovasküler patolojiler, böbreklerin hem yapı hem fonksiyonel bozuklukları başta olmak üzere çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile oluştuğu düşünülmektedir. Primer hipertansiyonu olan hastalar genellikle sınırlı bir değerlendirmeye tabi tutulur çünkü kapsamlı tetkiklerin katkısı çok düşüktür.

Sekonder hipertansiyon formları klinikte tedaviye dirençli hipertansiyon ile karşımıza çıkmaktadır. Bu yüzden daha kapsamlı bir değerlendirmeye tabi tutulmaları gerekir. Kan basıncı hedeflerine ulaşılması güç olan bu grupta altta yatan nedeni bulup tedavi etmek gerekir. Bu hastalıkların sadece bir kısmı tedavi edilerek kan basıncının kısmen veya tamamen istenen düzeye gelmesi sağlanabilir.

Genel olarak, hipertansiyon tanımları, çok sayıda gözlemsel çalışmadan elde edilen ve çeşitli ofis ortamlarında çeşitli alet ve tekniklerle kan basıncının ölçül-

¹ Nefroloji Uzman Doktor, k_annn@hotmail.com

düğü, çok sayıda gözlemsel ve randomize çalışmalardan türetilmiş, büyük popülasyonlardaki kardiyovasküler olayların insidansı arasındaki ilişkiye dayanmaktadır (2).

Klinik pratikte, antihipertansif ilaç kullanan hastalar, gözlemlenmiş kan basıncına bakılmaksızın, özellikle tedavi altında olan hipertansiyona sahip hastalar olarak görülmektedir.

Bireysel olarak bir hastayı değerlendirirken, hipertansiyon tanısını koymak karmaşıktır. Poliklinik içinde ve dışında uygun teknikler kullanarak tekrarlanan kan basıncı ölçümlerinin entegrasyonunu gerektirir. Ayrıca hipertansif hastaların birçoğunda hedeflenen arteriyel kan basıncı değerlerine ulaşılamaz.

Patofizyoloji

Organ perfüzyonunun korunması için arteriyel kan basıncının optimum düzeyde olması gerekir. Arteriyel kan basıncının ana belirleyicileri kardiyak debi ve sistemik vasküler dirençtir. Bu değişkenlere bağlı olarak organ perfüzyonunun devamı için ortamdaki değişikliklere kan basıncı değişik yanıtlar vermektedir. Kan basıncını belirleyen birinci sıradaki faktörler sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin sistemi(RAS) ve plazma hacmidir. Plazma hacminin ana düzenleyicisi böbreklerdir.

Böbrekler nefron adı verilen ve böbreğin fonksiyonel en küçük birimi olarak bilinen yapılardan oluşur. Nefronlar başlıca glomerül ve tubul olmak üzere iki kısımdan oluşur. Glomerül böbreğin temel filitreleme ünitesidir. Her glomerül aferent arteriyolun dallanması ile oluşan ve mesangiyum denilen(özelleşmiş mesangiyal hücreler) özel bir matriks ile desteklenen kılcal damar yumağıdır.

Glomerüllerin, akut veya kronik seyirli bir inflamasyon neticesinde etkilenecek hasarlanması, glomerulonefrit (GN) olarak adlandırılır. Glomerül yapısını oluşturan bazal membran, mezangiyum ve kapiller endotel kısımlarının her biri bu inflamasyon sürecinden etkilenebilir (3).

Glomerüler hastalıklar tipik olarak, idrar anormallikleri, sistemik belirtilerin varlığı ve böbrek fonksiyon bozukluğu derecesine göre farklı şekilde sınıflandırılmıştır.

Glomerüler hastalık sendromları birçok kalıtsal veya kazanılmış hastalıklardan kaynaklanabilir. Klinik olarak glomerüler hastalıkların asemptomatik üriner patolojilerden, akut böbrek hasarına ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen sonuçları olabilir. Şüpheli glomerüler hastalığı olan özellikle nefrotik sendromlu veya glomerulonefritli hastalara tanı koymak için böbrek biyopsisi gerekir. Nadir de olsa biyopsi yapılamaz veya tanı koymak için gerekli görülmez.

Glomerüler hastalıklar akut veya kronik seyirli ya da kronik seyrederek akut alevlenmeler ile karşımıza çıkabilir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların yaklaşık %80-85'inde hipertansiyon mevcuttur (4). Böbrek yetmezliği olan hasta grubunda hipertansiyon prevalansının artmasına çeşitli faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir. Sodyum retansiyonu birincil öneme sahiptir. Renin-anjiyotensin sisteminin artan aktivitesi, sempatik sinir sisteminin artan aktivitesi, sekonder hiperparatiroidizme bağlı artan hücre içi kalsiyumla sonuçlanan vazokonstriksiyon, eritropoetin ile indüklenen hipertansiyon, üremik hastalarda azalmış nitrik oksit sentezi ve endotel aracılı vazodilatasyon gibi nedenler olduğu düşünülmektedir (5,6,7).

Intrauterin gelişimsel bozukluklar(hipoksi, ilaçlar, beslenme yetersizliği), pre-eklampsiye bağlı düşük doğum ağırlığı, endotel disfonksiyonu, doğum sonrası enfeksiyonlar ve malnutrisyonun azalmış nefron sayısı ile ilişkili olduğu, bu hasta grubunun hipertansiyona eğilimli olduğu düşünülmektedir (8).

Primer olarak böbrek hastalıklarında hipertansiyon, böbrek işlevlerinde azalmanın başladığı andan itibaren seneler içinde ilerleyerek neredeyse kaçınılmaz sonuç olarak çok sık görülür. Glomerülo nefrit, reflü nefropatisi ve diyabetik nefropati gibi primer böbrek hastalıkları ayrıca sistemik ateroskleroz ve hipertansiyon gibi ek hastalıklar böbrekte hasar riskini arttırır. Hipertansif nefroskleroz, genellikle kronik hipertansiyon ile ilişkili bir hastalıktır. Hipertansif nefroskleroz, histolojik olarak vasküler, glomerüler ve tubulointerstisyel tutulum ile karakterizedir (9).

Glomerüler fonksiyon bozukluğuna yol açan farklı birkaç mekanizma vardır (10). Alport sendromunda glomerüler bazal membranın kollajen IV protein ailesindeki genetik mutasyonlar sonucu hastalık oluşur. Ayrıca minimal değişiklik hastalığı ve fokal segmental glomerulosklerozda dolaşımda bulunan bazı faktörler sebebiyle podositlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma ve sonrasında proteinüri gelişir (11). Diyabetik nefropati ve amiloidozda hem mezangiyumda hem de glomerüler kapillerde normal ve anormal yapıdaki proteinlerin birikimi sonucu glomerüler yapı hasarı oluşur. Membranöz glomerulopati ise immün mekanizmaların tetiğinin çekilmesi nedeniyle in situ immün kompleksler oluşarak glomerüler hasara yol açar (12). Goodpasture hastalığında anti-GBM antikolları ile lupus nefriti gibi immün aracılı otoinflamatuvar hastalıklarda dolaşan immün komplekslerin birikmesi sonucu böbrek hasarı meydana gelmektedir (13). Ayrıca anca-ilişkili vaskülitlerde olduğu gibi aktive olmuş nötrofil ve makrofajlar direkt glomerüler hasar yapar (10).

Hipertansif bir hastada veya yeni hipertansiyon tanısı almış bir hastada etyolojik faktör olarak böbrek daha da özelinde glomerulonefrit ne zaman düşünmek

gerekir? Eğer kan basıncı normal olan bir kişide ani ortaya çıkan hipertansiyon veya bilinen hipertansiyonu olan hastanın kan basıncının aniden kötüleşmesine hematüri, proteinüri ve böbrek fonksiyon bozukluğu da eşlik ediyorsa glomerüler hastalıklar için şüphe uyandırmalıdır.

Hipertansiyonun nedeninin böbrek olduğu düşünülüyorsa altta yatan patolojinin vasküler veya glomerüler kaynaklı olması mekanizmalarının farklı olması ve tedavileri de farklı olduğundan önem arz eder.

Vaskülit ve sklerodermal böbrek krizi gibi akut vasküler hastalıklarda hipertansiyon yaygındır. Hipertansiyonun sebebi ise volüm yükünün artmasından ziyade renin-anjiyotensin sisteminin(RAS) aktivasyonundan kaynaklanmaktadır (14).

Poststreptokoksik glomerülonefrit gibi akut glomerüler hastalıklarda artmış volüm ve sodyumun tutulumuna bağlı hastalar ödemlidir (14). Bu hasta grubunda renin-anjiyotensin-aldosteron aksı baskılanmış, atriyal natriüretik peptid salınımı artmıştır, hipertansiyonun sebebi ise aşırı volüm artışıdır (15). Bu patofizyolojik değişiklikler şiddetli hastalıkta daha belirgin görülmesine rağmen, serum kreatinin düzeyi normal olan hastalarda bile hipertansiyon insidansı artmıştır (16).

Nefrotik sendrom ve glomerulonefritler ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda toplayıcı tubüllerdeki fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan artmış sodyum Emilimi olduğu görülmüştür (17). Sodyum retansiyonu hücre dışı volümün artmasına, yaygın ödem oluşumuna nihayet hipertansiyona neden olur. Ayrıca hipotalbüminemiye bağlı olarak azalmış intravasküler onkotik basınç nedeniyle sıvı interstisyel aralığa hareket eder, damar içi volüm azalır, RAS aktive olarak sodyum retansiyonu beraberinde ödem oluşumuna yol açar (18,19).

Glomerüler hastalıklarda nefrotik sendrom olsun veya olmasın en sık eşlik eden defekt sodyum retansiyonu ve/veya idrar konsantrasyon bozukluğudur. Spesifik olarak kortikal toplayıcı tubüllerde artmış Na-K ATPaz aktivitesi gösterilmiştir (20). Bu pompanın sağladığı enerji ile sodyum peritubüller kapiller ağa doğru geçiş yapar.

Böbrek kan akımının azalması veya skar dokusu olan böbrekten kaynaklı lokal iskemiler, renin salgılanmasının artışına devamında renin- anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ile sonuçlanarak hipertansiyona neden olur. Renin-anjiyotensin sistemi renal, kardiyak ve vasküler fizyolojinin düzenlenmesinde çok önemli bir role sahiptir; hipertansiyon, kalp yetmezliği ve böbrek hastalıklarının dahil olduğu patolojilerin çoğunda artmış RAS aktivasyonu mevcuttur.

RAS aktivasyonu denizden karaya geçiş yapan memelilerin adaptasyonunda çok kritik bir rol oynar. Tuz ve sudan fakir kara yaşamında, kanama ve ishal gibi

hayati durumlarda görev aldığı ancak RAS sisteminin uygunsuz aktivasyonu sonucunda hastalığa neden olduğu düşünülmektedir (21).

Glomerulonefritlere bağlı olarak gelişen akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliğinde ortalama arter basıncının yüksek olduğu görülmüştür (22). Ayrıca bu hasta grubunda hipertansif komplikasyonlar için olası risk faktörü kabul edilen non-dipper hipertansiyonu olduğu gösterilmiştir (23). Anti-hipertansif tedavi gerektiren böbrek yetmezliği de olan hastalarda, sabahları tüm ilaçları almak yerine yatmadan önce en az bir ilacın alınması önerilmektedir.

Tedavi

Glomerulonefritlerdeki hipertansiyonun patofizyolojisinin olası farklı mekanizmalar ile ortaya çıktığını anlatmaya çalıştık. Dolayısıyla tedaviye yönelik olarak farklı yaklaşımlar söz konusu olacaktır. Tedavinin ilk basamağı etyolojik faktöre yönelik olmalıdır. Altta yatan neden tedavi edilirse hastalığın klinik ve laboratuvar sonuçları da ilişkili olarak düzelecektir.

Hipervolemik ve buna bağlı olarak ödemi olan hasta grubunda özellikle glomerüler filtrasyon hızı(GFH) da düşüğe ilk tedavi seçeneği olarak diüretiklerin kullanılması uygundur. Eğer tansiyon regüle edilemezse akut glomerulonefrit ile ilişkili düşük renin hipertansiyonunda bile etkili olan anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri(ACE) tedaviye eklenebilir (24). GFH düşük ise ödem olmasa bile plazma hacmi genişlediği için hastaların daha yüksek doz diüretik ihtiyacı olacaktır. İlk tercih loop diüretikler(furosemid, torsemid gibi...) olmalıdır. GFH 30 ml/dk'dan az ise tiyazid grubu diüretikler daha az etkili olacaktır (25). Ancak ödem devam ederse loop ve tiyazid grubu diüretikler kombine tedavide kullanılabilir. Bunun amacı henle kolunu terk eden sıvının tiyazidlerin etki yeri olan distal tubülden emilmesini engelleyerek diüretik etkinliği arttırmaktır.

Loop diüretiklerin etkinliğini artırmak ve yan etkilerinden korunmak için(ototoksisite, aşırı duyarlılık reaksiyonları, hipokalemi, metabolik alkaloz, hipotansiyon gibi...) bölünmüş dozlarda, intravenöz infüzyon şeklinde verilmeli ve 4mg/dk'yı aşan dozlardan kaçınılması gerekmektedir (26).

Hipoalbuminemiyle takip edilen bazı nefrotik sendromlu hastalar diüretik tedaviye direnç gösterir. Albümin solüsyonları içinde loop diüretiklerin beraber infüzyonu ile diüretik etkinin artmadığı görülmüştür (27). Ancak albümin ile diüretiklerin ayrı ayrı infüzyonu ile idrar miktarında ve sodyum atılımında ancak makul düzeyde artış sağlanmıştır (28).

Nefrotik sendrom ile seyreden glomerulonefritlerde loop diüretikler %95'den fazla proteine bağlı oldukları için bozulmuş tubüler sekresyonları nedeniyle tedaviye direncin bir başka nedeni olarak karşımıza çıkar.

Diyette yüksek tuz(sodyum) alımının sürdürülmesi yeterli diürez olsa bile net sıvı kaybını azaltır. Diyetle alınan tuz alımını tahmin etmek için 24 saatlik idrarda sodyum değeri 100meq üzerinde ise diyet uyumsuzluğunu göstermede bize yardımcı olur. Sodyum kısıtlaması(yaklaşık 2g/gün) antihipertansif ilaçların etkinliğini arttırarak ödemin gerilemesine yardımcı olur (29).

Proteinüri varlığında ise ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin(ARB) ilk basamakta tedaviye eklenmesi gerekir. Her iki grup ilaçta iyi tolere edilen ilaçlardır. Ancak anjiyoödem ve öksürük ARB'ler ile daha az görülür (30). Ayrıca bu grup ilaçlar intraglomerüler basıncı azaltarak albüminüriyi azaltarak renoprotektif etki gösterirler. Beklenen yan etkileri GFH düşme ve hiperkalemiye dikkat edilmesi gerekir. Kan basıncını düşürmelerinin yanında kronik böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatırlar. Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem) hem antiproteinürik etkileri hem de anti-hipertansif etkilerinden faydalanmak için ikinci basamakta tedaviye ilave edilebilir.

Proteinürisi ve ödemi olmayan glomerulonefritli hastalarda ilk basamakta ACE inhibitörleri veya ARB'ler ile tedaviye başlanarak, ikinci basamak tedavide dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri tedaviye (amlodipin, nifedipin gibi...) eklenebilir.

Dirençli hipertansiyonu olan ve takiplerinde kronik böbrek yetmezliğine giden hastalarda diğer anti-hipertansif ajanlar da tedavide kullanılabilir. Özellikle mineralokortikoid reseptör antagonisti ajanlar(spironolakton, eplerenon) dirençli hipertansiyonda çok etkin olmakla beraber renal fonksiyonları bozabilir, düşükte olsa anti-proteinürik etki gösterirler (31).

Akut glomerulonefrit ile takip edilen, diüretiklere dirençli hipertansiyonu ve yaygın ödemi olan hastalara hemodiyaliz veya ultrafiltrasyon uygulanabilir. Bu medikal tedaviye destek olmanın yanında glomerulonefritin altında yatan nedene yönelik tanı ve tedavi süresince bize zaman kazandıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Bakris GL, Ritz E. The message for World Kidney Day 2009: hypertension and kidney disease: a marriage that should be prevented. *Kidney Int* 2009; 75:449.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903.
3. Jennette JC, Falk RJ. Glomerular Clinicopathologic Syndromes. In: Gilbert SJ, Weiner DE, eds. *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases*. Sixth Edit. Philadelphia, PA 19103-2899: Elsevier Inc.;2014:152-163.doi:10.1016/B978-1-4557-4617-0.00016-9.
4. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, et al. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:S13.

5. Neumann J, Ligtenberg G, Klein II, et al. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int* 2004; 65:1568.
6. Raine AE, Bedford L, Simpson AW, et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int* 1993; 43:700.
7. Passauer J, Pistrosch F, Büsselmaker E, et al. Reduced agonist-induced endothelium-dependent vasodilation in uremia is attributable to an impairment of vascular nitric oxide. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:959.
8. Ferreira I, Peeters LL, Stehouwer CD. Preeclampsia and increased blood pressure in the offspring: meta-analysis and critical review of the evidence. *J Hypertens* 2009; 27:1955.
9. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:207.
10. Dickinson BL. Unraveling the immunopathogenesis of glomerular disease. *Clin Immunol* 2016; 169:89.
11. Nagata M. Podocyte injury and its consequences. *Kidney Int* 2016; 89:1221.
12. Ronco P, Debiec H. Membranous nephropathy: A fairy tale for immunopathologists, nephrologists and patients. *Mol Immunol* 2015; 68:57.
13. Vinen CS, Oliveira DB. Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J* 2003; 79:206.
14. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:475.
15. Rodríguez-Iturbe B, Colic D, Parra G, Gutkowska J. Atrial natriuretic factor in the acute nephritic and nephrotic syndromes. *Kidney Int* 1990; 38:512.
16. Valentin JP, Qiu C, Muldowney WP, et al. Cellular basis for blunted volume expansion natriuresis in experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1992; 90:1302.
17. Buerkert J, Martin DR, Trigg D, Simon EE. Sodium handling by deep nephrons and the terminal collecting duct in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1991; 39:850.
18. Perico N, Remuzzi G. Edema of the nephrotic syndrome: the role of the atrial peptide system. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:355.
19. Humphreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int* 1994; 45:266.
20. Zolty E, Ibnou-Zekri N, Izui S, et al. Glomerulonephritis and sodium retention: enhancement of Na⁺/K⁺-ATPase activity in the collecting duct is shared by rats with puromycin induced nephrotic syndrome and mice with spontaneous lupus-like glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2192.
21. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1689.
22. London G, Guerin A, Pannier B, et al. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992; 20:10.
23. Portaluppi F, Montanari L, Massari M, et al. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1991; 4:20.
24. Parra G, Rodríguez-Iturbe B, Colina-Chourio J, García R. Short-term treatment with captopril in hypertension due to acute glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1988; 29:58.
25. REUBI FC, COTTIER PT. Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation* 1961; 23:200.
26. Gallagher KL, Jones JK. Furosemide-induced ototoxicity. *Ann Intern Med* 1979; 91:744.
27. Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC Sr, et al. Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1010.
28. Fliser D, Zurbrüggen I, Mutschler E, et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999; 55:629.
29. Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol* 2004; 62:245.
30. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547.
31. Khosla N, Kalaitzidis R, Bakris GL. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *Am J Nephrol* 2009; 30:418.

Bölüm 7

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI VE HİPERTANSİYON

Murat GÜCÜN¹

GİRİŞ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ADPKBH) böbrek yetmezliğine neden olan genetik hastalıklar arasında en sık görülenidir. Ortalama olarak 400-1000 canlı doğumdan birinde görüldüğü bildirilmiştir (1). Böbreklere ek olarak karaciğerde ve pankreas gibi diğer organlarda da kistler görüldüğü için multi-sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca hastalarda intrakranial arteriyel anevrizma ve vasküler diseksiyon sıklığında artış mevcuttur. Kistlerin çok sayıda olması ve progresif olarak büyümesine bağlı gelişen kronik böbrek hastalığı ve erken yaşlarda ortaya çıkan hipertansiyon hastalığının en önemli klinik bulgularıdır.

EPİDEMİYOLOJİ VE GENETİK ÖZELLİKLER

ADPKBH tahmini sıklığı 1/400-1/1000 aralığında değişmektedir. Klinik olarak sıklıkla sessiz seyretmekte, vakaların yarısından daha azı tanı alabilmektedir. Hastalığın görülme sıklığının cinsiyet ile ilişkisi yoktur. Hastaların %6-8' inde son dönem böbrek hastalığı gelişmektedir.

ADPKBH patogeneğinde böbrek tubulus epiteli, safra kanalları, pankreas kanalları ve serebral damarlarda gösterilen polikistin-1 ve yapısı kalsiyum kanallarına benzeyen polikistin-2 membran proteinlerinin sentezinde rol oynayan PKD-1(kromozom 16) ve daha hafif formda hastalığa neden olan PKD-2 (kromozom 4) genlerindeki mutasyonlar suçlanmaktadır (2). Hastaların %78'inde PKD-1 mutasyonu, % 14'ünde PKD-2 mutasyonu tespit edilmiştir. Yakın dönemde son dönem böbrek hastalığına ilerlemeyen hastalığın hafif formu ile ilişkili GANAB

¹ Uzman doktor, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastahanesi Nefroloji, gcn_2001@yahoo.com

gen mutasyonu ve son dönem böbrek hastalığına neden olan, ancak böbrekte büyüme neden olmayan küçük kistlerle ilişkili DNAJB11 gen mutasyonları tespit edilmiştir. Hastaların %8' inde herhangi bir gen mutasyonu bulunamamıştır (2).

Kist Oluşum Mekanizması

ADPKBH'da kistlerin oluşumu patogenezinde altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Tübüler bazal membranlarda zayıflama ve hiperplastik hücrelere bağlı intratübüler tıkanma gibi birçok teori öne sürülmüştür. Ancak, bu hipotezleri destekleyen çok az kanıt vardır. Ayrıca normal renal epitel hücrelerinden farklı olarak, PKD hücrelerinin kültür ortamında çoğaltıldıklarında doğrudan kist oluşumunun gözlemlenmesi, kist oluşumunu teşvik eden genetik bir kusur olduğunu düşündürmektedir (3). ADPKBH hastalığında kistler değişik nefron segmentlerinden köken alabilirler. Erken dönemde kist oluşumu nefron ile temas halinde olan sağlam tübüllerde dilatasyonlar olarak başlar ve içeriklerini glomerüler ultrafiltrat oluşturur (4,5). Buna karşılık, genişleyen kistler 2 ila 3 mm'den daha büyük bir boyuta ulaştıklarında, çalışan nefronlarla olan bağlantılarını kaybederler. Bundan sonraki dönemde kistlerin büyümesi glomerüler ultrafiltrattan daha çok hiperplaziye uğramış epitel hücrelerinin salgılarının kist içine dolmasından kaynaklanır (5).

PKH hayvan modellerinde böbrek dokusuna ek olarak karaciğer ve vasküler düz kas dokusunda artmış c-AMP düzeyleri tespit edilmiştir (6). Yine bu hastalarda görülen azalmış intraselüler kalsiyum düzeyinin değişik düzenleyici mekanizmalar ile cAMP birikimine neden olduğu düşünülmektedir. Birikime bağlı olarak cAMP düzeylerinin artması, protein kinaz A aktivitesinde artışa ve sonuç olarak kistik fibrozis transmembran regülatörünü stimüle ederek kist içine klorür-su salgılanmasına ve hücre proliferasyonuna neden olur. ADPKBH' da diğer bir ilginç bulgu ise normalde sadece bazolateral yüzeyde bulunması gereken Na⁺ -K⁺ -ATP az pompasının kistlerin apikal yüzeyinde de bulunmasıdır (7). Bu pompanın translokasyonu kist oluşumunun erken dönemlerinde ortaya çıkar ve kist içine sodyum-su salgılanmasını artırır. Sonuç olarak kistlerin büyümesine katkıda bulunur.

Hipertansiyon Patofizyolojisi

ADPKBH'nın en önemli klinik bulguları erken yaşlarda ortaya çıkan hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığıdır. Hipertansiyon genellikle ilk ortaya çıkan bulgudur ve kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkilidir. Ek olarak hipertansiyon son dönem böbrek hastalığı açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Özellikle 35 yaşından önce hipertansiyon ortaya çıkan ADPKBH hastalarının son dönem böbrek hastalığı açısından yüksek riskli olduğu bildirilmiştir (8). Hasta-

ların %50-70'inde glomerüler filtrasyon oranında düşme olmadan hipertansiyon ortaya çıkmaktadır. Hipertansiyon 30'lu yaşlarda sıktır. Hastaların %20'sinde 20'li yaşlarda hipertansiyon görülür (9). Hipertansiyon daha ağır form olan PKD1 de daha erken yaşlarda görülür (10). Erkeklerde kadınlara oranla daha erken yaşlarda ortaya çıkar (9).

ADPKBH hastalarında ortaya çıkan hipertansiyonun fizyopatogenezi oldukça karışıktır. Birbirleri ile etkileşimde olan birçok faktörün patogeneze rol oynadığı düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonu, azalmış polikistin ekspresyonu ve kistin büyümesine sekonder gelişen böbrek içi iskemi suçlanan mekanizmalardır (1).

Polikistin-1 ve polikistin-2 proteinlerinin damar gelişiminde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Deneysel olarak homozigot veya heterozigot olarak bu Pkd-1 geni bulunmayan farelerde endotelial ve vasküler düz kas hücrelerinde defektlere ek olarak çift çıkışlı sağ ventrikül, myokardiyal defektler, kardiyak septum defektleri, vasküler rüptürlere bağlı periferik ve perikardiyal hemoraji görülebilir (11). Pkd-2 geni ise özellikle kalbin normal eksenini belirleyen nodal siliya da aktif rol oynar. Eksikliğinde sağ ventrikül izomerizm, kalp eksen defektleri, periferik ve perikardiyal hemoraji tespit edilmiştir (12,13). Ek olarak Pkd-1 ve Pkd-2 genleri olmayan farelerde endotel bağımlı vasküler relaksasyonda bozuklukluk olduğu tespit edilmiştir. Polikistin-1 ve Polikistin-2 sağlıklı bireylerde damar duvar basıncının algılanmasında ve buna cevaben gelişen kalsiyum, kalmodulin ve protein kinaz kaskadının aktivasyonunda rol oynayan endotelial silia için gereklidir. Bu proteinlerin eksikliğinde daha çok kalsiyum bağımlı nitrik oksit (NO) sentetaz enziminde azalmaya bağlı olarak endotelden NO salınımında azalma olur (14). Ek olarak ADPKBH olan bireylerde erken yaşlarda bir NO inhibitörü olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA) düzeylerinde sağlıklı bireylere göre artış olduğu tespit edilmiştir (15). Sonuç olarak serum NO düzeyleri bu hasta grubunda normal bireylere göre daha düşük ölçülmüştür (16).

ADPKBH hastalarında hipertansiyon ile ilişkili olarak öne sürülen bir diğer teori ise kistlerin büyümesine bağlı olarak meydana geldiği düşünülen renal iske mi ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemi(RAAS) aktivasyonun hipertansiyona neden olduğu yönündedir (9). Kist sıvısında renin hormonu tespit edilmesi, kist epitel hücrelerinden renin sentez edildiğini göstermektedir (17). Yine RAAS sisteminin diğer komponentleri de ADPKBH hastalarında renal dokuda tespit edilmiştir. Ek olarak doku kültürü çalışmalarında kist kökenli hücrelerin RAAS sisteminin tüm komponentlerini eksprese ettiği ve anjiotensin dönüştürücü enzimden bağımsız olarak anjiotensin-II ürettiği gösterilmiştir (18). Otopsi ve cerrahi doku örnekleri ile yapılan çalışmada ADBKBH hastalarında jukstaglomerüler aparatın belirgin hiperplazik olduğu ve RAAS sisteminin aktivasyonun böbrek hacmi ve kist büyümesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (19).

Teorik olarak kronik iskemi ve kistlerden dolayı böbrek kapsülünde oluşan gerilmeye bağlı sempatik sinir sisteminin aktive olduğu düşünülebilir. Ancak sempatik sinir sisteminin aktivasyonunun bir sonuç, neden yada RAAS aktivasyonuna paralel ortaya çıkan bir durum olup olmadığı net değildir (9). Renal fonksiyonları normal ADPKBH hastalarında serum adrenalin ve noradrenalin düzeyi anlamlı ölçüde artkın bulunmuştur. Özellikle noradrenalin düzeylerinin kan basınçları ile korele olduğu tespit edilmiştir (20).

Hipertansiyonu olan renal fonksiyonları korunmuş ADPKBH da hipertansiyon olmayanlara göre sol ventrikül hipertrofisinde belirgin artış mevcuttur. Yine esansiyel hipertansiyonu olanlar ile karşılaştırıldığında ADPKBH hastalarında hipertrofi daha fazladır (1).

Kan basıncı genellikle ofis ortamı (OBPM) ve / veya hastanın kendi kendine evde tansiyon ölçümlerini yapması ve takip etmesi (HBPM) kullanılarak izlenir. Yirmi dört saatlik ambulatuvar kan basıncı izlemesi (ABPM) altın standart noninvaziv yöntem olarak kabul edilir, ancak hastalar için yüksek maliyeti ve uygunsuzluğu nedeniyle, sadece beyaz önlük veya maskeli hipertansiyon, uygunsuzluk şüphesi durumunda veya antihipertansif tedavi sırasında ilaç direnci veya hipotansif semptomlar olduğunda kullanılmaktadır (21). Esansiyel hipertansiyon verilere ait mevcut veriler, kan basınçlarının ABPM veya HBPM ile ölçüldüğünde karşılaştırılabilir olduğunu ve bu yöntemlerin her ikisinin de OBPM'den daha kesin olduğunu göstermektedir (22).

Tedavi

ADPKBH hastalığının klinik olarak karşımıza ilk çıkan bulgusu hipertansiyondur. Hipertansiyon genellikle 30'lu yaşlarda tanı alır. Hipertansiyon kardiyovasküler mortalite ve son dönem böbrek hastalığı ile direkt olarak ilişkilendirildiği için ilk tesbit edildiği andan itibaren mutlaka uygun tedavinin başlanması gerekir. Tedavi hedefi olarak kronik böbrek hastalığında olduğu gibi 130/80 olarak kabul edilebilir.

Hipertansiyon tedavisinde ilk yapılacak iş hiç şüphesiz, diyet ve yaşam tarzı modifikasyonunun sağlanmasıdır. İdrar ile atılan günlük sodyum miktarının böbrek hacmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). Bundan dolayı günlük tuz alınımının kısıtlanması ile ilgili önlemlere özellikle dikkat edilmeli ve mutlaka diyetisyen desteği alınmalıdır. Ayrıca günlük egzersiz ve sigara bırakılması konusunda hastaların teşvik edilmesi gerekir. Hem renal rezervin en iyi şekilde korunması hem de hipertansiyonun tedavisi açısından kilo kontrolü için önlemlerin alınması ve gerekli diyet önerilerinin hastaya anlatılmasına özen gösterilmelidir. Ek olarak bu hastalarda daha önce düzenlenen tedavilerin gözden geçirilmesi ve nefrotoksik

olabilecek hemde tansiyon regülasyonunu zorlaştırabilecek ajanlar konusunda uyarılması gerekir.

ADPKBH hastalarında diyetle ilgili üzerinde durulması gereken bir diğer nokta ise günlük su tüketimidir. Su tüketiminin ADH ve c-AMP inhibisyonuna neden olduğu ve kist büyümesini yavaşlattığına inanılmaktadır(24,25). Bundan dolayı günlük 3 litre sıvı tüketilmesi önerilmektedir. Ancak, hipervolemik bulgular ve hiponatremi yönünden dikkat edilmelidir.

ADPKBH hastalarında hipertansiyon tedavisi için ilk seçenek olarak önerilen grup ACE inhibitörleridir. Daha önce söz edildiği gibi ADPKBH hastalarında hipertansiyon fizyopatogenezinde iskeminin indüklediği RAAS aktivasyonu önemli rol oynamaktadır. Bundan dolayı ACE inhibitörlerinin kullanımı mantıklı görünmektedir. Amlodipin ve enalapril in karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalar 5 yıl boyunca takip edildiğinde hastaların kan basıncı kontrolü ve renal fonksiyonlardaki değişim açısından farklılık tespit edilememiştir (26). Bir diğer çalışmada ise proteinürisi olan hastalarda ACE inhibitörlerinin etkinliği değerlendirilmiş ve ACE inhibitörü kullananlarda kontrol grubuna göre proteinüri ve renal fonksiyonların korunmasında ACE inhibitörlerinin daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlam kazanamamıştır (27). Diüretikler ile ACE inhibitörleri karşılaştırıldığına ise proteinürininin azaltılması ve renal fonksiyonların korunmasında ACE inhibitörlerinin anlamlı derecede daha iyi olduğu bildirilmiştir (28).

ARB'lerin ADPKBH hastalarında hipertansiyon tedavisinde ACE inhibitörleri ile eşit oranda etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu hasta grubunda ARB kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Sadece bir çalışmada amlodipin ve kandesartan ADPKBH hastalarında karşılaştırılmış ve her iki grupta kan basıncı kontrolü eşit ölçüde sağlanırken, 36 ay sonunda renal fonksiyonlardaki azalma oranının kandesartan grubunda daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (29). Daha önce bahsedildiği gibi ADPKBH hastalarında hem hipertansiyon patogenezinde hemde kronik böbrek hastalığı progresyonunda RAAS sistemi kilit rol oynamaktadır. Bundan dolayı bu sistemi daha etkin bir şekilde inhibe edebilmek amacı ile, ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kombinasyon halinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Ancak kombinasyon terapilerinin ACE inhibitörlerine üstünlüğü gösterilememiştir (30,31).

ADPKBH hastalarında β -blokerler etkili antihipertansif ajanlardır. ACE inhibitörleri ile karşılaştırıldığında proteinüri ve glomerüler filtrasyon oranlarındaki değişim benzer bulunmuştur. Metoprolol ve ramiprilin karşılaştırıldığı bir çalışmada 3 yıl sonunda proteinüri, sol ventrikül kas kitlesi ve glomerüler filtrasyon

oranı arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir(32). Yine enalapril ve atenolol ile yapılan bir diğer çalışmada da her iki grupta da böbrek fonksiyonları ve mikroalbuminüri düzeyleri benzer bulunmuştur (33)

Sonuç olarak; ADPKBH en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır. Bu hastalar erken yaşlarda hipertansiyon gelişimi açısından dolayı yüksek risklidir. ADPKBH'da en önemli mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalıklar ile hipertansiyon arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Hasta ilk tespit edildiği andan itibaren hipertansiyon yönünden değerlendirilmelidir. Bu hastalara ADPKBH ve hipertansiyon hakkında eğitim verilmesi, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri açısından teşvik edilmesi ve hipertansiyon tedavisinin erken dönemde başlanması ileri dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonları engellemek açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F. Hypertension in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. [cited 2019 Jul 27]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2845913/pdf/nihms177592.pdf>
2. Torres VE, Harris PC. 44 - Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease [Internet]. Sixth Edit. Vol. 2, Comprehensive Clinical Nephrology. Elsevier Inc.; 2019. 532-544.e1 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47909-7.00044-5>
3. Ye M, Grant M, Sharma M, Elzinga L, Swan S, Torres VE, et al. Cyst fluid from human autosomal dominant polycystic kidneys promotes cyst formation and expansion by renal epithelial cells in vitro. J Am Soc Nephrol [Internet]. 1992 Oct [cited 2019 Jul 31];3(4):984–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1333294>
4. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. Science [Internet]. 1996 May 31 [cited 2019 Jul 31];272(5266):1339–42. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.272.5266.1339>
5. Grantham JJ. The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances. Am J Kidney Dis [Internet]. 1996 Dec [cited 2019 Jul 31];28(6):788–803. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8957030>
6. Wallace DP. Cyclic AMP-mediated cyst expansion. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet]. 2011 Oct [cited 2019 Jul 31];1812(10):1291–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118718>
7. Carone FA, Nakamura S, Caputo M, Bacallao R, Nelson WJ, Kanwar YS. Cell polarity in human renal cystic disease. Lab Invest [Internet]. 1994 May [cited 2019 Jul 31];70(5):648–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8196361>
8. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney Int [Internet]. 1992 May [cited 2019 Jul 27];41(5):1311–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1614046>
9. Rahbari-Oskoui F, Williams O, Chapman A. Mechanisms and management of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2014;
10. Dicks E, Ravani P, Langman D, Davidson WS, Pei Y, Parfrey PS. Incident renal events and risk factors in autosomal dominant polycystic kidney disease: a population and family-based cohort followed for 22 years. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(4):710–7.
11. Boulter C, Mulroy S, Webb S, Fleming S, Brindle K, Sandford R. Cardiovascular, skeletal, and renal defects in mice with a targeted disruption of the Pkd1 gene. Proc Natl Acad Sci U S A [In-

- ternet]. 2001 Oct 9 [cited 2019 Jul 27];98(21):12174–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11593033>
12. Wu G, Markowitz GS, Li L, D'Agati VD, Factor SM, Geng L, et al. Cardiac defects and renal failure in mice with targeted mutations in Pkd2. *Nat Genet* [Internet]. 2000 Jan [cited 2019 Jul 27];24(1):75–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615132>
 13. Watanabe D, Saijoh Y, Nonaka S, Sasaki G, Ikawa Y, Yokoyama T, et al. The left-right determinant Inversin is a component of node monocilia and other 9+0 cilia. *Development* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2019 Jul 27];130(9):1725–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12642479>
 14. Hassane S, Claij N, Lantinga-van Leeuwen IS, Van Munsteren JC, Van Lent N, Hanemaaijer R, et al. Pathogenic Sequence for Dissecting Aneurysm Formation in a Hypomorphic Polycystic Kidney Disease 1 Mouse Model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2019 Jul 28];27(10):2177–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17656674>
 15. Raptis V, Georgianos PI, Sarafidis PA, Sioulis A, Makedou K, Makedou A, et al. Elevated asymmetric dimethylarginine is associated with oxidant Stress Aggravation in patients with early stage autosomal dominant polycystic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2014;38(1):72–82.
 16. Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Iversen J, Lange M, Eidemak I, Strandgaard S. Flow-Associated Dilatory Capacity of the Brachial Artery Is Intact in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Nephrol* [Internet]. 2006 [cited 2019 Jul 28];26(4):335–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16825759>
 17. Torres VE, Donovan KA, Scicli G, Holley KE, Thibodeau SN, Carretero OA, et al. Synthesis of renin by tubulocystic epithelium in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 1992 Aug [cited 2019 Jul 28];42(2):364–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1405319>
 18. McPherson EA, Luo Z, Brown RA, LeBard LS, Corless CC, Speth RC, et al. Chymase-like angiotensin II-generating activity in end-stage human autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2004 Feb [cited 2019 Jul 28];15(2):493–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747398>
 19. Graham PC, Lindop GBM. The anatomy of the renin-secreting cell in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 1988 Jun [cited 2019 Jul 28];33(6):1084–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3043076>
 20. Cerasola G, Vecchi ML, Mulè G, Cottone S, Mangano MT, Andronico G, et al. Sympathetic Activity and Blood Pressure Pattern in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Hypertensives. *Am J Nephrol* [Internet]. 1998 [cited 2019 Jul 28];18(5):391–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9730562>
 21. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* [Internet]. 2003 May 21 [cited 2019 Jul 28];289(19):2560–72. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.289.19.2560>
 22. Stergiou GS, Efstathiou SP, Skeva II, Baibas NM, Kalkana CB, Mountokalakis TD. Assessment of drug effects on blood pressure and pulse pressure using clinic, home and ambulatory measurements. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2002 Oct 6 [cited 2019 Jul 28];16(10):729–35. Available from: <http://www.nature.com/articles/1001477>
 23. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, Mrug M, Bae KT, King BF, et al. Potentially Modifiable Factors Affecting the Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2019 Jul 28];6(3):640–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21088290>
 24. Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY. A Pilot Clinical Study to Evaluate Changes in Urine Osmolality and Urine cAMP in Response to Acute and Chronic Water Loading in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2019 Jul 28];5(4):693–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20167686>

25. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. A Case for Water in the Treatment of Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2019 Jul 28];4(6):1140–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19443627>
26. Ecder T, Chapman AB, Brosnahan GM, Edelstein CL, Johnson AM, Schrier RW. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2000 Mar [cited 2019 Jul 29];35(3):427–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10692268>
27. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1994 Dec [cited 2019 Jul 29];5(6):1349–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7894001>
28. Ecder T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM, Johnson AM, Chapman AB, Gabow PA, et al. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* [Internet]. 2001 [cited 2019 Jul 29];21(2):98–103. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/46231>
29. Nutahara K, Higashihara E, Horie S, Kamura K, Tsuchiya K, Mochizuki T, et al. Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* [Internet]. 2005 Jan 14 [cited 2019 Jul 29];99(1):c18–23. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/81790>
30. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. Blood Pressure in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2014;
31. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Dec 11 [cited 2019 Jul 29];371(24):2267–76. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402686>
32. Zeltner R, Poliak R, Stiasny B, Schmieder RE, Schulze BD. Renal and cardiac effects of antihypertensive treatment with ramipril vs metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2007 Oct 30 [cited 2019 Jul 29];23(2):573–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984104>
33. van Dijk MA. No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2003 Nov 1 [cited 2019 Jul 29];18(11):2314–20. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfg417>

Bölüm 8

PİYELONEFRİTLERE BAĞLI HİPERTANSİYON

Yeşim UYGUN KIZMAZ¹

Murat GÜCÜN²

GİRİŞ

Piyelonefrit böbrek tübülü, interstisyumu ve pelvikalisiyel sistemi tutan enfeksiyöz ya da inflamatuvar sürecin eşlik ettiği yaygın böbrek hastalıklarındandır. Piyelonefrit geçiren hastalarda hipertansiyon sıklığındaki artış dikkat çekici olsa da bu iki durum arasındaki ilişki günümüzde net olarak ortaya konulamamıştır. Burada hipertansiyon ve piyelonefrit ilişkisi irdelenecektir.

Piyelonefritler

Piyelonefrit, üst üriner sistemin özellikle böbrek parankimi ve pelvisini tutan infeksiyonudur. Klinik tablo; ateş, üşüme-titrete, bulantı-kusma, yan ağrısı, kostovertebral hassasiyet gibi semptomlarla karakterizedir. En sık semptom ateş ve yan ağrısıdır (1). Bağışıklık sistemi baskılanmış (nötropeni ya da ileri evre HIV infeksiyonu), gebe, solid organ transplantasyonu, altta yatan ürolojik fonksiyon bozukluğu (taş, yapışıklık ya da stent) veya kontrolsüz diyabeti olan hastalar her zaman komplike ÜSİ olarak değerlendirilmelidir. Tanıda gecikme sepsis, renal abse, ve sekonder hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine neden olan kronik piyelonefritle sonuçlanabilir. Akut komplike piyelonefrit risk faktörleri tablo 1'de gösterilmektedir.

¹ Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas EAH,

yesimuygun@hotmail.com

² Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas EAH, gcn_2001@yahoo.com

Tablo 1. Akut komplike piyelonefrit risk faktörleri

| | Bağışıklık sistem baskılanması | Obstrüksiyon |
|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Yaş | | Yabancı cisim |
| Çocuk | Diyabet | Taş |
| >60 yaş | Orak hücre hastalığı | Posterior üretral valv |
| Anatomik bozukluk | Transplantasyon | Benin prostat büyümesi |
| Polikistik böbrek hastalığı | Malignite | Nörejenik mesane |
| Atnalı böbrek | Kemoterapi/radyoterapi | |
| Çift üreter | HIV enfeksiyonu | |
| Veziköüretral reflü | Steroid kullanımı | Diğer |
| Yabancı cisim | Erkek cinsiyet | Uygunsuz antibiyotik kullanımı |
| Kateter | Anatomik bozukluk | Dirençli etkenler |
| Taş | Prostat obstrüksiyonu | |
| | Gebelik | |

Kaynak 2'den uyarlanmıştır

Etiyolojide en sık *Escherichia coli* daha sonra *Klebsiella* ve *Pseudomonas* türleri, enterokoklar ve stafilokoklar (metisiline duyarlı ve dirençli) etken olarak karşımıza çıkar (3). Bunlar genellikle barsak florasından kaynaklanır. Mikroorganizmalar böbreklere en sık alt üriner sistemden asendan yolla ulaşırlar. Hematojen yolla yayılım daha nadirdir ve üretral obstrüksiyonu olan ya da bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülür.

Amerika'da görülme sıklığı yıllık 15-17 olgu /10 000 kadın ve 3-4 olgu / 10 000 erkek şeklindedir. Yenidoğan ve ileri yaş hastalar, gebeler ve cinsel aktif genç kadınlar akut pyelonefrit açısından yüksek risk grubundadır (1).

Klinikte dizüri, sık idrara çıkma, hematüri, suprapubik ağrı ile birlikte ateş, üşüme, titreme, yan ağrısı, bulantı, kusma ve kostovertebral açığı hassasiyeti gibi pyelonefritin klasik semptom ve bulguları görülür (4). İdrar yolu obstrüksiyonu, yakın zamanda üriner girişim ve yabancı cisim yerleştirilmesi ya da diğer üriner sistem anomalileri olan ve yaşlı ya da diyabetik hastalarda bakteremi, sepsis, çoklu organ yetmezliği ve akut böbrek yetmezliği şeklinde de klinik bulgu verebilir. Bu hastalarda enfeksiyonun ilerlemesiyle birlikte renal kortikomedüller ve perinefritik abse, amfizematöz piyelonefrit ya da papiller nekroz gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Akut piyelonefrit tanısında öykü ve fizik muayene ile birlikte laboratuvar inceleme ve görüntüleme yöntemleri de tanıya yardımcıdır. Tam idrar incelemesi, idrar mikroskopisi ve kültürü her hastadan alınmalıdır. Piyüri en sık bulgudur. Beraberinde proteinüri ve mikroskopik hematüri de saptanabilir. İdrar kültüründe saptanan etkene göre tedavi değişikliği yapılabilir Tam kan sayımı ve böbrek

fonksiyonlarını değerlendirmek için biyokimyasal tetkikler de istenmelidir. Akut piyelonefrit tanısında genellikle görüntüleme yöntemlerine gerek duyulmamakla birlikte uygun antibiyotik tedavisinin 48-72. saatine rağmen semptomları devam eden sepsis / septik şok tablosundaki ve üriner obstrüksiyondan şüphelenilen hastalarda acilen istenmelidir (5). Taş, gaz oluşturan infeksiyon, kanama, obstrüksiyon ve abse göstermede kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) önerilir (6). BT çekilemediği durumlarda renal ultrasonografi yapılması önerilir (1). Komplike pyelonefrit tanısı alan ya da oral tedaviyi tolere edemeyen hastalar yatarak tedavi edilmelidir. Tedavi başlangıcında lokal direnç verileri göz önünde bulundurularak empirik antibiyotik seçilmeli ve kültür sonucuna göre tedavi yeniden düzenlenmelidir.

Hipertansiyon ve Piyelonefrit İlişkisi

Hipertansiyon ve piyelonefrit arasındaki ilişki Weiss ve Parker 'ın piyelonefrit hastalarında hipertansif vasküler hastalık, özellikle de akselere arteriolar nefroskleroz sıklığındaki artışı tarif etmesiyle klinisyenlerin ilgisini çekmiştir (7). Daha sonra yapılan çalışmalarda aslında piyelonefritin en önemli klinik bulgularından birinin hipertansiyon olduğu ortaya çıkmıştır. Brod ve arkadaşlarının 132 piyelonefritik hastayı değerlendirdiği çalışmada hipertansiyon görülme oranı %60 iken, kolelitiazis ve kolesistitli hastalardan seçilen kontrol grubunda bu oran %15 olarak bulunmuştu (8). Benzer bir çalışmada bronşektazili hastalarda hipertansiyon oranı %7 iken piyelonefritli hastalarda %25 olarak tespit edilmiştir (9). Hipertansiyon hastalarında bakıldığında ise belirgin bakteriüri ve/veya piyelonefrit görülme sıklığı %13-%20 aralığında değişmektedir (10).

Klinik veriler ikna edici olsa da bu iki hastalık arasındaki kesin etiyolojik bağlantı net değildir. Bunun en önemli nedenlerinden biri hipertansiyon hastalarının önemli bir kısmında kronik piyelonefrit bulgularının sessiz seyretmesidir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada akut piyelonefrit nedeni ile takip edilen otuz hastanın sadece sekizinde bakteriüri tespit edilmiş ve bu sekiz hastanın beşinin asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Bakteriüri ile takip edilen yirmibeş hipertansiyon hastasının biyopsi sonuçları incelendiğinde yirmi hastanın histolojik olarak piyelonefrit bulguları olmasına rağmen sadece on hastanın semptomatik olduğu tespit edilmiştir (10). Normotansif olan yirmialtı bakteriüri hastasının ise sadece yedi tanesinde histolojik olarak piyelonefrit bulguları mevcuttur. Böbrek biyopsisinde çok sayıda alandan biyopsi alındığından dolayı, bu sonuçlar bize hipertansiyonu olan hastalarda normotansif hastalar ile karşılaştırıldığında piyelonefrite bağlı tutulumun fokal olmadığı, diffuz tutulum gösterdiğini düşündürmektedir (10).

Piyelonefrit ve hipertansiyon ilişkisini incelerken önemli tartışma konularından biride piyelonefritin neden mi yoksa sonuç mu olduğunun belirlenmesidir. Bu ilişkiyi değerlendirebilmek amacı ile medikal hipertansiyon oluşturulan fareler *Escherichia coli* (*E.coli*) ve *Proteus* cinsi bakterilerle enfekte edilmiştir. Daha hafif lezyonlar ile seyreden *E.coli* enfeksiyonu sonrası farelerde geçici bir hipertansiyon tablosu gelişirken, daha ağır lezyonlarla seyreden *Proteus* enfeksiyonu sonrası kalıcı hipertansiyon geliştiği gözlemlenmiştir. Ek olarak *Proteus* enfeksiyonu sonrası böbrekte gelişen lezyonlar insanlardaki malign hipertansiyona ait patolojik bulgular ile benzerdir (11). Bu sonuçlar piyelonefrit geçiren hastalarda böbreklerde oluşan patolojik değişikliklere bağlı olarak hastalarda hipertansiyona meyil yaratabileceği yada daha önceden varolan hipertansiyonun şiddetinin artmasına neden olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak hipertansiyonun kendisininin de piyelonefrit için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (15).

Hipertansiyon Patofizyogenezi

Hipertansiyon akut piyelonefritin klinik bulgularından biri değildir. Daha çok kronik süreçte ortaya çıkan bir tablodur. Piyelonefritin tamamen iyileşme yada inaktif olma durumunda bile hipertansiyon süreci genellikle devam eder (10). Piyelonefrit hastalarında hipertansiyon gelişme mekanizmaları ile ilgili olarak birkaç görüş öne sürülmüştür. Bu teorilerden en önemlisi piyelonefrite bağlı böbrekte gelişen iskemiden dolayı oluşan hipertansiyondur (10). Piyelonefrit hastalarında yapılan biyopsi çalışmalarında en sık görülen bulgulardan biri proliferatif endarterittir. Piyelonefriti olan 79 hastanın yapılan böbrek biyopsisi incelendiğinde %62 sinde, hipertansiyonu olan onsekiz hastanın ise on dördünde proliferatif endarterit tespit edilmiştir (12). Bu lezyonların renal iskemiye neden olduğu düşünülmektedir. İskemi renin-anjiyotensin-aldosteron (RAAS) sistemini aktive etmekte ve sonuç olarak hipertansiyona neden olmaktadır. Bir diğer teori renal kitlede azalmadır (9). Renal kitle azalma ile hipertansiyon arasında ters korelasyon mevcuttur. Özellikle böbrek kitlesi 120 gramın altına indiğinde hipertansiyonun şiddeti anlamlı derecede artarken, 100 gramın altındaki hastaların %88'inde hipertansiyon mevcuttur. Son olarak hipertansiyon gelişiminde genetik faktörlerin de rol oynayabileceğine dair görüşler vardır (13).

Tedavi

Piyelonefrite bağlı hipertansiyon için özgün bir antihipertansif tedavi önerisi yoktur. Hipertansiyon oluşum mekanizması değerlendirildiğinde kronik böbrek hastalığında hipertansiyon yönetimi ile benzer bir yönetim mantıklı görünmektedir. Bu hastalarda kan basıncı hedefi olarak 125-130/<80 mmhg olarak belirlenmelidir (14). Tedavi seçenekleri değerlendirilirken ilk önce diyet tedavisi ve hayat

tarzı değişiklikleri vurgulanmalıdır. Tuzsuz diyetle uyulması ve egzersiz teşvik edilmelidir. İlk seçenek antihipertansif olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) önerilebilir. Akut piyelonefrit dönemlerinde ve/veya dehidratasyonun eşlik ettiği durumlarda renal fonksiyonlar yakından takip edilmeli gerekirse tedaviye ara verilmelidir. ACE inhibitörlerinin veya ARB yeterli gelmediği durumlarda ikinci tercih olarak kalsiyum kanal blokerleri ve özellikle ödemli hastalarda diüretikler tedaviye eklenebilir.

SONUÇ

Piyelonefrit tanısının zamanında konulup, uygun ve yeterli tedavinin verilmesinin ileride gelişebilecek hipertansiyon ve buna bağlı komplikasyonları önlemek açısından faydalı olabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Belyayeva M, Jeong JM. Acute Pyelonephritis. [2019]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan 2019. (25.07.2019 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519537/> adresinden ulaşılmıştır).
2. Bass PF 3d, Jarvis JA, Mitchell CK. Urinary tract infections. *Prim Care*. 2003;30: 41-61.
3. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, et al. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(3): 273-280.
4. Fairley KE, Carson NE, Gutch RC, et al. Site of infection in acute urinary-tract infection in general practice. *Lancet* 1971; 2(7725): 615-618.
5. American College of Radiology (2018). ACR Appropriateness Criteria for Acute Pyelonephritis 2018. (26.07.2019 tarihinde <https://acsearch.acr.org/docs/69489/Narrative> adresinden ulaşılmıştır).
6. Kawashima A, LeRoy AJ. Radiologic evaluation of patients with renal infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17(2):433-456.
7. Weiss S, Parker J. Pyelonephritis: Its relation to vascular lesions and to arterial hypertension. *Medicine*, 18: 221, 1939.
8. Brod, J. (1956). Chronic pyelonephritis. *Lancet* . 270(6930), 973-981. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(56\)91798-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(56)91798-6)
9. Jackson, G. G., Arana-Sialer, J. A., Andersen, B. R., et al. (1962). Profiles of Pyelonephritis. *Archives of Internal Medicine*, 110(5), 663. <https://doi.org/10.1001/archinte.1962.03620230109016>
10. Smythe, C. M. (1962). Pyelonephritis as a cause of hypertension. *The American Journal of Cardiology*, 9(5), 692-696. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(62\)90127-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(62)90127-3)
11. Shapiro, A. P. (1960). Susceptibility of rats with DCA hypertension to experimental pyelonephritis and aggravation of DCA hypertension by renal infection. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 55, 715-725.
12. Lefebvre, R., & Genest, J. (1960). Study of renal ischaemic tubular atrophy in 79 patients with arterial hypertension. *Canadian Medical Association Journal*, 82(25), 1249-1253. (25.07.2019 tarihinde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14415264> adresinden ulaşılmıştır)
13. Cruz-Coke, R. (1961). A genetic study of blood pressure in chronic pyelonephritis. *Acta Genetica et Statistica Medica*, 11, 58-64.(25.07.2019 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13718655> adresinden ulaşılmıştır).
14. UpToDate (2019). Goal blood pressure in adults with hypertension. (30.07.2019 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/goal-blood-pressure-in-adults-with-hypertension?section->

- Name=Patients with chronic kidney disease&search=anti hypertensive treatment in chronic kidney disease&topicRef=7169&anchor=H3358518579&sour adresinden ulaşılmıştır)
15. Shapiro, A. P., Moutsos, S. E., Krifcher, E., et al. (1966). Hypertension, pyelonephritis and renal failure. Clinical interrelations. *The American Journal of Cardiology*, 17(5), 638–641. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(66\)90399-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(66)90399-7)

Bölüm 9

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ

Tülay OMMA¹

GİRİŞ

Hipertansiyon (HT) erişkin hipertansif popülasyonun yaklaşık %15'inde hormonal bir bozukluk ile ilişkilidir. Bunların çoğunluğunu pirimer aldosteronizm oluşturur (1, 2). Bununla birlikte seçilmiş adölesan ve erişkin hipertansif hastalarda konjenital adrenal hiperplazi (KAH) olarak bilinen kalıtsal steroidojenik defektler de akla gelmelidir.

KAH, kolesterolden kortizol biyosentezine kadar olan biyokimyasal yolakta rol alan protein ve enzimlerden birinde genetik defekt ile karakterize bir bozukluktur. Kortizol sentezindeki eksiklik sonucu hipofiz bezi üzerinde kortizol negatif feedback aksı bozulur ve hipofiz bezinden kortikotropin (ACTH) üretimi artar. Artan ACTH ise adrenal hiperplazi ve adrenal steroidlerin fazla üretilmesine neden olur. Klinik özellikler defekt olan enzim bölgesine bağlı olarak kortizol, mineralokortikoid (MK) ve androjenlerin artmış ya da azalmış hızına göre şekillenir. KAH genel olarak klasik ve nonklasik (geç başlangıçlı, NKAH) olarak iki gruba ayrılır. Klasik tip ise enzimatik aktivitenin hemen hemen yok olduğu 'tuz kaybettiren form' ve % 1-2 enzimatik aktivitenin bulunduğu 'basit virilizan' tip şeklinde iki gruba ayrılır.

Tüm dünyada KAH'ın en sık nedeni (>%90) 21 hidrosilaz enzim eksikliğidir. Enzim eksikliklerinin prevalansı coğrafi bölgeye göre değişmektedir. Ülkemizde ise 11 beta hidrosilaz eksikliği daha fazla görülmektedir. Bu iki enzim sadece adrenal bezde eksprese edilirler. Diğer nadir tipler olan yan zincir klivaj (P450scc) enzimi, 17 alfa hidrosilaz ve 3 beta hidrosisteroid dehidrogenaz enzim eksikliğinde, bu üç enzim hem adrenal hem de gonadlarda eksprese edildiğinden hem

¹ Uzman Doktor, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, uzmanbilim@hotmail.com

Tablo 1. 17OH Eksikliği ve 11OH Eksikliğinde laboratuvar bulguları

| | 17OH Eksikliği | 11OH Eksikliği |
|---------------------|----------------|----------------|
| Progesteron | ↑ | ↑ |
| Deoksikortikosteron | ↑ | ↑ |
| Kortikosteron | ↑ | ↓ |
| Aldosteron | ↓ | ↓ |
| 17-OH progesteron | ↓ | ↑ |
| 11-Deoksikortizol | ↓ | ↑ |
| Kortizol | ↓ | ↓ |
| Androjenler | ↓ | ↑ |

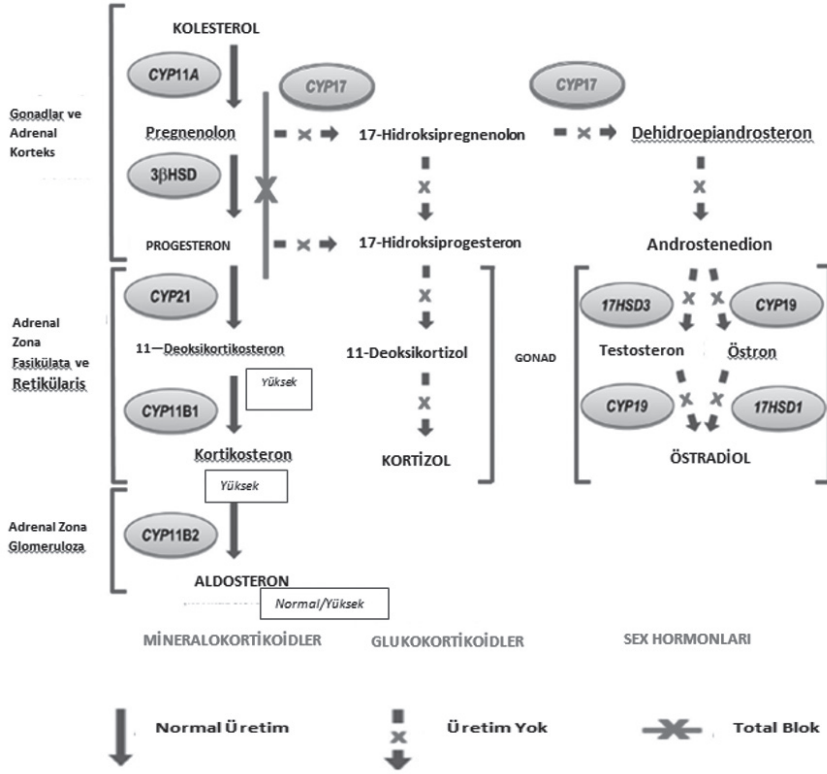
17 ALFA HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİ

Patofizyoloji

17 α -hidroksilaz eksikliği glukokortikoid (GK) ve androjen eksikliğine, bununla birlikte MK fazlalığına yol açan bir durumdur. OR kalıttır. Sitokrom P450 17A1 enzimi (CYP17A1) hem 17-hidroksilasyon reaksiyonunu hem de 17,20-liyaz reaksiyonunu katalizler. Bu nedenle bu enzimdeki defekt komplet ya da parsiyel olarak her iki reaksiyonu da etkiler (7). İzole 17,20 liyaz eksikliği (ILD) literatürde sadece altı vakada izlenmiştir.

CYP17A1 hem adrenal hem de gonadda sentez edildiği için enzim eksikliğinde adrenal ve gonadal disfonksiyon görülür buna rağmen ILD önemli ölçüde adrenal hiperplaziye neden olmaz, daha çok gonadal yetmezlikle sonuçlanır.

Hastalar 46, XY psödohermafroditizm (female eksternal genitalya) ya da 46,XX amenore, yetersiz meme gelişimi (östrojen eksikliğine bağlı), HT ve hipokalemi ile başvururlar. 17alfa hidroksilaz eksikliği, kromozom 10q24.3 üzerindeki CYP17A1 geninde mutasyona bağlı oluşmaktadır (8). Bu gende 90 'dan fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır (9). Bu mutasyonlar adrenal bezin yanında gonadlarda da eksprese edildiğinden sex steroidlerinde eksikliğe neden olur. Bu nedenle kızlarda virilizasyona neden olmayan ancak erkeklerde erken puberteye neden olan bir KAH formudur (10). 17 alfa hidroksilaz eksikliği diyagramı Şekil 2'de gösterilmiştir (11).



Şekil 2. 17 alfa hidroksilaz enzim eksikliği

17 alfa hidroksilaz pregnonolenun 17-hidroksipregnenolona ve progesteronun 17-hidroksiprogesterona (17-OHP) dönüşümünden sorumludur. Bu basamaklar zona fasikülatada (ZF) kortizol sentezinde ve zona retiküleriste (ZR) sex steroid sentezinde hayati rol oynarlar. 17,20- liyaz ise 17 hidroksipregnenolonu dehidroepiandrosterona (DHEA) ve 17-OH P'ü androstenediona dönüştürür ki bunlar testosteron ve östrojenin majör prekürsörleridir.

17 alfa hidroksilaz eksikliğinde progesteron, 11-deoksikortikosteron (DOC), kortikosteron ve 18-oksijen türevleri artar. DOC mineralokortikoid reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır ve 11-beta –hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 için substrat değildir. Fazlalığında reninin suprese olmasına rağmen volüm artışı, hipertansiyon, kaliürezis gelişir.

Kortizol üretimindeki azalma ACTH 'ın artmasına ve adrenal steroideogenezin uyarılmasına neden olur. Böylece artan progesteron zona glomerulozada (ZG) DOC, kortikosterone ve aldosteron yolağına kayar. Normal şartlarda bu steroidler ZG de genellikle renin/anjiotensin II ile uyarılır, ACTH 'ın etkisi daha azdır (12). Bununla birlikte 17alfa hidroksilaz eksikliğinde bu steroidler ZF da bü-

yük miktarda bulunur halbuki esas kaynakları ZG dir. ZF kaynaklı bu MK' lerin anjiotensin II ile değil ACTH ile indüklendiği düşünülmektedir (13). Bu nedenle ACTH supresyonu yapan tedavi yöntemlerinin DOC ve kortikosteronu azaltması ACTH 'ın primer etkisini teyid etmektedir (14).

Kortikosteronun GK etkisi de olduğu için, 17 alfa hidroksilaz eksikliği hastaları çok düşük kortizol düzeylerine rağmen adrenal yetmezlik semptomlarına sahip değillerdir bununla birlikte kortikosterone düzeyi ACTH'ı normalize etmeye yeterli değildir (15).

17 alfa hidroksilaz eksikliğinde; aldosterone prekürsörleri (DOC ve kortikosterone) artmış olmasına rağmen paradoksal olarak aldosteron düşük düzeydedir. Önceleri bunun aldosteron sentezinde defekt nedeni ile oluştuğu düşünülüyordu ancak GK ile tedavi aldosteron seviyesini normale getirdiği için sentez yolağının normal olduğu kabul edildi (16). Sonuç olarak, DOC mineraloreseptör aktivasyonuna neden olur böylece sodyum retansiyonu ve volüm genişlemesi oluşur. Bu renini inhibe eder böylece aldosteron sentezi de düşük aldosteron düzeylerine rağmen inhibe olur (17).

Epidemiyoloji

İlk kez 1966 da tanımlanmıştır (18). 17 alfa hidroksilaz eksikliği KAH hastalarının %1'inde görülür (19). Literatürde 150'den fazla vaka bildirilmiştir (20). 1/50-100000 doğumda görülmekle birlikte Brezilya ve Japonya'da daha yaygındır. Akraba evliliği ile sıklığı artar. Virilizasyon ve adrenal kriz olmaması nedeni ile fenotipik female kişiler geç puberte döneminde primer amenore ile gelirler (21). Vakaların %88'i pubertede, %4 ü infant döneminde, %8'i de 30-40' lı yaşlarda tanı alırlar (22). Diğer KAH formları çoğunlukla pediatrik dönemde tanı almakla birlikte 17 alfa hidroksilaz eksikliği tanısı genellikle gecikir ve erişkin hasta bakan klinisyenleri daha yakından ilgilendirir.

Genetik

Kromozom 10q24.3 üzerinde CYP17A1 geninde 100 farklı mutasyon tanımlanmıştır (23). Prevalansın en yüksek olduğu Brezilya'da en sık R362C ve W406R mutasyonları etkilenen allellerin %80'inde izlenir. Bunun yanında F53 delesyonu, R96W ya da Q, R239Q ya da X, Y329D ya da X, H373D ya da N ya da L, P406R, I479 duplikasyonu, D487-F489 delesyonu ve D487-S488 duplikasyonu diğer tanımlanan mutasyonlardır (23).

Genelde klinik fenotipin şiddetinin enzimatik aktivite bozukluğunun derecesi ile orantılı olduğu heterolog ölçüm sistemlerinde gösterilmiştir. Ancak bu yöntem aynı CYP17A1 genotipine rağmen oluşan klinik farklılıkları açıklayamamaktadır (24).

Klinik Prezantasyon

Hipertansiyon, hipokalemi, androjen ve östrojen sentezinde yetersizliğe bağlı seksüel infantilizm ve vücut kıllarında azalma hastalığının esas bulgularıdır. KAH'ın diğer formlarının aksine MK ve kortikosteron üretiminde artış nedeni ile adrenal yetmezlik semptomları nadiren görülür (19).

Androjen eksikliğine bağlı olarak, karyotip 46 ,XY dahi olsa karyotipten bağımsız olarak vakalar female fenotipe sahiptirler. XY bireylerde müllerian yapılar (uterus/serviks) yoktur. Ambigus genitalya ile beraber intraabdominal ya da inguinal testisler olması ile androjen duyarsızlığı şeklinde (düşük androjen düzeyine rağmen) yanlış tanı alırlar. Kadın hastalar ise normal genitalyaya rağmen yetersiz seksüel gelişme ve östrojen eksikliğine bağlı olarak primer amenore ile gelebilirler. Küçük bir uterus ve adolesan dönemde gonadotropin ve progesteron yüksekliğine bağlı büyük over kistleri ile geliştirirler. Estradiole bağlı meme gelişimi bir miktar vardır. Birçok 46,XX vakası da gonadal disgenezis olarak yanlış tanı alırlar (25). Seks steroid eksikliğine bağlı epifizyel kapanma olmadığı için hastalar uzun boyludurlar (26).

17 alfa hidroksilaz eksikliğinin şiddetli formu HT ile gelir bununla birlikte parsiyel formda HT ve hipokalemi olmadan biyokimyasal bulgular mevcut olabilir. 17alfa hidroksilaz eksikliğinde görülen semptom ve biyokimyasal bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir (27).

Tablo 2: 17 alfa hidroksilaz enzim eksikliğinin semptom ve bulguları

| Semptomlar | Biyokimyasal bulgular |
|--|--|
| Female: Normal eksternal genitalya Male:Female görünümlü ambigus genitalya HT %85-90 hastada Sekonder seks karakterlerinde eksiklik | Artmış pregnenolon Artmış progesteron Düşük/normal potasyum Normal sodyum Artmış deoksikortikosteron Düşük kortizol Artmış LH ve FSH Düşük seks steroidleri Düşük plazma renin aktivitesi Normal/artmış aldosteron Artmış ACTH |

LH: Lüteinizan hormon, FSH: Folikül uyaran hormon

LABORATUVAR BULGULARI

Tanı klinik, biyokimyasal ve moleküler özelliklere göre konulur. Tanı konar konmaz HT, hipokalemi gibi komplikasyonları önlemek ve uygun seksüel gelişimi sağlamak için hemen tedavi başlanmalıdır. Mutasyonun tipine bağlı olarak klinik ve biyokimyasal özellikler farklı olabildiğinden tanıyı teyid amacı ile genetik analiz önemlidir (28).

Steroid sentezindeki enzim defekti proksimalde olduğu için hastalarda kortizol, seks steroidleri ve 17- hidrokspirogesteron (17-OHP) düşük düzeydedir (29). Buna bağlı olarak LH, FSH ve ACTH belirgin artmıştır. Progesteron, DOC (1000 kat) ve kortikosterone (50-100 kat) belirgin artmıştır (22). DOC'un MK etkisi olduğu için renin düşük düzeydedir ve potasyum düşük olabilir. Çoğu vakada renin supresyonuna bağlı aldosteron düşük düzeydedir. Buna rağmen bazı atipik vaka serilerinde hiperaldosteronizm ya da normal aldosteron düzeyleri tespit edilmiştir (30). Bunun dört tür sebebi olduğu düşünülmektedir:

1. Kısmi eksiklik; enzimdeki inkomplet bir blok renini daha az suprese eder ve aldosteron üretiminin azalması engellenir.
2. Şiddetli eksiklik; normalde aldosteron sentaz enzimi sadece ZG da bulunur ancak 17 alfa hidroksilaz eksikliğinde ACTH kontrolünde ZF de de bulunur. Hipokortizolemi nedeni ile artan ACTH aldosteron üretimini indükleyeceği için bu hipoteze göre kortizol düşüklüğünün derecesi enzim eksikliğinin şiddeti ile orantılıdır.
3. Artmış prekürsörler; suprese renine rağmen prekürsörlerin aşırı artmasına bağlı bir kısım kortikosteronun aldosterona dönüşebildiği öne sürülmüştür ancak Yanase ve ark. böyle bir ilişki bulamamışlar (31).
4. Assay interferans; MK prekürsörleri aldosteron ölçümleri ile etkileşime girerek aldosteronun yalancı yüksekliğine neden olabilir. Amenore, HT ve hipokalemi ile başvuran bir kadın hastada radyoimmünoassay yöntemi ile aldosteron yüksek bulunmuş iken HPLC yöntemi ile düşük bulunmuştur (20). Bununla birlikte Yamakita ve ark. yaptıkları bir çalışmada bu iki yöntem arasında fark bulamamıştır (32).

Sonuç olarak hiperaldosteronizmin varlığı 17 alfa hidroksilaz eksikliği tanısını ekarte ettirmez ve mineralokortikoid HT ve amenore ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir durumdur.

Genelde tanı kortizol (<5mcg/dL), androjen ve östrojen düşüklüğü ile beraber DOC (>100 ng/dL) ve kortikosteronun (>4000ng/dL) yüksekliği ile konur. Aldosteron ve renin suprese iken progesteron, gonadotropinler ve ACTH da artmıştır.

Radyolojik olarak ise bilgisayarlı tomografide de (BT) bilateral makronodüler

adrenal hiperplazi ya da normal adrenal glandlar izlenebilir (33). X-ray ile kemik yaşının geciktiği tespit edilir (29). Doku düzeyinde ZF ve ZR da hiperplazi olmasına rağmen ZG normale yakındır (32).

ILD erkeklerde testiküler enzim eksikliğine bağlı virilizasyonun olmaması, jinekomasti ve sekonder seks karakterlerinde azalma ile karşımıza çıkar. Kızlarda ise sadece etkilenmiş erkeklerin ailelerinde tanınır ve gecikmiş puberte ve oligomenore ile gelirler. Laboratuvar da ise 17-OHP / androstenedion oranının artması ile beraber tüm 19 karbonlu steroidlerin düşük, 17 hidroksteroidlerin ise neredeyse normal olduğu görülür.

AYIRICI TANI

17 alfa hidroksilaz eksikliği ile karışabilen ACTH bağımlı mineralokortikoid fazlalığına yol açan hastalıkların klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 3'te verilmiştir (34).

| Tablo 3: ACTH bağımlı mineralokortikoid fazlalığına yol açan durumlar | | | |
|---|---|--|--|
| Hastalık | Anormal steroid | Klinik Özellikler | Defektif gen |
| 17 alfa hidroksilaz eksikliği | ↑ DOC,kortikosteron ↓ 17OH steroidler, kortizol ↓ Aldosteron ↓ Androjenler ve östrojen | Seksüel ambiguity ya da infantilizm O.R. | CYP17A1 |
| 11-beta-hidroksilaz eksikliği | ↑ DOC,11-deoksikortizol ↓ Kortikosteron,kortizol ↓ Aldosteron ↑ Androjenler | Androjen fazlalığı O.R. | CYP11B1 |
| Aşık MK fazlalığı sendromu | ↑ Kortizol/kortizon oranı ↓ Aldosteron Normal androjenler | Licorice alımını taklit eder O.R. | HSD11B2 |
| GK ile tedavi edilen aldosteronizm | ↑ 18OH- ve &18-oxo-kortizol ↑ Aldosteron Normal kortizol Normal androjenler | Strok yaygın O.D. | CYP11B1/ CYP11B2 |
| GK direnci | Orta derecede ↑ DOC,kortizol ↑ Androjenler Değişken östrojen | Kompanse adrenal yetmezlik Androjen fazlalığı O.R. | NR3C1(GK reseptör) |
| Cushing hastalığı | ↑ Kortizol&metabolitler Diğer steroidler değişken | Cushingoid özellikler Mineralokortikoid fazlalığı | Çeşitli tümör sendromları ya da sporadik |

Tedavi

Klasik 17 alfa hidroksilaz eksikliğinde tedavinin amacı MK fazlalığını azaltmak, GK eksikliğini gidermek ve sekonder seks karakterlerini kemik mineral dansitesi (KMD) gibi ek faydaları da göz önüne alarak restore etmektir. Bu MK blokajı ve fizyolojik dozda kortizol ve seks steroid replasmanını içerir.

Female olan hastalarda MK blokajı için spironolakton kullanılır. Tedavi dozu kan basıncı, DOC, elektrolitlerin düzeyine göre titre edilir. Bazı vakalarda yeterli tedaviye rağmen renin supresyonu yıllarca devam edebilir (35).

GK terapisi ile 11-DOC ve ACTH azalır, kan basıncı ve elektrolitler normale döner. Genellikle deksametazon (0.25-1.0 mg/gün) , prednizone (2-5mg/gün) ya da eş değeri tavsiye edilir. Meme ve uterus gelişimi için ve female seksüel özellikler için seks hormon replasmanı gereklidir. Östrojen ve progesterin içeren ajanlar 46,XX karyotipe sahip olan hastalarda siklik çekilme kanamasını indükler ve endometrial hiperplaziyi önler.

Bu hastalar yetersiz foliküler gelişim nedeni ile kendi matür oositlerini üretemezler. Bu nedenle spontan ya da endokrinolojik müdahaleler ile gebe kalamazlar. Teorik olarak immatür oositlerin in vitro maturasyonunu içeren yardımcı üreme teknikleri female hastalar için çocuk sahibi olmanın tek yoludur. Literatürde bu yolla çocuk sahibi olan birkaç vaka bildirilmiştir. Bununla birlikte oosit transferi sosyolojik olarak sakıncaları olsa da konsepsiyon için alternatif bir yöntemdir.

46,XY vakalar gereğinde hipospadias için, female olarak kabul edilecek ise klitoral redüksiyon için genital cerrahiye ihtiyaç duyabilirler. Penil gelişim için testosteron replasmanı çocukluk çağında başlanıp erişkin dönemde de devam edilir.

11 -BETA HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ

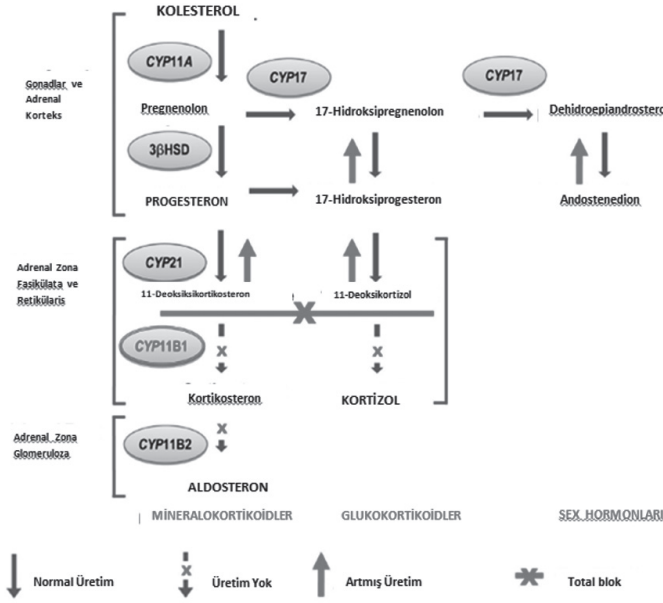
CYP11B1 (P 450 11B1 ya da 11 beta-hidroksilaz) eksikliği hem androjen hem de MK fazlalığı olan bir durumdur. OR kalıtlıdır (4).

Patofizyoloji

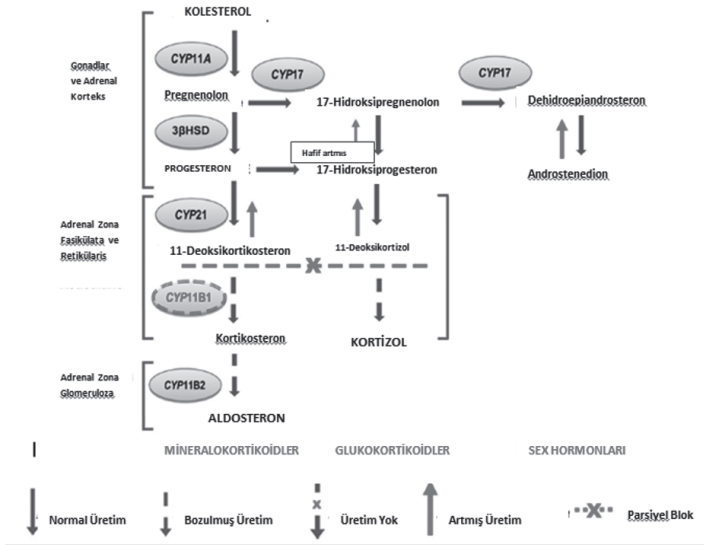
11-beta hidroksilaz ZG de DOC'u kortikosterona ve ZF de 11-deoksikortizolü kortizole dönüştürmekten sorumludur (36). 80' den fazla mutasyon tanımlanmış olmakla birlikte enzim kromozom 8q21 üzerinde CYP11B1 geni ile kodlanır (9). Bu enzimin iki formu bulunmaktadır, form 1 yukarıda bahsedilen işlevi görür, form 2 ise aldosteron sentaz enzimidir (8). 11B1 esas olarak ZF da bulunur ve ACTH ile aktive edilir (37). Aksine 11B2 ise esas olarak ZG de bulunur ve anjiotensin II ve potasyum tarafından kontrol edilir.

11-beta hidroksilaz enzimi kortizol ve aldosteron sentezinin son basamağında

görev yaptığı için eksikliğinde kortizol ve aldosteron eksikliğinin yanısıra androjen ve MK prekürsörlerinde yükselme izlenir. Bu nedenle 17 alfa hidroksilaz eksikliğinin aksine hipokalemi ve hiperandrojenemik HT ile prezente olurlar. CYP11B1 enziminde tam blok diyagramı Şekil 3'te, kısmi blok diyagramı da Şekil 4'te gösterilmiştir (38, 39).



Şekil 3. CYP11B1 enziminde tam blok diyagramı



Şekil 4. CYP11B1 enziminde kısmi blok diyagramı

Epidemiyoloji

11beta hidroksilaz eksikliği KAH vakalarının %5-10 unda görülmekle birlikte 2. en sık formdur (19). Vakaların çoğu Ortadoğu ve Kuzey Afrika'da görülmektedir (40). Tüm dünyada 1/100,000 doğumda iken Fas yahudilerinde 1/5000 insidans (KAH vakalarının %15'i) ile izlenir (41). Suudi Arabistan'da KAH vakalarının %25'ini oluşturur (42). Literatürde 150'den fazla hasta yayınlanmıştır (42). Akraba evliliği ile görülme sıklığı artar.

Klasik ve nonklasik olarak iki formu mevcuttur, vakaların 2/3' ü klasik formdadır (15). Genellikle 20 yaşından önce tanı alırlar (8).

Klinik Prezantasyon

Klinik özellikler DOC ve DHEAS artışı sonucu oluşur. Bu nedenle HT ve hipokalemi gelişir. Her ne kadar 11-deoksikortizolün biyolojik aktivitesi düşüktür ve kortizol yerine konamazsa da, bu hastalar adrenal krize yatkın olmalarına rağmen DOC fazlalığı nedeni ile korunurlar.

46,XX bir fetus prenatal dönemde yüksek androjenlere maruz kalması nedeni ile doğumda ambigü genitalya (klitoral büyüme, labioskrotal füzyon) ile prezente olur (36). Ancak gonad fonksiyonları ve müllerian yapılardan kaynaklanan internal genitalya normaldir. Erkekler ise penil boyutunun büyük olmasına rağmen genelde doğumda tanı almazlar, yenidoğan tarama programlarında da 17-OHP çok yüksek değildir. İleriki yaşamlarında prematür adrenarş, aksiller ve pubik kıl gelişimi ve vücut kokusu ile gelirler. Erken pubertenin yanı sıra çocukluk çağında hızlı büyüme ile birlikte erişkin nihai boyda kısılma, hirsutizm, akne, hiperpigmentasyon, HT ve hipokalemi diğer bulgularıdır (43). Nonklasik form P450c11 fonksiyonunda kısmi bozukluk nedeni ile oluştuğundan fenotip non klasik 21 hidroksilaz eksikliğine benzer. Bu çocuklar hafif virilizasyon ve erken psödo-puberte ile gelebilirler (44, 45). Hiperandrojenizm ayrıca erken periferik puberte ile birlikte kızlarda gecikmiş menarş, erkeklerde zayıf spermatogenez ile prezente olabilir (46). Bazı hastalar hafif hiperandrojenemi ve oligomenore nedeni ile polikistik over sendromu (PKOS) olarak yanlış tanı alırlar (8).

Tedavi almamış erkek hastalarda genellikle büyük penis ve yaş ile uyumlu testiküler boyut izlenir. Bununla birlikte pubertal jinekomasti, Leydig hücre hiperplazisi ve testiküler adrenal rest tümör (TART) gelişebilir (47). Klasik 11 hidroksilaz eksikliğinin semptom ve bulguları Tablo 4'te (48), nonklasik 11 hidroksilaz eksikliğinin semptom ve bulguları Tablo 5'te (49) gösterilmiştir.

Tablo 4: Klasik 11 hidroksilaz eksikliği semptom ve bulguları

| Semptomlar | Biyokimyasal Bulgular |
|---|---|
| Hipertansiyon (Bazen) Mini stroklar Hızlı büyüme Virilizasyon Erkeklerde pubik ve aksiller kılda artma ve penil büyüme Akne ve vücut kıllarında artma | Düşük/normal kortizol Yüksek androjen üretimi Yüksek 17-OHP Yüksek 11-deoksikortizol Düşük/normal plazma renin aktivitesi Düşük/normal aldosteron Normal sodyum Düşük/normal potasyum Yüksek ACTH |

Tablo 5: Nonklasik 11 hidroksilaz eksikliği semptom ve bulguları

| Semptomlar | Biyokimyasal Bulgular |
|---|---|
| Hipertansiyon Prematür adrenarş Hızlı büyüme Kemik yaşı ilerlemesi Polikistik over hastalığı Menstrüel düzensizlik Akne Hirsutizm İnfertilite Vücut kokusu | Düşük/normal kortizol Yüksek 11-deoksikortizol Normal/yüksek 17-OHP Yüksek ACTH Yüksek androjenler Düşük/normal potasyum Yüksek sodyum Düşük plazma renin aktivitesi Düşük aldosteron |

HT vakaların %59 unda gözlenir ve genelde erken yaşlarda ortaya çıkar (40). HT sıklıkla hafif olmakla birlikte bazen şiddetli seyredebilir ve retinopati, sol ventrikül hipertrofisi ve serebrovasküler hastalığa neden olabilir (50). Klasik formda vakaların 2/3' üne tanı anında HT eşlik etmekle birlikte, nonklasik formda HT nadir görülür. Nonklasik form çocukluk döneminde androjen fazlalığı bulguları, adölesan dönemde ise hirsutizm ya da oligomenore durumunda 21 hidroksilaz eksikliği dışlandıktan sonra akla gelmelidir. Ayrıca 11 beta hidroksilaz eksikliğinde intrakranial anevrizma prevalansı artmıştır (4).

HT mekanizması 17 alfa hidroksilaz eksikliğinde olduğu gibidir. Artmış DOC mineralokortikoid gibi etki ederek sodyum retansiyonuna ve volüm genişlemesine ve hipokalemiye neden olur (8). Bununla birlikte DOC düzeyleri ve hipokalemi ile kan basıncı arasında korelasyon zayıftır. Hipokalemik paralizi ya da hipokalemi HT birlikteliğinde ayırıcı tanıda akla gelmelidir (51). GK tedavisi ile DOC hızlıca azalır ve rölatif bir MK eksikliği oluşabilir (10).

LABORATUVAR BULGULARI

Etkilenmiş yenidoğanlarda tanı bazal ya da kosintropinle stimüle yüksek 11-deoksikortizol düzeyi ile birlikte, kortizol düşüklüğü ile konur. Bunun yanında idrar tetrahidro-11-deoksikortizol düzeyi yüksek, idrar kortizol metabolitleri düşüktür (52). Adölesanlarda serum bazal 11-deoksikortizol normal olup genellikle stimüle kosintropin testine ihtiyaç duyulur. Hafif ya da nonklasik formda kortizol normal ya da normale yakın olup deoksikortizol >1800 ng/dL dir. Bütün tanılar genetik test ile teyid edilir. 11 beta hidroksilaz eksikliğinde DOC, deoksikortizol, DHEA, androstenedione ve testosteron artmış olmakla birlikte (37) kortizol, renin, aldosteron ve kortikosterone azalmıştır (13). Kortizol düşüklüğüne sekonder ACTH artmıştır. Hipokalemi nispeten sık değildir ve infantlarda genellikle izlenmez (10).

17- OHP sıklıkla hafif düzeyde yüksektir. Böylece genç bir bayan hastada hafif virilizasyon, androjen fazlalığı ve 17- OHP de hafif yükselme durumunda; nonklasik 21hidroksilaz, 11 beta hidroksilaz ve 3HSD3B2 eksikliği düşünülmelidir.

Bununla birlikte in vitro 11-hidroksilaz aktivitesinin <%5 olması ciddi bozukluk olduğuna işaret eder ve sıklıkla klasik form ile ilişkilidir (53). Nonklasik formda ise rezidüel enzim aktivitesi %9-40 arasında değişir (54). Bu enzim aktivitesinin ölçülebilmesi de çocukluk çağında erken tanı ve tedavi imkanı sağlar.

Genetik

Kromozom 8q21-q22 üzerinde lokalize CYP11B1 geninde oluşan çeşitli mutasyonlar nedeni ile oluşur. Prevalansın en yüksek olduğu Fas Yahudilerinde R448H mutasyon tanımlanmış en sık mutasyondur (55).

Tedavi

Çocuklarda tedavinin amacı MK ve androjen prekürsörlerinin sentezini azaltarak HT, hipokalemi ve androjen fazlalığını düzeltmektir.

11 beta hidroksilaz eksikliğinin esas tedavisi altta yatan patofizyoloji nedeni ile GK replasmanıdır (56). Çocuklar genellikle sadece GK ile tedavi edilir. Hidrokortizon (10-25 mg/m²) sıklıkla prednizolon (0.1 mg/kg) ve deksametazona (0.01 mg/kg) tercih edilir. HT' a rağmen ciddi hastalık dönemlerinde GK eksikliğine bağlı hipotansif adrenal krizler oluşabilir.

GK tedavisi ile ACTH seviyesinin azalması ile birlikte HT'a sebep olan MK prekürsörleri de azalmaktadır. Fludrokortizona ihtiyaç yoktur. Bununla birlikte bazen spironolakton, amilorid ve nifedipine gibi ek tedaviler ile GK dozunun azaltılması sağlanabilir (56). Hipokalemi de olabildiğinden tiazid gibi potasyum kaybettirici diüretiklerden kaçınılmalıdır (15). Mevcut konservatif tedaviler yetersiz kaldığında bilateral adrenektomi tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Yetersiz GK replasmanına bağlı hiperandrojenizm ile aşırı GK tedavisine bağlı hiperkortizolizm arasındaki dengeyi yönetmenin zor olduğu 21 hidroksilaz ve 11 beta hidroksilaz eksikliğinde tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (42). Çoğu zaman hastayı cushingoid yapmadan androjenleri tam olarak suprese etmek zordur (57). 17 alfa hidroksilaz eksikliğinde ise adrenal androjenleri supresyonu için GK replasmanı gerekmediğinden bu tedavi yöntemine ihtiyaç duyulmaz.

Bilateral adrenektomi androjen supresyon tedavi ihtiyacını ve MK hormon fazlalığını giderir. Böylece HT ve hiperandrojenizm için kür sağlanır. Bununla birlikte hayat boyu steroid replasmanı gerektirir ve beraberinde getirdiği ek riskler nedeni ile ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir.

Pediyatrik popülasyonda ise 11 beta hidroksilaz eksikliğinde artmış androjenler epifizlerin erken kapanmasına yol açtığı için adrenektomi normal final boya ulaşılmasını sağlar.

Ayrıca adrenektomi medikal tedaviye uyumsuz olan hastalarda tercih edilebilmekle birlikte ömür boyu steroid replasmanı gerektirdiği unutulmamalıdır.

Literatürdeki vakalarda bilateral adrenektomi sonrası MK replasmanına ihtiyaç duyulmamıştır. Bu durum post operatif kalan ektopik adrenal dokuya bağlı olabilir. Bazen persistan HT nedeni ile tekrar cerrahi gerekebilir, ektopik adrenal dokuyu belirlemede PET-BT kullanılabilir.

Çoğu virilize kız hastada cerrahi rekonstrüksiyon gerekli olur ancak uygun cerrahi yaşı hakkında kılavuzlar net değildir. Cerrahi tedavi bu konuda özelleşmiş deneyimli merkezlerde yapılmalıdır (58). KAH'da yıllık takip planı Tablo 6'te gösterilmiştir (59).

Sonuç olarak; konjenital adrenal hiperplazi bozulmuş kortizol sentezi ile karakterize en sık görülen (klasik tipi;1:16.000 – nonklasik tipi 1:600 doğum) genetik hastalıklardan birisidir. Kortizol sentezindeki eksiklik sonucu ACTH sekresyonu artmakta ve adrenal bezlerin hiperplazisi ve biriken ara ürünlerin diğer steroid hormon sentez yollarına kayması sonucu farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkmaktadır. En sık görülen iki enzim eksikliği 21 hidroksilaz ve 11 beta hidroksilaz eksikliğidir. Hastanın klinik durumu eksik olan enzim bölgesine ve enzim aktivite düzeyine göre şekillenir. Bunun yanında 11 beta hidroksilaz ve 17 alfa hidroksilaz enzim eksikliklerine hipertansiyon eşlik edebilir. Bu nedenle özellikle çocuk ya da genç erişkinlerde hipertansiyon etyolojisi araştırılırken ekarte edilmesi gereken hastalıklardandır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları derneğinin yayınladığı adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzunda bu hastalığın tanı, tedavi ve takibi ile ilgili güncel bilgilere ulaşmak mümkündür (60).

Tablo 6: KAH'da yıllık takip planı

| | Sonlanım | Gerekçe | Ölçüm |
|-------------------|---|--|--|
| Kısa Dönem | 1.Büyüme hızı 2.Kilo değişikliği 3.Doğru tedavi doz 4.Kan basıncı 5.Puberte | 1.Kontrol 2.Doz ayarı 3.Optimize tedavi 4.Tedavi etkileri 5.KAH da zamanlama değişebilir | 1.>2cm/yıl ise dikkat 2.>2kg/yıl ise dikkat 3.1 ve 2.maddeler ve kan testleri 4.Kan basıncını karta işle 5.Muayene |
| Orta Dönem | 1.Kemik maturasyonu 2.Pubertal durum 3.Hidrokortizon dozu 4.Fludrokortizon dozu 5.Testis ve over sağlığı 6.Metabolik durum | 1.İskelet maturasyon hızı 2.Erken puberte, hızlı gelişim 3.Optimize tedavi 4.Hipertansiyondan kaçın 5.KAH'ın gonad etkisi 6.İnsülin duyarlılığı ve lipidler | 1.Yıllık kemik yaşı 2.Tanner evrelemesi 3.Kortizol ve 17OHP 4.Plazma renin aktivitesi 5.Kızlarda pelvik USG Erkeklerde dikkatli muayene 6.Açlık glukoz, insülin,lipidler |
| Uzun Dönem | 1.Büyüme 2.Kemik mineralizasyonu 3.Fertilite 4.Kardiyovasküler risk | 1. Sonuçlar 2.KAH/tedavinin kemik üzerine etkisi 3.KAH etkisi 4.KAH/tedavi etkisi | 1.Final boy 2.DXA tarama 3.Kızlarda menstrüel siklus, Erkeklerde testiste adrenal rest tümör 4.Açlık glukoz, insülin,kan basıncı,açlık lipidler |

KAYNAKLAR

- Hinz L, Pacaud D, Kline G. Congenital adrenal hyperplasia causing hypertension: an illustrative review. *J Hum Hypertens*. 2018 Feb;32(2):150-157. doi: 10.1038/s41371-017-0002-5.
- Rossi GP. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:485-95.
- Akyürek N, Atabek ME, Eklioğlu BS ve ark. Ambulatory blood pressure and subclinical cardiovascular disease in patients with congenital adrenal hyperplasia: a preliminary report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7:13-8.
- Ardhanari S, Kannuswamy R, Chaudhary K ve ark. Mineralocorticoid and apparent mineralocorticoid syndromes of secondary hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;22:185-95
- Hindmarsh P.C., Geertsma K.(2017) *Congenital Adrenal Hyperplasia A Comprehensive Guide içinde (s24).Londra:Elsevier*
- Li H, Qiao J, Guo H. 17-Alpha-hydroxylase deficiency: a case report with clinical and molecular analysis. *Gynecol Endocrinol*.2010;26:521-3.
- Costa-Santos M, Kater CE, Auchus RJ, Brazilian Congenital Adrenal Hyperplasia Multicen-

- ter Study Group. Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:49.
8. Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa F. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;29(4):633-45. doi: 10.1016/j.beem.2015.04.010.
 9. Pappachan JM, Buch HN. Endocrine hypertension: a practical approach. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:215-237. doi: 10.1007/5584_2016_26
 10. Biglieri E. Rare causes of adrenocortical hypertension. *Cardiology*. 1985;72:70-5.
 11. Hindmarsh P.C., Geertsma K.(2017) *Congenital Adrenal Hyperplasia A Comprehensive Guide içinde (s58).Londra:Elsevier*
 12. Kater C, Biglieri E. Disorders of steroid 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23:341-57.
 13. Wong S-L, Shu S-G, Tsai C-R. Seventeen alpha-hydroxylase deficiency. *J Formos Med Assoc*. 2006;105:177-81.
 14. Kater C, Biglieri E, Brust N, ve ark. The unique patterns of plasma aldosterone and 18-hydroxycorticosterone concentrations in the 17a-hydroxylase deficiency syndrome. *JCEM*. 1982;55:295-302.
 15. White PC. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension. *Hypertension*. 1996;28:927-36.
 16. Saruta T, Kondo K, Saito I ve ark. Control of aldosterone in 17a-hydroxylase deficiency. *Horm Res*. 1980;13:98-108.
 17. Bassett MH, White PC, Rainey WE. The regulation of aldosterone synthase expression. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;217:67-74.
 18. Biglieri EG, Herron MA, Brust N. 17-hydroxylation deficiency in man. *J Clin Invest* 1966; 45:1946.
 19. Hassan-smith Z, Stewart PM. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*.2011;18:177-85.
 20. Britten FL, Ulett KB, Duncan EL ve ark. Primary amenorrhea with hypertension: undiagnosed 17-a-hydroxylase deficiency. *Med J Aust*. 2013;199:556-8.
 21. Olson CA, Crudo DF. Case report pubertal delay, hypokalemia, and hypertension caused by a rare form of congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24:e29-31.
 22. Aydin Z, Ozturk S, Gursu M. Male pseudohermaphroditism as a cause of secondary hypertension:a case report. *Endocrine*.2010;38:100-3.
 23. Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 165:71.
 24. Auchus RJ, Lee TC, Miller WL. Cytochrome b5 augments the 17,20-lyase activity of human P450c17 without direct electron transfer. *J Biol Chem* 1998; 273:3158.
 25. D'Armiento M, Reda G, Kater C ve ark. 17 Alpha-hydroxylase deficiency: mineralocorticoid hormone profiles in an affected family. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56:697-701.
 26. Cottrell D, Bello F, Falko J. Case report: 17 alpha-hydroxylase deficiency masquerading as primary hyperaldosteronism. *Am J Med Sci*. 1990;300:380-2.
 27. Hindmarsh P.C., Geertsma K.(2017) *Congenital Adrenal Hyperplasia A Comprehensive Guide içinde (s59).Londra:Elsevier*
 28. Kim YM, Kang M, Choi JH ve ark. A review of the literature on common CYP17A1 mutations in adults with 17-hydroxylase/17,20-lyase deficiency, a case series of such mutations among Koreans and functional characteristics of a novel mutation. *Metabolism* 2014;63:42-9.
 29. Li H, Qiao J, Guo H. 17-Alpha-hydroxylase deficiency: a case report with clinical and molecular analysis. *Gynecol Endocrinol*.2010;26:521-3.
 30. Yamakita N, Murase J, Yasuda K ve ark. Possible Hyperaldosteronism and Discrepancy in Enzyme Activity Deficiency in Adrenal and Gonadal Glands in Japanese Patients with 17a-Hydroxylase Deficiency. *Endocrinol Jpn*. 1989;36:515-36.
 31. Yanase T, Simpson E, Waterman M. 17 Alpha-hydroxylase/ 17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev*. 1991;12:91-108.

32. Miura K, Yasuda K, Yanase T ve ark. Mutation of cytochrom P-45017 a gene (CYP17) in a Japanese patient previously reported as having glucocorticoidresponsive hyperaldosteronism: with a review of Japanese patients with mutations of CYP17. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3797–801.
33. Toh VKL, Yung CH. A young woman with hypogonadism, hypertension and hypokalaemia. *Med J Malaysia.* 2009;64:242–3.
34. UpToDate(2019) Uncommon congenital adrenal hyperplasias (30/07/2019 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/uncommon-congenital-adrenal-hyperplasias/print?search=congenital%20adrenal%20hyperplasia&source=search_result&selectedTitle=1~125&usage_type=default&display_rank=1 adresinden ulaşılmıştır)
35. Kater CE, Biglieri EG, Brust N ve ark. The unique patterns of plasma aldosterone and 18-hydroxycorticosterone concentrations in the 17 alpha-hydroxylase deficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:295.
36. New M. Hypertension in congenital adrenal hyperplasia and apparent mineralocorticoid excess. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;970:145–54.
37. Valsalan R, Zimmermann A. Ambiguous genitalia and hypertension in a patient with congenital adrenal hyperplasia. *Intern Med J.* 2013;43:334–7.
38. Hindmarsh P.C., Geertsma K.(2017) *Congenital Adrenal Hyperplasia A Comprehensive Guide içinde (s51).Londra:Elsevier*
39. Hindmarsh P.C., Geertsma K.(2017) *Congenital Adrenal Hyperplasia A Comprehensive Guide içinde (s54).Londra:Elsevier*
40. Khattab A, Haider S, Kumar A ve ark. Clinical, genetic, and structural basis of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114:E1933–40.
41. Dluhy RG. Screening for genetic causes of hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2002;4:439–44.
42. Al-mograbı H, Abu-odeh A, Hababbeh Z ve ark. Hypertension in children with ambiguous genitalia: six cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2004;15:157–66.
43. Parsa AA, New M. Low-renin hypertension of childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40:369–77.
44. Speiser PW & White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *New England Journal of Medicine* 2003 349 776–788. (doi:10.1056/NEJMra021561)
45. Polat S, Kulle A, Karaca Z et al. Characterisation of three novel CYP11B1 mutations in classic and non-classic 11 β -hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2014 Apr 10;170(5):697-706. doi: 10.1530/EJE-13-0737
46. White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta-hydroxylase isozymes. *Endocr. Rev.* 15(4), 421–438 (1994). doi:10.1210/edrv-15-4-421
47. Oberman AS, Flatau E, Luboshitzky R. Bilateral testicular adrenal rests in a patient with 11-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *J. Urol.* 149(2), 350–352 (1993)
48. Hindmarsh P.C., Geertsma K.(2017) *Congenital Adrenal Hyperplasia A Comprehensive Guide içinde (s52).Londra:Elsevier*
49. Hindmarsh P.C., Geertsma K.(2017) *Congenital Adrenal Hyperplasia A Comprehensive Guide içinde (s53).Londra:Elsevier*
50. Kacem M, Moussa A, Khochtali I ve ark. Bilateral adrenalectomy for severe hypertension in congenital adrenal hyperplasia due to 11 B-hydroxylase deficiency: long term follow-up. *Ann Endocrinol.* 2009;70:113–8.
51. Falhammar H, Thorén M, Calissendorff J. Thyrotoxic periodic paralysis: clinical and molecular aspects. *Endocrine* 43(2),274–284 (2013). doi:10.1007/s12020-012-9777
52. Lashansky G, Saenger P, Dimartino-Nardi J ve ark. Normative data for the steroidogenic response of mineralocorticoids and their precursors to adrenocorticotropin in a healthy pediatric population. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1491.
53. Kuribayashi I, Nomoto S, Massa G ve ark. Steroid 11-b-hydroxylase deficiency caused by compound heterozygosity for a novel mutation, p.G314R, in one CYP11B1 allele, and a chimeric

- CYP11B2/CYP11B1 in the other allele. *Hormone Research* 2005 63 284–293. (doi:10.1159/000087074)
54. White PC & Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Reviews* 2000 21 245–291.
 55. White PC, Dupont J, New MI ve ark. A mutation in CYP11B1 (Arg-448----His) associated with steroid 11 beta-hydroxylase deficiency in Jews of Moroccan origin. *J Clin Invest* 1991; 87:1664.
 56. Chemaitilly W, Wilson RC, New MI. Hypertension and adrenal disorders. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5:498–504.
 57. Chabre O, Portrat-doyen P, Chaffanjon P ve ark. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for congenital adrenal hyperplasia with severe hypertension, sites of CYP11B1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4060–8.
 58. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC: Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Nov 1;103(11):4043-4088. doi: 10.1210/jc.2018-01865.
 59. Hindmarsh P.C., Geertsma K.(2017) *Congenital Adrenal Hyperplasia A Comprehensive Guide içinde (s115).Londra:Elsevier*
 60. Bolu Ş.E. ve Adrenal ve Gonad Hastalıkları Çalışma Grubu.(2019).Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu .14.baskı (sayfa 87-95 ve sayfa 271-288) Ankara:BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti

Bölüm 10

FİBROMUSKULER DİSPLAZİYE BAĞLI HİPERTANSİYON

Süleyman Çağan EFE¹

GİRİŞ

Sekonder hipertansiyon, altta yatan ve potansiyel olarak düzeltilebilir bir nedeni olan bir hipertansiyon türüdür. İkincil bir etiyoloji düşündürecek semptomlar (örneğin, feokromositoma düşündüren kızarma ve terleme), muayene bulguları (örneğin, renal arter stenozunu düşündüren renal bir ufurum) veya laboratuvar anormallikleri (örneğin aldosteronizmi düşündüren hipokalemi) ile belirlenebilir. Sekonder hipertansiyon, dirençli hipertansiyonu olan hastalarda ve hipertansiyonun erken veya geç başlangıcında düşünülmelidir. Sekonder hipertansiyon prevalansı ve en sık görülen etiyoloji, yaş grubuna göre değişir. Hipertansiyonu olan yetişkinlerin yaklaşık yüzde 5 ila 10'u ikincil bir nedene sahiptir. Genç erişkinlerde, özellikle kadınlarda, fibromusküler displazinin neden olduğu renal arter darlığı en sık görülen ikincil etiyolojilerden biridir(1,2)

Fibromusküler displazi (FMD) ile ilgili ilk olgu sunumu Leadbetter ve Burkland tarafından 1938 yılında yapılmıştır (3). Daha sonra McCormack ve ark 1958 yılında raporladıkları renovasküler hipertansiyonlu vaka serisinde hastalığı fibromusküler hiperplazi olarak isimlendirmişlerdir, sonrasında 1965 yılında Hunt ve ark hastalığın heterojen bir yapısı olduğunu ve hiperplazi bulunmasının mutlak şart olmadığını göstererek hastalığı fibromusküler displazi olarak isimlendirdiler (4). Fibromusküler displazi; büyük kısmı idiopatik olan segmental tutulum gösteren, ateroskleroz ve enflamasyon ilişkisiz küçük ve orta boy arterlerde anormal hücre büyümesi ile ilerleyen, arterlerde daralma, diseksiyon ve anevrizmaya sebep olabilen bir hastalıktır.

¹ Uzman Dr Süleyman Çağan EFE İstanbul eğitim ve araştırma hastanesi scaganeffe@gmail.com

ETİYOLOJİ

FMD'nin etyolojisi net olarak bilinmemektedir; büyük cogunluğu idiyopatik olarak sınıflandırılmaktadır, major histokompatibility genleri ile ilişkili immun kompleks hastalığı olarak ve ailesel otozomal dominant geçiş ile ilgili vakalar bildirilmiştir (5). bunun yanında sigara kullanımının , renal artere direk mekanik baskının , oral kontraseptif kullanımın ve hormon replasman terapilerinin hastalıkla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (6). Marfan sendromu , Ehler Danlos sendromu, Alport sendromu, tuberoskleroz benzeri genetik hastalıklara eşlik edebilmektedir .

Patofizyolojik Sınıflama

Fibromuskuler displazi arterleri tutan bir hastalıktır, arter duvarı intima media ve adventisya tabakalarından oluşmaktadır. Bu tabakaların ayrı ayrı yada birden fazla tabakanın birlikte tutulumu ile hastalık görülebilmektedir.

Patofizyolojik olarak 3 tipi tanımlanmıştır ; intimal , medial ve perimedial tutulum görülebilmektedir .

- İntimal tutulum : Renal arter tutulumu olan fibromuskuler displazi vakalarının yaklaşık % 5 kadarında intimal tutulum görülmektedir , bu vakalarda düzensiz yerleşimli gösteren mezenkimal hücreler , gevşek bir subentotelyal bağ dokusu yapısı ile parçalı iç elastik lamina izlenmektedir.
- Perimedial tutulum : renal arterde görülen FMD vakalarının % 10 civarında perimedial tutulum görülmekte olup bu olgularda media ile adventisya arasında belirgin hücre çoğalması izlenmektedir.
- Medial tutulum : Renal arter tutulumu gösteren FMD olgularının % 85 kadarı medial tutulum ile seyretmektedir. Bu vakalarda korunmuş bir iç elastik tabaka ile arter duvarında anevrizmatik segmentlerin eşlik ettiği elastik halkalar görülmektedir.

Tutulum tek tabakada olabildiği gibi, vakaların % 60 kadarında birden fazla tabakanın tutulduğu görülmektedir (7).

Konvansiyonel Anjiyografik Sınıflama

FMD'nin patolojik sınıflamasının yanında angiografik olarak sınıflaması da geliştirilmiştir. Kincaid ve ark yaptıkları çalışmada angiographik olarak 4 gruba ayırmışlardır (8) :

Tesbih Tanesi Görünümü (string of beads) : Arter lümeninde ardışık çoklu daralmalarla seyreden, görünümü nedeniyle tesbih tanesi görünümü olarak isimlendirilen tip renal arter tutulumu olan vakaların % 62'sinde görülmektedir.

Tubuler Tip : Uzun konsantrik daralma ile seyreden tubuler tip renal arter tutlumu olan vakalarda %14 oranında görülmektedir

Fokal Tip : 1 cm den kısa tekli daralma ile seyreden fokal tip renal arter tutlumu olan vakalarda %7 oranında görülmektedir.

Miks Tip: Birden fazla tipin bir arada görülebildiği miks tip %17 oranında görülmektedir. Angiographic gruplamadan en sık görülen tesbih tanesi görünümünde patolojik sınıflama olarak en sık medial tutulum görülmektedir.

Fibromusküler Displazi Yerleşimi

FMD aterosklerotik daralmalar gibi arterlerin osteal ve proksimal kısımlarını tutmak yerine, genellikle arterlerin distal kısımlarında görülmektedir.

FMD en sık olarak renal ve karotid arterlerde görülmekle birlikte aksiller, iliac, hepatic, basiler ve intrakranyal arterlerle nadiren de koroner arterlerde de görülebilmektedir. Özellikle çift taraflı renal arter tutulumu olan hastalarda ekstrarenal tutulum sık görülmektedir. Mettinger ve ark yapmış oldukları çalışmada yaklaşık % 58 renal arterde, %32 oranında kraniyoservikal arterlerde ve %10 civarında da diğer vasküler yataklarda görüldüğü belirtilmiştir (9,10).

EPİDİYOLOJİ

Genellikle orta yaş grubunda ve bayanlarda görülmektedir. FMD'nin gerçek prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte, semptomatik renovasküler hipertansiyon olgularının genel popülasyondaki prevalansı % 0,4 civarındadır. Renal arter stenozu nedeniyle görüntüleme yapılan hastalarda % 10-20 civarında FMD raporlanmıştır. Erişkin hipertansiyon hastalarına yapılan renal arter görüntülemesinde ise % 5.8 oranında FMD tesbit edilmiştir. Renal transplant için donör olan sağlıklı kişilerde yapılan görüntülemelerde ise yaklaşık %2-6 oranında FMD tesbit edilmiştir (11,13). Ancak bu oranların olması gerekenden düşük olduğu düşünülmektedir.

Klinik

FMD hastalarında spesifik bir fizik muayene bulgusu bulunmamakla birlikte servikal, femoral ya da renal arter üzerinde üfürüm duyulabilir ancak spesifitesi düşüktür. FMD hastaları ile ilgili bir registride görüldüğü kadarıyla: baş ağrısı, kulak çınlaması, baş dönmesi, karın ağrısı, bacak ağrısı, göğüs ağrısı, görme kaybı, duyu kaybı gibi semptomlar en sık başvuru nedeni olmaktadır. Hastalar hipertansiyon, intrakranyal anevrizma, Karotis arter diseksiyonu, mezenter iskemisi, perifer arter tıkanıklığı, miyokard enfarktüsü, amorozis fugax, inme gibi kliniklerle karşımıza çıkabilmektedir (14).

FMD nedeniyle tetkik edilen hastalar, birinci derece yakınlarında olabilecek genç yasta kontrolsüz hipertansiyon, diseksiyon, anevrizma ve serebral hemoraji açısından sorgulanmalıdır. Bu sorulardan en az birine evet cevabı alınmış ise hasta ailesel geçişli FMD açısından tetkik edilmelidir.

Servikosephalik FMD : Servikosephalik FMD'si olan hastalar; fokal retinal veya serebral iskemik semptomlar, spontan intraserebral diseksiyon, intrakranial anevrizmalar, karotid kavernoöz fistüller ve vertebral arteriyovenöz fistüller ile klinik olarak başvurabilirler . Karotid arter diseksiyonu servikosephalik FMD hastalarında en sık görülen klinik tablodur. Servikosephalik FMD hastaları intrakranial anevrizma açısından araştırılmalıdır. Intrakranial anevrizma normal toplumda %1-5 oranında görülmesine rağmen karotid arter FMD'si bulunan hastalarda % 7,3 oranında izlenmiştir (15).

Mezenterik FMD: Hastalar iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı şikayetleri ile gelebilirler.

Periferik Arter FMD : Hastalar kladikasyo veya kol ağrısı ile başvurabilirler.

Koroner Arter FMD: Spontan koroner arter diseksiyonlarında FMD sık görülmektedir (16). Spontan koroner arter diseksiyonu olan hipertansiyon hastalarında renal arter görüntülemesi önerilmektedir.

Renal FMD :FMD klinik olarak en sık erken yasta hipertansiyon veya kontrolsüz hipertansiyon ile kendini göstermektedir. Sekonder hipertansiyon olarak tanımlanan hastalar total hipertansiyon hastalarının yaklaşık %5-10 civarını oluşturmaktadır, bu hastalarda alta yatan sebep büyük oranda renovasküler ya da endokrin sebeplere bağlı olmaktadır. Genç erişkinlerde ve çocuklarda renovasküler hipertansiyonun en sık sebebi FMD' dir (17).

Yakın zamana kadar ateroskleroz nedenli ve FMD nedenli renal arter daralmasında fizyopatolojik sürecin benzer olduğu; azalan renal kan akımının, renin anjiyotensin sisteminde aktivasyona sebep olması ve bunun sonucunda hipertansiyon gelişimi savunulmaktaydı, ancak yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda ateroskleroza bağlı renal arter daralması ile FMD'ye bağlı renal arter daralmasının fizyopatolojik bazı farklılıklarının olduğu ortaya koyulmuştur. Bu çalışmaların sonuçlarının diğer çalışmalarla desteklenmesi gerekmele birlikte sekonder hipertansiyonda, ateroskleroz ve FMD'nin tedavi yanıtlarının neden farklı olduğunu kısmen açıklayabilmektedir. Ateroskleroza bağlı renal arter daralmasında renal kan akımının azalması, glomerüler filtrasyon oranının düşmesi ve buna sekonder renin salınımının artması vakaların büyük çoğunluğunda izlenmektedir. Ateroskleroza bağlı daralmada renin-anjiyotensin sistemine yanıt olarak hipertansiyon gelişmekte ve renin seviyeleri ile hipertansiyon arasında pozitif korelas-

yon bulunmaktadır. Bunun yanında FMD'ye bağlı renal arter darlamasında çoğu vakada renal kan akımının korunduğu, glomerüler filtrasyon oranının korunduğu izlenmiştir. Korunmuş renal kan akımı nedeniyle bu hastalarda renin salınımı artış göstermemekte ve renin anjiyotensin sisteminin aşırı aktivasyonu yine çoğu vakada izlenmemektedir, bu vakalarda renin seviyesi ile hipertansiyon arasında pozitif korelasyon bulunmamaktadır. Altta yatan bu fizyopatolojik farklılıklar nedeniyle revaskülarizasyon aterosklerotik daralmalarda medikal tedaviye çoğu çalışmada üstün çıkmazken, FMD'ye bağlı renal arter daralmalarında revaskülarizasyon %40-60 vakada kesin tedavi sağlamaktadır (18-23). Bu durum FMD de renal mikrovasküler yatağın korunduğunu düşündürmektedir.

Hipertansiyon nedeniyle tetkik edilen hastalarda aşağıdaki klinik durumların en az biri varlığında hastalar renovasküler hipertansiyon açısından tetkik edilmiştir.

1. 30 yaş altında başlayan hipertansiyon kliniği (bazı yayınlarda 50 yaş altı için de önerilmektedir)
2. Grade 3 (> 180/110 mmhg) malign yada kontrolsüz hipertansiyon
3. Diüretik içeren üçlü antihipertansif tedaviye rağmen kan basıncı hedef değerlerine ulaşamayan hastalar
4. Üropati öyküsü olmayan hastalarda renal atrofi olması
5. Belirgin atherosklerozu olmayan hastalarda abdominal üfürüm duyulması
6. Başka bir vasküler yatakta FMD teşhisi koyulan hastalar
7. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin-2 reseptör blokerleri (ARB) kullanımı sonrası serum kreatinin değerinde ciddi artış olan hipertansiyon hastaları.

TANI

Dublex Ultrasonografi (USG)

Dublex USG kolay erişilebilir, ucuz bir yöntem olmasının yanında böbrek boyutları ve vasküler darlığın hemodinamik özellikleri ile ilgili bilgiler verebilen ilk tercih görüntüleme yöntemidir. Bunun yanında operatör bağımlı bir görüntüleme yöntemi olması, aksesuar damar darlıklarında ve obez hastalarda görüntüleme yeterliliğinin düşük olması ve bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemeye (MRI) göre spesifitesinin düşük olması olumsuz yönleridir . Rutin pratikte renovasküler hipertansiyon nedeniyle tetkik edilen hastalarda ilk basamak görüntüleme yöntemidir (24). Dublex USG görüntülemesi sonrası pozitif bulguları olan ya da negatif bulgulara rağmen klinik olarak renovasküler hipertansiyon tanısı şüphesi yüksek olan hastalarda ileri görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır.

Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Anjiyografi

BT anjiyografi ve MRI anjiyografi yüksek sensitivite ve spesifite özellikleri ile renovasküler hipertansiyon şüphesi olan hastalarda tanı amaçlı kullanılmaktadır. Özellikle dublex USG değerlendirmesinde görüntü kalitesi düşük olan hastalarda ileri tetkik olarak önerilmektedir. Standart yazılımlarla darlığın hemodinamik özellikleri ile ilgili bilgi vermemesi kısıtlılıklarındandır. BT anjiyografının spatial rezolusyonu MRI anjiyografiye göre daha yüksektir ancak alerjik reaksiyonlar ve nefrotoksisite dezavantajlarıdır (25). MRI anjiyografının ise darlıkları overestimate etme ihtimali daha yüksektir ayrıca hastalarda nefrojenik sistemik fibrosis görülebilmesi dezavantajdır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda MRI anjiyografının konvansiyonel anjiyografiye göre sensitivitesi ve spesifitesi %97'ye %93 olarak belirtilmiştir (26).

Arteriyografi

Digital subtraction anjiyografi FMD tanısında altın standart yöntemdir. Lezyonun yerleşimi karakteri boyutu ve eşlik eden damarsal patolojiler hakkında bilgiler edinilebilir. Özellikle noninvaziv yöntemlerle tanısı koyulamamış renovasküler patoloji açısından yüksek şüpheli hastalar ile girişimsel işlem planlanan hastalarda önerilmektedir .

Renal arter sintigrafisinin fmd tanısında kullanımı önerilmemektedir .

Tedavi

Fmd hastalarında tedavi, ilgili damar yatağının beslediği organ sisteminde iskemi yada semptom mevcut ise planlanmalıdır. Tedavi yaklaşımı multidisipliner bir ekip tarafından hastanın istekleri doğrultusunda kararlaştırılmalıdır.

Renovasküler FMD Tedavi

Sekonder hipertansiyonu olan hastalarda; ateroskleroz nedenli renal arter stenozlarına göre FMD nedenli renal arter stenozlarının hipertansiyon tedavisine daha iyi sonuç verdiği bilinmektedir. Tedavi başarısı genç hastalarda yaşlılara göre ve unifokal darlığı olanlarda multifokal darlığı olanlara göre daha yüksektir.

Medikal Tedavi

FMD nedenli sekonder hipertansiyon hastalarında medikal tedavi ilk planda düşünülmelidir. Bu hastalarda anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri , anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), kalsiyum kanal blokerleri , beta blokerler, alfa blokerler kullanılabilir. Hastalarda bilateral renal arter tutulumu mevcut ise ACE inhibitörü ve ARB kullanımından kaçınılmalıdır.

REVASKÜLARİZASYON

FMD nedenli sekonder hipertansiyon hastalarında medikal tedavi ile revaskülarizasyonu karşılaştıran randomize çalışma bulunmamaktadır. FMD nedenli renal arter darlığı olan hipertansiyon hastalarında ilk tedavi seçeneği olarak yada medikal tedavinin başarısız olması durumunda revaskularizasyon önerilmektedir. Bunun yanında FMD nedenli renal arter darlığı olduğu bilinen ancak hipertansiyon gelişmemiş hastalarda yapılan iki farklı görüntüleme böbrek boyutlarında >10 mm değişiklik olması durumunda revaskularizasyon önerilmektedir (27,28).

Revaskularizasyon yöntemi olarak balon anjiyoplasti ve cerrahi revaskülarizasyon olarak iki alternatif ön plana çıkmaktadır. Aterosklerotik darlıklarda uygulanan stent yerleştirilmesinin aksine uygun FMD hastalarında ilk seçenek balon anjiyoplastidir. Balon anjiyoplasti sonrası stent uygulaması stent kırılması görülebildiği için önerilmemektedir, ancak balon anjiyoplasti sonrası dizeksiyon gelişen vakalarda stent önerilmektedir (29). Balon anjiyoplasti sonrası yaklaşık %40-50 oranında kesin tedavi sağlanabilmekle birlikte özellikle dislipidemi olan, diyabeti olan, hipertansiyon öyküsü > 8 yıl olan ve 50 yaş üzerinde olan hastalarda balon anjiyoplastinin başarısı azalmaktadır (30).

Cerrahi revaskülarizasyon özellikle multifokal darlığı olan, anvrizmatik darlıkları olan ve bifurkasyon bölgelerinde darlıkları olan hastalarda öncelikli düşünülmelidir ayrıca 2 kez balon anjiyoplasti denenmiş ancak başarısız olan hastalarda da cerrahi düşünülmelidir. Cerrahi revaskülarizasyon ile hipertansiyon kontrolünün %30-90 oranında sağlanabildiğini belirten çok sayıda çalışma bulunmaktadır (31).

Girisimsel tedavi yöntemleri veya cerrahi yaklaşım fibromusküler displaziye bağlı renal arter darlıklarında ateroskleroza bağlı olan renal arter darlıklarına göre daha iyi sonuç vermektedir. Bu nedenle erken yaşta tanı alan hastalarda etyolojiye yönelik değerlendirmeler yapılmalı ve tedavi yaklaşımı buna göre belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rudnick KV, Sackett DL, Hirst S, Holmes C. Hypertension in a family practice. *Can Med Assoc J.* 1977;117(5):492-497.
2. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res.* 2004;27(3): 193-202.
3. Leadbetter WF, Burkland CE. Hypertension in unilateral renal disease. *J Urol.* 1938;39:611-26.
4. McCormack LJ, Hazard JB, Poutasse EF. Obstructive lesions of the renal artery associated with remediable hypertension. *Am J Pathol.* 1958;34:582.
5. Aday AW, Kreykes SE, Fanola CL. Vascular Genetics: Presentations, Testing, and Prognostics. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018 Nov 13;20(12):103.
6. Pannier-Moreau I, Grimbert P, Fiquet-Kempf B et al. Possible familial origin of multifocal renal artery fibromuscular dysplasia. *J Hypertens.* 1997;12:1797-1801.

7. Harrison EG Jr, McCormack LJ. Pathologic. Classification of renal arterial disease in renovascular hypertension. *Mayo Clin Proc* 1971; 46:161–167.
8. Kincaid OW, Davis GD, Hallermann FJ et al. Fibromuscular dysplasia of the renal arteries. Arteriographic features, classification, and observations on natural history of the disease. *Am J Roentgenol* 1968; 104:271–282.
9. Mettinger KL, Ericson K. Fibromuscular dysplasia and the brain. I. Observations on angiographic, clinical and genetic characteristics. *Stroke*. 1982 Jan-Feb;13(1):46-52.
10. Mettinger KL. Fibromuscular dysplasia and the brain. II. Current concept of the disease. *Stroke*. 1982 Jan-Feb;13(1):53-8. Review.
11. Narula N, Kadian-Dodov D, Olin JW. Fibromuscular Dysplasia: Contemporary Concepts and Future Directions. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Mar - Apr;60(6):580-585.
12. McKenzie GA, Oderich GS, Kawashima A et al. Renal artery fibromuscular dysplasia in 2,640 renal donor subjects: a CT angiography analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2013; 24:1477–80.
13. Gupta R, Assiri S, Cooper CJ . Renal Artery Stenosis: New Findings from the CORAL Trial. *Curr Cardiol Rep*. 2017 Sep;19(9):75. doi: 10.1007/s11886-017-0894-2.
14. Olin JW, Froehlich J, Gu X et al. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. *Circulation*. 2012;125:3182–3190.
15. Cloft HJ, Kallmes DF, Kallmes MH et al. Prevalence of cerebral aneurysms in patients with fibromuscular dysplasia a reassessment. *J Neurosurg* 1998; 88:436–440.
16. Saw J, Ricci D, Starovoytov A et al. Spontaneous coronary artery dissection: prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6:44–52.
17. Fenves AZ, Ram CV. Fibromuscular dysplasia of the renal arteries. *Curr Hypertens Rep* 1999; 1:546-549.
18. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M et al. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta- analysis. *Hypertension*. 2010;56:525–32.
19. van Twist DJ, Houben AJ, de Haan MW et al. Pathophysiological differences between multifocal fibro- muscular dysplasia and atherosclerotic renal artery stenosis. *J Hypertens*. 2017 ;35:845–52.
20. van Twist DJ, Houben AJ, de Haan MW et al. Renal hemodynamics and renin-angiotensin system activity in humans with multifocal renal artery fibromuscular dysplasia. *J Hypertens*. 2016;34:1160–9.
21. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:840–8. W150-841
22. Wheatley K, Ives N, Gray R et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361:1953–62.
23. Alhadad A, Mattiasson I, Ivancev K et al. Revascularisation of renal artery stenosis caused by fibromus- cular dysplasia: effects on blood pressure during 7-year follow- up are influenced by duration of hypertension and branch artery stenosis. *J Hum Hypertens*. 2005;19:761–7.
24. Rountas C, Vlychou M, Vassiou K et al. Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital subtraction angiography. *Ren Fail*. 2007; 29:295–302.
25. Sabharwal R, Vladica P, Coleman P. Multidetector spiral CT renal angiography in the diagnosis of renal artery fibromuscular dysplasia. *Eur J Radiol*. 2007; 61:520–527.
26. Willoteaux S, Faivre-Pierret M, Moranne O et al. Fibromuscular dysplasia of the main renal arteries: comparison of contrast-enhanced MR angiography with digital subtraction angiography. *Radiology*. 2006; 241:922–929
27. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M et al. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2010; 56:525–532.

28. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/ Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/ AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease). *Circulation*. 2006; 113:e463–654.
29. Barrier P, Julien A, Guillaume C et al. Technical and clinical results after percutaneous angioplasty in nonmedial fibromuscular dysplasia: outcome after endovascular management of unifocal renal artery stenoses in 30 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33:270–277.
30. Davies MG, Saad WE, Peden EK et al. The long-term outcomes of percutaneous therapy for renal artery fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg*. 2008; 48:865–871.
31. Lindblad B, Gottsäter A. Renal disease: fibrodysplasia. In: , Cronenwett JL, Johnston KWRut- herford's Vascular Surgery, 7th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier;2010.

Bölüm 11

AORT KOARKTASYONUNA BAĞLI HİPERTANSİYON

Arda Aybars PALA¹

GİRİŞ

Aort koarktasyonu, aortanın konjenital darlığı olarak tanımlanır. Darlık torasik aortada, sol subklavian arterin distalinde, duktus arteriozusun aortaya bağlandığı yerdedir. Çoğunlukla diskret daralma şeklinde olmakla birlikte nadir olarak uzun segment daralması, transvers aortik ark hipoplazisi veya abdominal aort darlığı ile de ilişkili olabilir (1,2). Konjenital kalp hastalıkları arasında % 4-8 oranında görülür. Erkeklerde daha sık karşılaşılır ve erkek/kadın oranı 1,5:1 dir (3).

Aort koarktasyonu izole bir daralma şeklinde ortaya çıkabilmekle birlikte çoğunlukla eşlik eden başka bir kardiyovasküler anomali mevcuttur. Vakaların % 50-75'inde biküspit aort kapak ile birliktelik vardır. Aortik ark hipoplazisi, subaortik darlık, mitral kapak anomalileri, ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, büyük arterlerin transpozisyonu, hipoplastik sol kalp sendromu ve patent duktus arteriosus ile birliktelikleri de bulunabilir (4). Aort koarktasyonu % 10 oranında 'Berry' tipi intrakraniyal anevrizmalar ile de birlikte bulunabilir (5).

Aort koarktasyonun genetik incelemesinde çoğunlukla sporodik olmakla birlikte genetik etkinin de önemli rol oynadığı görülmüştür. Turner sendromu olgularında %10-15 oranında aort koarktasyonu bulunabilir. Ayrıca Williams-Beuren sendromu, maternal fenilketonüri sendromu, doğumsal rubella sendromları, nörofibromatoz, Takayasu aortiti veya travma ile de ilişkili olabilir (6).

Aort koarktasyonu sekonder hipertansiyonun önemli nedenlerinden biridir. Bu hastalık genelde rutin muayenede üfürüm duyulması ya da hipertansiyon sebebiyle tespit edilir. Zayıf femoral nabızlar, üst ve alt ekstremitte sistolik kan basınçları arasında üst ekstremitte lehine 20 mmHg veya daha fazla kan basıncı farkı saptanması tanı koymada yardımcıdır.

¹ Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanı, Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ardaaybars@hotmail.com

PATOGENEZ

Aort koarktasyonunun patogenezi açıklayan 3 teori mevcuttur (7,8):

1. Anormal genetik mutasyon.
2. Akım teorisi: Fetal aorta ve pulmoner arter kan akımı dengesizliği sebebiyle aortada antegrad kan akımı yetersizliği oluşması ve buna bağlı fetal aortik ark hipoplazisi.
3. Duktal askı teorisi: Fetal torasik aorta duvarına aberrant patent duktus arteriozus dokusu ekstrüzyonu ve duktus arteriozusun kapanması esnasında justaduktal bölgenin etkilenerek daralmaya uğraması.

PATOFİZYOLOJİ

Aort koarktasyonu sol ventrikül ard yükünü arttırarak aort duvar stresini arttırır. Kompensatuar sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül işlev bozukluğuna bağlı konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Desendan aortadaki azalmış kan akımına bağlı vücudun alt bölgesindeki azalmış kan basıncı sonucu böbreklerdeki juxtaglomerüler aparat düşük kan akımına maruz kalır. Bunun sonucunda desendan aorta kan basıncını arttırmak için vasokonstriktör maddeler sekrete ederek vasküler tonüsü ve intravasküler volümü arttırmaya çalışır. Bu durum koarktasyon proksimalinde ciddi hipertansiyona sebep olur. Vücut internal mamarian arter ve interkostal arterler ile kollateral arterial sistem geliştirerek koarktasyon proksimali ve distali arasındaki basıncı dengelemeye çalışır (1).

Aort koarktasyonunda artan kan basıncı ve darlığa bağlı oluşan hemodinamik değişiklikler sonucunda asendan ve desendan aortada elastik lif parçalanmasıyla kistik mediyal nekroz ve fibrozis oluşur. Aort ve karotid arterlerdeki sertlik (stiffness) artmıştır. Buna bağlı olarak aort anevrizması ve diseksiyonuna yatkınlık artmıştır. İntrakraniyal anevrizma (Berry anevrizması) gelişebilir (9,10). Ayrıca kan akımı bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği ve özellikle biküspit aort kapak sebebiyle endokardit riski artacaktır.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Aort koarktasyonunun belirti ve semptomları koarktasyonun şiddetine bağlı olarak her yaşta ortaya çıkabilir. Şiddetli koarktasyonlar neonatal ve infant dönemde ağır konjestif kalp yetmezliğine sebep olup, takipne, taşikardi, extremité soğukluğu, beslenme güçlüğü, oligüri, metabolik asidoz gibi semptomlara yol açabilir.

İnfant dönemini geçiren aort koarktasyonu hastaları ilave anomali yoksa genellikle asemptomatiklerdir. Çoğunlukla hipertansiyon, tesadüfen duyulan aort koarktasyonuna ya da eşlik eden biküspit aort kapak hastalığına bağlı üfürüm ya

da azalmış alt ekstremitte nabızları ile tanı konabilir.

Erişkinlerde persistan hipertansiyon en sık görülen semptomdur. Hipertansiyonla birlikte sık baş ağrıları, burun kanamaları, alt ekstremitelerde soğukluk, yorgunluk ve kladikasyo görülebilir. Alt ve üst ekstremitte basınç gradiyenti >20 mmHg'dır (Hill bulgusu). Dirençli hipertansiyona bağlı prematür koroner arter hastalığı, aort anevrizması, aort diseksiyonu, aort anevrizma rüptürü, intrakraniyal anevrizma (Berry anevrizması) ve intrakraniyal hemoraji gelişebilir (11).

Aort koarktasyonu tedavi edilmez ise 3. ve 4. dekatlarda kalp yetmezliğine sebep olabilir. Ek anomali olmayan aort koarktasyonlarında ortalama yaşam beklentisi 35 yaşdır ve sağkalım 50 yaşından sonra %20 civarındadır (6). Mortalite konjestif kalp yetmezliği, aort diseksiyonu, aort anevrizma rüptürü, intrakraniyal kanama ya da endokardit sebebiyle gelişir.

TANI YÖNTEMLERİ

Elektrokardiyografi:

Elektrokardiyografi infant dönemde normal olmakla birlikte, sol ventrikül basınç yüklenmesi nedeniyle çocuklarda ve yetişkinlerde sol ventrikül hipertrofisi bulguları ve iskemik değişiklikler gösterebilir.

Göğüs Radyografisi:

Genç hastalarda göğüs radyografisi genellikle normal olarak değerlendirilmektedir. İleri yaşlarda sol ventrikül hipertrofisine bağlı kalp sınırları büyük olarak izlenebilir. Aortada koarktasyon segmenti ile öncesi ve sonrasında oluşan dilatasyonun birlikte oluşturduğu görüntü aort koarktasyonunun karakteristik bulgusudur ve '3 işaretli' adı verilir. İleri yaşlarda kollateral gelişimi sonucu dilate interkostal arterlere bağlı arka dördüncü ila sekizinci kaburga çentiklenmesi 'Rib notching' görülür (12).

Ekokardiyografi:

Transtoraksal ekokardiyografi günümüzde aort koarktasyonu tanısında en önemli tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Koarktasyonun yeri, derecesi, arkus aorta ve eşlik eden kardiyak anomaliler ile sol ventrikül fonksiyonları konularında bilgi verir. Doppler ekokardiyografi ile aortadaki koarktasyon düzeyinde basınç gradiyenti ölçümleri yapılabilir. Transözofajiyal ekokardiyografi aorta hakkında daha doğru bilgiler verir fakat invaziv bir girişim olduğu için çoğunlukla tercih edilmez (13).

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme aortun ve koarkte segmentinin anatomik detaylarını ve koarktasyonun tipini belirlemek için sık kullanılan etkin tanı yöntemleridir. Üç boyutlu görüntüler oluşturularak girişimsel tedavi planlamasında ve tedavi sonrası takip amaçlı kullanılırlar. Manyetik rezonans ajiografi ayrıca gelişen kollateral dolaşım hakkında da bilgi verir (14).

Kalp Kateterizasyonu:

Kalp kateterizasyonu geçmişte tanı amaçlı kullanılsa da günümüzde cerrahi planlanan hastada eşlik eden koroner arter hastalığından şüphelenildiğinde ve koarkte alana angioplasti veya stent düşünüldüğünde kullanılmaktadır.

TEDAVİ ENDİKASYONLARI VE ZAMANLAMA

Aort koarktasyonunda çocuk ve erişkin hastalarda yaygın olarak kabul edilen tedavi endikasyonu sistemik arteriyel hipertansiyon varlığı ile üst ve alt ekstremitelerde sistolik kan basıncı farkının > 20 mmHg olması ve anatomik olarak ≥ 50 darlık bulunmasıdır.

Neonatal ve infant dönemde semptomatik hastalarda tedavi geciktirilmemelidir. Kritik darlığı olan infantlarda konjestif kalp yetmezliği gelişimi ve sonrasında oluşacak mortaliteyi engellemek için duktus arteriosus kapanmasını engellemek önemlidir. Prostaglandin E1'in sürekli intravenöz infüzyonu ile duktusun açıklığının devamı sağlanır, diğer medikal tedaviler ile hasta stabilize edilip sonrasında cerrahi tedavi uygulanır.

Aort koarktasyonunun tanı ve tedavisindeki gecikme kronik sistemik hipertansiyona neden olduğu için infant ya da erken çocukluk dönemlerinde tedavisi planlanmalıdır. Gecikmiş tedavi persistan ya da rekürren hipertansiyona neden olabilir (15).

European Society of Cardiology (ESC) kılavuzuna göre erişkinlerde girişim (cerrahi ya da endovasküler tedavi) endikasyonları (16):

- Semptomlardan bağımsız olarak üst ve alt ekstremiteler arasında noninvaziv > 20 mmHg basınç farkı olan ve üst ekstremitelerde hipertansiyon (erişkinlerde $> 140/90$ mmHg), egzersiz esnasında patolojik kan basıncı yanıtı ya da ciddi sol ventrikül hipertrofisi bulunan tüm hastalara girişim uygulanmalıdır. (sınıf I, düzey C)
- Basınç gradiyentinden bağımsız olarak diyafram düzeyindeki aort çapına oranla ≥ 50 aort daralması bulunan hipertansif hastalarda girişim düşünülmelidir. (sınıf IIa, düzey C)

- Basınç gradiyenti ve hipertansiyon varlığından bağımsız olarak diyafram düzeyindeki aort çapına oranla $\geq\%50$ aort daralması bulunan hastalarda girişim düşünülebilir. (sınıf IIb, düzey C)

Medikal Tedavi:

Aort koarktasyonuna bağlı hipertansiyonun tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlar beta blokerlerdir. ACE inhibitörleri ve angiotensin reseptör blokerleri de tedavide kullanılmaktadır.

Cerrahi Tedavi:

Aort koarktasyonunun tedavisi için tanımlanan ilk cerrahi teknik 1944 yılında Crafoord tarafından yapılan koarkte segmentin rezeksiyonu ve aortanın uç-uca anastomozudur (17). Sonrasında birçok cerrahi tedavi teknikleri tanımlanmakla birlikte yaşa ve aortik ark anatomisine göre teknik seçimi yapılmaktadır.

Cerrahi Tedavi Teknikleri:

1. Rezeksiyon ve uç-uca anastomoz
2. Yama aortoplasti
3. Subklavian flep aortoplasti
4. Genişletilmiş uç-uca anastomoz
5. Greft interpozisyonu
6. Ekstraanatomik baypaslar

Aort koarktasyonunda cerrahi tedavi çoğunlukla infant ve çocukluk dönemlerinde tercih edilir. Erişkin dönemde cerrahi tedavi genellikle endovasküler tedavilere uygun olmayan hastalarda ya da rekoarktasyonlarda tercih edilir. Cerrahi tedavide sol posterolateral torakotomi yaklaşımı sık kullanılmakla beraber, eşlik eden kardiyak anomali ya da koroner arter hastalığı varlığında median sternotomi yaklaşımı kullanılır (18,19).

Cerrahi tedavi sonrası erken mortalite primer operasyonlarda $<\%1$ 'dir. Reoperasyonlarda mortalite $\%1-3$ oranındadır ve ek anomali varlığında $\%10$ 'a kadar yükselmektedir. Erişkin hastaların cerrahi mortalitesi aortanın dejeneratif değişiklikleri, eşlik eden koroner arter hastalığı ve uzun süreli hipertansiyona bağlı end-organ hasarı nedeniyle yükselmektedir (20).

Cerrahi tedavi sonrası erken morbidite sebepleri ise paradoksal hipertansiyon, rekürren laringeal ve frenik sinir hasarları, artmış mezenter arter kan akımına bağlı gastrointestinal rahatsızlıklar (postkoarktasyon sendromu), uzamış krosklemp süresine bağlı spinal kord hasarı, sütür hattı kanaması, enfeksiyon ve şilotoraks olarak belirtilmektedir (12,21). Erişkin yaşlara gelmeden önce yapılan cerrahi tedavilerde onarım bölgesindeki yetersiz aort büyümesine bağlı gelişen rekoarktasyon önemli bir geç morbidite sebebidir (22).

Endovasküler Tedavi:

Endovasküler tedavi yöntemleri günümüzde nativ aort koarktasyonunda, re-koarktasyonlarda ve koarktasyonun cerrahi tedavisi sonrasında anevrizma gelişiminin tedavisinde kullanılmaktadır.

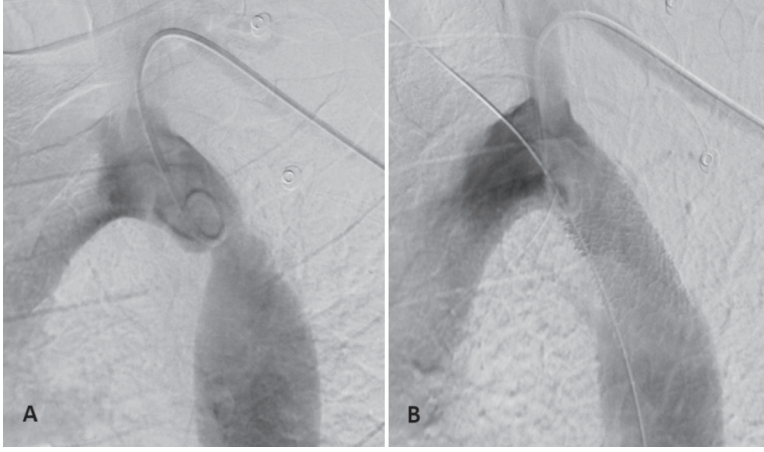
Perkütan Balon Anjiyoplasti:

Aort koarktasyonunun endovasküler yöntemlerle tedavisi ilk kez 1982 yılında Lock ve arkadaşları tarafından nativ aort koarktasyonuna balon anjiyoplasti uygulanarak aort koarktasyonunun tedavisinde alternatif teknik olarak tanımlanmıştır (23). Yıllar içinde yapılan çalışmalar ve artan tecrübeler ile günümüzde özellikle rekoarktasyon tedavisinde güvenli ve başarılı bir tedavi seçeneğidir.

Balon anjiyoplasti uygulama mekanizmasında aort intima ve media tabakalarında kontrollü yırtık oluşturma olduğu için işlem sonrası anevrizma gelişimi görülebilmektedir (24). 2014 yılında yapılan bir çalışmada nativ aort koarktasyonun perkütan balon anjiyoplasti ile tedavisi sonrası orta dönem takipte %24 oranında aort anevrizması geliştiği bildirilmiştir (25). Balon anjiyoplasti uygulamalarından sonra rekoarktasyon, cerrahi tedaviye göre daha yüksek oranda görülmektedir (26). Nativ aort koarktasyonunun balon anjiyoplasti tedavisi sonrası rekoarktasyon gelişim oranı %8-32 olarak bildirilmiştir (27).

Endovasküler Stent Uygulamaları:

Endovasküler stent uygulaması ile aort koarktasyonun tedavisi ilk kez 1991 yılında tanımlanmıştır (28). Perkütan balon anjiyoplastiye göre tekrar girişim gerektirme oranı daha düşüktür. Küçük aort boyutu ve aortun büyüme potansiyeli nedeniyle tekrar darlık oluşabilme ihtimali nedeniyle 25kg'ın altındaki hastalarda stent önerilmemektedir. Uygun aort lümen çapı sağlanması, rezidüel gradiyentin düşük olması, sürekli hemodinamik stabilite sağlanması ve cerrahi tedavi ya da perkütan balon anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında komplikasyon gelişim oranı daha düşük olduğu için günümüzde erişkin hastalarda ilk tedavi seçeneği olmuştur (Şekil 1). Kaplı ya da kapsız stent kullanımı konusunda kabul edilen ortak bir görüş olamamakla birlikte bir çok klinikte nativ aort koarktasyonunda ve rekoarktasyonda kaplı stent ile tedavi tercih edilmektedir (29,30).



Şekil 1. 39 yaşında erkek hastada aort koarktasyonunun endovasküler tedavisi. A: Stent yerleştirilmeden önceki anjiyografi görüntüsü. B: Kaplı stent yerleştirildikten sonraki anjiyografi görüntüsü.

AORT KOARKTASYONU TEDAVİSİ SONRASI HİPERTANSİYON

Aort koarktasyon tedavisinden sonra erken dönemde hemen hemen tüm hastalarda hipertansiyon görülür. Sistolik ve diyastolik kan basıncının tamirden hemen sonra yükselmesine 'Paradoks hipertansiyon' adı verilir. Öncelikle ilk 24-36 saatlik dönemde sistolik kan basıncı yükselir. Tamir öncesindeki yüksek kan basıncına alışkın arkus aorta ve karotis arterlerdeki baroreseptörlerin tamir sonrası duruma uyumsuzluğu sonucu plazmadaki yüksek norepinefrin seviyeleri bu durumun sebebi olarak düşünülmektedir. Sonrasında ilk 48-72 saat içinde diyastolik kan basıncı yüksekliği görülür. Bu durum vücutta özellikle böbreklerin oluşan hemodinamik değişikliğe yanıtı sebebi ile plazmadaki artmış renin-anjiyotensin seviyeleri sonucu olduğu düşünülmektedir. Paradoks hipertansiyon 2-4 hafta içinde geriler. Ameliyat sonrası erken dönemde sodyum nitroprussid ile, sonrasında ise B-bloker ve ACE inhibitörleri ile tansiyon regülasyonu sağlanabilir (31,32).

Aort koarktasyon tedavisinden sonra orta ve uzun dönem takiplerde hastalarda %25-68 oranında hipertansiyon görülür (33). Bu geç hipertansiyonun patofizyolojisi net olarak açıklanamamaktadır. Lokal vasküler yatak patolojileri, aort kompliyansının azalması, tamir sonrası oluşan anormal aortik ark geometrisi, baroreseptör duyarlılığı artması hipertansiyonun sebebi olarak düşünülmektedir (34). Aort koarktasyonu tedavisi sonrası hipertansiyon erken ölüm için bir risk faktörüdür ve agresif tedavi edilmelidir.

Ayrıca aort koarktasyonu tedavisi sonrası bazı hastalarda oluşan istirahat ha-

linde normal olan fakat egzersiz ile indüklenen hipertansiyonu unutmamak gerekir. Çünkü egzersiz ile indüklenen hipertansiyon, kronik hipertansiyonun bir prediktörüdür (35).

AORT KOARKTASYONU TEDAVİSİ SONRASI HASTA TAKİBİ

Tüm aort koarktasyonu hastaları cerrahi ya da endovasküler tedavi yapılsın ya da yapılsın ömür boyu takip altında olmalıdır. 2008 ACC/AHA kılavuzunda bulunan hasta takibi önerileri (12):

- Sistemik hipertansiyon için hasta yakın takip edilmelidir (dört ekstremiteden de kan basıncı ölçümleri yapılmalıdır).
- Tedavi sonrası tüm hastalar oluşabilecek anevrizma ya da rekoarktasyon gibi komplikasyonların saptanabilmesi için ilk 6 ya da 12. ayda bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmelidir. Ayrıca bu tetkikler her 5 yıl ya da daha az sürede tekrarlanmalıdır.
- Bikuspid aort kapak fonksiyonunun, asendan aortun, ventrikül yapı ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi için periyodik olarak hastalar ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir.
- İntrakraniyal (Berry) anevrizmaları değerlendirmek için tüm aort koarktasyonu hastalarına kraniyal bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır.
- Geçirilmiş endokardit öyküsü olan hastalarda, koarktasyonun cerrahi onarımında greft implante edilmiş hastalarda ve cerrahi onarım veya stent uygulamasından sonra ilk 6 ay içinde hastalara enfektif endokardit profilaksisi önerilir.

SONUÇ

Aort koarktasyonu konjenital bir hastalık olmakla birlikte belirti ve semptomları her yaşta ortaya çıkabilir. Hipertansiyon, aort koarktasyonunda sık görülen ve tanı koydurucu bir semptomdur. Özellikle erişkin yaşlarda persistan hipertansiyon varlığında ayırıcı tanıda aort koarktasyonu unutulmamalıdır. Ayrıca, koarktasyonun cerrahi ya da endovasküler tedavisi sonrası erken dönemde paradoks hipertansiyon oluşacağı ve orta ya da uzun dönemde ise kronik hipertansiyon oluşabileceği de unutulmamalıdır. Çünkü aort koarktasyonunda hipertansiyon etkin ve agresif tedavi edilmez ise mortalitenin önemli sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rhodes JF, Hijazi ZM, Sommer RJ. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult, part II. Simple obstructive lesions. *Circulation*. 2008 4;117(9):1228-37.
2. Price TP, Whisenhunt AK, Policha A, et al. Middle aortic coarctation. *Ann Vasc Surg* 2014;28:1314.e15-1314.e21
3. Hoffman JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890-900.
4. Becker AE, Becker MJ, Edwards JE. Anomalies associated with coarctation of aorta: particular reference to infancy. *Circulation* 1970;41:1067-1075.
5. Donti A, Spinardi L, Brighenti M, et al. Frequency of intracranial aneurysms determined by magnetic resonance angiography in children (mean age 16) having operative or endovascular treatment of coarctation of the aorta (mean age 3). *Am J Cardiol* 2015;116:630-3.
6. Silversides CK, Kiess M, Beauchesne L, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: outflow tract obstruction, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot, Ebstein anomaly and Marfan's syndrome. *Can J Cardiol*. 2010 Mar;26(3):e80-97.
7. Ho SY, Anderson RH. Coarctation, tubular hypoplasia, and the ductus arteriosus. Histological study of 35 specimens. *Br Heart J* 1979;41:268-74.
8. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG (1993). Coarctation of the aorta and interrupted aortic arch. In: Kirklin JW, Barratt-Boyes BG (Eds.). *Cardiac Surgery* (2nd ed., pp. 1263-325). USA: Churchill Livingstone.
9. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, et al. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses. *Circulation* 2001;103:393-400.
10. Kenny D, Hijazi ZM. Coarctation of the aorta: from fetal life to adulthood. *Cardiol J* 2011;18:487-95.
11. Alkashkari W, Albugami S, Hijazi ZM. Management of Coarctation of The Aorta in Adult Patients: State of The Art. *Korean Circ J*. 2019 Apr;49(4):298-313.
12. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008;118:e714-e833.
13. Chessa M, Carrozza M, Butera G, et al: The impact of interventional cardiology for the management of adults with congenital heart defects. *Cathet Cardiovasc Interv* 2006;67:258.
14. Nielsen JC, Powell AJ, Gauvreau K, et al. Magnetic resonance imaging predictors of coarctation severity. *Circulation*. 2005;111:622-8.
15. Seirafi PA, Warner KG, Geggel RL, et al. Repair of coarctation of the aorta during infancy minimizes the risk of late hypertension. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;66(4):1378-1382.
16. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915-57.
17. Dodge-Khatami A, Backer CL, Mavroudis C. Risk factors for recoarctation and results of reoperation: a 40-year review. *J Card Surg* 2000;15:369-377.
18. Charlton-Ouw KM, Codreanu ME, Leake SS, et al. Open repair of adult aortic coarctation mostly by a resection and graft replacement technique. *J Vasc Surg* 2015; 61: 66-72.
19. Vergales JE, Gangemi JJ, Rhueban KS, et al. Coarctation of the aorta - the current state of surgical and transcatheter therapies. *Curr Cardiol Rev* 2013; 9: 211-219.
20. Burch PT, Cowley CG, Holubkov R, et al. Coarctation repair in neonates and young infants: is small size or low weight still a risk factor? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:547-52.
21. Wada T, Yao H, Miyamoto T, et al. Prevention and detection of spinal cord injury during thoracic and thoracoabdominal aortic repairs. *Ann Thorac Surg* 2001;72:80-4.
22. Beekman RH, Rocchini AP, Behrendt DM, et al., Long-term outcome after repair of coarctati-

- on in infancy: subclavian angioplasty does not reduce the need for reoperation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;8(6):1406-1411.
23. Lock JE, Niemi T, Burke BA, et al. Transcatheter aortic valve replacement for aortic coarctation. *Circulation* 1982;66:1280-6.
 24. Walhout RJ, Suttrop MJ, Mackaij GJ, et al. Long-term outcome after balloon angioplasty of coarctation of the aorta in adolescents and adults: Is aneurysm formation an issue? *Catheterization and Cardiovascular Interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2009;73(4):549-556.
 25. Harris KC, Du W, Cowley CG, et al. A prospective observational multicenter study of balloon angioplasty for the treatment of native and recurrent coarctation of the aorta. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:1116-1123.
 26. Fawzy ME, Awad M, Hassan W, et al. Long-term outcome (up to 15 years) of balloon angioplasty of discrete native coarctation of the aorta in adolescents and adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(6):1062-1067.
 27. Fawzy ME, Fathala A, Osman A, et al. Twenty-two years of follow-up results of balloon angioplasty for discrete native coarctation of the aorta in adolescents and adults. *Am Heart J* 2008;156:910-917.
 28. O’Laughlin MP, Perry SB, Lock JE, et al. Use of endovascular stents in congenital heart disease. *Circulation* 1991;83:1923-1939.
 29. Forbes TJ, Garekar S, Amin Z, et al. Procedural results and acute complications in stenting native and recurrent coarctation of the aorta in patients over 4 years of age: a multi-institutional study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:276-85.
 30. Sohrabi B, Jamshidi P, Yaghoubi A, et al. Comparison between covered and bare Cheatham-Platinum stents for endovascular treatment of patients with native post-ductal aortic coarctation: immediate and intermediate-term results. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014;7(4):416-423.
 31. Baue AE. (1996). *Glenn’s Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Connecticut: Appleton&Lange.
 32. Kenny D, Polson JW, Martin RP, et al. Hypertension and coarctation of the aorta: an inevitable consequence of developmental pathophysiology. *Hypertens Res* 2011;34:543-7.
 33. Canniffe C, Ou P, Walsh K, et al. Hypertension after repair of aortic coarctation-a systematic review. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 10;167(6):2456-61.
 34. Bocelli A, Favilli S, Pollini I, et al. Prevalence and long-term predictors of left ventricular hypertrophy, late hypertension, and hypertensive response to exercise after successful aortic coarctation repair. *Pediatr Cardiol* 2013;34:620-9.
 35. Vriend JW, van Montfrans GA, Romkes HH, et al. Relation between exercise-induced hypertension and sustained hypertension in adult patients after successful repair of aortic coarctation. *J Hypertens*. 2004 Mar;22(3):501-9.

Bölüm 12

AKROMEGALİYE BAĞLI HİPERTANSİYON

Ali Veysel KARA¹

GİRİŞ

Hipertansiyon kalp hastalığı ve inme açısından önemli ve yaygın bir risk faktörüdür. 2010 yılında hipertansiyonu olan hasta sayısının 1,3 milyar olduğu ve erişkin nüfusta prevalansının %31 olduğu görülmüştür (1). Her ne kadar hastaların büyük çoğunluğunda esansiyel hipertansiyon mevcut olsa da sekonder hipertansiyon sebeplerini bilmek ve tanı esnasında göz önünde bulundurmak önemlidir.

Akromegali terim olarak ilk kez Fransız bir nörolog tarafından akromegalinin karakteristik özelliklerini barındıran bir kadın hastayı tanımlamak için kullanılmıştır (2). Ancak eski metinler ve sanat eserleri incelendiğinde akromegalinin karakteristik özelliklerini barındıran birçok figür olduğu bilinmektedir. Akromegali artmış büyüme hormonu (GH) ve buna bağlı olarak insülin benzeri büyüme faktör 1 (IGF1) düzeylerinde artış ile seyreden yavaş seyirli progresif bir hastalıktır. Vakaların büyük bir kısmında sebep GH salgılayan bir hipofiz adenomudur. Ancak nadiren hipotalamik bir tümöre bağlı büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımı ve çok daha nadir olmakla birlikte ektopik GH veya GHRH salınımı etiyojide yer almaktadır (3). Tam olarak belli olmamakla ve bölgelere göre değişmekle birlikte yıllık insidansının 1,1 /100000 ve prevalansının da 7/100000 dolayında olduğu düşünülmektedir (4). Her iki cinste eşit oranda etkilemekte ve ortalama görülme yaşı 40 50 yaşdır (5). Akromegaliye bağlı klinik özellikler büyüyen hipofizer kitlenin lokal etkileri ve artmış GH ve IGF1 salınımının direk ve indirekt etkileri sonucu meydana gelmektedir. Akral aşırı büyüme, yumuşak dokularda şişlik ve büyüme, prognatizm, artraljiler, hiperglisemi, hiperhidroz, menstrüel bozukluklar, erektil disfonksiyon, osteoartrit, uyku apne sendromu,

¹ Uzman Doktor, Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji, aliveyselkara@hotmail.com

hipertansiyon, respiratuar ve kardiyak disfonksiyon hastalık sürecinde karşılaşılabilecek klinik bulgular olarak karşımıza çıkmaktadır. Akromegali hastalarında morbidite ve mortalite oranı normal populasyona göre oldukça fazladır. En sık mortalite sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (6). Hipertansiyon sık görülen ve survival üzerine negatif etkileri olan kardiyovasküler komplikasyonlardan biridir.

Bu derlemede akromegali hastalarında hipertansiyon prevalansı, patofizyolojisi ve tedavisini güncel bilgiler ışığında tartışacağız.

Hipertansiyon Prevalansı

Akromegali hastalarında hipertansiyon genel populasyona göre daha sık görülmektedir. Bugüne kadar çeşitli çalışmalarda farklı prevalans oranları rapor edilmiştir. toplam 2562 akromegali hastasını içeren 18 serinin incelendiği bir meta-analizde ortalama hipertansiyon prevalansı %35 olarak tespit edilmiştir. Bu serilerde prevalans oranları %18 ile %60 arasında bir aralıkta değişmiştir (7). Vitali ve arkadaşları tarafından yapılan 200 akromegali hastasının incelendiği ve uyumlu aynı sayıdaki kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada hipertansiyon prevalansı %46 olarak bulunmuş (kontrol grubunda %25) (8). Yakın zamanda yapılan bir çalışmanın sonuçları incelendiğinde, çalışmaya alınan 15 ülkeden 2090 akromegali hastasının 1038'inde (%49,7) hipertansiyon saptanmıştır (9). Hipertansiyonla GH ve IGF1 düzeyleri arasındaki ilişkinin irdelendiği çalışmalara bakarsak; normotansif ve hipertansif akromegali hastaları arasında plazma GH seviyeleri açısından anlamlı bir fark gösterilmemiştir. Yine kan basıncı seviyeleri ile GH ve IGF1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (10-12).

Hipertansiyon Patogenezi

Bugüne kadar akromegali hastalarındaki hipertansiyon patogenezi ile ilgili çeşitli mekanizmalar ileri sürülse de bu konu halen tam olarak aydınlatılamamıştır. bu mekanizmalardan biri plazma volüm ekspansiyonudur. Birçok araştırmacı akromegali hastalarında sodyum (Na) retansiyonu ve plazma volümünde artışı göstermiştir (13-15). Her ne kadar fazla GH salınımının anti-diüretik etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamasa da, Na retansiyonu ve plazma volüm ekspansiyonunun hipertansiyona neden olduğu düşünülmektedir. GH/IGF1 böbreklerde tübüller üzerine etki ederek hiperfosfatemi, hiperkalsiuriye yol açabildiği ve anti-natriüretik etkiler gösterdiği gözlemlenmiştir (16). IGF1' in nitrik oksit ve prostaglandin sistemleri üzerinden bu duruma katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (17). GH/IGF1'in epitelyal Na kanal aktivitesini artırarak volüm ekspansiyonuna yol açabildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (18) Aşırı GH salgılanmasıyla Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) arasındaki ilişki, patofizyolojiden sorumlu olduğu düşünülen bir başka mekanizmadır. Ancak bu

konuda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (19, 20). GH' unun atrial natriüretik peptid (ANP) salınımını azaltarak azalmış natriürez ve bunun sonucunda sodyum ve sıvı retansiyonuna yol açarak hipertansiyon patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (7, 21). Yapılan bir çalışmada hiperinsülinemik akromegali hastalarında kan basıncının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (22). Buradan yola çıkarak artmış GH seviyelerinin hiperinsülinemi ile ilişkisi ve renal sodyum retansiyonu ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile hipertansiyona yol açabileceği ihtimali üzerinde durulmuştur (7). Akromegali hastalarında sempatik stimülasyona aşırı reaktivitenin varlığı sempatik sinir sistemi aktivasyonunun altta yatan mekanizmalardan biri olabileceğini düşündürmektedir (23). Son olarak IGF1 ve GH 'unun kan damarları üzerindeki yapısal etkilerinin patofizyolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir (24).

Akromegalinin Kontrol Altına Alınmasının Hipertansiyon Kontrolündeki rolü

Yukarıda da belirtildiği gibi hipertansiyon akromegali hastalarında görülen en sık kardiyovasküler komplikasyonlardan biridir. Ayrıca, bu hastalarda mortalite açısından önemli prognostik faktörlerden birisidir (25). Akromegali hastalarında görülen hipertansiyon patogenezi multifaktöryeldir. Bazı çalışmalarda akromegalinin başarılı tedavisi ile hipertansiyon kontrol altına alınabilirken bazı çalışmalarda bunun mümkün olmadığı görülmüştür (25, 26). Yakın zamanda yapılan retrospektif ve çok merkezli bir çalışmada, 105 hipertansif akromegali hastası incelendiğinde, akromegalisi kontrol altında olan hastalarda, tedavi şekline bağımsız olarak daha iyi hipertansiyon kontrolü sağlandığı görülmüştür (27). Bu konunun netleştirilmesi açısından daha geniş kapsamlı, prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak; akromegali hastalarında hipertansiyon prevalansı normal popülasyona göre daha yüksektir. Hipertansiyonun akromegali hastalarında mortalite açısından önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Literatürü incelediğimizde, akromegali hastalarında hipertansiyon patogenezinin net olmadığı ve esansiyel hipertansiyonda olduğu gibi multifaktöryel olabileceği sonucu çıkmaktadır. Bütün bu bilgiler ışığında, akromegalinin kontrol altına alınması ve yukarıda bahsedilen olası patofizyolojik mekanizmalar göz önünde bulundurularak uygun antihipertansif tedavinin mümkün olan en kısa sürede başlanması hipertansif akromegali hastalarında temel yaklaşım şekli olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, *et al.* Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation* 2016;134(6):441-450
2. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, *et al.* Acromegaly. *Nature Reviews Disease Primers* 2019;5(1):20
3. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *Qjm* 2017;110(7):411-420
4. Mestron A, Webb SM, Astorga R, *et al.* Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004;151(4):439-446
5. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2(1):29-41
6. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, *et al.* Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41(1):95-102
7. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary* 2001;4(4):239-249
8. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, *et al.* Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(4):470-476
9. Vitale G, Negger S, Luge A, *et al.* Hypertension, acromegaly and pegvisomant treatment: Experience from ACROSTUDY. *Endocrine Abstracts* (2017) 49 EP1010 DOI: 10.1530/endoabs.49.EP1010, Greisa Vila1 AJv, Sebastian Negger, Anton Luge1, Susan Webb, Beverly Biller, Peter Jonsson5 & Judith Hey-Hadavi.
10. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, *et al.* Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994;73(5):233-240
11. Kraatz C, Benker G, Weber F, *et al.* Acromegaly and hypertension: prevalence and relationship to the renin-angiotensin-aldosterone system. *Klin Wochenschr* 1990;68(12):583-587
12. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, *et al.* Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):193-199
13. Biglieri EG, Watlington CO, Forsham PH. Sodium retention with human growth hormone and its subfractions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1961;21(4):361-370
14. Ritchie CM, Sheridan B, Fraser R, *et al.* Studies on the Pathogenesis of Hypertension in Cushing's Disease and Acromegaly. *QJM: An International Journal of Medicine* 1990;76(2):855-867
15. Moller J, Nielsen S, Hansen TK. Growth hormone and fluid retention. *Horm Res* 1999;51 Suppl 3:116-120
16. Grunenwald S, Tack I, Chauveau D, *et al.* Impact of growth hormone hypersecretion on the adult human kidney. *Ann Endocrinol (Paris)* 2011;72(6):485-495
17. Feld S, Hirschberg R. Growth hormone, the insulin-like growth factor system, and the kidney. *Endocr Rev* 1996;17(5):423-480
18. Kamenicky P, Blanchard A, Frank M, *et al.* Body Fluid Expansion in Acromegaly Is Related to Enhanced Epithelial Sodium Channel (ENaC) Activity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96(7):2127-2135
19. Karlberg BE, Ottosson AM. Acromegaly and hypertension: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982;100(4):581-587
20. Kraatz C, Benker G, Weber F, *et al.* Acromegaly and hypertension: Prevalence and relationship to the renin-angiotensin-aldosterone system. *Klinische Wochenschrift* 1990;68(12):583-587
21. Moller J, Jorgensen JO, Marqvorsen J, *et al.* Insulin-like growth factor I administration induces fluid and sodium retention in healthy adults: possible involvement of renin and atrial natriuretic factor. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(2):181-186
22. Slowinska-Szednicka J, Zgliczynski S, Soszynski P, *et al.* High blood pressure and hyperinsulinaemia in acromegaly and in obesity. *Clin Exp Hypertens A* 1989;11(3):407-425

23. Maison P, Demolis P, Young J, *et al.* Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53(4):445-451
24. Galderisi M, Vitale G, Lupoli G, *et al.* Inverse association between free insulin-like growth factor-1 and isovolumic relaxation in arterial systemic hypertension. *Hypertension* 2001;38(4):840-845
25. Heidarpour M, Shafie D, Aminorroaya A, *et al.* Effects of somatostatin analog treatment on cardiovascular parameters in patients with acromegaly: A systematic review. *Journal of Research in Medical Sciences* 2019;24(1):29-29
26. Ramos-Levi AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine* 2017;55(2):346-359
27. Colao A, Terzolo M, Bondanelli M, *et al.* GH and IGF-I excess control contributes to blood pressure control: results of an observational, retrospective, multicentre study in 105 hypertensive acromegalic patients on hypertensive treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(4):613-620

Bölüm 13

LİDDLE SENDROMUNA BAĞLI HİPERTANSİYON

Ergün PARMAKSIZ¹

GİRİŞ

Esansiyel hipertansiyon genetik faktörler ve yaşam tarzı faktörleri arasındaki kompleks ilişkiden kaynaklanan multifaktöryel bir durumdur ve pozitif aile öyküsü yüksek kan basıncı gelişme riskini artırır (1). Hipertansif hastaların küçük bir kısmının etyolojisinde kalıtsal hastalıklar bulunabilir. Liddle sendromu da aldosterondan bağımsız sodyum geri alımına neden olan epitelyal sodyum kanallarının (ENaK) nokta mutasyonları tarafından meydana gelir (2). Liddle sendromu otozomal dominant geçişli, monogenik hipertansiyonun en yaygın tipidir (3).

PATOGENEZ

ENaK distal nefronun epitelyal hücrelerinin apikal kısmında lokalize, amilorid spesifik epitelyal sodyum kanallarıdır (4). Bu kanallar, renal dış meduller potasyum kanalları ve Na/K/ATPaz kanalları ile sodyum geri alımı ve elektrolit dengesinde esas kanallardır (5). ENaK, SCNN1A, SCNN1B ve SCNN1G tarafından kodlanan 3 homolog alt birimden (α, β, γ) oluşan heteromerik bir komplekstir (6). SCNN1A, 12p13.31 kromozomunda lokalize iken, SCNN1B ve SCNN1G, 16p12.2 kromozomunda lokalizedir. α alt birimi tek başına Na akımını yeterli biçimde sağlayabilirken, 3 alt birimin etkileşimi en üst seviyede amilorid duyarlı Na akımını sağlar (5). 3 alt birimin amino asit sekansları %30-40'ı benzer ve protein yapıları büyük bir ekstrasellüler loop, 2 transmembran domain (TM1 ve TM2 diye adlandırılan) ve 2 kısa hücre içi N ve C terminalden oluşan birbirlerine çok benzer yapılarıdır (7). 3 ENaK alt grubunun C terminali içinde PY (Prolin, Tyrozine) motif olarak adlandırılan yüksek derecede korunmuş bir sekans bulunmaktadır.

¹ Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği dregrnprmsz@hotmail.com

Bu prolin zengin sekans, ubikitin ligaz ailesinin bir üyesi olan Nedd4 (Neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4) için bağlanma yeridir. Bu bağlanma ile ENaK hücre içine alımı ve proteozomal yıkımı meydana gelmektedir (8). Normal şartlar altında aldosteron, serum and glukokortikoid düzenleyici kinaz 1'i stimüle eder ve bu enzim Nedd4'ü fosforile eder ve ENaK ile Nedd4'ün affinitesini azaltır (9). Liddle sendromunda ENaK'nın aldosteron cevabı artmış olduğu gösterilmiştir (10). PY motifinde mutasyon ENaK ile Nedd4'ün fizyolojik etkileşimini bozar ve bu mutasyon hücre yüzeyinde ENaK sayısını attırır (11).

Ayrıca Liddle sendromuna neden olan mutasyonlar ENaK açık kalma zamanının da artma, sodyumun geri bildirim inhibisyonunu da azaltır (12).

Liddle sendromu SCNN1A, SCNN1B ve SCNN1G genlerindeki germline mutasyonlardan kaynaklanır. β ve γ alt birim mutasyonları kanalların negatif düzenlenmesinde rol alan prolinde zengin sekansın bozulmasına ve kaybına yol açar. Bu mutasyonlar ENaK'nın fonksiyonu arttırıp sodyum geri alımında artma meydana getirirler. α mutasyonları hücre dışı bölgedeki disülfid köprülerinin bozulmasına yol açar ve PY motifi etkilemeksizin ENaK kanallarının açık kalmasını sağlar (2).

Liddle ve arkadaşları ve sonra Botero-Velez ve arkadaşları tarafından tanımlanan ilk mutasyon, β alt birimindeki p.Arg566 mutasyonudur. Bu mutasyon PY motif kaybı ile β alt birimin C terminalinin kesilmesine neden olur. Liddle tarafından sunulan ilk vaka 16 yaşında kız olup, ciddi hipertansiyon, hipokalemi, metabolik alkaloz ve düşük renin ve düşük aldosteron parametrelerine sahip olup, spiranolakton tedavisi ile hastanın potasyumu ve tansiyon değerleri ve idrar sodyum atılım oranları değişmemiş ve spiranolaktona cevapsız olarak kabul edilmiş bu nedenle triamteren (ENaK inhibitörü) verilmiş ve idrar sodyum miktarında artma ve idrar potasyum değerlerinde azalma saptanmış ayrıca düşük tuzlu diyet ve triamteren tedavisi ile hastanın hipertansiyonu kontrol altına alındığı gösterilmiştir. Liddle tarafından sunulan vaka hipertansif nefrosklerozdan dolayı renal transplantasyon tedavisi olmuş ve bu müdahale ile kan basıncı ve potasyum değerleri triamteren tedavisi olmaksızın düzelmiş olup mevcut patogenezin distal nefrondaki sodyum kanallarının mutasyonu olduğu fikri yaygınlık kazanmıştır. Botero-Velez ve arkadaşları Liddle tarafından sunulan vaka ve vakanın 43 aile üyesini araştırdı. Yaygın klinik değişkenlik ile (hipertansiyonun şiddeti, başlangıç yaşı, potasyum değerleri) hastalığın görülebileceğini belirtip β alt birimdeki ilk mutasyonu saptamıştır (13).

SCNN1G genindeki p.Trp573 ile sonuçlanan ilk mutasyon, 1995 yılında Hansson ve arkadaşları tarafından tanımlandı. C terminalinde γ alt birimini silerek

PY motif yapısını bozup ENaK' nın sodyum geri alımında artış meydana getirdiği gösterilmiştir (14).

Takip eden yıllarda β alt biriminde 24 farklı mutasyon, γ alt biriminde 6 farklı mutasyon, α alt biriminde 1 mutasyon farklı ülkelerden 72 ailede tespit edilmiştir (2).

PY motifi etkilemeksizin γ alt birimindeki p.Asn530Ser mutasyonu TM2 segmenti etkileyerek amilorid spesifik sodyum geri alım akımında 2 katlık bir artışa neden olduğu da gösterilmiştir (15).

Yapılan fare deneylerinde, Liddle sendromunda ENaK hiperaktivitesinin ana nefron segmentinin distal tübül ile toplayıcı tübül arasındaki geçiş tübülleri ve bu segmentteki ENaK aktivitesinin aldosterondan bağımsız olduğu gösterilmiştir (16).

Xenopus oocytelerde bu anormal genlerin sunumu, yükselmiş intrasellüler sodyum konsantrasyonunda kanal aktivitesinin inhibisyonunun kaybı ve sodyum geri alım transportunda belirgin bir artış ile ilişkilidir (17).

Spesifik β ENaK tek nükleotid polimorfizimlerinde arteriyel hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle Çin'li hipertansif ailelerde intron 12'de tek nükleotid polimorfizm (rs37443966) esansiyel hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Aynı şekilde γ ENaK tek gen polimorfizimleri ile beyaz Avusturyalı bireylerde sistolik kan basıncı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (19). α ENaK tek gen polimorfizm ile ilgili bazı çalışmalarda yüksek kan basıncı ile ilişkili iken bazı çalışmalarda ilişki saptanmamıştır (20).

Liddle sendromunun prevalansı hipertansif bireyler arasında tam bilinmiyor (2). Hipertansiyonun sekonder nedenleri dışlandıktan sonra Liddle sendromunun prevalansının %0.91 olduğu gösterilmiştir. (21) . Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da 14 ile 40 yaşları arasında hipertansiyonun etyolojisinde Liddle sendromunun prevalansı %1.52 saptanmıştır (22). Ancak yazarlar Liddle sendromunun prevalansının tahmin edilenden daha fazla olduğunu özellikle belirtirler (23).

Liddle sendromunun tanısı, SCNN1A, SCNN1B ve SCNN1G gen dizilimine dayanır. Erken başlangıçlı hipertansiyon, hipokalemi, düşük renin, düşük aldosteron varlığında aile öyküsü anamnezi olsa da olmasa da genetik test yapılmalıdır. Genetik tarama hastalık otozomal dominant geçiş yaptığından ve değişken fenotipik özellikler gösterebileceğinden ötürü mutasyonu taşıyan bireylerin birincil akrabalarına da özellikle yapılması gerekmektedir.

Tipik klinik özellikleri tedaviye dirençli erken başlangıçlı hipertansiyon ve ailede hipertansiyon ve ani ölüm varlığıdır.

Biyokimyasal olarak karakteristik bulgular; Hipokalemi, metabolik alkaloz, düşük renin ve aldosteron düzeyleridir.

Hipokalemiye ikincil gelişen poliüri, polidipsi, musküler zayıflık, aritmiye bağlı ani ölüm ve hipertansiyona sekonder gelişen baş ağrısı, kulak çınlaması, retinopati, kronik böbrek yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi, diğer işaret ve bulgulardır (2). Ayrıca, Abbass ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kontrolsüz hipertansiyon sonucu olarak aort diseksiyonu gelişen Liddle sendromlu bir hasta yayınlanmışlardır (24).

Çoğu hasta genç yaş ta tanı alırken bazı hastalar erişkin döneme kadar tanınmayabilir (25).

Ülkemizde Büyükkaragöz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ilk olarak Türk bir ailede SCNN1 β 'nin ekzon 13'de tek heterozigot mutasyonu saptanmış olup, aynı mutasyonu taşıyan aile bireylerinde bile, hipertansiyonun derecesi, hipokaleminin varlığı, kardiyak komplikasyonlar farklı yaşlarda ortaya çıktığı görülmüştür (26).

Liddle sendromlu hastalar ile yapılan çalışmada hipertansiyon sıklığının %92.4, hipokaleminin %71.8, hipoaldosteronizm sıklığının %58.2 olduğu görülmüştür (2). Liddle sendromlu bazı hastalarda tanı anında hipokalemi olmayabilir (27). Bu yüzdeler farklar çevresel ve genetik faktörlere, sodyum alımına ve sodyumun düzenlenmesinde sorumlu gen polimorfizmlerine göre değişkenlikler gösterebilir (28).

Liddle sendromunun ayırıcı tanısında konjenital adrenal hiperplazinin bazı formları, familial kortizol resistansı, licorice alımı, Cushing's sendromu, belirgin mineralokortikoid fazlalığı sendromu göz önüne alınmalıdır (29).

Liddle sendromunun spesifik tedavi ENaK inhibitörü olan amilorid ve triamteren tedavidir. Düşük tuz diyeti ile bu inhibitörlerin etkinliği daha da artmaktadır (30). ENaK inhibitörleri hem kan basıncını hem de biyokimyasal parametreleri düzeltir. Tedavi süresince elektrolit kontrolü ve böbrek fonksiyon testleri kontrol edilmelidir (31). Yapılan bir çalışma da Liddle sendromu için Triamteren tedavisi sonrası böbrek fonksiyon bozukluğu meydana geldiği, ilacın kesilmesi ile birlikte böbrek fonksiyon testlerinin düzeldiği görülmüştür. Bunun da nedeninin yüksek kan volumünün triamteren tedavisi ile düzeleceği ve böylece artmış kreatinin klerensinin azaldığı buna bağlı olarak kreatinin seviyesinin tedavi seyri sırasında artabileceği akıld tutulması gerektiği belirtilmiştir (32).

Liddle sendromu için ülkemizde tek uygun ilaç triamteren ve hidroklorotiyazid kombinasyonudur. Büyükkaragöz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tuzsuz diyet ve triamteren ve hidroklorotiyazid kombinasyonun (50mg/25 mg) kan basıncını ve hipokalemi metabolik alkalozu düzelttiği görülmüş bu nedenle güvenli olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (26).

Amilorid tedavisi gebe hastalarda kan basıncını ve potasyum seviyesini düzeltir, güvenli şekilde verilebilir.(33).Triamteren folik asit metabolizmasını bozduğu için gebe hastalarda önerilmez. Gebe hastalarda amilorid dozu 5-10 mg olarak verilebilir, gestasyon yaşı arttıkça ENaK α subuniti arttığı için kan basıncını kontrol etmek için amilorid dozu günde 2 kez verilmek üzere 30 mg kadar çıkarılabilir. Hem triamterenin hem de amiloridin emzirmede güvenliği bilinmemektedir bu nedenle emziren bebeğin yakından izlenmesi gerekmektedir(34)

Sonuç olarak; genç hipertansif bireylerde, hipertansiyonun aile öyküsü de mevcut ise ayırıcı tanıda, Liddle sendromu akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Williams T.A, Mulatero P. Is there a role for genomics in the management of hypertension: Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, E1131.
2. Tetti M, Monticone S, Burrello J, Matarazzo P, Veglio F, Pasini B, Jeunemaitre X, Mulatero P; Liddle Syndrome: Review of the literature and description of a new case: Int. J. Mol. Sci.2018,19:812
3. Wang LP, Gao LG, Zhou XL et al. Genetic diagnosis of Liddle's syndrome by mutation analysis of SCNN1B and SCNN1G in a Chinese family.Chin.Med.J.(Engl)2012;125:1401-4.
4. Canessa C.M, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger J.D, Rossier B.C. Amiloride-sensitive epithelialNa⁺ channel is made of three homologous subunits. Nature1994,367:463-467.
5. Hanukoglu I, Hanukoglu A, Epithelial sodium channel (ENaC) family: Phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases. Gene 2016, 579:95-132.
6. Jasti J, Furukawa H, Gonzales E.B, Gouaux E. Structure of acid-sensing ion channel 1 at 1.9 Å resolution and low pH. Nature 2007, 449:316-323.
7. Kashlan O.B, Adelman J.L, Okumura S, Blobner B.M, et al.Constraint-based, homology model of the extracellular domain of the epithelial Na⁺ channel α subunit reveals a mechanism of channel activation by proteases. J. Biol. Chem. 2011, 286: 649-660.
8. Butterworth, M.B. Regulation of the epithelial sodium channel (ENaC) by membrane trafficking. Biochim. Biophys. Acta 2010,1802: 1166-1177.
9. Kamynina E, Staub O. Concerted action of ENaC, Nedd4-2, and Sgk1 in transepithelial Na⁺ transport. Am J Physiol Renal Physiol. 2002;283:F377- F387.
10. Knight KK, Olson DR, Zhou R, Snyder PM. Liddle's syndrome mutations increase Na⁺ transport through dual effects on epithelial Na⁺ channel surface expression and proteolytic cleavage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:2805-2808.
11. Snyder PM, Price MP, McDonald FJ, Adams CM, Volk KA, Zeiher BG, Stokes JB, Welsh MJ. Mechanism by which Liddle's syndrome mutations increase activity of a human epithelial Na⁺ channel. Cell. 1995;83:969- 978.
12. Nesterov V, Krueger B, Bertog M, Dahlmann A, Palmisano R, Korbmacher C. In Liddle Syndrome, Epithelial Sodium Channel Is Hyperactive Mainly in the Early Part of the Aldosterone-Sensitive Distal Nephron. Hypertension. 2016;67:1256-1262.
13. Shimkets R.A, Warnock D.G, Bositis C.M, Nelson-Williams C, Hansson J.H, Schambelan M, Gill J.R, Ulick S,Milora R.V, et al. Liddle's syndrome: Heritable human hypertension caused by mutations in the β subunit of the epithelial sodium channel. Cell 1994, 79:407-414.
14. Hansson J.H, Nelson-Williams C, Suzuki H, Schild L, Shimkets R, Lu Y, Canessa C, Iwasaki T, Rossier B.C, Lifton R.P. Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel γ subunit: Genetic heterogeneity of Liddle syndrome. Nat. Genet. 1995, 11: 76-82.
15. Hiltunen T.P, Hannila-Handelberg T, Petäjaniemi N, Kantola I, Tikkanen I, Virtamo J, Gautschi I, Schild L, Kontula K. Liddle's syndrome associated with a point mutation in the extra-

- cellular domain of the epithelial sodium channel γ subunit. *J. Hypertens.* 2002, 20:2383–2390
16. Nesterov V, Dahlmann A, Krueger B, Bertog M, Loffing J, Korbmayer C. Aldosterone-dependent and -independent regulation of the epithelial sodium channel (ENaC) in mouse distal nephron. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2012, 303:F1289–F1299
 17. Furuhashi M, Kitamura K, Adachi M et al. Liddle's syndrome caused by a novel mutation in the proline-rich PY motif of the epithelial sodium channel beta-subunit. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):340
 18. Wang Y, Liu Z, Hua Q, Chen Y, Cai Y, Liu R. Association of epithelial sodium channel β -subunit common polymorphism with essential hypertension families in a Chinese population. *Cell Biochem. Biophys.* 2014, 70: 1277–1282
 19. Büsst C.J, Scurrah K.J, Ellis J.A, Harrap S.B. Selective genotyping reveals association between the epithelial sodium channel γ -subunit and systolic blood pressure. *Hypertension* 2007, 50:672–678.
 20. Tong, Q.; Menon, A.G.; Stockand, J.D. Functional polymorphisms in the α -subunit of the human epithelial Na⁺ channel increase activity. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006, 290: F821–F827.
 21. Liu K, Qin F, Sun X, Zhang Y, Wang J, Wu Y, Ma W, Wang W, Wu X, Qin Y. Analysis of the genes involved in Mendelian forms of low-renin hypertension in Chinese early-onset hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2018 36(3):502-509.
 22. Wang LP, Yang KQ, Jiang XJ, et al. Prevalence of Liddle Syndrome Among Young Hypertension Patients of Undetermined Cause in a Chinese Population. *J Clin Hypertens* 2015 Nov;17(11):902-7
 23. Pagani L, Diekmann Y, Sazzini M, De Fanti S, Rondinelli M, Farnetti E, Casali B, Caretto A, Novara F, Zuffardi O. Three reportedly unrelated families with liddle syndrome inherited from a common ancestor. *Hypertension* 2018,71: 273–279.
 24. Abbass A, D'Souza J, Khalid S, et al. Liddle's syndrome in Association with Aortic Dissection. *Cureus.* 2017 4:9(5)
 25. Findling JW, Raff H, Hansson JH, Lifton RP. Liddle's syndrome: prospective genetic screening and suppressed aldosterone secretion in an extended kindred. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(4):1071
 26. Büyükkaragöz B, Yılmaz A, Karcaaltınçaba D, Özdemir O, Ludwig M. Liddle syndrome in a Turkish family with heterogeneous phenotypes. *Pediatr Int* 2016 Aug;58(8):801-4
 27. Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG. Liddle's syndrome revisited- a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med.* 1994;330(3):178
 28. Bogdanovic R, Kuburovic V, Stajic N, Mughal SS, Hilger A, Ninic S, Prijic S, Ludwig M. Liddle syndrome in a Serbian family and literature review of underlying mutations. *Eur. J. Pediatr.* 2012, 171:471–478.
 29. Yamashida Y, Koga M, Takeda Y et al. Two sporadic cases of Liddle's syndrome caused by De novo ENaC mutations. *Am J Kidney Dis.* 2011;37(3):499
 30. Yang KQ, Lu, CX, Fan P, Zhang Y, Meng X, Dong XQ, Luo F, Liu YX, Zhang HM, Wu HY. Genetic screening of SCNN1B and SCNN1G genes in early-onset hypertensive patients helps to identify Liddle syndrome. *Clin. Exp. Hypertens.* 2018, 40:107–111.
 31. Warnock, D.G. Liddle syndrome: Anautosomal dominant form of human hypertension. *Kidney Int.* 1998,53:18–24
 32. Cui Y, Tong A, Jiang J, et al. Liddle Syndrome: clinical and genetic. *J Clin Hypertens* 2017 May;19(5):524-529
 33. Caretto A, Primerano L, Novara F, Zuffardi O, Genovese S, Rondinelli M .A therapeutic challenge: Liddle's syndrome managed with amiloride during pregnancy. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2014, 2014:156250
 34. Awadalla M, Patwardhan M, Alsamsam A, Imran N. Management of Liddle Syndrome in Pregnancy: A Case Report and Literature Review. *Case rep obstet Gynecol* 2017;2017:6279460.

Bölüm 14

FEOKROMASİTOMAYA BAĞLI HİPERTANSİYON

Esra Nur ADEMOĞLU DİLEKÇİ¹

GİRİŞ

Feokromasitoma, adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden köken alan ve katekolamin salgılayan nadir görülen bir nöroendokrin tümördür. Kromaffin hücrelerden köken olan nöroendokrin tümörlerin % 80-85'ini feokromasitomalar, % 10-15'ini paragangliomalar oluşturur. Tüm katekolamin sekrete eden tümörlerin % 85-90'u intrabdominal, % 10-15'i ektradrenal yerleşim gösterir. Sempatik ve parasempatik ganglionlardaki kromaffin hücrelerden köken alan ekstraadrenal nöroendokrin tümörlere paraganglioma adı verilir (1,2). Her iki tümör de benzer klinik prezentasyonlar gösterip benzer şekilde tedavi edildikleri için bir çok klinisyen tarafından feokromasitoma ve paraganglioma için ortak bir terminoloji olan 'feokromasitoma' ifadesi kullanılır. İki tümör arasındaki ayırt edici tanımlama eşlik eden diğer neoplazmlar, malignite riski ve genetik araştırma açısından önem taşımaktadır. Her iki tümörden de çoğunlukla adrenalin, noradrenalin, dopamin gibi katekolaminlerden bir veya daha fazlası sekrete edilir. Ancak, boyun ve kafa tabanındaki glossofaringeal ve vagal sinirler boyunca uzanan parasempatik ganglionlardan köken alan paragangliomalarda katekolamin sekresyonu gerçekleşmez. Feokromasitomada katekolaminler dışında PTH ilişkili peptid, IL-6, kromogranin, ACTH, seratonin, eritropoetin ve daha başka bir çok peptid sekrete edilebilir (3).

Feokromasitomaların çoğu sporodik olup, yaklaşık % 40'ında genetik mutasyonlar bulunur ve kalıtsal sendromlarla birliktelik gösterir. Sporodik olgular unilateral görülürken, kalıtsal olanlar genellikle bilateraldir. Hastalık her yaşta olmakla birlikte en sık dördüncü ve beşinci dekada görülür. Kalıtsal formlar sporo-

¹ Doçent Doktor, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, esranurademoglu@hotmail.com

dik olanlara göre daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Prevalansları kadın ve erkeklerde eşittir (4,5). Literatürde yapılan otopsi çalışmalarında tanı almamış feokromasitoma prevalansı % 0.05-0.1 olarak bildilmektedir (6-8). Görüntüleme yöntemleri ile adrenal insidentaloma saptanan olgularda prevalans yaklaşık % 5, hipertansiyon hastalarında ise % 0.2-0.6'dır (9-12).

Feokromasitomaların yaklaşık % 10'u malign karakterde olup benign ve malign feokromasitomada histolojik ve biyokimyasal özellikler benzerdir. Malign-benign ayrımındaki kriterler lokal invazyon ve uzak metastazdır (13,14). Dolayısıyla feokromasitoma tanısı konan hastaların uzun dönem takipleri gereklidir.

Feokromasitoma tamamen asemptomatik olabileceği gibi hayatı tehdit eden kardiyovasküler, serebrovasküler, renal, gastrointestinal, oküler, çoklu organ yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara neden olan bir tabloya da yol açabilir. Feokromasitomaya spesifik semptom ve bulgular olmadığı için feokromasitoma tanısı maalesef ki bazen akla gelmemekte, tanı almadan hastaların bir kısmı kaybedilmektedir. Semptomlar hastaların ortalama % 50'sinde görülür ve tipik olarak paroksizmal ataklar şeklinde ortaya çıkar. Klasik triadı epizodik baş ağrısı (% 90), çarpıntı (% 60) ve terleme (% 60-70)'dir (15). Ataklar sırasında solukluk, bulantı, kusma, karın ağrısı, göğüste sıkışma hissi, nefes darlığı, hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, hipertansif kriz, görme bulanıklığı, poliüri, polidipsi, psikiyatrik değişiklikler gözlenebilir. Ataklar fiziksel aktivite, intraabdominal basınç artışı, postural değişiklikler, girişimsel işlemler, anestezi indüksiyonu, cerrahi, anksiyete, çeşitli ilaçlar ve besinlerle tetiklenebilir. Atakların süresi birkaç dakika ile birkaç saat arasında değişir. Ataklar arasında hasta tamamen normaldir. Ataklar gün içerisinde birkaç kez tekrarlayabileceği gibi ayda bir kaç kez de tekrarlayabilir (16-18).

Tanı yüksek fraksiyone metanefrin (metanefrin, normetanefrin) ve katekolamin düzeylerinin serum ve idrarda saptanması ile konur. Biyokimyasal olarak tanı konulduktan sonra tümör lokalizasyonu için görüntüleme tekniklerine ihtiyaç vardır (1,10).

Hipertansiyon paternleri ve klinik özellikleri

Hipertansiyon feokromasitomalı hastalarda en sık görülen semptomdur. Amerikan kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) kan basıncının 130/80 mmHg üzerinde olmasını hipertansiyon olarak kabul etmektedir (19). Hipertansiyon feokromasitomalı hastaların yaklaşık % 80-90'ında görülür. Feokromasitoma ilişkili hipertansiyon paterni sekrete edilen katekolaminlerin miktarına ve tipine göre değişkenlik gösterir. Feokromasitomalı olguların çoğunda sistemik dolaşımda normalin 5-10 katı yükseklikte katekolamin seviyelerine

rastlanır. Hastaların yarısında sürekli hipertansiyon, %45'inde paroksizmal hipertansiyon görülmekle beraber % 10-15 hasta normotansiftir (20-23). Sürekli hipertansiyonu olan feokromasitomali olguların bir kısmında dolaşımdaki katekolamin düzeylerindeki kısa süreli artışlara bağlı olarak kan basıncında dalgalanmalar gözlenebilir. Sadece epinefrin sekrete edilen feokromasitomali olgularda nadiren siklik hipertansiyon-hipotansiyon atakları olabilmektedir. Nedeni çok net olmakla birlikte siklik hipertansiyon-hipotansiyon atak gelişiminde tansiyon değerlerindeki ani artışa bağlı baroreseptör uyarılmasının yol açtığı negatif feedback mekanizmalar ileri sürülmektedir (24,25). Ataklar sırasında hastalar tamamen asemptomatik olabileceği için feokromasitomadan şüphelenilen olgularda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü tanıda yararlı olmaktadır.

Sürekli hipertansiyon, tümörden fazla miktarda sekrete edilen norepinefrin düzeyleri ile kuvvetli bir ilişki gösterirken, paroksizmal hipertansiyon daha çok artmış epinefrin düzeyleri ile ilişkilidir. Paroksizmal hipertansiyon varlığı özellikle MEN-2 ilişkili feokromasitomalar için tipik klinik olarak karşımıza çıkmaktadır (22,23). Sempatik gangliyonların akson terminallerinde depolanmış olan fazla norepinefrinin sempatik aktivasyonla birlikte salınımının oluşturduğu kronik vasokonstrüksiyonun sürekli hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (26). Sürekli hipertansiyonlu olgularda artmış epinefrin varlığında zaman zaman ortostatik hipotansiyon gelişebilir. Ortostatik hipotansiyon, paroksizmal hipertansiyonlu ve normotansif olgularda sürekli hipertansif bireylere göre daha nadir görülür (23). Vasokonstrüksiyona bağlı azalmış kan hacmi, katekolaminlere periferik yanıtın bozulması, miyokard kontraksiyon kusuru, baroreseptör duyarlılığında bozulma postural hipotansiyon gelişiminde etkili ana nedenlerdir. Postural hipotansiyon varlığında sersemlik hissi, çarpıntı ve senkop gelişebilir (27,28).

Normotansiyon çoğunlukla ailesel feokromasitoma ve dopamin sekrete eden tümörlerde görülür. Hastaların tipik semptomları yoktur ve çoğunlukla rastlantısal olarak fark edilirler. Adrenal insidentaloma çalışma grubu (AI-SIE) bir raporunda adrenal insidentaloma nedeni ile tetkik edilirken feokromasitoma tanısı alan hastaların yarısının normotansif, diğer yarısının hafif hipertansif olduğunu, hiçbir hastada paroksizmal hipertansiyon saptanmadığını belirtmiştir (29). Baş ve boyun bölgesindeki parasempatik paragangliomalar genellikle katekolamin sekrete etmez, çoğunlukla asemptomatik seyrederekler. % 25 hastada değişen derecelerde hipertansiyona rastlanır. Dominant olarak dopaminin sentez ve sekrete edildiği olgular normotansif veya hipotansiftir. Bu hastalarda tümör ekstra adrenal yerleşimlidir ve sıklıkla maligndir (30,31).

Feokromasitoma ilişkili hipertansiyonda özel bir grup; çocuklardır. Çocukluk çağında feokromasitoma çok nadir görülmekle birlikte feokromasitoma tanısı

alan olgularda % 60-90 sıklıkta sürekli hipertansiyon, daha az sıklıkta paroksizmal hipertansiyon bildirilmektedir. % 20 hasta ise normotansiftir (33). Çocuk hastalarda hipertansiyon nedenleri sekonder olup renal anomaliler, renal arter hastalığı, konjenital aort koartasyonu ekarte edildikten sonra hipertansiyon etyolojisinde feokromasitoma araştırılmalıdır. En sık semptom yetişkinlerde olduğu gibi baş ağrısı ve terlemedir (34).

Feokromasitomaya bağlı hipertansiyon ile ilgili bir diğer özel durum da gebeliktir. Feokromasitomaya bağlı hipertansiyon gebelikte görülen hipertansiyonun nadir bir nedenidir. Feokromasitomaya özgün belirti ve bulguların yokluğu gebe hipertansif bireylerde feokromasitoma tanısını zorlaştırmaktadır. Gebelerde feokromasitoma ile en çok karışan durum preeklamsidir. Her iki durumda da hipertansiyon olmakla birlikte preeklamside feokromasitomadan farklı olarak kilo artışı, proteinüri ve ayak bileği ödemi oluşur. Ayrıca, preeklamsiye bağlı hipertansiyon gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkarken feokromasitomada gebeliğin tüm süreci boyunca görülebilir. Gebelerde tanı konulmamış feokromasitoma varlığında gebelik sırasında her hangi bir dönemde ve doğum eylemi sırasında hipertansif kriz, hemoraji, konjestif kalp yetmezliği, iskemi, enfarkt, intrauterin büyüme ve gelişme geriliği gibi maternal ve fetal morbidite ve mortalitede artışa yol açan komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle paroksizmal hipertansiyon, baş ağrısı, antihipertansif tedaviye direnç, açıklanamayan ortostatik hipotansiyon gözlenen tüm gebeler feokromasitoma açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Tanı gebe olmayan bireylerdeki gibi plazmada ve 24 saatlik idrarda artmış fraksiyone metanefrinler ve katekolamin seviyeleri ile konur. Görüntüleme de godolin-yumsuz MR kullanılır. Doğum yöntemi olarak sezeryan tercih edilmelidir. Komplikasyonların önlenmesi açısından tümör birinci veya ikinci trimesterde (optimal) veya sezeryan sonrası fetus çıkarıldıktan sonra çıkarılmalıdır (35-37). Preoperatif hazırlık süreci, hipertansif kriz tedavisi gebe olmayanlardaki gibidir. Gebelik süresince yakın takip büyük önem taşımaktadır.

Tedavi

Kesin tedavi kitlenin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Tümörlerin çoğu benign olduğu için cerrahi olarak çıkarılmaları mümkündür. Hedef kan basıncının ne olması gerektiği ile ilgili randomize kontrollü çalışmalarda yeterli kanıt bulunamamıştır. Retrospektif çalışmalar ve çeşitli merkez tecrübelerinden yola çıkılarak kan basıncının otururken 130/80 mmHg'dan düşük, sistolik kan basıncının ayakta 90 mm Hg'dan büyük olması önerilir. Hedef kalp hızı otururken 60-70 atım, ayakta 70-80 atım olmalıdır. Yaş ve eşlik eden kardiyovasküler problemlere göre hedef değerler kişiselleştirilebilir (38).

Preoperatif Hazırlık

Feokromasitomalı hastalarda anestezi indüksiyonu ve cerrahi sırasında tümörün manipülasyonuna bağlı yoğun katekolamin deşarjı gerçekleşmektedir. Tanı almamış ve operasyon öncesi medikal hazırlık yapılmamış feokromasitoma olgularında hipertansif kriz, aritmi ve çoklu organ yetmezliğine sekonder cerrahi mortalite riski oldukça yüksektir. Bu nedenle feokromasitoma tanısı alan tüm hastalar normotansif olsalar dahi cerrahiye preoperatif medikasyon yapılarak verilmelidir. Preoperatif hazırlık sadece feokromasitoma cerrahisini kapsamaz. Feokromasitoma hastasına herhangi bir nedenle cerrahi veya girişimsel bir işlem uygulanacaksa öncesinde mutlaka medikal hazırlık yapılması gerekmektedir. Cerrahi öncesi hazırlığın amacı volüm ekspansiyonu, kan basıncı ile kalp hızı kontrolünün sağlanması, aritmilerin ve hipertansif kriz gelişiminin engellenmesidir. Preoperatif medikal hazırlık amacıyla alfa adrenerjik reseptör antagonistleri, kombine alfa ve beta reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri ve katekolamin sentez inhibitörleri kullanılmaktadır (38,39).

Hipertansiyonun primer nedeni artmış adrenerjik aktivite olduğu için öncelikli olarak tercih edilmesi gereken ilaç α -adrenerjik reseptör blokerleridir. Fenoksibenzamin (dibenzilin), irreversible, uzun etkili, nonselektif $\alpha(\alpha1+\alpha2)$ -adrenerjik reseptör blokeridir. Kan basıncındaki dalgalanmaları, vasokonstrüksiyonu azaltır ve intraoperatif hipertansif kriz riskini engeller. Tedaviye preoperatif 7-14 gün önce başlanır. Ancak geçirilmiş miyokard infarktüsü, katekolamin kardiomyopatisi, dirençli hipertansiyon, katekolamin ilişkili vaskülit varlığında bu süre uzatılmalıdır. Günde 2 kez 10 mg olacak şekilde başlanır. Kan basıncı değerlerine göre 2-3 günde bir 10-20 mg'lık doz artışı yapılır. Maksimum doz 1 mg/kg/gündür. Postural hipotansiyonla birlikte refleks taşikardi, sersemlik hissi, senkop, nazal konjesyon gibi yan etkilere neden olabilir. Fenoksibenzamine alternatif olarak doksazosin, prazosin, terazosin gibi selektif, kompetatif kısa etkili $\alpha1$ -selektif adrenerjik reseptör blokerleri de preoperatif hazırlıkta kullanılabilir (39). Non-selektif α ve selektif- $\alpha1$ reseptör blokerlerinin etkilerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, retrospektif çalışmalar $\alpha1$ -selektif reseptör blokerlerinin kısa yarılanma ömürleri nedeniyle fenoksibenzamine oranla daha az refleks taşikardi ve postoperatif hipotansiyon yaptığını göstermiştir. Weingarten ve arkadaşları, feokromasitoma hastalarının preoperatif hazırlık döneminde farklı alfa blokerlerinin etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, fenoksibenzamin kullanılan hastalarda selektif $\alpha1$ reseptör antagonist kullanılan hastalara göre daha iyi intraoperatif hipertansiyon kontrolü ve daha sık postoperatif hipotansiyon bildirmişlerdir (40). Preoperatif hazırlıkta $\alpha1$ -selektif adrenerjik reseptör blokerlerinin kullanıldığı hastalarda kısa yarılanma ömürleri ne-

deniyle ilaç tedavisine operasyon sabahı da devam edilmelidir. Bir çok merkezde ucuz ve yan etki profili açısından daha güvenli olmaları nedeniyle, ayrıca daha uzun süre farmakolojik tedavi gerektiren metastatik feokromasitoma gibi olgular da selektif- α 1 reseptör blokerleri kullanılmaktadır.

Normotansif, hafif hipertansiyonu olan veya yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamayan hastalarda α -reseptör blokaj tedavisi ile birlikte amlodipin (10-20 mg), nicardipin (60-90 mg), nifedipin (30-90 mg), verapamil (180-540 mg) gibi kalsiyum kanal blokerleri kombine tedavide ikinci ajan olarak kullanılabilirler. Vasküler düz kasa katekolaminlere bağlı kalsiyum geçişini inhibe edip vazospazmı azaltırlar ve refleks taşikardi yapmazlar. Katekolaminlerin neden olduğu koroner vazospazmda, hipertansiyon ve taşiaritmi kontrolünde etkilidirler (41-43).

Yeterli α -reseptör blokaj tedavisinden en az 3-4 gün sonra katekolaminlere bağlı taşiaritmilerin önlenmesi amacıyla beta adrenerjik blokaj tedavisi başlanmalıdır. α -reseptör blokajı yapılmadan başlanacak beta adrenerjik blokaj hipertansif krize neden olabilmektedir. Beta adrenerjik blokaj amaçlı β 1-selektif adrenerjik reseptör blokerleri veya nonselektif β -reseptör blokerlerinden hangisinin öncelikli olarak tercih edilmesi gerektiğine dair literatürde net veri yoktur. Bu amaçla β 1-selektif adrenerjik reseptör blokerleri olan metoprolol (25-50 mg/3-4 kez), atenolol (12.5-25 mg/2-3 kez) ve nonselektif β -reseptör blokeri olan propranolol (20-80 mg/ 1-3 kez) kullanılabilir. Astım ve kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır ve düşük dozlarla tedaviye başlanmalıdır. Kombine α ve β adrenerjik reseptör blokeri olan labetalol kullanımı, 5:1 oranındaki α/β antagonist aktivitesi nedeniyle ve paradoksik hipertansiyona hatta hipertansif krize yol olabileceği için preoperatif hazırlıkta öncelikli olarak önerilmemektedir. Benzer şekilde karvedilol kullanımı da preoperatif hazırlıkta önerilmemektedir (38,44).

α -bloker tedavisinden ortama 3 gün sonra volüm ekspansiyonunu sağlamak ve α -blokerlere bağlı gelişebilecek postoperatif hipotansiyonu engellemek amaçlı yüksek tuzlu diyet (5-10 gr) başlanmalıdır. Operasyon öncesi 1-3 gün süreyle 1-2 litre/gün izotonik sıvı ile parenteral hidrasyon yapılmalıdır (41). Hidrasyonun yeterli yapıldığı hastalarda hematokrit düzeyinde yaklaşık % 5-10 düşme beklenir (45).

Preoperatif hazırlık evresinde kullanılacak bir diğer ajan; katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim tirozin hidroksilazın kompetitif inhibitörü olan α -metil-paratirozin (metirozin)'dir. α -metil-paratirozin, α ve β adrenerjik blokerlerinin tolerans veya kardiyovasküler yan etkiler nedeniyle kullanılmadığı veya kullanıldığı halde tansiyon kontrolünün sağlanamadığı durumlarda preoperatif hazırlık evresinde tedaviye eklenebilir. Ayrıca intraoperatif olarak tümör manipülasyonunun fazla olacağı düşünülen yaygın metastatik hastalıkta veya büyük tü-

mör yükü söz konusuysa α ve β adrenerjik bloker tedaviyle kombine edilebilir. En sık yan etkisi depresyon, anksiyete, sedasyon, ekstrapiramidal yan etkiler, kristallüri ve galaktoredir. Değişik kaynaklarda farklı tedavi protokollerine rastlanmakla birlikte, günde 2-3 kez 250 mg dozunda başlanması, 2-3 günde bir 250-500 mg'lık doz artışlarıyla toplam doz olan 1.5-2 gr'a çıkılması önerilir. Medikasyon cerrahiden genellikle 1-3 hafta önce başlanır (46).

HİPERTANSİF KRİZ

Feokromasitomada hipertansif kriz ensefalopati, multiorgan yetmezliği, yüksek ateş ile karakterize ve mortalitenin çok yüksek olduğu feokromasitoma krizinin bir komponenti olabilir. Feokromasitoma krizinde hipertansif kriz görülebileceği gibi değişken hipertansiyon, şiddetli hipotansiyon, hatta hemodinaminin bozulduğu şok tablosu dahi ortaya çıkabilir (47). Hipertansif kriz feokromasitomalı hastalarda operasyon öncesi, intraoperatif anestezi indüksiyonu ve tümör manipülasyonu sırasında veya postoperatif dönemde oluşabilir. Preoperatif medikal hazırlık hipertansif kriz riskini azaltmakla birlikte hazırlığa rağmen hemodinamik instabilite gelişebileceği de unutulmamalıdır. Literatürde preoperatif yüksek norepinefrin düzeyleri, büyük tümör çapı (>4 cm), α adrenerjik blokaj sonrası gelişen belirgin postural hipotansiyon varlığında (>10 mmHg) intraoperatif hipertansif olay riskinin arttığı bildirilmektedir (48-50). Hipertansif kriz tedavisinde kullanılacak başlıca tedaviler nitroprussid, nitrogliserin, fentolamin veya nikardipin'dir. Fentolamin kısa etkili, nonselektif α -blokerdir. 1 mg ile başlangıç test dozu yapıldıktan sonra, ihtiyaç halinde 5 mg i.v. bolus veya infüzyon yapılır. Fentolamine maksimum 2-3 dakika içinde yanıt alınır. Etki 10-15 dakika içerisinde sona erer. En sık yan etkisi refleks taşikardidir (51). Sodyum nitroprussid hızlı başlayan, hızlı sonlanan etkisinden dolayı intraoperatif hipertansif epizodlarda ideal bir vasodilatördür. Yarılanma ömrü 2 dakikadır. 0.5-5ug/kg/dk dozunda intravenöz infüzyonla verilir. Uzamış infüzyonlarda tiyosiyanat toksisitesini önlemek için infüzyon hızı 3ug/kg/dk'dan fazla olmayacak şekilde ayarlanmalıdır. Nitrogliserin, antianjinal etkili bir venöz vasodilatatördür. Arteriyel sistem üzerine etkisi ancak yüksek dozlarda ortaya çıkar. Etkisi hızlı başlar ve kolay bir şekilde titre edilir. Etkili ve güvenli profili nedeniyle feokromasitomalı hastalarda kriz tedavisinde tercih edilebilecek bir ajandır. Başlangıç dozu 5 ug/dk olup maksimum dozu 100 ug/dk'dır. Baş ağrısı, postural hipotansiyon ve refleks taşikardi gibi yan etkileri mevcuttur (52,53). Literatürde kalsiyum kanal blokerlerinden nicardipinin hipertansif krizde kullanımı ile ilgili vaka takdimi şeklinde raporlar göze çarpmaktadır. Kriz tedavisinde kullanılması durumunda nikardipinin 5 mg/saat infüzyon hızında başlanması ve hedef kan basıncına ulaşıncaya kadar dozun 15

dakikada bir 2.5 mg/saat arttırılması önerilir. Maksimum doz 15 mg/saattir. Farklı kaynaklarda hidralazin ve magnezyum sülfatın da tedavide kullanılabileceği bildirilmektedir (47, 51).

Feokromasitoma yaşlılarda sık görülmeyen bir patoloji olmasına rağmen sıklığının literatürde bildirilenden daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bunun altında yatan en önemli neden aşırı sempatik aktivite artışına bağlı semptomların yokluğu ve yaşlanmaya özgü bulgularla ek hastalıkların varlığıdır. Yaşlılarda feokromasitoma klasik semptomlardan çok çoğunlukla kardiyomegali ve sol ventrikül hipertrofisi, şiddetli kilo kaybı ve şiddetli hipertansiyon ile seyreder. Hipertansif kriz tedavisi gençlerdeki tedavi ile benzerdir (46,54).

OPERATİF VE POSTOPERATİF YAKLAŞIM

Birçok tecrübeli merkezde tümör rezeksiyonu için 6 cm'nin altındaki tek taraflı lezyonlarda laparoskopik yaklaşım tercih edilmektedir. 6 cm'den büyük ve invaziv feokromasitomalarda tümör rüptürü ve rekürrens riskini azaltmak amacıyla açık cerrahi önerilmektedir (55). Postoperatif ilk 12-48 saat hemodinamik instabilite gelişebileceğinden sıkı takip gereklidir. En önemli komplikasyonlar taşiaritmi, sol adrenal feokromasitomalarda dalak yaralanması, renal yetmezlik, hipoglisemi ve persistan hipotansiyondur. Ayrıca her iki adrenal bez manipüle edilmişse adrenal yetmezlik gelişebileceği de unutulmamalıdır. Komplikasyonlar ile preoperatif sistolik kan basıncı, üriner metanefrinler ve tümör boyutu arasında korelasyon vardır. Postoperatif hipotansiyon kan basıncının 90/60 mmHg altında olması veya her hangi bir kan basıncı değeriyle birlikte end-organ hasarı veya organ hipoperfüzyonu varlığı olarak tanımlanır. Hipotansiyon özellikle uzun süredir düşük plazma hacmine sahip bireylerde ortaya çıkar. Serum katekolamin düzeylerinde ani düşüş, adrenoreseptörlerde down-regülasyon, fazla kan kaybı ve kardiyojenik veya septik şok varlığı da hipotansiyon görülme sıklığını arttıran diğer durumlardır (56). Hipotansiyonun öncelikli tedavisi yoğun sıvı replasmanıdır. Kan kaybı fazla olan hastalarda kan transfüzyonu yapılabilir. Eğer yeterli sıvı replasmanına rağmen hipotansiyon devam ederse tedaviye vazopressor ajanlar; epinefrin, norepinefrin, vazopressin eklenmelidir. Vazopressör ajanlarla tedavide ilk tercih edilmesi gereken ajan noradrenalindir. 8-12 ug/dk yükleme dozundan sonra 2-4 ug/dk olacak şekilde infüzyona devam edilir. Günlük maksimum doz 68 mg'dır. Noradrenalin infüzyonu yapılan hastalarda öncesinde yeterli sıvı replasmanı yapılmaması ciddi iskemiye yol açabilir (57).

Feokromasitomanın başarılı cerrahi rezeksiyonu ile birlikte hastaların % 80'inde normotansiyon sağlanabilmekte ancak bir kısım hastada hipertansiyon kür olmamaktadır. Postoperatif persistan hipertansiyon sıklığı; rezidü tümör, me-

tastatik hastalık, intraoperatif renal arter yaralanması, preoperatif hipertansiyona sekonder gelişen renovasküler değişiklikler ve altta yatan esansiyel hipertansiyon varlığında artar. Ayrıca operasyon sonrası aşırı sıvı replasmanı ve yüksek doz vasopressör ajan kullanımı da kısa süreli hipertansiyona neden olabilir. Katekolamin düzeyleri operasyondan sonra ortalama iki hafta içinde normale döner. Altıncı haftada yapılan biyokimyasal kontrolde, serum ve idrar katekolaminlerinin yüksek olduğu hastalarda rezidü tümör, ikinci bir odak veya metastaz düşünülmelidir. Biyokimyasal normal değerlerin izlendiği hastalarda devam eden hipertansiyon varlığı altta yatan esansiyel hipertansiyonu işaret eder. Bu hastalarda esansiyel hipertansiyon tedavisinde kabul edilmiş güncel kılavuzlar doğrultusunda medikal tedavi düzenlenmelidir (57,59). Rezidü veya metastatik hastalığa bağlı hipertansiyon durumunda α -reseptör blokerleri, gereken olgularda β -blokerler veya kalsiyum kanal blokerleri kullanılmalıdır. Postoperatif kriz gelişen olgularda ise tedavi preoperatif ve intraoperatif kriz tedavisi ile benzerlik göstermekte olup konunun detaylarına yukarıda değinilmiştir (60).

Gebelikte Hipertansiyon Tedavisi

Gebe feokromasitomalarda hipertansiyon tedavisi literatürde netlik kazanmamış olmamakla birlikte tedaviye α -bloker tedavisi ile başlanması, sonrasında taşikardi ve taşiaritmilerin önlenmesi açısından β -bloker eklenmesi (propranolol, esmolol) önerilmektedir. Bir vasodilatör olan nitrogliiserin de tedavide kullanılabilir (61-63). Labetolol, yeterli α -adrenerjik blokaj yapmadığı için genel olarak hipertansiyon kontrolünde önerilmez. Ancak plasentadan geçişi az olduğu için hipertansif kriz durumunda kullanılabilir. Fenoksibenzamin genel olarak fetus için güvenli kabul edilir. Ancak plasentadan geçip perinatal depresyon ve geçici hipotansiyon yapabileceği unutulmamalıdır. Kısa etkili α -bloker prazosin fenoksibenzamine göre daha az potent olmasına rağmen daha az refleks taşikardi yapar (64). Kan basıncı kontrolünün sağlanamadığı durumlarda fetal siyanid toksisitesini engelleyecek şekilde dakikada 1mg/kg'dan daha az olmak üzere sodyum nitroprusid infüzyonu yapılabilir (65). Oral ve sublingual nifedipin kullanımı fetus açısından güvenli olmadığı gibi etkisizdir ve kullanımı önerilmemektedir (66).

SONUÇ

Feokromasitoma nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen yol açtığı yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle önemli bir hastalıktır. Feokromasitomanın en sık görülen semptomu hipertansiyondur. Hipertansiyonun bu hastalarda farklı klinik paternler gösterebileceği unutulmamalıdır. Anestezi, cerrahi, girişimsel işlemler gibi durumlarda hipertansif atak ve/veya açıklanamayan şok gelişen hastalarda, genç hipertansif bireylerde, dirençli hipertansiyon varlığında feokro-

masitoma mutlaka akla gelmeli ve hastalar bu konuda tecrübeli merkezlere yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: Diagnosis, genetics, management, and treatment. *Curr Probl Cancer*. 2014;38,7-41.
2. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92,4069-4079.
3. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs (IARC WHO Classification of Tumours)*. Lyon, France: World Health Organization; 2004.
4. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: Learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:108-109.
5. Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg*. 2009;209(6):727-732.
6. Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens*. 1994;12:609-615.
7. Ariton M, Juan CS, Av Ruskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocr Pract*. 2000;6:249-252.
8. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res*. 2004;27:193-202.
9. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85: 637-644.
10. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev*. 2004;25:309-340.
11. Greenleaf CE, Griffin LA, Shake JG, et al. Hypertensive crisis secondary to pheochromocytoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017;30(3): 314-315.
12. Manger VM. Diagnosis and management of pheochromocytoma-recent advances and current concepts. *Kidney International*. 2006;70, S30-S35. doi:10.1038/sj.ki.5001974
13. Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg*. 1999;229(6):755.
14. Hamidi O, Young WF Jr, Iñiguez-Ariza NM, et al. Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3296.
15. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int*. 1991;40(3):544-56.
16. Lo CY, Lam KY, Wat MS, et al. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg*. 2000;179: 212-215.
17. Zelinka T, Petrák O, Turková H, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2012;44:379-384.
18. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, et al. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure orthocatecholamines? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1100-1106.
19. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/ AHA/ AAPA/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASPC/ NMA/ PCNA. Guideline for Prevention, Detection, Evaluation, and Management of high Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71,1269-1324.
20. Manger WM. The Protean Manifestations of Pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2009;41(09): 658-663.
21. Zelinka T, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: Implications for clinical practice. *Stress: The International Journal on the Biology of Stress*. 2007; 10(2):195-203.

22. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, et al. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):426–444.
23. Manger, W, Gifford, RW. (1996). *Clinical and Experimental Pheochromocytoma* (Second Edition). Blackwell Science: Cambridge.
24. Ionescu CN, Sakharova OV, Harwood MD, et al. Cyclic Rapid Fluctuation of Hypertension and Hypotension in Pheochromocytoma. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008;10(12):936–940.
25. Kobal SL, Paran E, Jamali A, et al. Pheochromocytoma: cyclic attacks of hypertension alternating with hypotension. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008 5(1):53–57.
26. Bravo E, Tarazi R, Fouad F, et al. Blood pressure regulation in pheochromocytoma. *Hypertension*. 1982;4(3):193–199. 1982.
27. Engleman K, Zelis R, Waldmann T, et al. Mechanism of orthostatic hypotension in pheochromocytoma. *Circulation*. 1968;38(Suppl. 6):VI–72.
28. Streeten DHP, Anderson GH. Mechanisms of orthostatic hypotension and tachycardia in patients with pheochromocytoma. *American Journal of Hypertension*. 1996;9(8):760–769.
29. Mantero F, Albiger N. A comprehensive approach to adrenal incidentalomas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia&Metabologia*. 2004;48:583–591.
30. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, et al. Benign Paragangliomas: Clinical Presentation and Treatment Outcomes in 236 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5210– 5216.
31. Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P, et al. Biochemical and Clinical Manifestations of Dopamine-Producing Paragangliomas: Utility of Plasma Methoxytyramine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2068–2075.
32. Arifon M, Juan CS, Av Ruskin TW. Pheochromocytoma: Clinical observations from a brooklyn tertiary hospital. *Endocrine Practice*. 2000;6(3):249–252.
33. Londe S. Causes of hypertension in the young. *Pediatr Clin North Am*. 1978;25(1):55–65.
34. Ross JH. Pheochromocytoma: Special Considerations in Children. *Urologic Clinics of North America*. 2000;27(3):393–402.
35. Oliva R, Angelos P, Kaplan E, et al. Pheochromocytoma in Pregnancy: A Case Series and Review. *Hypertension*. 2010;55(3):600–606.
36. Dugas G, Fuller J, Singh S, et al. Pheochromocytoma and pregnancy: a case report and review of anesthetic management. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2004; 51(2):134–138.
37. George J, Tan JYL. Pheochromocytoma in pregnancy: a case report andr eview of literature. *Obstet Med*. 2010;3(2):83–85.
38. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract End Met*. 2007;3(2):92–102.
39. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1915–1942. doi: 10.1210/jc.2014-1498.
40. Hoffman, BB. (2001). Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. In Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman&Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (215–268). Philadelphia; McGraw-Hill.
41. Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF, et al. Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma. *Urology*. 2010;76:508.e6-11. doi: 10.1016/j.urology.2010.03.032
42. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:4069–4079.
43. Proye C, Thevenin D, Cecat P, et al. Exclusive use of calcium channel blockers in preoperative and intraoperative control of pheochromocytomas: hemodynamics and free catecholamine assays in ten consecutive patients. *Surgery*. 1989;106:1149–1154.
44. Takahashi S, Nakai T, Fujiwara R, et al. Effectiveness of long-acting nifedipine in pheochromocytoma. *Jpn Heart J*. 1989;30:751–757.

45. Bevan EG, McInnes GT, Use of beta-blockade in a patient with pheochromocytoma and asthma. *ScottMed J.* 1992;37(2),53–54.
46. Ramachandran R, Rewari V. Current perioperative management of pheochromocytomas. *Indian J Urol.* 2017;33(1):19-25. doi: 10.4103/0970-1591.194781.
47. Thomas RM, Ruel E, Shantavasinkul PC, et al. Endocrine hypertension: An overview on the current etiopathogenesis and management options. *World J Hypertens.* 2015;5(2):14-27.
48. Whitelaw BC, Praque JK, Mustafa OG, et al. Pheochromocytoma crisis. *Clinical Endocrinology,* 2014;80,13-22.
49. Kwon SY, Lee KS, Lee JN, et al. Risk factors for hypertensive attack during pheochromocytoma resection. *Investig Clin Urol.* 2016;57(3):184-90. Doi: 10.4111/icu.2016.57.3.184.
50. Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland TH, et al. Risk Factors for Hemodynamic Instability During Surgery for Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:67.
51. Aksakal N, Agcaoglu O, Sahbaz NA, et al. Predictive factors of operative hemodynamic instability for pheochromocytoma. *Am Surg.* 2018;84(6):920-923.
52. Up to Date (2019). Treatment of pheochromocytoma in adults. <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-pheochromocytoma-in-adults/print>.
53. Ramakrishna, H. Pheochromocytoma resection: Current concepts in anesthetic management. *J. Anaesthesiol. Clin Pharmacol.* 2015;31,317–323.
54. Ma C, Sun E, Lu B. Giant malignant pheochromocytoma in an elderly patient: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(19):e0614. Doi: 10.1097/MD.00000000000010614.
55. Mazza A, Armigliato M, Marzola MC, et al. Anti-hypertensive treatment in pheochromocytoma and paraganglioma: current management and therapeutic features. *Endocrine.* 2014;45:469–478. Doi 10.1007/s12020-013-0007-y.i
56. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101,364–389. Doi: 10.1210/jc.2015-1710.
57. Namekawa T, Utsumi T, Kawamura K, et al. Clinical predictors of prolonged postresection hypotension after laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surgery.* 2016;159,763–770.
58. Herget-Rosenthal S, Saner F, Chawla LS. Approach to hemodynamic shock and vasopressors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3, 546–553.
59. Maas JJ, Pinsky MR, de Wilde RB, et al. Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: Interpretation with venous return and cardiac function curves. *Crit Care Med.* 2013;41,143–150.
60. Mamilla D, Katherina A, Brofferio A, et al. Postoperative management in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancers (Basel).* 2019,3;11(7).
61. Stenström G, Swolin K. Pheochromocytoma in pregnancy. Experience of treatment with phenoxybenzamine in three patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985;64, 357.
62. Bussmann WD, Kenedi P, von Mengden HJ, et al. Comparison of nitroglycerin with nifedipine in patients with hypertensive crisis or severe hypertension. *Clin Investig.* 1992;70,1085–1088.
63. Pearce CJ, Wallin JD. Labetalol and other agents that block both a- and b-adrenergic receptors. *Cleve Clin J Med.* 1994;61,59–69.
64. Biggar MA, Lennard TW. Systematic review of phaeochromocytoma in pregnancy. *Br J Surg.* 2013;100,182–190. doi: 10.1002/bjs.8976
65. Molitch ME. Endocrine emergencies in pregnancy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1992,6(1), 167–191.
66. Levy JH. Treatment of perioperative hypertension. *Anesthesiol Clin NAm.* 1999,17,569–570.

Bölüm 15

CUSHİNG SENDROMUNA BAĞLI HİPERTANSİYON

Ömer EMGİN¹

GİRİŞ

Sistemik arteriyal hipertansiyon uygun koşullarda ve uygun yöntem ile yapılmış kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg ve üzeri tespit edilmesi olarak tanımlanır. Mortalite ve morbiditeye neden olan önlenebilir ve/veya kontrol edilebilir bir hastalık olması nedeniyle hem hekim hem de hastaların dikkatli olması gereken bir hastalıktır. Hipertansiyon; primer hipertansiyon olabileceği gibi sekonder nedenlerle de ortaya çıkabilmektedir. Sekonder hipertansiyon hipertansif hastaların ortalama %10' unu oluşturur. Bölümümüzde hipertansiyonun sekonder nedenlerinden biri olan glikokortikoid fazlalığı nedeni ile oluşan Cushing Sendromunun yol açtığı hipertansiyon tanısı, mekanizması, tedavisi ve takibine yer verilmiştir.

HİPERTANSİYON

Hipertansiyon(HT) dünyada ve ülkemizde yaygın görülmesi ve ciddi komplikasyonları olması nedeni ile önemli bir sağlık problemidir. Korkutucu morbidite ve mortalitesi olan hipertansiyon önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Erişkin popülasyonda (>18 yaş) hipertansiyon prevalansının %35-46 arasında değiştiği gösterilmiştir (1). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise hipertansiyon prevalansı erkeklerde %27,5, kadınlarda %36,1 olmak üzere ortalama % 31,8 olarak sonuçlanmıştır (2). Tekrarlayan ve doğru şekilde yapılmış arteriel kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basıncının(SKB) ≥ 140 ve/veya diyastolik kan basıncının(DKB) ≥ 90 mmHg sonuçlanması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (3). SKB'nin ≥ 140 ve DKB'nin ≤ 90 olduğu durum ise izole sistolik hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (3). Kan basıncı yükselmesi çevresel etkenler ve genetik özelliklerin etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. Çevresel etkenler arasında diyet en önemli ne-

¹ Öğretim Görevlisi Uzman Doktor, Ege Üniversitesi İç hastalıkları Anabilim Dalı, omeremgin@yahoo.com

den olmak üzere, fiziksel olarak yeterince aktif olmama, maruz kalınan toksinler ve psikososyal stres faktörleri sayılabilir. Yüksek sodyumlu diyet ve yüksek kalorili beslenme diyet basamağının en önemli nedenleridir. Hipertansiyon vakalarının yaklaşık %90-95'i primer (esansiyel) hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Değişik kaynaklara göre oranlar değişmekle beraber olguların yaklaşık %5-10'unda sekonder nedenlerle kan basıncı yüksekliği meydana gelmektedir (3). Sekonder sebepler; renal (renal parankimal ve renovasküler) nedenler, endokrinolojik nedenler, nörolojik nedenler, ilaçlar, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve aort koarktasyonu olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1). 20 yaşından önce ya da 50 yaşından sonra HT tanısı alanlar, aile bireylerinde sekonder hipertansiyonu olan ve yeni HT tanısı alan hastalar, ani başlangıçlı ve şiddetli ($\geq 180/110$) hipertansiyonu olanlar, hipertansiyon tedavisine yanıtızsız hastalar (dirençli HT), tedavi ile kontrol altında tutulmasına rağmen izlemde kontrolü bozulan hastalar, hipertansiyona bağlı ciddi uç organ hasarı olanlar, semptom ve/veya bulguların sekonder hipertansiyonu işaret ettiği hastalar sekonder hipertansiyon nedenleri açısından araştırılmalıdır.

Tablo 1: Hipertansiyonun sekonder nedenlerinin sınıflandırılması

1. Renal (renal parankimal ve renovasküler) nedenler

- Akut glomerülonefrit
- Kronik glomerülonefrit
- Kronik tübülointerstisyel nefrit
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kronik piyelonefrit
- Diyabetik nefropati
- Polikistik böbrek hastalığı
- Renin salgılayan tümörler
- Primer sodyum retansiyonu (Liddle sendromu, Gordon sendromu)
- Renal arter darlığı
- İntrarenal vaskülit
- Arteriolar nefroskleroz

2. Endokrinolojik nedenler

- Akromegali
- Hipotiroidi
- Hipertiroidi
- Hiperparatiroidi
- Adrenal medulla hiperfonksiyonuna bağlı (Feokromositoma)
- Adrenal korteks hiperfonksiyonuna bağlı nedenler;
 - a) Cushing sendromu
 - b) Primer hiperaldosteronizm
 - c) Konjenital adrenal hiperplazi (17 α hidroksilaz ve 11 β hidroksilaz eksikliği)

3. Nörolojik nedenler

Kafa içi basınç artışı sendromları
Guillain-Barre sendromu
Uyku apne sendromu
Quadripleji

4. İlaçlar

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar
Oral kontraseptifler
Glukokortikoidler
Mineralokortikoidler
Tiramin
Sempatomimetikler
Kalsinörin inhibitörleri
Eritropoetin

5. Gebeliğe bağlı hipertansiyon

6. Aort koarktasyonu

Yüksek morbidite ve mortaliteli, ciddi tedavi maliyeti yaratan hipertansiyonun önlenebilir bir hastalık olması nedeni ile tedavisi koruma aşamasından itibaren başlamaktadır. Hipertansiyonun koruma ve ilaç dışı tedavisinde ideal vücut ağırlığını oluşturma, sodyum kısıtlı diyet, sağlıklı beslenme, sigaranın bırakılması, alkol kısıtlanması, performansa uygun aktivite ve stres faktörlerinden uzak durma bulunmaktadır (3, 4, 5). Yaşam tarzı değişikliği olarak adlandırılan bu tedavi modeli tüm hipertansiyon tanılı hastalara uygulanmalıdır. Hipertansiyonun medikal tedavisinde ise 5 temel ilaç grubu bulunmaktadır. Bunlar diüretikler, kalsiyum kanal blokörleri(KKB), beta-blokörler(BB), anjiotensin konverting enzim inhibitörleri(ACEi) ve anjiotensin reseptör blokörleri(ARB) şeklindedir (6). Bu grup ilaçlar hastanın yaşı, yandaş hastalıkları, ilaçların kontrendikasyon durumları göz önüne alınarak monoterapi ve kombinasyon terapileri şeklinde kullanılabilirler.

Cushing Sendromu

Cushing Sendromu (CS) çeşitli nedenlerle dışarıdan alınan yada endojen salgılanan uzun süreli glukokortikoid fazlalığının nedeni olduğu ciddi bir klinik durumdur (7). Ortalama toplumun yaklaşık %1 inde çeşitli nedenlerle kortikosteroid tedavi uygulanmaktadır (8). Bu nedenle CS'nin en yaygın nedeni iyatrojeniktir ve kortikosteroid kullanımına sekonder gelişmektedir (9). Endojen kortikosteroid salınımına bağlı sendromun ortaya çıkması ise daha nadir bir durum olmakla beraber yıllık insidansı her 1.000.000 kişi de 0,7-2,4 olgu şeklindedir. Kadın vaka sayısı ortalama erkek vaka sayısının 3 katıdır (Kadın / Erkek oranı: 3/1) (8). CS santral (göbek çevresi-gövdesel) obezite, hipertansiyon, aydede yüzü, çabuk yorulma, ko-

lay yaralanma, adet düzensizliği, hirsutismus, stria, osteoporoz, glikoz metabolizma bozukluğu, dislipidemi gibi semptom ve bulguları barındırmaktadır. Bu klinik semptomların ve bulguların çoğu zaman yavaş geliyor olması ve sendromun çok sık görülüyor olması nedeni ile tanı geç konulabilmektedir. Mevcut klinik durumun metabolik sendroma benzemesi de tanı gecikmesine neden olabilmektedir. Nadir görülmesine rağmen tedavi edilmediğinde ciddi morbidite ve mortalitesinin olması nedeni ile saydığımız bulgu ve semptomları olan hastalarda ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken bir hastalıktır.

Endojen kaynaklı cushing sendromu; Adrenokortikotrop Hormon(ACTH) bağımlı ve ACTH bağımsız nedenler olarak sınıflanmaktadır. ACTH bağımlı nedenler; Cushing hastalığı(hipofiz adenomu), Ektopik ACTH sendromu ve Ektopik Kortikotropin salgılatıcı hormon sendromu şeklinde gruplandırılır (Tablo 2). Bu grup ACTH düzeyini arttırarak adrenal korteksten kortizol salınımını artırarak CS meydana getirirler. ACTH bağımsız nedenler ise adrenal adenom, adrenal karsinom, adrenal hiperplazidir. Bu patolojilerde direk adrenal korteksten yani ACTH yüksekliği olmadan kortizol üretiminde artış vardır. Obezite, alkol, stres gibi parametreler hiperkortikolizm olmadan CS'nin semptom ve bulgularına yol açabilirler, bu durum pseudo-cushing sendromu olarak adlandırılır.

Tablo 2: Cushing Sendromu nedenleri

| ACTH bağımlı nedenler | ACTH bağımsız nedenler |
|---|--------------------------------|
| Cushing Hastalığı (Hipofiz adenomu) (En sık neden) | Adrenal adenom |
| Ektopik ACTH sendromu | Adrenal Hiperplazi Sendromları |
| Ektopik CRH sendromu | Adrenal Karsinom |

CS tanısında öncelikle glikokortikoid alımı sorgulanmalı, dışarıdan alım yoksa; pseudo-cushing dışlanmalı ve aşağıdaki tarama testlerinden biri yapılmalıdır.

- 1) 24 saatlik idrar kortizolu (2 defa ölçülmeli)
- 2) Gecelik 1mg DST(deksametazon supresyon testi)
- 3) Gece tükürük kortizolu
- 4) Gece serum kortizolu (2 defa ölçülmeli)

Kortizol düzeyi tarama testlerinde yüksek/sınırdışı/süpheli tespit edilir ise ikinci basamak testi olan “2 gün 2 mg deksametazon supresyon” tanı testi yapılmalıdır. Tanı testinde 3. gün sabah kortizol >1.8 µg/dl gelmesi CS tanısı koydurur. Tanı sonrası ayırıcı tanıya gidilmektedir.

Cushing Sendromunun Bulgusu Olarak Hipertansiyon

Cushing sendromunda kilo artışından sonra en sık bulgularından biri hipertansiyondur ve yaklaşık hastaların %70 inde görülmektedir (10, 11). Kortizol düzeyi ve ACTH düzeyi ile hipertansiyon arasında direk ilişki yoktur. Cushing sendromu olan hastalarda cinsiyet ve yaş hipertansiyon için ayrıca risk yaratmamaktadır (12). Yapılan çalışmalarda kortizol salınım ritmine benzer şekilde gündüz saatlerinde kan basıncında yükselme ve tipik olarak gece kan basıncında düşüşler tespit edilmiştir (13, 14). Fakat uzun süreli hiperkortizolemi maruziyetinin damar düz kaslarında fibrozis yaparak devamlı ve uzun süreli hipertansiyon yapabileceği de gösterilmiştir (13, 15).

CS tanılı hastalarda hipertansiyonun nasıl ortaya çıktığına dair kesin ve net kanıtlar olmamasına rağmen multifaktöriyel olduğu ve belirli mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir (16, 17). Hastalarda kan basıncı yüksekliğini oluşturan mekanizmalar;

- Katekolaminlere karşı artan duyarlılık
 - Renin-Anjiotensin sisteminin(RAS) aktivasyonu
 - Damar düz kaslarına etkileri
 - Metabolik etkiler
 - Direk kardiyotoksik etkiler
- şeklinde sıralanabilir (13, 18).

Katekolaminlere Karşı Artan Duyarlılık

Glikokortikoid bağımlı feniletanolamin N-metiltransferaz enzimi ile norepinefrin-epinefrin dönüşümü ve nörotransmitter salınımı arttırmaktadır. Bu nörotransmitterlerdeki artış da katekolaminlerin damar düz kas hücreleri üzerine etkilerini arttırmaktadır (13, 19, 20, 21).

Renin-Anjiotensin Sisteminin(RAS) Aktivasyonu

RAS başlıca böbrek ve kalp damar sistemi olmak üzere bir çok sistem etkileşimi ile kan basıncını yükseltmeye dönük mekanizmaları düzenleyen sistemdir. CS hastalarında glukokortikoidlerin hem direk mineralokortikoid reseptörlere etki etmesi hem de karaciğerden anjiotensinojen üretimini direk arttırarak oluşturduğu mineralokortikoid etki ve ciddi vazokonstriksiyon ile kan basıncı yükselmektedir (22, 23, 24). Ayrıca glikokortikoid anjiotensin II nin periferik vasküler sistem üzerindeki etkisini arttırması ile de RAS aktivasyonunda etkinlik artışı yapmaktadır (25).

Damar düz kaslarına etkileri

CS tanılı hastalarda yüksek seviyede bulunan Endotelin I kuvvetli vazokonstriktif bir peptittir. Aynı zamanda aterojenik aktiviteye sahip olan endotelin I CS tanılı hastalarda kan basıncı yükselmesine neden olmaktadır (26). Damar düz kaslarında vazodilatasyon yaparak kan basıncı düşürücü etkisi olan nitrik oksid seviyesini nitrik oksit sentez salınımı azaltarak düşürmektedir (13, 27). Ayrıca prostoglandin, prostosiklin, kallikrein gibi birçok vazodilatator maddelerin de seviyesinde düşüklüğe neden olarak kan basıncını yükseltebilir. Glikokortikoidlerin angiogeneze etkileri sonucu damarda yaptıkları yapısal değişikliklerle de damar rezistansını arttırarak kan basıncını yükseltir (13, 28).

Metabolik etkiler

CS metabolik sendrom gibi insülin direnci, kilo artışı, dislipidemiye neden olarak kan basıncını ve kardiyak morbiditeyi arttırmaktadır (29, 30). Visseral yağlanmada artış ve kilo artışı ayrıca uyku apne sendromuna neden olmaktadır. Bozulan oksijenizasyon ve tedavide kullanılan sürekli pozitif hava yolu basıncı(C-PAP) kan basıncını yükseltmektedir (13).

Direk kardiyotoksik etkiler

Mekanizmaları net olarak açıklanamamasına rağmen CS'li hastalarda meydana gelen kalp hipertrofisi ve konjestif kalp yetmezliği de kan basıncı artış nedenleridir (31).

CUSHİNG SENDROMUNDA HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

CS nin en yaygın bulgularından biri de hipertansiyondur (10, 11, 13). Her ne nedenle olursa olsun ortaya çıkan hipertansiyon hızlı tanı konulup tedavisinin başlanması karşılaşılabilecek morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır. CS'de tedavi 2 basamak şeklinde ele alınabilir. Bu basamaklardan ilki hızlı bir şekilde hipertansiyon tedavisinin başlanması, ikincisi mümkün olan en kısa sürede glikokortikoid seviyesini düşürecek tedavinin planlanmasıdır.

Cushing Sendromunda Hipertansiyon Tedavisi

Cushing sendromlu hastalarda hipertansiyon tedavisi, primer hipertansiyonu olan hastalardan çok farklıdır. Hipertansiyonun ilk basamak tedavisinde sigaranın bırakılması, alkolün kısıtlanması, kilo vermek, düzenli ve dengeli beslenmek, stres faktörlerini azaltmak gibi yaşam tarzı değişiklikleri bulunmaktadır (10, 32). Yaşam tarzı değişikliği tedavisi her ne kadar etkin olsa da çoğu zaman ilaç tedavisine gereksinim duyulmaktadır. Ve hatta ilaç kombinasyonları kullanılmak zorunda kalınmaktadır (33). Hipertansiyonun ilaç tedavisinde kullanılan

5 gruptan CS hastalarında ACEİ, KKB, ARB ve Diüretik gruptan Spironolakton öncelikli olarak tercih edilmektedirler.

Diüretikler ve BB ler özellikle glikoz metabolizması üzerine olumsuz etkileri olması nedeni ile CS hastalarında birinci basamak medikal tedavi olarak kullanılmamalıdır (34, 35). Doksazosin ise çok etkili olmamasına rağmen üçüncü sırada antihipertansif ilaç olarak kullanılabilir (36). CS tanılı hastalarda hipertansiyon yapıcı mekanizmalar göz önüne alındığında ACEi veya ARB tedavilerinin hem RAS blokajı yapmaları hem de kalp üzerine olumlu etkileri nedeniyle öncelikle tercih edilmesi doğru olacaktır (22, 32). KKB'ler vazodilatasyon, ateroskleroz önleyici etkiler, ventriküler hipertrofide azalma, proteinüride azalma gibi nedenlerde CS hastalarında antihipertansif tedavi olarak ACEİ veya ARB ile kombine tedavide lüzum halinde kullanılabilir (37).

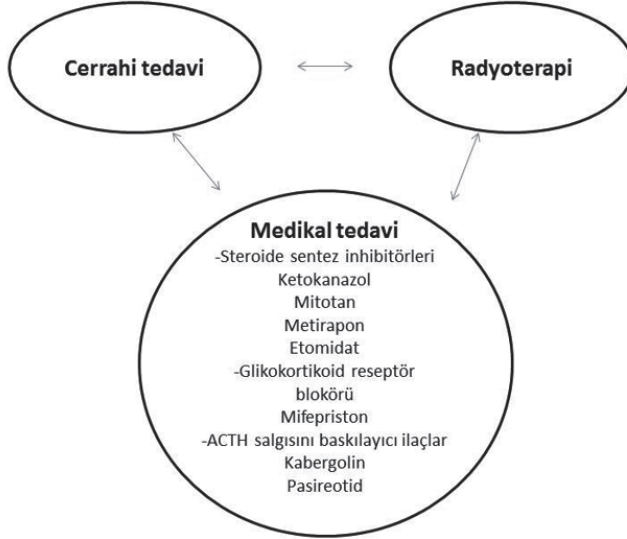
Diüretik tedavileri içerisinde spironolakton kalp yetmezliği üzerine de olan olumlu etkisi nedeniyle hipertansiyon tedavisinde hiperkalemiye dikkat edilerek kullanılabilir (38). Tiyazid diüretikleri ise metabolik yan etkileri nedeniyle öncelikle tercih edilmeyecekler ilaçlardır, fakat kortizolün indüklediği hiperkalsiüriyi düzeltmek için kullanılabilir (39, 40). Diğer antihipertansif tedavi seçenekleri kontraendike durum olmadığı müddetçe kontrolsüz hipertansif cushing hastalarında ACEi veya ARB + KKB ± Spironolakton kombinasyonlarının yanına eklenebilirler (32).

Sonuç olarak, hipertansif CS hastalarında ilk basamak tedavi de ACEi veya ARB nin etkin dozda kullanılması önerilir, bu tedavi ile yanıt alınamayan hastalarda tedaviye KKB ve/veya aldosteron antagonisti(spironolakton) eklenmelidir (13, 22). Bu tedavilere rağmen kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda diğer antihipertansif tedavi seçenekleri kontraendikasyonları olmaması koşuluyla eklenebilir.

Glikokortikoid Seviyesini Düşürücü Tedaviler

CS'de glikokortikoid düşürücü tedavi nedene yönelik şekillenmektedir. İyatrojenik cushing sendromunda mümkün olan en kısa sürede glikokortikoid tedavi kontrollü bir şekilde azaltılarak kesilmez. CS'nin en yaygın nedeni olan Cushing Hastalığında(CH-Hipofizer adenom) ilk tedavi yöntemi transsfenoidal cerrahidir (41). İlk tedavi seçeneği cerrahi olmasına rağmen, yetersiz cerrahi, nüks yada tedavi başarısızlığında medikal tedavi uygulanır (42, 43). Cerrahi ile kür sağlanamayan CH'de hipofizer bölgeye radyoterapi uygulanması da tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Son olarak mevcut tedavilerle kontrol altına alınamayan hastalarda ya da radyoterapi öncesi seçenek olarak bilateral adrenaektomi tercih edilebilir (44).

CS'nin nedenleri göz önüne alındığında çoğu zaman ilk tedavi seçeneği cerrahidir, cerrahi tedavi uygulanamayan veya cerrahi tedaviye ek olarak medikal tedavi ve/veya radyoterapi uygulanabilir (Şekil 1) (45).



Şekil 1. Cushing Sendromunda tedavi seçenekleri

SONUÇ

Tedavi edilmeyen CS tanılı hastalarda 5 yıl içinde ortalama mortalite %50 civarındadır (46). CS nedeni ile HT gelişmiş hastalarda CS'ye yönelik tedavi ile glikokortikoid düzeyi makul seviyeye düşürülünce vakaların %75'inde hipertansiyonda kontrol altına alınmaktadır fakat glikokortikoid seviyesi kontrol altına alınsa dahi hipertansiyon hastaların %25'inde devam etmektedir. Bu nedenle hastalar CS açısından küratif tedavi alsalar da sonrasında HT açısından takibe devam edilmelidirler (47).

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013. (17/06/2019 tarihinde "http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1". Accessed March 25, 2015." Adresinden ulaşılmıştır)
2. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens 2005;23:1817–23.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159–219.

4. Dasgupta K, Quinn RR, Zarnke KB, et al. The 2014 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2014;30:485–501.
5. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu, Ankara, 2010
6. Arıcı, M., Birdane, A., Güler, K., et al. (2015). Türk hipertansiyon uzlaşı raporu. *Türk Kardiyo-loji Derneği Araştırmaları*, 43(4), 402-409.
7. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. Treatment of cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* (2015) 100:2807–31. doi: 10.1210/jc.2015-1818
8. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006 367 1605–1617. (doi:10.1016/S0140-6736(06)68699-6)
9. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* (2016) 4:569–76. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30005-5
10. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* (2016) 4:611–29. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3
11. Valassi, E., Santos, A., Yaneva, M., et al. (2011). The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *European journal of endocrinology*, 165(3), 383-392.
12. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F, Study Group on the HypothalamoPituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Genderrelated differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* (2003) 88:1554–8. doi: 10.1210/jc.2002-021518
13. Barbot, M., Ceccato, F., Scaroni, C. (2019). The Pathophysiology and Treatment of Hypertension in Patients with Cushing's Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 321.
14. Pecori Giraldi F, Toja PM, De Martin M, et al. Circadian blood pressure profile in patients with active Cushing's disease and after long-term cure. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung HormMetab.* (2007) 39:908–14. doi: 10.1055/s-2007-992813
15. Mancini T, Kola B, Mantero F, et al. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol.* (2004) 61:768–77. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02168.x
16. Whitworth JA. Adrenocorticotrophin and steroid-induced hypertension in humans. *Kidney Int Suppl* 1992; 37:S34.
17. Saruta T, Suzuki H, Handa M, et al. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:275.
18. Takagi S, Tanabe A, Tsuiki M, et al. Hypokalemia, diabetes mellitus, and hypercortisolemia are the major contributing factors to cardiac dysfunction in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr J* 2009; 56:1009
19. Bailey MA, Mullins JJ, Kenyon CJ. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors stimulate epithelial sodium channel activity in a mouse model of Cushing syndrome. *Hypertension.* (2009) 54:890–6. doi: 10.1161 /HYPERTENSIONAHA .109. 134973
20. Zuckerman-Levin N, Tiosano D, Eisenhofer G, et al. Hochberg Z. The importance of adrenocortical glucocorticoids for adrenomedullary and physiological response to stress: a study in isolated glucocorticoid deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* (2001) 86:5920–4. doi: 10.1210/jcem.86.12.8106
21. Pirpiris M, Sudhir K, Yeung S, et al. Pressor responsiveness in corticosteroid-induced hypertension in humans *Hypertension.* (1992) 19 (6 Pt 1):567–74. doi: 10.1161/01.HYP.19.6.567
22. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, et al. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J Hypertens* 2015; 33:44.
23. Ulick S, Wang JZ, Blumenfeld JD, et al. Cortisol inactivation overload: a mechanism of mineralocorticoid hypertension in the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol*

- Metab 1992; 74:963.
24. Stewart PM, Walker BR, Holder G, et al. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3617.
 25. Magiakou MA, Smyrniaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* (2006) 20:467–82. doi: 10.1016/j.beem.2006.07.006
 26. Kirilov G, Tomova A, Dakovska L, et al. Elevated plasma endothelin as an additional cardiovascular risk factor in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* (2003) 149:549–53. doi: 10.1530/eje.0.1490549
 27. Ferrari P, Krozowski Z. Role of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in blood pressure regulation. *Kidney Int.* (2000) 57:1374–81. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00978.x
 28. Miljic P, Miljic D, Cain JW, et al. Pathogenesis of vascular complications in Cushing's syndrome. *Horm Athens Greece.* (2012) 11:21–30. doi: 10.1007/BF03401535
 29. Scherthaner-Reiter MH, Siess C, Gessl A, et al. Factors predicting long-term comorbidities in patients with Cushing's syndrome in remission. *Endocrine.* (2018) 56:GP203. doi: 10.1530/endoabs.56.GP203
 30. Ferrau F, Korbonits M. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome patients. *Front Horm Res.* (2018) 49:85–103. doi: 10.1159/000486002
 31. Takagi S, Tanabe A, Tsuiki M, et al. Hypokalemia, diabetes mellitus, and hypercortisolemia are the major contributing factors to cardiac dysfunction in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr J* 2009; 56:1009.
 32. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* (2018) 36:1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940
 33. Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology.* (2010) 92 (Suppl 1):44–9. doi: 10.1159/000314315
 34. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA.* (2004) 292:2227–36. doi: 10.1001/jama.292.18.2227
 35. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension.* (2012) 59:893–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189589
 36. Chapman N, Chang CL, Dahlöf B, et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as thirdline antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation.* (2008) 118:42–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.7379 57
 37. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* (2005) 366:895–906. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
 38. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomised aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med.* (1999) 341:709–17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001
 39. Faggiano A, Pivonello R, Melis D, et al. Nephrolithiasis in Cushing's disease: prevalence, etio-pathogenesis, and modification after disease cure. *J Clin Endocrinol Metab.* (2003) 88:2076–80. doi: 10.1210/jc.2002-021494
 40. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol.* (2016) 12:519–33. doi: 10.1038/nrneph.2016.101
 41. Tanrıöver, Necmettin; Günaldı, Ömür; Kuruoğlu, Enis. Cushing Hastalığı ve Cerrahi Tedavisi.
 42. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharma-*

- cokinet 2010; 49:509.
43. Kamenický P, Droumaguet C, Salenave S, et al. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2796.
 44. Chow JT, Thompson GB, Grant CS, et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotropin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo Clinic experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:513.
 45. Overview of the treatment of Cushing's syndrome (17/06/2019 tarihinde "https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-cushings-syndrome?search=cushing%27s%20syndrome%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1" adresinden alınmıştır.)
 46. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1952; 13:597.
 47. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Klavuzları Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu(2019) Cushing Sendromu (17/06/2019 tarihinde "http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190527160256-2019tbl_kilavuzf2d6ec3b55.pdf" adresinden alınmıştır.)

Bölüm 16

HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİNİN HİPERTANSİYONLA İLİŞKİSİ

Ünsal AYDIN¹

GİRİŞ

Hipertansiyon primer veya sekonder hipertansiyon şeklinde görülebilir. Hipertansiyon ile başvuran hastaların çoğunda etyolojisi saptanamayan primer hipertansiyon saptanır. Ancak %5-10 hastada sekonder hipertansiyon olarak tanımladığımız altta yatan potansiyel olarak geri dönebilen tedavi edilebilen hastalıklar oluşturur. Sekonder hipertansiyon düşünüldüğünde hipotiroidi ve hipertiroidi araştırılması gereken hastalıklardandır.

Hipotiroidi ve Hipertansiyon İlişkisi

Hipotiroidi tiroid hormonlarının eksikliğine veya nadiren etkisizliğine bağlı meydana gelen, klinik yelpazesi subklinik hipotiroididen aşikar hipotiroidiye kadar değişebilen bir hastalıktır. Primer hipotiroidi tiroid bezinden kaynaklanan yetersizliğe bağlı olurken, sekonder hipotiroidi hipofizer TSH(Tiroid stimüle edici hormon) yetersizliğine bağlı, tersiyer hipotiroidi de ise hipotalamustan salınan TRH eksikliğine bağlı ortaya çıkabilir (1).

Hipotiroidi insidans tahminleri popülasyon çalışmalarına dayanmaktadır. ABD'de aşikar hipotiroidi % 0.3 oranında, subklinik hipotiroidi vakaları ise %4.3 oranında gözlenmiştir (2).

İyot eksikliğine bağlı bölgelerde hipotiroidinin en sık sebebi iyot eksikliğidir. Ciddi iyot eksikliği olmayan yerlerde hipotiroidinin en sık sebebi Hashimoto tiroiditidir. Otoimmün tiroid hastalığı kadınlarda erkeklerden 2-8 kat daha sık görülmektedir (1).

Primer hipotiroidi hastalarından şüphelenilen olgularda ilk istenecek test se-

¹ Uzman Doktor, Özel Adana Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, unsalaydin1@gmail.com

rum TSH düzeyidir. Serum TSH düzeyi yüksek saptanması durumunda serum serbest T4 (ST4) düzeyine bakılmalıdır. Aşık hipotiroidi de TSH düzeyinde yükselme ve ST4 düzeyinde azalma görülür. Serbest T3 (ST3) deiyodinazların etkisi nedeniyle hipotiroidinin ileri aşamalarına kadar düşmeyebilir. Serum TSH düzeyi yüksekliği ile beraber ST4 düzeylerinin normal saptanması durumunda subklinik hipotiroidi düşünülmelidir.

Hipotiroidi de klinik bulgular hipotiroidi evresine göre değişiklik gösterebilir. Hiçbir bulgu gözlenmeyeceği gibi, miksödem bulgularıyla hayati tehdit eden durumlara da yol açabilir. Hipotiroidi halsizlik, yorgunluk, soğuğa tahammülsüzlük gibi genel semptomlar görülebilir. Kardiyovasküler sistemi etkilemesine bağlı bradikardi, hipertansiyon, perikardiyal efüzyon görülür. Gastrointestinal sistemin etkilemesine bağlı kabızlık ve motilitede azalma, sinir sistemini etkilemesine bağlı unutkanlık, hafızada azalma, depresyon, konuşmada yavaşlama, reflekslerde azalma görülür. Kas ve iskelet sistemini etkilemesine bağlı kas krampları ve ağrı, derinin etkilenmesine bağlı soğuk kuru ve kaba cilt, hiperkeratozis ve ciltte ödem gözlenir. Renal sistem etkilenmesi sonucu su atılımında azalma ve hiponatremi bulguları gözlenir. Reprodüktif sistemi etkilemesiyle adet düzensizliği, menoraji, libidoda azalma, hematoloji sistemi etkilemesiyle anemi görülür. Bazal metabolizma hızında yavaşlama ve kilo alımına da yol açabilir (3).

Hipertansiyon primer veya sekonder hipertansiyon şeklinde görülebilir. Sekonder hipertansiyonu; stabil seyreden hipertansif hastalarda akut yükselmeler başlaması, puberte öncesi başlayan hipertansif hastalarda, 30 yaşından genç (şişman olmayan, siyahi olmayan ve aile hikayesi olmayan) hastalarda, malign veya sürekli artış gösteren hipertansiyon (organ hasarı bulguları olan), şiddetli (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >120 mmHg) veya rezistan hipertansiyonu (yeterli anhipertansif tedaviye rağmen, en az 3 antihertansif ilaç ve bir tanesi diüretik kullanmasına rağmen yükselen) olan hastalarda mutlaka araştırmak gerekir (4).

Hipotiroidi hastalarında hipertansiyon prevalansı hipertansiyon tanı kriterleri, tiroid disfonksiyon derecesi ve hasta yaşına bağlı olarak %3-60 arasında değişmektedir. Endo ve arkadaşlarının Japonya'da 30-60 yaş arası 81 hastanın alındığı çalışmada, hipotiroidi hastalarında hipertansiyon prevalansı %0-60 arasında saptanmış, ötiroid hastalarla orta şiddette ve şiddetli hipotiroid hastalar arasında anlamlı farklılık izlenmemiş. Hipertansiyon kriteri kan basıncı 160/95 mmHg olarak alınmış, en yüksek insidansı 60 yaş üstü hafif hipotiroidi hastalarında izlemişler. Streeten ve arkadaşlarının ABD'de yaptıkları 20-69 yaş 688 vakayı aldıkları çalışmada HT prevalansı %3.6 saptanmış, yalnızca diyastolik kan basıncında anlamlı farklılık gözlenmiş. Anderson ve arkadaşlarının ABD'de yaptıkları başka

bir çalışmada hipertansiyon prevalansı %3.0 olarak saptanmış (5,6,7). Bergus ve arkadaşları 1997 yılında yaptığı bir çalışmada hipotiroidi ve hipertansiyon arasında ilişki saptanmamış. Iqbal ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada ve Saltiki ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmada hipotiroidi hastalarında sistolik ve diastolik hipertansiyonda anlamlı yükseklik gözlenmiş. Liu ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada ise subklinik hipotiroidi hastalarında kadınlarda yüksek hipertansiyon riski ile ilişki gözlenmiş (8,9,10,11). Çalışmalar arasında hipertansiyon açısından farklı sonuçların olduğu görülmektedir.

Tiroid hormon eksikliği veya fazlalığı kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına veya alevlenmesine yol açabilir. Atrial ve ventriküler aritmiler, aterosklerotik vasküler hastalıklar, dislipidemi, kalp yetmezliği, hipertansiyona yol açabilir ve morbidite ve mortalite riskinde artış yapabilir. Diğer kardiyak bulgular kalp blokları, perikardit, perikardiyal efüzyon, nadiren kardiyak tamponad, kardiyomyopati, endokardiyal fibrozis, miksomatöz valvüler değişiklikler görülebilir. Aşkar hipotiroidi hastalarının yaklaşık olarak dörtte birinde hipertansiyon özellikle diastolik hipertansiyon izlenmiş, kan basıncı düzeyi ile TSH düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur. Aşkar hipotiroidi hastalarında ve bazı subklinik hipotiroidi vakalarında plazma homosistein düzeyinde artış görülmüş. Aşkar hipotiroidinin bazı diğer aterosklerotik kalp hastalıkları risk faktörlerinden endotel fonksiyon değişiklikleri, karotis intima media kalınlığında artış, ürik asit ve fosfat yüksekliği gibi durumlarda izlenmiş. Bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidi vakalarında da ASKH risk faktörlerinden hiperkoagulabilite durumu, karotis intima media kalınlığında artış, akım kaynaklı vazodilasyonda azalma, nitrik oksit üretiminde azalma, yüksek sensitif C reaktif proteinde artış görülmüş (12,13).

Hipotiroidi hastalarında hipertansiyonun mekanizması henüz tam olarak açıklanamadı. Hipotiroidi hastalarında periferik vasküler rezistans artış gösterir. T4 iyodotironin deiyodinaz enzimatik aktivasyonu ile T3'e dönüşür. Tiroid hormonlarının kalp üzerindeki majör etkileri T3 aracılığıyla olmaktadır. Farklı dokulardan salınan iki tip iyotironin deiyodinaz (tip1 (DI) ve tip2 (DII)) vardır. DI tiroid bezi, karaciğer, böbrek ve diğer dokularda bulunurken, DII santral sinir sistemi, ön hipofiz bezi, kas dokusunda bulunur. Hipotiroidi hastalarında DI aktivitesi azalır, sirkülasyondaki T3 seviyesinin regülasyonunda rol oynayabilir. DII aktivitesi hipotiroidi hastalarında artar, intraselüler T3 konsantrasyonu regülasyonunu sağlayabilir. T3 (3, 5,3'-triyodotironin) metabolik olarak aktif tiroid ajanı sistolik kontraksiyonun hızını ve gücünü arttırırken, diastolik relaksasyon hızını arttırır ve vasküler kas hücrelerinde vazodilatör etki yapar. Bu multipl tiroid hormon etkileri tiroid hormon reseptörleri özellikle TRalfa ve TRbeta gibi nükleer hormon reseptörleri aracılığıyla olur. TRalfa kalpte predominant TR izo-

formudur, T3 nükleer TRalfa'ya bağlanarak kardiyomyositlere sinyal gönderir. Bu aktivasyonda fosfoinozitol 3 kinaz yolağı, protein kinaz B ve mTOR yolağı aracılık eder. Hipotiroidi ve T3 eksikliği periferel vazokonstriksiyon ile ilişkilidir.

Hipotiroidi kardiyak etkileri arasında diastolik kan basıncını arttırır, afterload artar, kardiyak kontraktilite azalır, kardiyak output azalır. Ortalama kan basıncı artar, renin anjiotensin sistem aktivasyonu azalır, kan volumu azalır, preload azalır. Hipotiroidi arteriyel sertlik artışı ile ilişkilidir. Yaşlı hipertansif hastalarda aort gibi santral arterlerde arteriyel sertlik artışı sistolik kan basıncının artışına yol açar ve diastolik kan basıncını azaltır, izole sistolik hipertansiyon yapabilir. Fakat bu mekanizma hipotiroidi de diastolik kan basıncı artışını izah edemez. Diğer taraftan artmış sistolik ve diastolik kan basıncı arteriyel duvarda değişikliklere yol açar, elastisiteyi azaltır, damar sertliğini arttırır. Hipotiroidinin yeterli tiroid hormon replasman tedavisiyle düzelmesi kan basıncının, santral aortik basıncın ve arteriyel sertliğinin başarılı bir şekilde düzelmesine yol açabilir (14,15).

Hipotiroidi hastalarında total su miktarı artarken, intravasküler sıvı görece- li olarak azalır ve hiponatremi meydana gelir. Serbest su miktarında retansiyon GFR'deki azalma, renal kan akımında azalma nedeniyle ve ADH'nın uygunsuz sekresyonu nedeniyle olabilir. Hipotiroidi durumunda ADH düzeyi orta derecede artış gösterir, T3 tedavisi sonrası normale gelir. Tiroid hormonları aynı zamanda eritrosit sodyum içerik ve transportunu değiştirir. Eritrositlerdeki Lityum sodyum karşı-transportunda artış, sodyum transportunu değiştirebilir, volüm artışına yol açarak hipotiroidi hastalarında hipertansiyona yol açabilir. Li-Na kotransportu vasküler düz kas hücrelerinde ve böbrekte önemli fonksiyonel rolleri vardır (16).

Hipotiroidi hastalarında sistolik ve diastolik hipertansiyon birlikte yükse- lir, fakat tiroid hastalığının şiddetine bağlı olarak diastolik kan basıncı artışıyla korelasyon gösterir. Özellikle yaşlı hastalarda predominant olarak sistolik hiper- tansiyon görülmesi nedeniyle, bu hastalarda diastolik hipertansiyon saptanması durumunda mutlaka hipotiroidi tanısı araştırılması gerekir. Hipotiroidi hastala- rının yarısından fazlasında düşük plazma renin aktivitesi ve düşük anjiotensin düzeyleri görülür ve bu da tuz sensitif hipertansiyon formlarının artışına yol açar.

Subklinik Hipotiroidi hastalarında hipertansiyon prevalansı ile ilgili yapılan bir çalışmada hipertansiyon riskinin 2.8 kat arttığı gözlenmiş. Ancak diğer çalış- malarda herhangi bir ilişki gözlenmemiş (17).

Tiroid disfonksiyonuna bağlı hipertansiyon ötiroidi sağlandığında genellikle geri dönüşümlüdür. Bazı durumlarda tiroid fonksiyonları düzelmesine rağmen tansiyon yüksekliği devam edebilir. Orta veya şiddetli hipertansiyon antihipertan- siflerle tedavi edilmesi gerekir. Hastalarda tuz kısıtlaması yapılması fayda gösterir.

Tipik olarak düşük renin düzeyli hipertansiyon formu özellikleri gösterdiğinden en iyi antihipertansif yanıt kalsiyum kanal blokörleri (felodipin, amlodipin gibi) ve diüretiklerden alınır. Alfa blokör tedavi de kullanılabilir (18)

HİPERTİROİDİ VE HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ

Tirotoksikoz sirkülasyondaki yüksek tiroid hormon seviyelerinin dokularda maruziyeti sonucunda oluşan klinik sendromdur. Tiroid hormon seviye yüksekliği tiroid bezinden kaynaklanıyorsa hipertiroidizm olarak adlandırılır. Tirotoksikozun en sık nedeni gençlerde Graves Hastalığı, daha ileri yaşlarda ise toksik multinodüler guatr'dır. Hipertiroidizmin prevalansı kadınlarda %1-2, erkeklerde ise %0.2 oranında görülmektedir (19,20).

Tirotoksikozlu hastalarda sıcak nemli cilt, kaşıntı, saç dökülmesi, kapak retraksiyonu, egzoftalmus gibi oftalmopati bulguları, çarpıntı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük, terleme artışı, ellerde ince tremor, aşırı aktivite, uykusuzluk, psikoz, depresyon, iştah artışı, kilo kaybı, ishal, defekasyon sıklığında artış, poliüri, polidipsi, adet düzensizliği, cinsel istekte azalma, impotans, kemik erimesi, kas güçsüzlüğü gibi klinik bulgular görülebilir. Kardiyovasküler sisteme ait en sık görülen semptom ve bulgu çarpıntı ve taşikardidir. Hastalarda sistolik hipertansiyon görülür. Nabız basıncında artış gözlenebilir. Kardiyak ritim bozuklukları, sıklıkla supraventriküler kaynaklı aritmiler gözlenir. Paroksizmal atriyal taşikardi veya atrial fibrilasyon görülebilir. Kalp yetmezliği olan hastalarda kötüleşme gözlenebilir (1).

Hipertiroidi tanısını kesinleştirmek için ilk yapılacak test serum TSH ve ST4 düzeyi bakılmasıdır. ST4 normal saptandığı durumlarda izole T3 toksikozu olabileceğinden ST3 düzeyi istenmelidir. TSH düşüklüğü ile beraber ST4 ve/veya ST3 düzeyinde yükseklik saptanması durumunda aşikar hipertiroidiyi gösterir. Basılanmış TSH düzeyi ile beraber ST3 ve ST4 düzeyleri normal saptanması durumunda subklinik hipertiroidi düşünülür. Normal TSH ve yüksek ST4 bulunması durumunda hipofizer TSH salgılayan adenom ve tiroid hormon direnci açısından ayırıcı tanı testleri yapılması gerekir.

Hastalarda tiroid hormon testlerinin hipertiroidi tanısını doğrulaması sonrasında tiroid ultrasonografisi yapılmalıdır. Etyolojiye yönelik ayırıcı testler açısından teknesyum sintigrafisi veya iyot uptake sonografi bulgularına göre uygun nükleer tıp yöntemi seçilir.

Hipertiroidi hastalarında periferik vasküler resistans azalır, kardiyak output artar, kalp hızında artış olur, daha şiddetli hastalıkta stroke volümde de artış gözlenir. Tiroid hormon fazlalığı alfa-beta myozin ağır zincir ekspresyonunu oranı-

nını artırarak, direkt inotropik etki ile kardiyak kontraksiyonu artırır. Taşikardi sempatik aktivitede artışa ve vagal tonusta azalmaya bağlı genellikle görülür. Nitrik oksit düzeyindeki artışa bağlı vasküler rezistans azalır ve diyastolik kan basıncında düşmeye yol açar. Sistolik kan basıncındaki artış ve diyastolik kan basıncındaki azalma neticesinde nabız basıncı artar (19).

Hipertiroidi hastalarında HT sıklığı normal popülasyona göre yaklaşık 3 kat fazla görülür. Çalışmalarda tirotoksikoz hastalarında hipertansiyon sıklığı %20-30 arasında değişmektedir.

Tiroid hormonlarının aktif formu olan T3 vasküler düz kas hücrelerinde direkt relaksasyon yaparak sistemik vasküler rezistansı azaltır ve rezistans arteriol-lerde dilatasyon yapar. Tiroid hormonları özellikle T3'ün kardiyak kas hücrelerinde genomik ve nongenomik etkileri vardır. Genomik etki aracılığıyla; T3 dört tip tiroid hormon nükleer reseptörüne bağlandıktan sonra, myosit spesifik genlerin aktivasyonu belirlenir ve kardiyak hipertrofi ile ilişkili farklı kardiyak proteinlerin sentezini artırır. T3 ilişkili nongenomik etkiler, kalpteki iyon kanalları (sodyum, potasyum, kalsiyum gibi), aktin polimerizasyonu, mitokondrial membrandaki adenin nükleotide translocator-1 ve değişik intraselüler sinyal yolları aracılığıyla olur (18).

Hipertiroidi durumunda plazma renin aktivitesi artar, plazma anjiotensin düzeyi artar, plazma aldosteron düzeyi artar, ADH ve endotelin 1 düzeyinde de artış izlenir. Değişik çalışmalarda renin anjiotensin aldosteron (RAAS) sisteminin hipertiroidizmde kan basıncı artışında önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Aşikar hipertiroidi hastalarında hipertansiyon riskindeki artış ile ilgili deliller iyi bilinirken, subklinik hipertiroidi ile HT ilişkisi arasındaki deliller yetersizdir. Subklinik hipertiroidi hastalarında yaygın görüş yüksek kan basıncı veya HT ile ilişkili olmadığı yönündedir (21).

Hipertiroidi hastalarında izole sistolik hipertansiyonun tedavisi (koroner arter hastalığı, inme, kalp yetmezliği, son dönem renal yetmezlik ve total mortalitede etkileri nedeniyle) iyi yapılmalıdır. Antihipertansif tedavide beta adrenerjik reseptör blokörleri çarpıntı, taşikardi, tremor ve anksiyete üzerinde de olumlu etkileri nedeniyle ilk tercih olarak değerlendirilir. Propranolol 160 mg/gün maksimum dozlara kadar kullanılabilir. Propranolol tedavisinin santral sinir sistemine penetrasyonu iyidir. Propranolol aynı zamanda periferik T4-T3 dönüşümünü bloke etmesi aktif tiroid hormonu dönüşümünü azaltarak tedavide ek faydalar sağlar. Propranolol etkisini tam olarak 7-10 gün sonra gösterir. Diğer beta blokörlerden atenolol 25-50 mg ile başlanıp 200 mg'a kadar çıkılabilir. Metoprolol tedavisi de verilebilir. Atenolol ve metoprolol kullanımına bağlı periferik T4-T3 blokajı minimal olarak gözlenirken, sotalol ve nadolol'da bu etki gözlenmez.

Hipertiroidi hastalarında gözlenen HT tedavisinde beta blokör tedavinin kontrendike olması durumunda diğer tedavilerden kalsiyum kanal blokörleri veya ACE inhibitörleri başlanabilir. Diltiazem ve verapamil anjina, konjestif yetmezlik ve taşiaritmi varlığında faydalı olur.

Hipertiroidi hastalarında ACE inhibitörleri hayvan deneylerinde kan basıncını düşürürken, kardiyak output ve kalp hızını azaltmadığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak; hipotiroidi hastalarında sistolik ve diastolik hipertansiyon birlikte yükselirken, hipertiroidi hastalarında sistolik hipertansiyon, diastolik kan basıncında azalma ve nabız basıncında artış izlenir. Sekonder hipertansiyon nedenleri arasında tiroid hastalıkları nadir gözlenir fakat tanı konulduğunda tiroid hastalığının tedavi edilmesi neticesinde antihipertansif tedaviye gerek kalmadan normal tansiyon değerleri gözlenir. Bazı durumlarda tiroid fonksiyonları düzelmesine rağmen tansiyon yüksekliği devam edebilir. Orta veya şiddetli hipertansiyon antihipertansiflerle tedavi edilmesi gerekir. Hipotiroidi hastalarında tuz kısıtlaması yapılması fayda gösterir, tedavide ilk seçenek kalsiyum kanal blokörleri ve diüretiklerdir. Hipertiroidi hastalarında hipertansif tedavide ilk seçenek beta blokör tedavisi özellikle propranolol tedavisidir. Diğer seçenekler kalsiyum kanal blokörleri ve ACE inhibitörleridir. Tuz kısıtlaması hipotiroidi hastalarındaki gibi etkinlik göstermez.

KAYNAKLAR

1. Bilgin Ö. (2019). Hipotiroidizm. İmamaoğlu Ş, Ersoy CÖ(Ed). Geçmişten Geleceğe Endokrinoloji. 179-186. Ankara: Miki Matbaacılık.
2. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow up of the Wickham Survey. Clin Endocrinol(Oxf). 1995; 43:55-68.
3. Chaker L, Bianco AC, Jonlaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet 390: 1550-1562, 2017.
4. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? Eur Heart J. 2014;35 (19): 1245-1254.
5. Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effects of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. J Hypertens 1994;12: 609-615.
6. Endo T et al. Reevaluation of a possible high incidence of hypertension in hypothyroid patients. Am Heart J 1979;98: 684-688.
7. Saito I, Ito K, Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. Hypertension 1983; 5: 112-115 -Streeten DH, Anderson GH Jr, Howland T et al. Effects of thyroid function on blood pressure: recognition hypothyroid hypertension. Hypertension 1988; 11:78-83.
8. Bergus GR, Randall C, Van Peurse R. Lack of association between hypertension and hypothyroidism in postmenopausal women seen in a primary care setting. J. Am. Board Fam. Pract. 10- 185-191 (1997).
9. Iqbal A, Figenschau Y, Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromsø study. J. Hum. Hypertens. 20, 932-936 (2006).
10. Saltiki K, Voidonikola P, Stamatelopoulos K et al. Association of thyroid function with arterial pressure in normotensive and hypertensive euthyroid individuals: a cross-sectional study. Thyroid Res. 1(1), 3(2008).

11. Liu D, Jiang F, Shan Z et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *J. Hum. Hypertens.* 24(2), 134-138 (2010).
12. Cappola AR, Desai AS, Medici M et al. Thyroid and Cardiovascular disease: Research agenda for enhancing knowledge, prevention and treatment. *Thyroid* 29 (6), 760-766, 2019.
13. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the Heart. *Am J Med.* 127(8): 691-698. 2014.
14. Stella Stabouli, Sofia Papakatsika, Vasilios Kotsis, *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010; 8(11):1559-1565.
15. Udovicic M, Pena RH, Patham et al. Hypothyroidism and the Hearth. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2017 13(2), 55-57.
16. Brent GA, Canessa M, Dluhy RG. Reversible alteration in red cell lithium-sodium countertransport in patients with thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:322-8.
17. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12:839-47.
18. Mazza A, Beltramello G, Armigliato M et al. Arterial hypertension and thyroid disorders: What is important to know in clinical practice?. *Annales d'Endocrinologie* 72(2011) 296-303.
19. Davies FD, Laurberg P, Bahn RS. (2016). *Hyperthyroid Disorders.* Melmed Shlomo(Ed). Williams Textbook of Endocrinology 369-370. Canada: Elsevier.
20. Cooper DS, Ladenson PW. (2011). *The Thyroid Gland.* David G. Gardner(Ed). Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 198. China: McGraw-Hill Companies.
21. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK et al. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community based study. *Clin Endocrinol* 2006;65:486-91.

Bölüm 17

GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Muhammet Buğra KARAASLAN¹

GİRİŞ

Hipertansiyon gebelik süresince en sık görülen tıbbi sorun olup, dünyadaki gebeliklerin % 5-10'unu etkilemektedir. Gebelik süresince görülen hipertansiyon maternal, fetal ve neonatal morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. İnme, çoklu organ yetmezliği ve plasenta dekolmanı gibi maternal riskleri artırmaktadır. Aynı zamanda fetüste intrauterin gelişme geriliği, prematurite ve intrauterin ölüm riskini artırmaktadır (1).

TANI

Kan Basıncı Ölçümü

Tercihen iki ayrı zamanda, tekrarlayan kan basıncı ölçümleri ile tanı konulmalıdır (2). Eğer ilk ölçümde ciddi hipertansiyon saptanır ise ($\geq 160/110$ mmHg) 15 dakika sonra tekrar ölçülmeli ve tanı koyulmalıdır (3). Kan basıncı ölçümü oturur pozisyonda yapılmalı ve ölçüm yapılan kol kalp seviyesinde olmalıdır. Kan basıncı ölçümünde otomatik cihazlar yerine civalı sfigmomanometreler kullanılmalıdır. Gebelikte hipertansiyon tanısı koymada altın standard tanı yöntemi ambulatuar kan basıncı monitorizasyonudur (4). Ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu, beyaz önlük hipertansiyonunun gereksiz yere tedavi edilmesini önler ve hipertansiyonlu yüksek riskli hamile kadınların yönetiminde fayda sağlar. Gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlar haftada iki kez kan basıncı ölçümü ile preeklampsi gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

Laboratuvar Testleri

Gebe hipertansif hastaları izlemek için önerilen temel laboratuvar testleri idrar tahlili, kan sayımı, karaciğer enzimleri, serum kreatinin ve serum ürik asidi içer-

¹ Uzman Doktor, Osmancık Devlet Hastanesi Kardiyoloji, bgkaraaslan@gmail.com

mektedir. Hipertansif gebeliklerde hiperürisemi, maternal ve fetal olarak artmış risk taşıyan kadınları tanımlamaktadır. Gebeliğin ikinci trimesterinde preeklampsiyi saptamak için idrar proteininin değerine bakılır. Belirgin preeklampside idrarda proteinüri gözlenmektedir. Eğer spot idrarda >1+ protein saptanır ise albumin/kreatinin oranına bakılmalıdır (5). Albumin/kreatinin oranı <30 mg/mmol değerinde ise proteinüri güvenilir bir şekilde ekarte edilebilir, ancak pozitif ise 24 saatlik idrar toplanmalıdır (6). Günde >2 g proteinüri olması durumunda, gebenin yakın takibi önerilir. Bununla birlikte 24 saatlik idrar toplanmasının sonucunun sıklıkla yanlış olduğunu ve preeklampsi tanısını geciktirdiğine dair yayınlar mevcuttur (7). Sonuç olarak, önemli proteinüri tanımlamak için 30 mg/mmol'luk bir albumin/kreatinin oranı sınır değer olarak kullanılabilir.

Sınıflandırma

Gebelikte beş hipertansiyon kategorisi tanımlanmıştır: (1) önceden var olan hipertansiyon, (2) gestasyonel hipertansiyon, (3) preeklampsi, (4) gestasyonel hipertansiyon ile süperpoze olmuş önceden var olan hipertansiyon ve (5) doğum öncesi sınıflanamayan hipertansiyon (Tablo 1).

Tablo 1: Gebelikte hipertansiyon sınıflandırması

| HİPERTANSİYON TİPİ | TANIM |
|--|---|
| Önceden var olan hipertansiyon | 20 haftalık gebelikten önce gelişir. Genellikle doğum sonrası 42 günden fazla devam eder ve proteinüri ile ilişkili olabilir. |
| Gestasyonel hipertansiyon | 20 haftalık gebelikten sonra gelişir. Preeklampsinin olmadığı yeni gelişen hipertansiyondur. |
| Preeklampsi | 20 haftalık gebelikten sonra gelişen hipertansiyon ve aşağıdaki değişkenlerden biri veya birkaçı: Proteinüri Renal yetmezlik Karaciğer tutulumu Nörolojik komplikasyonlar Hematolojik komplikasyonlar Fetal büyüme geriliği |
| Gestasyonel hipertansiyon ile süperpoze olmuş önceden var olan hipertansiyon | Önceden var olan hipertansiyon ile birlikte gestasyonel hipertansiyonun görülmesidir. |
| Doğum öncesi sınıflanamayan hipertansiyon | 20 haftalık gebelikten sonra hipertansiyon tanısı konulan ve doğumdan 42 gün sonra yeniden değerlendirilmesi gerekli olan tiptir. |

Preeklampsi, proteinüri, 160/110 mm Hg veya daha yüksek kan basıncı, trombositopeni, bozulmuş karaciğer fonksiyonu, progresif böbrek yetmezliği, pulmoner ödem veya yeni başlayan serebral veya görme bozukluğunun herhangi birinin eşlik ettiği şiddetli progresif bir multisistem bozukluğudur (Tablo 2). Preeklampsi maternal ölümlerin %15'inden sorumludur. Preeklampsinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır, ancak plasental spiral arterlerin anormal şekilde yeniden şekillenmesine neden olan endotel disfonksiyonun preeklampsiye katkıda bulunduğu ön görülmektedir. Gestasyonel hipertansiyon, Tablo 2'de listelenen ek sistemik özelliklerin yokluğunda, gebeliğin yirminci haftasından sonra kan basıncı yükselmesi olarak tanımlanmaktadır.

| | |
|---------------------------------|---|
| Kan basıncı | 20 haftalık gebelik sonrası kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg ölçülmesi Kan basıncının $\geq 160/110$ mmHg olması |
| Proteinüri | Albumin/kreatinin oranı >30 mg/mmol olması |
| Trombositopeni | Trombosit sayısı $<100.000/mL$ |
| Renal yetmezlik | Serum kreatinin değerinin >1.1 mg/dL olması veya böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin değerinin ikiye katlanması |
| Bozulmuş karaciğer fonksiyonu | Karaciğer enzimlerinin normalden iki kat yüksek olması |
| Pulmoner ödem | |
| Beyinsel veya görsel semptomlar | |

Preeklampsi ve Hipertansiyonun Engellenmesi

Yüksek veya orta şiddette preeklampsi riski taşıyan kadınlara, 12.hafta ile 37.hafta arasında günlük 100-150 mg aspirin verilmesi önerilir (8).

Aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi birine sahip gebeler preeklampsi için yüksek riskli olarak tanımlanır:

- Önceki gebelikte hipertansiyon hastalığı
- Kronik böbrek hastalığı
- Otoimmün hastalık (sistemik lupus eritematozus veya antifosfolipid sendromu)
- Tip 1 veya tip 2 diyabet
- Kronik hipertansiyon

Aşağıdaki risk faktörlerinden birden fazlasına sahip gebeler preeklampsi için orta riskli olarak tanımlanır:

- İlk gebelik
- 40 yaş ve üzeri olma
- 10 yıldan fazla gebeliğe ara verme
- Vücut kitle indeksinin ilk vizitte ≥ 35 kg/m² olması
- Aile öyküsünde preeklampsi varlığı
- Çoklu gebelik

Düşük diyetle kalsiyum alımı olan kadınlarda (<600 mg / gün) preeklampsinin önlenmesi için kalsiyum takviyesi (günde 1,5-2 g/gün, oral olarak) önerilmektedir (9).

Tedavi

Gebelikte hipertansiyon tedavisi kan basıncı, gebelik yaşı ve ilişkili maternal ve fetal risk faktörlerinin varlığına bağlıdır.

Gebelikte hipertansiyon tedavisi ile ilgili kanıta dayalı veriler eksik olup yeterli bebek takibiyle (7.5 yıl) hipertansiyon tedavisine yönelik tek çalışma 40 yıl önce alfa metildopa kullanılarak yapılmıştır (10). Son yapılan çalışmalara bakıldığında gebelikte sıkı ve daha az sıkı hipertansiyon kontrolü arasında olumsuz perinatal sonuçlar ve genel ciddi maternal komplikasyon riskinde anlamlı fark saptanmamıştır (11). Bununla birlikte şiddetli hipertansiyon gelişen kadınlarda daha yüksek oranda maternal (preeklampsi, trombositler $<100 \times 10^9/L$, yüksek karaciğer enzimleri ve hastanede kalış süresi >10 gün) ve perinatal (perinatal ölüm, >48 saat yenidoğan bakımı, doğum ağırlığı <10 persentil, preeklampsi ve erken doğum) olaylar gösterilmiştir (12). Bu nedenle şu anda gebelikte hedef kan basıncı değerlerini destekleyen kanıtlar bulunmamaktadır (13).

Farmakolojik Olmayan Tedavi

Gebelik hipertansiyonu tedavisinde farmakolojik olmayan tedavinin rolü düşüktür. Yapılan çalışmalarda diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin gebelik hipertansiyonu üzerine etkisinin minimal olduğu gösterilmiştir (14). Düzenli egzersiz dikkatli bir şekilde yapılabilir ve şişman kadınlara (≥ 30 kg / m²) 6.8 kg'dan daha fazla kilo almamaları önerilmektedir (15).

Farmakolojik Tedavi

Hipertansiyon tedavisinin amacı maternal riski azaltmak olsa da, seçilen ajanlar fetus için etkili ve güvenli olmalıdır.

Ciddi Hipertansiyon Tedavisi

Ölçülen kan basıncı değeri $\geq 160/110$ mmHg ise ciddi hipertansiyon olarak kabul edilir. Gebe kadında sistolik kan basıncı ≥ 170 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg olması acil durum olarak kabul edilir ve gebenin hastaneye yatması önerilir. Antihipertansif ilacın ve veriliş yolunun seçimi beklenen doğum zamanına bağlıdır. ACE inhibitörleri, ARB'ler ve doğrudan renin inhibitörleri gebe kadında kontrendikedir. İntravenöz (iv) labetalol, oral metildopa veya nifedipin ile farmakolojik tedaviye başlanmalıdır; iv hidralazin kullanımı diğer ilaçlardan daha fazla perinatal yan etki ile ilişkili olduğu için ilk sırada tercih edilmemektedir (16). Bununla birlikte, diğer tedavi rejimleri yeterli kan basıncı kontrolü sağlayamadığında yan etkileri göz önünde bulundurularak hidralazin kullanılabilir (17). Sodyum nitroprussid ile uzun süreli tedavilerde artmış fetal siyanür zehirlenmesi riski olduğundan dolayı son tercih olarak düşünülmelidir (18). Preeklampsi, akciğer ödemi ile ilişkili olduğunda iv nitroglicerinin tercih edilmelidir. 5 lg/dak infüzyon ile başlanmalı ve kademeli olarak her 3 ila 5 dakikada bir maksimum doz olan 100 lg/dak kadar artırılmalıdır.

Hafif-Orta Hipertansiyon Tedavisi

Ölçülen kan basıncı değeri $\geq 150/95$ mmHg olan veya kan basıncı $>140/90$ mmHg olup aşağıdakilerden herhangi biri olan kadın hastalara tedavi başlanmalıdır.

- Gestasyonel hipertansiyon
- Gestasyonel hipertansiyon ile süperpoze olmuş önceden var olan hipertansiyon
- Gebelik sırasında herhangi bir zamanda subklinik organ hasarı veya semptomları olan hipertansiyon

Metildopa, beta blokerler ve kalsiyum antagonistleri tercih edilen ilaçlardır (19,20). Beta blokerler kalsiyum antagonistlerinden daha az etkili olup fetal bradikardi, büyüme geriliği ve hipoglisemiye neden olabilir. Bu nedenle kullanılacak beta blokerin türü ve dozu iyi belirlenmelidir. Atenololdan kaçınılmalıdır. Gebelik öncesi var olan hipertansiyonu olan hastalar kontrendike durum yok ise ilaçlarına devam etmelidir. Preeklampside plazma volümü düşüğünden dolayı diüretiklerden kaçınılmalıdır. İntravenöz magnezyum sülfat eklampsinin önlenmesi ve nöbetlerin tedavisi için önerilmektedir, ancak kalsiyum antagonistleri ile birlikte verilmemelidir (potansiyel sinerjizm nedeniyle hipotansiyon riski vardır) (21).

Doğum, görme bozukluğu veya hemostatik bozuklukluğu olan preeklampsili hastalarda ve asemptomatik 37 haftalık gebede endikedir (22). Hipertansiyon tedavisi ile ilgili öneriler Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Gebelikte hipertansiyon tedavi önerileri

| |
|---|
| Yüksek veya orta şiddette preeklampsi riski taşıyan kadınlara 12.hafta ile 37.hafta arasında günlük 100-150 mg aspirin verilmelisi önerilir. |
| Gestasyonel hipertansiyon ile süperpoze olmuş önceden var olan hipertansiyon olan veya organ hasarına bağlı semptomu olan hastalarda sistolik kan basıncı >140 mmHg veya diastolik kan basıncı >90 mmHg ise ilaç tedavisi başlanması önerilir. Diğer tüm durumlarda sistolik kan basıncı \geq 150 mmHg veya diastolik kan basıncı \geq 95 mmHg ise ilaç tedavisi başlanması önerilir. |
| Sistolik kan basıncı \geq 170 mmHg veya diastolik kan basıncı \geq 110 mmHg olması acil bir durum kabul edilir ve gebenin hastaneye yatması önerilir. |
| Gebelik hipertansiyonu tedavisinde metildopa, beta blokerler ve kalsiyum antagonistleri önerilir. |
| Gebelik hipertansiyonu veya hafif preeklampsi olan kadınlarda 37. haftada doğum önerilir. |
| Preeklampsi ile birlikte görsel bozukluklar veya hemostatik bozuklukların olması durumunda doğumun hızlandırılması önerilir. |
| Pulmoner ödemin eşlik ettiği preeklampside intravenöz nitroglicerol verilmesi önerilir. |
| Ciddi hipertansiyon tedavisinde intravenöz labetalol, oral metildopa veya nifedipin önerilir. |
| Şişman kadınlara (\geq 30 kg / m ²) 6.8 kg'dan daha fazla kilo almamaları önerilir. |

Gebelik Sonrası Prognoz

Postpartum hipertansiyon ilk haftada yaygındır. Postpartum depresyon riskinden dolayı metildopadan kaçınılmalıdır (23).

Emzirme annede kan basıncını artırmamaktadır. Tüm antihipertansif ilaçlar anne sütüne geçer (24). Birçok antihipertansif ilaç düşük konsantrasyonlarda anne sütüne geçmesine rağmen, anne sütündeki nifedipin ve propranolol düzeyi maternal plazma ile aynı düzeydedir.

İlk gebeliğinde hipertansiyonu olan kadınlar, sonraki gebelikte yüksek risk altındadır. İlk gebelikte hipertansiyon başlangıcı ne kadar erken olursa, sonraki gebeliklerde nüks riski o kadar artar.

Gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi gelişen kadınlarda, daha sonraki yaşamlarında hipertansiyon, inme ve iskemik kalp hastalığı riskinde artış görülmektedir (25,26).

SONUÇ

Gebelik hipertansiyonunun erken saptanarak tedavi edilmesi maternal ve fetal mortalitenin azalmasına katkı sağlayacaktır. Bu nedenle hastalığın tanı ve tedavisi çok önemlidir. Doğumdan sonra daha sonraki gebeliklerde komplikasyonlardan kaçınmak ve ileride annenin kardiyovasküler riskini azaltmak için yaşam tarzı değişiklikleri, düzenli kan basıncı ve metabolik faktörlerin kontrolü önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Villar J, Carroli G, Wojdyla D ve ark. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:921–931.
2. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1691–1712.
3. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC ve ark. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level < 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:787–792.
4. Magee LA, Ramsay G, von Dadelszen P. What is the role of out-of-office BP measurement in hypertensive pregnancy? *Hypertens Pregnancy* 2008;27:95–101.
5. Cade TJ, de Crespigny PC, Nguyen T ve ark. Should the spot albumin-to-creatinine ratio replace the spot protein-to-creatinine ratio as the primary screening tool for proteinuria in pregnancy? *Pregnancy Hypertens* 2015;5:298–302.
6. Chappell LC, Shennan AH. Assessment of proteinuria in pregnancy. *BMJ* 2008;336:968–969.
7. Cote AM, Firoz T, Mattman A ve ark. The 24 hour urine collection: Gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:625 e621–626.
8. Rolnik DL, Wright D, Poon LC ve ark. Aspirin versus placebo in pregnancies at high-risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613–622.
9. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN ve ark. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD001059.
10. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M ve ark. Final report of study on hypertension during pregnancy: The effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;1:647–649.
11. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E ve ark. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407–417.
12. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J ve ark. The CHIPS randomized controlled trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension* 2016;68:1153–1159.
13. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD002252.
14. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ ve ark. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ* 2014;348:g1285.
15. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:170–178.
16. Magee LA, Cham C, Waterman EJ ve ark. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: Meta-analysis. *BMJ* 2003;327:955–960.
17. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E ve ark. Severe hypertension in pregnancy: Hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:157–162.
18. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH position paper: Hypertension in pregnancy.

- J Clin Hypertens (Greenwich) 2009;11:214–225.
19. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R ve ark. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016;123:40–4.
 20. Clark SM, Dunn HE, Hankins GD. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol* 2015;39:548–555.
 21. Altman D, Carroli G, Duley L ve ark. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877–1890.
 22. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H ve ark. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): A multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:979–988.
 23. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010;29:294–300.
 24. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: A systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2002;21:85–95.
 25. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ ve ark. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): Population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005;366:1797–1803.
 26. Black MH, Zhou H, Sacks DA ve ark. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *J Hypertens* 2016;34:728–735.

Bölüm 18

İLAÇLARA BAĞLI HİPERTANSİYON

Tuğba Nurcan YÜKSEL¹

GİRİŞ

Genel olarak sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve / veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olarak tanımlanan hipertansiyon (1), dünya genelinde 1,2 milyardan fazla kişiyi etkileyen en önemli toplum sağlığı sorunlarından biridir (2). Hipertansiyon, primer ve sekonder hipertansiyon olarak sınıflandırılır (3). Primer hipertansiyon hipertansif hastaların büyük bir çoğunluğunu oluştururken açık bir etiyojisi yoktur (4, 5). Hipertansif hastaların çok az bir kısmını oluşturan sekonder hipertansiyon ise, hem potansiyel olarak genellikle geri dönüşümlüdür hem de etiyojisi açık olup farklı sebeplere bağlı olarak meydana gelir (6-8). Sekonder hipertansiyonun çeşitli sebepleri arasında renal parankimal hastalık, renal arter stenozu, obstrüktif uyku apne sendromu, primer hiperaldosteronizm, cushing sendromu, aort koarktasyonu, tiroid hastalıkları, akromegali, hiperparatiroidi, feokromositoma gibi hastalıklar ve birçok terapötik ajanın kullanımı/kötüye kullanımı sayılabilir (9).

İlaçlara bağlı hipertansiyon bir ilacın istenmeyen etkilerinden ya da anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), diüretikler, beta blokerler gibi yaygın antihipertansif ilaçlar üzerindeki antagonistik etkisinden kaynaklanan hipertansiyon olarak tanımlanır ve sekonder hipertansiyonun çok fazla bilinmeyen bir nedenidir (10).

Birçok ilaç veya kimyasal maddenin kullanımı/kötüye kullanımı çeşitli mekanizmalar ile hem kan basıncında kalıcı veya geçici bir artışa neden olarak hem de antihipertansif ilaçların etkisine müdahale ederek hipertansiyona sebep olur. Kan basıncındaki bu artışın temel mekanizmaları; doğrudan vazokonstriksiyon,

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, tnyuksel@nku.edu.tr

sodyum tutulumu, hücre dışı hacmin genişlemesi ve sempatik sinir sistemi aktivasyonudur (11).

NON-STEROİDAL ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

Yaygın kullanımları sebebi ile ibuprofen, naproksen, diklofenak, indometazin, nabumeton, sulindak, (12) gibi non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ) ilaca bağlı hipertansiyonun en sık nedenlerinden biridir (13). NSAİİ'ler prostaglandin (PG) sentezini, özellikle de böbreklerdeki sodyum ve su atılımından sorumlu olan PGE2 ve PGI2 sentezini azaltarak siklooksijenaz (14)-1 ve Cox-2 aktivasyonunu bloke eder. Natriürez ve böbrek arter kan akışındaki bu azalma sodyum ve su tutulumunu arttırarak ve renin-anjiyotensin aldosteron sistemini (RAAS) aktive ederek kan basıncında yükselmeye sebep olur (15, 16). Ayrıca NSAİİ, bu mekanizmaları kullanan ADEİ, ARB, direkt renin inhibitörleri, beta blokerler ve diüretikler gibi antihipertansif ilaçların etkisini azaltır (15). Bu nedenle NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımı kan basıncında yaklaşık 5mm Hg gibi bir artışa neden olur. Kronik börek yetmezliği, kalp yetmezliği, periferik ödem ve hipertansiyonu olan hastalarda NSAİİ'lerin kullanımına bağlı kan basıncındaki bu artış daha belirgindir (17, 15, 16). NSAİİ'lerle tedavi gerektiren hastalarda dozun azaltılması veya ilacın tamamen kesilmesinin mümkün olmadığı durumlarda, RAAS'ye etki etmeyen klonidin gibi santral etkili ilaçlar antihipertansif olarak tercih edilebilir (18, 15).

ORAL KONTRASEPTİFLER

En az 50 mg östrojen içeren östrojen+progesteron kombine oral kontraseptifler hipertansiyona neden olur (3). Ancak; artan basınç genellikle azdır ve nadiren, malign hipertansiyon dahil ciddi hipertansif ataklar ortaya çıkabilir. Gebelikte yüksek kan basıncı geçmişi olan, ailede hipertansiyon öyküsü olan, sigara içen, obez olan, şeker ve böbrek hastalığı olan kişiler kan basıncındaki bu artışlara daha yatkındır (19). Eksojen östrojen, sodyum tutulumu ve hücre dışı hacmin genişlemesi ile sonuçlanan RAAS'yi ve hepatik anjiyotensinojen üretimini aktive ederek hipertansiyona sebep olur. (11). Sadece progesteron içeren hapların kullanımı ile hipertansiyon arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (20).

VASKÜLER ENDOTEL BÜYÜME FAKTÖR İNHİBİTÖRLERİ

Vasküler endotel büyüme faktörleri (VEGF) ve reseptörleri vasküler anjiyogenezde, endotel fonksiyonunu ve vasküler tonu kontrol etmede kritik bir rol oynar. Ancak, VEGF sinyali aktif olarak tümörlerin büyümesini ve metastatik yayılımını destekleyen anjiyogenezde katkıda bulunur. Bu nedenle yaygın olarak kullanı-

lan bevasizumab, lapatinib, sunitinib ve sorafenib gibi VEGF inhibitörleri, bazı malignitelerin yönetiminde modern ve değerli bir stratejiyi temsil eder ve hayatta kalma sonuçlarının iyileşmesini sağlar. Ancak bu terapötik ajanlar özellikle hipertansiyon olmak üzere klinik ile ilgili toksisitelere de yol açar (21). Hem endotelin-1 reseptörlerinin uyarılması hem de nitrik oksit ve prostasiklin üretiminin azalması VEGF inhibitörlerine bağlı hipertansiyonun temel mekanizmasını oluşturur (22).

DEKONJESTANLAR

Nazal dekonjestanlar, rinit ve rinore semptomlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Bu ilaçlar vasküler düz kaslardaki vazokonstriksiyona sebep olan α -1 adrenerjik reseptörleri uyararak semptomimetik sinir sistemini aktive eder. Fenilefrin, psödoefedrin ve nafazolin hidroklorid bu mekanizma ile hipertansiyona sebep olan başlıca nazal dekonjestanlardır (23). Fenilefrin, biyoyararlanımını artırdığı için genellikle asetaminofen ile kombine kullanılır (24). Ancak, asetaminofenin fenilefrin ile kombinasyon tedavisi, sekonder hipertansiyonu olan hastalarda tek başına fenilefrin kullananlara kıyasla kan basıncını daha fazla arttırma potansiyeline sahiptir (25).

PSİKOSTİMÜLANLAR

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) prevalansındaki artış pediatrik hastalarda psikostimülan ilaçların kullanımının artmasına sebep olmuştur. DEHB tedavisinde kullanılan bu ilaçlar presinaptik sinir terminallerinde adrenerjik aktivasyon ve vazokonstriksiyona neden olan noradrenalin miktarını arttırarak hipertansiyona neden olur. (26).

Metilfenidat

Noradrenalin ve dopamin geri alımını inhibe eden metilfenidat DEHB hastalarında sistolik kan basıncında küçük ancak önemli bir artışa sebep olur (27, 28). Metilfenidat gibi psikostimulanların DEHB hastalarında semptomları yeterince azaltmadığı durumlarda tedavi rejimine yaygın olarak eklenen ve α -2 agonisti olan guanfasinin yan etkilerinden biri hipotansiyondur (29). Metilfenidatın sebep olduğu hipertansiyon için guanfasin bir antidot olarak kullanılabilir (30).

Lisdeksamfetamin

D-amfetaminin yaygın ve ciddi derecede kötüye kullanımı sebebi ile DEHB hastalığının tedavisi için bir ön ilaç olan lisdeksamfetamin kullanılmaktadır (31, 32). Lisdeksamfetamin, doza bağlı olarak hipertansiyona sebep olur. Oral uygulamadan sonra Lisdeksamfetamin, aktif bileşeni d-amfetamine hidrolize edilir (33).

Amfetamin, noradrenalin ve dopamin geri alımını inhibe ederek işlev görür ve kan basıncında artışa sebep olur. (34).

Atomoksetin

Atomoksetin DEHB hastalığının tedavisinde kullanılan seçici noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Atomoksetin kullanan hastalarda hipertansiyon çok değişken bir yan etki olarak ortaya çıktığı için hastanın tedavi öncesi ve sırasındaki kan basıncının değerlendirilmesi önerilir (35).

Kokain

Kokain genellikle inhalasyon, nazal insuflasyon ve intravenöz enjeksiyon ile en fazla kötüye kullanılan uyuşturucu maddelerden biridir. Bu da lokal anestezi, vazokonstriktif, sempatomimetik, psikoaktif ve protrombotik mekanizmalardan kaynaklanan birçok olumsuz etki ile sonuçlanır. Kokain kullanımının başlıca toksisiteleri sempatomimetik etkilerden kaynaklanmaktadır. Kokain, merkezi sinir sistemi de dahil olmak üzere vücutta noradrenalin, dopamin ve serotonin gibi biyojenik aminlerin geri alımını inhibe ederek yaygın vazokonstriksiyon ve hipertansiyona sebep olur (36).

Kafein

Kafein, hem katekolamin salınımını artırarak hem de koroner damarların vazodilatasyonundan sorumlu olan endojen adenoziyi antagonize ederek hipertansiyona sebep olur (37). Kafeinin ilk alım saatlerinde artan kan basıncı yanıtının iki hafta sonra ortadan kalkması, rutin kafein tüketicileri arasında kan basıncı yükselmelerine toleransı gösterir (38).

ANTİDEPRESANLAR

Antidepresanlar etkin tedavi için genellikle uzun süre kullanılması gereken ilaç gruplarından olmalarına rağmen klinik olarak önemli kan basıncı değişiklikleri dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler yan etkileri uzun süreli tedaviyi zorlaştırabilir (39).

Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri

Venlafaksin ve duloksetin gibi serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), depresyon ve anksiyete tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Noradrenerjik mekanizmaları ile hipertansiyona neden olurlar (40, 41). Doz aralığında sabit bir olumsuz etki profili gösteren seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) aksine, SNRI'ların kan basıncı artışı gibi kardiyovasküler yan etkileri ilacın dozuna bağlı olarak artış gösterir (42, 43). Bu nedenle, taşikardi, titreme ve hafif fakat

sürekli hipertansiyon gibi olumsuz etkiler hem dulokstin hem de venlafaksin artan dozlarında ortaya çıkar (43)

Trisiklik antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar (TCA) serotonin noradrenalin geri alım inhibitörlerine benzer şekilde çalışırlar (44). Bu grup antidepresan ilaçlar noradrenalin ve sempatik aktivitede artış meydana getirerek hipertansiyona olur (45). Ancak yeni ve tercih edilen antidepresanların gelişimi, TCA'ların daha az kullanılmaktadır (11).

Bupropion

Bir noradrenalin-dopamin geri alım inhibitörü olan bupropion, hem DEHB ve majör depresif bozuklukların tedavisi hem de sigarayı bırakmak için kullanılan antidepresan ilaçlardandır. Hipertansif hastalar için ilacın paket etiketi uyarıları bildirilmesine rağmen kan basıncı etkileri ile ilgili veriler çelişkilidir (46, 35, 47).

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

Monoamin oksidazların (MAO) MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki izoformu vardır. Moklobemid gibi MAO-A selektif inhibitörler, depresyon ve anksiyete tedavisinde kullanılır. Selegilin ve Rasagilin gibi MAO-B inhibitörleri ise spesifik olarak dopamin oksidasyonunu inhibe etmelerinden dolayı Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılır. MAO inhibitörleri, serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi monoaminlerin oksidatif inaktivasyonunu inhibe ederek seviyelerinin yükselmesine neden olur. MAO inhibitörlerinin gıda kaynaklı biyojenik amin tiramin ile farmakodinamik etkileşimi, potansiyel olarak hipertansif krize yol açan nadir fakat ciddi bir etkileşim olarak kabul edilir (48). Bu etkileşim özellikle Tranilsikrom gibi seçici olmayan ve geri dönüşümsüz MAO inhibitörlerini etkiler (24).

REKOMBİNANT İNSAN ERİTROPOİETİNİ

Rekombinant insan eritropoietini (rh-EPO), kanser ya da kronik böbrek hastalığı nedeni ile meydana gelen anemiyi tedavi etmek için kullanılır. Genellikle rh-EPO kullanımına başlanmasından sonraki 2-16 hafta içinde, hastaların % 20 ile %30'unda hipertansiyona neden olabilmektedir (11). rh-EPO'ya bağlı meydana gelen hipertansiyonun temel mekanizmaları lokal RAAS'nin aktivasyonu, vasküler düz kas hücrelerinde sitozolik kalsiyum içeriğinde artış, artmış vazokonstriksiyon ve endotelin-1 üretimi, azalmış nitrik oksit sentezinden oluşur (49).

İMMÜNOSÜPRESİF AJANLAR

Siklosporin ve takrolimus, otoimmün hastalıkların kontrolü ve organ naklinde immünoşüpresif ajan olarak kullanılan kalsinörin inhibitörleri (CNI)'dir (50). İmmünoşüpresif ajan olarak yaygın kullanılmasına rağmen, Siklosporinin böbrek (51, 52) ve kardiyovasküler (53) sistem üzerine negatif etkileri tıpta ciddi zorluklar doğurmaktadır. Siklosporinin diğer olumsuz etkileri arasında nörotoksisite (54), hepatotoksisite (55) ve diabetogenisite (56) bulunur. Siklosporin veya takrolimus gibi CNI'ler hipertansiyona neden olur, ancak arteriyel sertlik Siklosporin ile daha sık görülür (57, 58) Nitrikoksit (59-61) ve prostasiklin (62) gibi lokal vazodilatörlere karşı tepkinin azalması, oksidatif stres artışı (63), Tromboksan A2 (64), endotelin (65) ve anjiyotensin-II (66) gibi endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin oluşumunun artması ve nefrotoksisite (52, 67), siklosporin kullanımına bağlı meydana gelen hipertansiyonun temel mekanizmalarını oluşturur. Siklosporinin vasküler düz kaslarda kalsiyum homeostazı ile etkileşimi yoluyla doğrudan vazokonstriksiyona neden olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur (14).

Takrolimus, organ reddinin profilaksisinde klinik olarak kullanılan ve kalsinörini inhibe eden bir başka immünoşüpresif ajandır. Siklosporine benzer şekilde, takrolimus da hipertansiyon gelişmesine sebep olması ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, takrolimusun pro-hipertansif etkileri, siklosporin ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüktür (68). Bu nedenle, antihipertansif tedaviye dirençli bir siklosporin ile ilişkili hipertansiyon şekli geliştiren hastalarda takrolimusa geçiş düşünülebilir.

KORTİKOSTEROİDLER

Hem mineralokortikoidler hem de glukokortikoidler kan basıncı değerlerini artırabilir. Addison hastalığı, konjenital adrenal hiperplazi sendromu ve yaşlılarda ortostatik hipotansiyon tedavisinde klinik olarak kullanılan fludrokortizon gibi mineralokortikoidler, esasen, böbrek distal tübülü seviyesinde etki gösterir. Burada sodyum ve suyun geri alımını sağlayarak kan hacminde ve kan basıncında bir artışa sebep olur.

Hidrokorizon, prednizon, metilprednizolon gibi glukokortikoidler mineralokortikoidlerden daha düşük bir aktivite gösterir. Bununla birlikte, böyle küçük bir afinite, hem mineralokortikoid reseptörü aktivasyonunu sağlamak hem de özellikle yüksek dozlarda kullanıldıklarında artan sodyum rezorpsiyonunu aktive etmek için yeterlidir (11, 18). Steroidlerin yol açtığı hipertansiyon, genellikle geri dönüşümlüdür ve ilaçların kullanımının kesilmesi ile kan basıncı normal seviyesine gelir (18).

Sonuç olarak; belirli bir ilaca verilen bireysel hipertansif cevap, bir bireyde

herhangi bir etki meydana getirmezken başka bir bireyde ciddi bir artışa sebep olabilir (13). Bununla birlikte, epidemiyolojik veriler, kan basıncında küçük değişiklikler yaşayanlarda bile, kan basıncı yükselmeleri ile olumsuz kardiyovasküler sonuçlar arasında sürekli bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu nedenle ilaca bağlı hipertansiyon, morbidite ve mortalitede önemli bir etkiye sahip olabilir (69).

KAYNAKLAR

1. Siu AL. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015; 163: 778-786.
2. Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circulation research* 2015; 116: 925-936.
3. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension—An unappreciated cause of secondary hypertension. *European journal of pharmacology* 2015; 763: 15-22.
4. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *American family physician* 2017; 96.
5. Ker JA. Secondary hypertension. *South African Family Practice* 2011; 53.
6. Chobanian A. National heart, lung, and blood institute; national high blood pressure education program coordinating committee. seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
7. Omura M, Saito J, Yamaguchi K et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertension Research* 2004; 27: 193-202.
8. Vongpatanasin W. Resistant hypertension: a review of diagnosis and management. *Jama* 2014; 311: 2216-2224.
9. Setters B, Holmes HM. Hypertension in the older adult. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 2017; 44: 529-539.
10. Sager P, Heilbraun J, Turner JR et al. Assessment of drug-induced increases in blood pressure during drug development: report from the Cardiac Safety Research Consortium. *American heart journal* 2013; 165: 477-488.
11. Kassel LE, Odum LE. Our own worst enemy: pharmacologic mechanisms of hypertension. *Advances in chronic kidney disease* 2015; 22: 245-252.
12. Fournier JP, Sommet A, Bourrel R et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *European journal of clinical pharmacology* 2012; 68: 1533-1540.
13. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510-526.
14. Russo AL, Passaquin A, Cox C, Rüegg U. Cyclosporin A potentiates receptor-activated [Ca²⁺]_i increase. *Journal of Receptors and Signal Transduction* 1997; 17: 149-161.
15. Rossi GP, Seccia TM, Maniero C, Pessina AC. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for action. *J Hypertens* 2011; 29: 2295-2309.
16. White WB. Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors. *Hypertension* 2007; 49: 408-418.
17. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
18. Masi S, Uliana M, Gesi M et al. Drug-induced hypertension: Know the problem to know how to deal with it. *Vascular pharmacology* 2019; 115: 84-88.
19. Grossman E, Messerli FH. High blood pressure. A side effect of drugs, poisons, and food. *Arc-*

- hives of internal medicine 1995; 155: 450-460.
20. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association?: A literature review. *Contraception* 2004; 69: 89-97.
 21. Zalcman G, Mazieres J, Margery J et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2016; 387: 1405-1414.
 22. Caletti S, Paini A, Coschignano MA et al. Management of VEGF-targeted therapy-induced hypertension. *Current hypertension reports* 2018; 20: 68.
 23. Salerno SM, Jackson JL, Berbano EP. Effect of oral pseudoephedrine on blood pressure and heart rate: a meta-analysis. *Archives of internal medicine* 2005; 165: 1686-1694.
 24. Beck KR, Thompson GR, 3rd, Odermatt A. Drug-induced endocrine blood pressure elevation. *Pharmacological research* 2019; 104311.
 25. Atkinson HC, Stanescu I, Anderson BJ. Increased phenylephrine plasma levels with administration of acetaminophen. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1171-1172.
 26. Samuels JA, Franco K, Wan F, Sorof JM. Effect of stimulants on 24-h ambulatory blood pressure in children with ADHD: a double-blind, randomized, cross-over trial. *Pediatric Nephrology* 2006; 21: 92-95.
 27. Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T et al. Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS drugs* 2017; 31: 199-215.
 28. Liang E, Lim S, Tam W et al. The effect of methylphenidate and atomoxetine on heart rate and systolic blood pressure in young people and adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *International journal of environmental research and public health* 2018; 15: 1789.
 29. Roesch B, Corcoran M, Haffey M et al. Pharmacokinetics of coadministration of guanfacine extended release and methylphenidate extended release. *Drugs in R&D* 2013; 13: 53-61.
 30. Beck KR, Thompson III GR, Odermatt A. Drug-induced endocrine blood pressure elevation. *Pharmacological research* 2019; 104311.
 31. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present—a pharmacological and clinical perspective. *Journal of Psychopharmacology* 2013; 27: 479-496.
 32. Steer C, Froelich J, Soutullo CA et al. Lisdexamfetamine dimesylate. *CNS drugs* 2012; 26: 691-705.
 33. Sharman J, Pennick M. Lisdexamfetamine prodrug activation by peptidase-mediated hydrolysis in the cytosol of red blood cells. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2014; 10: 2275.
 34. Jasinski D, Krishnan S. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *Journal of Psychopharmacology* 2009; 23: 419-427.
 35. Freudenmann RW, Freudenmann N, Zurowski B et al. Arterial Hyper- and Hypotension associated with psychiatric medications: a risk assessment based on the summaries of product characteristics (SmPCs). *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2017; 142: e100-e107.
 36. Zimmerman JL. Cocaine intoxication. *Critical care clinics* 2012; 28: 517-526.
 37. Cohen DL, Townsend RR. Does consumption of high-caffeine energy drinks affect blood pressure? *The Journal of Clinical Hypertension* 2006; 8: 744-745.
 38. Mesas AE, Leon-Muñoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition* 2011; 94: 1113-1126.
 39. Licht CM, De Geus EJ, Seldenrijk A et al. Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension* 2009; 53: 631-638.
 40. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 871.
 41. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744

- depressed patients. In. 1998.
42. Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Archives of General Psychiatry* 2000; 57: 503-509.
 43. Shelton RC. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. 2018.
 44. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. In *Assessing Antidepressant Efficacy: A Reexamination.*, Jan, 1998, Phoenix, AZ, US. Physicians Postgraduate Press 1999.
 45. Licht CM, Penninx BW, De Geus EJ. Effects of antidepressants, but not psychopathology, on cardiac sympathetic control: a longitudinal study. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 2487.
 46. Fava M, Rush AJ, Thase ME et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. Primary care companion to the *Journal of clinical psychiatry* 2005; 7: 106.
 47. Lovell AR, Ernst ME. Drug-induced hypertension: focus on mechanisms and management. *Current hypertension reports* 2017; 19: 39.
 48. Gillman PK. A reassessment of the safety profile of monoamine oxidase inhibitors: elucidating tired old tyramine myths. *Journal of Neural Transmission* 2018; 125: 1707-1717.
 49. Miyashita K, Tojo A, Kimura K et al. Blood pressure response to erythropoietin injection in hemodialysis and predialysis patients. *Hypertension Research* 2004; 27: 79-84.
 50. El-Gowell HM, El-Mas MM. Central modulation of cyclosporine-induced hypertension. *Nannyn-Schmiedebert's archives of pharmacology* 2015; 388: 351-361.
 51. El-Gowell HM, Helmy MW, Ali RM, El-Mas MM. Celecoxib offsets the negative renal influences of cyclosporine via modulation of the TGF- β 1/IL-2/COX-2/endothelin ETB receptor cascade. *Toxicology and applied pharmacology* 2014; 275: 88-95.
 52. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *American journal of nephrology* 2013; 37: 602-612.
 53. Nash EF, Stephenson A, Helm EJ et al. Impact of lung transplantation on serum lipids in adults with cystic fibrosis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2011; 30: 188-193.
 54. Yanagimachi M, Naruto T, Tanoshima R et al. Influence of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on calcineurin inhibitor-related neurotoxicity after hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical transplantation* 2010; 24: 855-861.
 55. Ingawale DK, Mandlik SK, Naik SR. Models of hepatotoxicity and the underlying cellular, biochemical and immunological mechanism (s): a critical discussion. *Environmental toxicology and pharmacology* 2014; 37: 118-133.
 56. Navegantes LCC, Mendes GEF, Lira EC et al. Effect of cyclosporine a on glucose interstitial concentration in renal cortex and medulla from rats. *American journal of nephrology* 2006; 26: 163-169.
 57. El-Mas MM, El-Gowell HM, Abd-Elrahman KS et al. Pioglitazone abrogates cyclosporine-evoked hypertension via rectifying abnormalities in vascular endothelial function. *Biochemical pharmacology* 2011; 81: 526-533.
 58. Seibert F, Behrendt C, Schmidt S et al. Differential effects of cyclosporine and tacrolimus on arterial function. *Transplant International* 2011; 24: 708-715.
 59. El-Mas MM, Afify EA, Omar AG et al. Testosterone depletion contributes to cyclosporine-induced chronic impairment of acetylcholine renovascular relaxations. *European journal of pharmacology* 2003; 468: 217-224.
 60. El-Mas MM, El-Din MMM, El-gowilly SM, Sharabi FM. Regional and endothelial differences in cyclosporine attenuation of adenosine receptor-mediated vasorelaxations. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2004; 43: 562-573.
 61. El-Mas MM, El-Din MMM, El-gowilly SM, Sharabi FM. Relative roles of endothelial relaxing factors in cyclosporine-induced impairment of cholinergic and β -adrenergic renal vasodilations. *European journal of pharmacology* 2004; 487: 149-158.
 62. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *American Journal of Transplantation* 2002; 2: 807-818.
 63. El-Mas MM, El-Din MMM, Helmy MM, Omar AG. Redox imbalances incite the hypertensive,

- baroreflex, and autonomic effects of cyclosporine in rats. *European journal of pharmacology* 2012; 694: 82-88.
64. Hardy G, Stanke-Labesque F, Deveaux G et al. Cyclosporine A and cremophor EL induce contractions of human saphenous vein: involvement of thromboxane A2 receptor-dependent pathway. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2000; 36: 693-698.
 65. Cauduro RL, Costa C, Lhulier F et al. Endothelin-1 plasma levels and hypertension in cyclosporine-treated renal transplant patients. *Clinical transplantation* 2005; 19: 470-474.
 66. Nishiyama A, Kobori H, Fukui T et al. Role of angiotensin II and reactive oxygen species in cyclosporine A-dependent hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 754-760.
 67. Louhelainen M, Merasto S, Finckenberg P et al. Lipoic acid supplementation prevents cyclosporine-induced hypertension and nephrotoxicity in spontaneously hypertensive rats. *Journal of hypertension* 2006; 24: 947-956.
 68. Penninga L, Møller CH, Gustafsson F et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *European journal of clinical pharmacology* 2010; 66: 1177-1187.
 69. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet (London, England)* 2002; 360: 1903-1913.

Bölüm 19

HİPERTANSİF HASTAYA ANESTEZİK YAKLAŞIM

Banu ÇEVİK¹

GİRİŞ

Hipertansiyon ameliyat hazırlığı sırasında en sık karşılaşılan ve ameliyatların ertelenmesinin önemli nedenlerinden biri olan medikal bir problemdir. Arteriyel kan basıncının preoperatif dönemde kontrol altına alınması, intraoperatif dönemin yanı sıra postoperatif dönemde de ortaya çıkabilecek istenmeyen durumların engellenebilmesi açısından önem taşımaktadır. Kontrolsüz tansiyon değerleri, kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların yanı sıra yüksek kanama riski nedeniyle hayati sonuçlar doğurabilir (1). Kardiyak dışı ameliyat planlanan hastalarda perioperatif hipertansiyon sıklığı %25 olarak bildirilmiştir (2). Hipertansiyon ile perioperatif kardiyovasküler komplikasyonlarda %35 oranında artış meydana gelmektedir (3).

Ülkemizde hipertansiyon sık karşılaşılan bir sağlık sorunu olmasına karşın hastalar çoğunlukla bu durumun farkında değildirler. Yapılan çalışmalarda hipertansiyonu olan hastaların sadece %40,7'sinin hastalığı bildiği ancak %31,1'inin ilaç kullandığı ve sadece %20,7'sinde kan basıncının kontrol altında olduğu bulunmuştur (PatenT Çalışması) (4). Bir başka çalışma olan CREDIT çalışmasında, hipertansiyon sıklığı % 32,7 iken farkındalık düzeyi %48.6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların %31.5 oranında tedavi aldığı ancak hastaların %16.4'ünde kan basıncının kontrol altında olduğu saptanmıştır (5). Kocaeli 2 çalışmasında ise hipertansiyon sıklığı % 33,6 iken hastaların %59,3'ünün bu durumun farkında olduğu ve olguların %8,7'sinde kan basıncını kontrol altında olduğu gösterilmiştir (6). Bu sonuçlar, preoperatif dönemin hastalığın teşhis edilmesi ve tedavisinin başlatılabilmesi açısından önemli bir süreç olduğunu göstermektedir.

¹ Doçent Doktor, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, banueler@yahoo.com

Operasyona uygun kan basıncının kabul edilebilir sınırları konusunda ortak bir görüş birliğine varılamamıştır. Perioperatif dönemde kan basıncı yönetiminin hastaya özel değerlendirilmesi gerektiği, cerrahinin tipi ve hastanın bazal kan basıncı değerlerinin önemli birer faktör olduğu vurgulanmaktadır (7). Örneğin kardiyak cerrahi geçirecek bir hastanın dolaşım sistemi üzerine etkileri kardiyak dışı cerrahi geçirecek bir hastayla eşdeğer değildir. Karotid arter ya da serebrovasküler cerrahi geçirecek hastalarda internal karotid arterin ya da anevrizmayı besleyen damarların geçici kliplenmesi beyin perfüzyonu açısından oldukça önemlidir. Sonuçta, yapılacak cerrahinin büyüklüğü kan basıncında meydana gelebilecek değişikliklerin en önemli nedenlerindedir.

Hipertansiyonun süresi, hastanın mevcut olan ek hastalıkların derecesi ve fonksiyonel durumu gelişen organ hasarının ciddiyetinin bir göstergesi olarak değerlendirilmelidir. Hipertansiyonu kontrol altına alınamayan ya da tedavisi yetersiz olan hastalarda kan basıncı düzensizlikleri inme, myokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, böbrek ve periferik damar hastalıkları, intraoperatif hipotansiyon, postoperatif hipertansiyon gibi sonuçlara neden olmakla birlikte, kan basıncı yükselmelerinin perioperatif dönemdeki sonuçları konusunda kesin kanıtlar ortaya konamamıştır (3).

PREOPERATİF DÖNEM

Hipertansiyonun kontrol altında olup olmadığının belirlenmesi, preoperatif değerlendirmenin önemli basamaklarından biridir. Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Birliği, kontrol altında olmayan sistemik hipertansiyonun perioperatif riskler için bağımsız bir değişken olduğunu bildirmişlerdir (8). İngiltere ve İrlanda Anestezistler Birliği ve İngiliz Hipertansiyon Topluluğu, organ hasarının olmadığı hipertansiyon olgularında 180/110 mmHg kan basıncı değerinin preoperatif dönemde normal olarak değerlendirilebileceğini vurgulamışlardır (9).

Hipertansiyon tanısı planlı cerrahi öncesi birkaç gün içinde konmuş ve sistemik kan basıncı 140/90 mmHg'ın üzerinde ise antihipertansif tedavi başlanmak üzere operasyonun ertelenmesi önerilir. Ancak kısa dönem antihipertansif tedavi kullanımının perioperatif kardiyovasküler yan etkilerin önlenmesi açısından faydalı olup olmadığı konusunda net bilgiler yoktur (10). Weksler ve ark. (11), kardiyak dışı cerrahi planlanan ve diyastolik kan basıncı 110-130 mmHg arasında olan 989 kronik hipertansiyon hastasında operasyonun ertelendiği grup ile 10 mg intranasal nifedipin uygulanarak operasyona alınan grup arasında perioperatif komplikasyonlar açısından fark olmadığını göstermişlerdir. Ancak 9 yıl süren bu çalışmanın sonuçları oldukça eleştirilmiş ve bu sonuç yüksek kan basıncı ile hastaların operasyona alınabileceği konusunda güçlü kanıtlar ortaya koyamadığı ifade edilmiştir (10).

Hastane kaynaklarının verimli kullanılabilmesi ve gereksiz ertelemelerin önüne geçilebilmesi için anestezi uzmanları tarafından preoperatif dönemde yapılacak detaylı bir değerlendirme büyük önem taşımaktadır (12-14). Kan basıncının tek başına yüksek seyretmesi kardiyovasküler riskin yüksek olacağı anlamı taşımaz. Beraberinde var olan hedef organ hasarları riski arttıran önemli bir faktördür (1,15). Bu amaçla anestezi öncesi değerlendirmenin en önemli basamağı risklerin belirlenmesi olmalıdır. Bu riskin değerlendirilmesinde birçok klinik ölçek kullanılmaktadır ve bu ölçekler genellikle 10 yıllık riski gösterir. Sistemik koroner risk değerlendirme skoru (SCORE), 2003 yılından beri kullanılan ve geniş bir Avrupa veri tabanına dayandırılarak oluşturulan skorlama sistemidir (**Tablo 1**). Bu skorlama yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, total kolesterol düzeyi ve sistolik kan basıncı esas alan bir sistem üzerine kurgulanmıştır(1). SCORE sisteminin avantajlarından biri farklı toplumlara uyarlanabilmesidir. Aralarında Türkiye'nin de olduğu birçok ülkeye uyarlanmış elektronik versiyonları www.heartscore.org internet adresinden ulaşılabilir durumdadır (16).

Tablo 1. SCORE sistemi ile hesaplanan kardiyovasküler risk faktörleri (1)

| |
|---|
| Kardiyovasküler hastalığın nedenleri |
| Obezite (VKİ hesaplanması) ya da santral obezite (bilek çevresi ölçümü) |
| Fiziksel hareketsizlik |
| Psikososyal stres, tükenmişlik |
| Ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü (erkeklerde<55, kadınlarda<60 yaş) |
| Otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar |
| Majör psikiyatrik problemler |
| HIV enfeksiyonlarına bağlı tedaviler |
| Atriyal fibrilasyon |
| Sol ventrikül hipertrofisi |
| Kronik böbrek hastalığı |
| Obstüktif uyku apne sendromu |

Avrupada yaşayan göçmen nüfusunun artması ile güncellenen ölçüğe göre Güney Asyalı bir hastanın kardiyovasküler riski Güney Amerikalı bir hastaya oranla iki kat daha fazladır (16). SCORE ölçüğü kapsamında bulunan sol ventrikülün durumunun belirlenmesi amacıyla transtorasik ekokardiyografi yapılması değerlendirmenin önemli bir parçasıdır. Bu skorla değerlendirilen hedef organ hasarının ciddiyeti kardiyovasküler riski belirlemektedir (**Tablo 2**).

Tablo 2. SCORE sistemine göre 10 yıllık kardiyovasküler risk grupları (1)

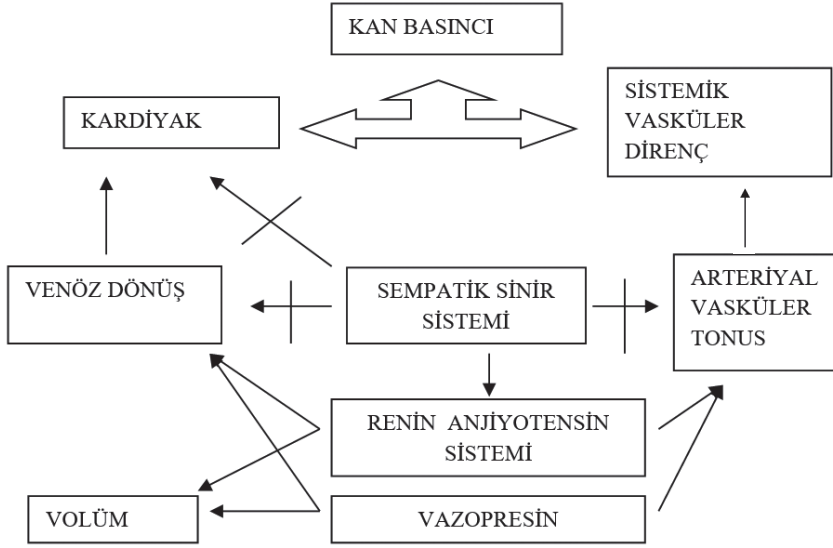
| | |
|------------------------|--|
| Çok yüksek risk | -Tanı konmuş kardiyovasküler hastalıklar (miyokardiyal infarktüs, akut koroner sendrom, koroner ya da arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak, aort anevrizması, pulmoner arteriyel hastalık) -Görüntüleme de var olan belirgin plak (\geq %50 darlık) -Diabetes Mellitusa bağlı hedef organ hasarı -Ciddi kronik böbrek yetmezliği (Glomerular filtrasyon hızı $<30\text{mL/dak}$ 71.73 m^2) |
| Yüksek risk | -Ciddi yüksek tek bir risk faktörü (özellikle total kolesterol $>310\text{ mg/dl}$), ailesel hiperkolesterolemi ya da 3.derece hipertansiyon ($\geq 180/110\text{ mmHg}$) -Diabetes Mellitus -Hipertansif sol ventrikül hipertrofisi -Orta düzeyde kronik böbrek yetmezliği (Glomerular filtrasyon hızı $30\text{-}59\text{ mL/dak}$ 71.73 m^2) -SCORE %5-10 |
| Orta risk | -SCORE \geq %1 - $<$ %5 -2. derece hipertansiyon -Orta yaş hasta grubu |
| Düşük risk | -SCORE $<$ %1 |

Kardiyak dışı cerrahilerde riskin belirlenmesi için kullanılan birçok ölçek mevcuttur. Bu ölçeklerin karşılaştırıldığı bir çalışma, yapılan değerlendirmelerin risk açısından yol gösterici olduğu ancak gelişen kardiyak olayların öngörülmesinde yetersiz kaldığını göstermiştir (17).

İntroperatif dönem

Kardiyovasküler sistemin regülasyonu üç mekanizmaya bağlıdır; sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin sistemi (RAS) ve vazopresin. Genel anestezi sempatik sinir sistemi ve RAS üzerine etki etmektedir (18). Kan basıncı kardiyak output ile sistemik vasküler tonus arasındaki denge ile korunur. Genel anestezi ile baskılanan sempatik sinir sistemi RAS ve vazopresin ile kompanse edilmeye çalışılır. Bu dengenin korunması hemodinamik stabilite açısından oldukça önemlidir (**Şekil 1**) (19).

Sempatik sistem ve RAS'ın yanısıra endojen vazopresin de vazokonstriksiyondan sorumlu reseptörlere (V1a reseptörleri) bağlanarak kan basıncının düzenlenmesinde görev alırlar. Her sistem diğer sistemin deprese olduğu durumlarda aktive olmakta ve kompanzasyon mekanizmasını harekete geçirmektedir. En belirgin etki RAS ve V1a reseptörlerinin birlikte antagonize edildiği durumlarda ortaya çıkar (20).



Şekil 1. Genel anestezinin kardiyovasküler etkileri (16)

Hipertansif hastalarda anestezi uygulamalarının önemli basamaklarından biri anestezi indüksiyonudur. Bu aşamada hastaların kullandıkları ilaçlara bağlı olarak ani kan basıncı düşmeleri meydana gelebilir (21).

Hipertansif hastalar organ perfüzyonlarını belirli bir kan basıncının üzerinde sağlayabilir. Ayrıca yüksek kan basıncı ve artan sol ventrikül arka yükü nedeniyle genişleyen sol ventrikül, venöz dönüş azalmalarına oldukça hassastır. Kan basıncındaki azalmalar sol ventrikül atım hacmi ve kardiyak outputun azalmasına neden olarak beyin, kalp ve böbrek perfüzyonunda bozulma ile sonuçlanır (22). Miyokard bu değişikliklerden en fazla etkilenen dokudur (23). Özellikle hipotansiyonla beraber gelişen taşikardi koroner hastalık öyküsü olmayan hastalarda dahi endokardiyal iskemiye yol açabilir (20).

Kardiyak dışı cerrahide hipotansiyonun hipertansiyondan daha fazla mortaliteyi arttıran bir faktör olduğu bilinmektedir (24). Hedef hastanın kan basıncını belirli bir aralıkta tutmaya çalışmaktır ancak hipertansif hastalarda güvenli kan basıncı limitleri kesin olarak tanımlanamamaktadır. Hastanın bazal kan basıncı değerlerinin %20-30'u aralığında tutulmasının hasta için güvenli aralık olacağı bildirilmektedir (25).

ACE inhibitörleri ve angiotensin II reseptör antagonistleri ani hipotansiyon gelişimi açısından en sık suçlanan antihipertansif ilaçlardır. Bu ilaçların anestezi ile birlikte yarattığı ciddi hipotansiyon çoğu zaman tedaviye dirençli seyretmektedir. Bu nedenle, geniş çaplı vaka serileri olmamakla birlikte bu ilaçların cerrahi-

den 24 saat önce kesilmesi önerilmektedir (26).

Anestezi indüksiyonunda indüksiyon ajanının (inhalasyon ve intravenöz ilaçlar) uygun dozda ve hızda verilmesi hemodinamik stabilite açısından büyük önem arz eder. Hipertansif hastalarda ketamin dışında kullanılan indüksiyon ajanlarının etkileri benzerdir. Kardiyovasküler sistem üzerindeki uyarıcı etkileri nedeniyle ketaminden kaçınılmalıdır (27).

Bir diğer önemli konu, anestezi sırasında laringoskopi ve entübasyona bağlı gelişen kalp hızı ve kan basıncındaki yükselmelerdir. Bu yükselmelerin plazma noradrenalin ve dolayısıyla sempatik stimülasyona bağlı olduğu uzun yıllardır bilinen bir gerçektir (28). Bu durum normotensif bir hastada herhangi bir olumsuz etki yaratmazken hipertansif hastalarda pulmoner ödem, serebrovasküler olaylar ya da miyokard infarktüsü ile sonuçlanabilir.

Literatüre bakıldığında entübasyonda oluşan bu hemodinamik yanıtın basılanması için birçok yöntemin denendiği karşılaştırmalı çalışmalara rastlanmaktadır. Ancak bu çalışmalar, farklı sonuçlar ortaya koymakta ve bir yöntemin diğerine olan üstünlüğü hakkında net bir fikir sahibi olunamamaktadır (29-33). İndüksiyon ajanları açısından da kullanılan ilaçların birbirine olan üstünlüğü gösterilememiştir (34). Cerrahi koşulların uygun olduğu durumlarda farklı havayolu gereçleri endotrakeal entübasyona iyi bir alternatif olabilmektedirler (35).

Anestezi indüksiyonu sırasında tercih edilecek ajanların yavaş ve uygun dozda kullanılması entübasyonun kısa sürede ve deneyimli kişilerce gerçekleştirilmesi seçilmesi izlenmesi gereken en doğru yaklaşım olacaktır (36).

Anestezi idamesinde genel anestezi süresince inhalasyon ajanları, opioid analjezikler ve hastanın gereksinimine göre kas gevşeticiler kullanılmaktadır. İnhalasyon ajanlarının doğru titre edilmesi anestezi idamesinin önemli unsurlarından biridir. Yakın tarihli bir meta-analiz, yetişkin kalp cerrahisinde sevofluran kullanımının total intravenöz anestezi uygulamasıyla karşılaştırıldığında mortaliteyi %50 oranında azalttığını göstermektedir (37). Ancak kardiyak dışı cerrahi girişim geçirecek yüksek koroner arter hastalığı riski olan hastalarda kardiyak koruyucu etkisi olup olmadığı ve sağkalım üzerine etkileri konusunda çelişkili sonuçlara rastlanmaktadır (38-40).

Perioperatif dönemde kan basıncı yükselmesinin birçok nedeni olabilir ve tedaviye geçilmeden önce bu sebeplerin gözden geçirilmesi gereklidir (**Tablo 3**).

Tablo 3. Perioperatif hipertansiyon nedenleri (41)

| Hasta kaynaklı | Sempatik uyarı | Fazla ilaç dozu | Diğer |
|---|---|---|---|
| Teşhis edilemeyen ya da iyi kontrol altına alınamayan hipertansiyon Gebelik hipertansiyonu Antihipertansif ilaçların kesilmesi Anksiyete Beyaz önlük sendromu | Ağrıya bağlı vazokonstriksiyon Yetersiz analjezi Yetersiz anestezi Hipoksemi,hiperkapni Hipotermi Havayolunun manipülasyonu Cerrahi uyarı | Vazokonstiktörler İnotropolar Ketamin Ergometrin İntravenöz sıvılar | Aortik kros- klemp Feokromositoma Malign hipertermi |

Cerrahi sırasında hipertansiyonun en önemli nedeni ağrı ile uyarılan sempatik stimülasyondur. Kan basıncındaki bu yükselmelere tedavi yaklaşımında dikkatli olunmalıdır. Bu amaçla farklı ilaç grupları önerilmekte ancak bu konuda izlenmesi gereken ortak bir yol gösterilememektedir. Kullanılacak antihipertansif ilacın etkisinin hızlı başlaması, kısa etkili ve kolay titre edilebilir olmasının yanı sıra güvenilirliğinin kanıtlanmış olması beklenir. Enalaprilat, labetalol, nitroglicerol, esmolol, hidralazin, fenoldopam, nikardipin ve klevhidipin en sık tercih edilen ilaçlardır. İntravenöz diğer tedavilerin yapılamadığı ve bazı özel klinik durumların dışında sodyum nitroprusid kullanımı önerilmemektedir (42).

Genel kural olarak kalp hızı, kan basıncı, santral venöz basınç ve idrar takibi anestezi altında uygulanan monitörizasyon yöntemleridir. Ancak bu yöntemler hassas ölçümler olmayıp kardiyovasküler sistemin durumu hakkında kesin bilgi vermemektedirler (43).

Anestezi sırasında hemodinamik stabilitenin korunması ve yeterli doku perfüzyonunun takibi amacıyla yapılan hemodinamik monitörizasyon son yıllarda oldukça ilgi çeken konulardan biridir. Bu amaçla daha az invazif yöntemlerle hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi amaçlanmaktadır(44).

Hemodinamik monitörizasyon, gerçek zamanlı kardiyovasküler değişkenlerin ölçüldüğü, intravenöz sıvı, vazopresör ve inotropik tedavilerin sonuçlarının dinamik ölçümlerinin yapılabildiği gelişmiş monitörizasyon yöntemleridir. Nabız basıncı analizi ile arteriyal dalga formu kullanılarak kardiyak output ve atım volümü hesaplanır. Ayrıca dinamik ölçümler olan atım volüm değişkenleri ve nabız ba-

sıncı değişkenleri ölçülür. Hemodinamik monitörizasyon için geliştirilen cihazlar, bu kompleks algoritmaları kullanarak nabız basıncı ve strok hacmini kullanıcıya sunar (45).

Nabız kontür kardiyak output ölçümü (PICCO), sürekli kardiyak output ölçümü (FloTrac), LIDCO monitörleri gibi cihazlar hemodimaik monitörizasyon amaçlı sık kullanılan cihazlar olup aksi görüşler olsa da bu yeni monitörizasyon yöntemleri ile mortalite ve morbiditenin azaldığı kabul edilmekte ve bu cihazların gelecek vaat ettiği bildirilmektedir (46).

“Near-infrared spectroscopy-NIRS” global hemodinamik monitörizasyon açısından yeni geliştirilmiş bir sistem olup venöz oksijen konsantrasyonunu gösterecek bölgesel doku ve organ perfüzyonu hakkında bilgi vermektedir. Kan basıncı ölçümleri ile kullanıcı serebral perfüzyonun oteoregülasyonu hakkında bilgi sahibi olur (47). Kesin kanıta dayalı çalışmaların yetersizliği nedeniyle hipertansif hastalarda perioperatif kan basıncı kontrolünün kişiselleştirilmiş ve patofizyolojik temelli yaklaşımlar ile yapılması tavsiye edilmektedir (48).

Anesteziyenin uyanma dönemi, en az entübasyon dönemi kadar kan basıncında yükselmelere neden olan riskli bir dönemdir. Bu aşamada stres yanıtına eklenen cerrahi sonrası ağrı, durumu daha da komplike hale getirebilir (49).

Ekstübasyon sırasında ortaya çıkan hemodinamik cevabın baskılanması için birçok karşılaştırmalı ilaç çalışması bulunmakla birlikte ağırlık beta blokerlerin kullanımı lehinedir (50-52). Bazı yazarlar ekstübasyon öncesi entübasyon tüpünün laringeal maske ile değiştirilmesi ile hemodinamik stress yanıtının azaltılabileceğini iddia etmişlerdir (53). Topikal lokal anestezi uygulamasının da hipertansif hastalarda öksürme ve olası sempatik uyarıya bağlı hemodinamik yanıtı baskıladığı konusunda görüşler vardır (54). Anestezi uzmanları tarafından uyanma aşamasında hastaların yakın izlemi ve hasta bazlı yaklaşımlarla hemodinamik yanıtın baskılanması sağlanarak bu kritik dönem sorunsuz geçirilebilir.

Postoperatif Dönem

Postoperatif dönemde hipertansiyon, farklı nedenlere bağlı olabilir. En sık karşılaşılan sorunlar ağrı (%30), anksiyete (%16), hiperkarbi (%15), hipotermi, hipovolemi ve mesane distansiyonudur (55). Akut postoperatif hipertansiyon görülme sıklığı cerrahinin tipine göre değişkenlik göstermekte, kardiyak cerrahi sonrası %40' a ulaşmaktadır. Gastrointestinal cerrahi (%17), ortopedi (%11) ve vasküler cerrahi (%9.2) sonrası da sıklıkla postoperatif dönemde hipertansiyon görülebilir (56). Kan basıncı yükselmesi operasyon bitiminden 20 dakika içerisinde başlar, uzun saatler sürebilir ve tedavi edilmezse hayati sonuçlar doğurur (57).

Postoperatif yetersiz ağrı yönetimi hipertansiyonun önemli nedenlerinden biridir. Etki mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte endojen opioidlerin

indüklendiği inhibitör inen ağrı yollarını regüle eden baroseptörlerden kişinin geliştirdiği bir savunma mekanizması olduğu düşünülmektedir (58). Ağrı kontrolünde etkili olan çok faktör olduğundan yaş, cinsiyet, kilo ve cerrahi süresi gibi birçok etken postoperatif ağrı yönetimini daha da karmaşık hale getirebilir (59). Antihipertansif tedavi düşünülmeden önce ağrı yönetiminin değerlendirilmesi gereklidir.

Antihipertansif kullanan hastalarda oral alıma geçilene kadar intravenöz tedaviler uygulanmalıdır. Hızlı etki başlama süresi olan , kolay titre edilebilir, ucuz ve güvenilir farmakolojik tedaviler postoperatif hipertansiyon tedavisinde tercih edilen yöntemlerdir. En sık kullanılan ilaçlar **Tablo 4**'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Postoperatif hipertansiyon tedavisinde sık kullanılan ilaçlar (60)

| İlaç | Etki mekanizması |
|------------------------------|---------------------------------------|
| Labetolol | Kombine $\alpha + \beta$ bloker |
| Esmolol | β bloker |
| Enalaprilat | ACE inhibitörü |
| Fenoldopam | Periferik Dopamin-1 reseptör agonisti |
| Hidralazin | Direk etkili arteriolar vazodilatör |
| Nikardipin | Dihidropridin-2. jenerasyon |
| Klevidipin | Dihidropridin-3. jenerasyon |
| Nitrogliserin Nitroprusid | Arteriyal ve venöz dilatör |

SONUÇ

Hipertansiyon, günlük anestezi pratiğinde sık karşılaşılan tedavisi kompleks ve iyi yönetilemediği durumlarda hayati sonuçlar doğurabilecek sistemik bir hastalıktır. Preoperatif dönemde hastalığın teşhis edilmesi ve postoperatif dönemi de kapsayacak bir tedavi planı yapılması olası istenmeyen durumların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu konuya ilişkin birçok meta-analizler, tedavi ve takip kılavuzları yayınlanmış olmasına karşın perioperatif hipertansiyon yönetiminin hasta esaslı ve nedene yönelik yaklaşımlarla ele alınması başarı şansını arttıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39 (33): 3021–104.
2. Dix P, Howell S. Survey of cancellation rate of hypertensive patients undergoing anaesthesia and elective surgery. *Br J Anaesth*, 86 (6), 789-93.
3. Howell SJ, Sear JW, Foex P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth*, 92 (4), 570-83.
4. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertension*. 2005; 23 (10): 1817-23.
5. Altun B, Suleymanlar G, Utas 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.
6. Saruşik A, Oğuz A, Uzunlulu M. Control of hypertension in Turkey-is it improving? The Kocaeli 2 study. *Arch Turk Soc Cardiol*, 37 Suppl 6, 13-6.
7. Meng L, Yu W, Wang T, et al. Blood pressure targets in perioperative care. *Hypertension*. 2018; 72 (4):806-17.
8. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Dec 9; 130 (24): e278-e333.
9. Hartle A, McCormack T, Carlisle J, et al. The measurement of adult blood pressure and management of hypertension before elective surgery: Joint Guidelines from the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland and the British Hypertension Society. *Anaesthesia*. 2016; 71 (3): 326-37.
10. Misra S. Systemic hypertension and non-cardiac surgery. *Indian J Anaesth*, 61 (9), 697-704.
11. Weksler N, Klein M, Szendro G, et al. The dilemma of immediate preoperative hypertension: to treat and operate, or to postpone surgery? *J Clin Anesth*. 2003; 15 (3):179-83.
12. Elrahman AA, Hamza AA, El-Haj MA. Cancellation of elective general surgical operations at the day of intended surgery. *Global Journal of Human-Social Science: I Surgeries and Cardiovascular System*, 14 (3) Version 1.0, 39-44.
13. Ferschl MB, Tung A, Sweitzer B, et al. Preoperative clinic visits reduce operating room cancellations and delays. *Anesthesiology*. 2005;103 (4): 855–9.
14. Hori Y, Nakayama A, Sakamoto A. Surgery cancellations after entering the operating room. *JA Clinical Reports*, 2, 40. DOI 10.1186/s40981-016-0066-1
15. Cohn SL, Fleisher LA. Evaluation of cardiac risk prior to noncardiac surgery. <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-cardiac-risk-prior-to-noncardiac-surgery>. (Erişim tarihi 19/07/2019)
16. Catapano AL, Graham I, Backer GD, et al. Dislipidemilerin Tedavisine İlişkin 2016 ESC/EAS Kılavuzu. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) Dislipidemilerin Tedavisi Görev Grubu. *Avrupa Kalp Dergisi* (European Heart Journal). İleri Erişim Yayın tarihi: 27 Ağustos 2016, doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
17. Cohn SL, Fernandez Ros N. Comparison of 4 Cardiac Risk Calculators in Predicting Postoperative Cardiac Complications After Noncardiac Operations. *Am J Cardiol*, Jan 1; 121 (1), 125-30.
18. Matsukawa K, Ninomiya I, Nishiura N. Effects of anesthesia on cardiac and renal sympathetic nerve activities and plasma catecholamines. *Am J Physiol*, Oct 265 (4 Pt 2), R792-7.
19. Colson P, Gaudard P. Hypertension and Anesthesia: What's New? *J Hypertens Manag*, 2, Doi: 013.10.23937/2474-3690/1510013.
20. Brabant SM, Bertrand M, Eyraud D, et al. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists. *Anesth Analg*. 1999; 89 (6):1388-92.

21. Alanoğlu Z, Ateş Y, Yılmaz AA, et al. Is there an ideal approach for rapid-sequence induction in hypertensive patients? *J of Clin Anaesth.* 2006;18 (1): 34-40.
22. Colson P, Ryckwaert F, Coriat P. Renin angiotensin system antagonists and anesthesia. *Anesth Analg,* 89 (5), 1143-55.
23. Jor O, Maca J, Koutna J, et al. Hypotension after induction of general anesthesia: occurrence, risk factors, and therapy. A prospective multicentre observational study. *J Anesth.* 2018 Oct;32(5):673-80.
24. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, et al. Association between intraoperative hypotension and hypertension and 30-day postoperative mortality in non-cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015; 123 (2): 307-19.
25. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol.* 2014 Oct; 31 (10): 517-73.
26. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, et al. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: An analysis of the vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation prospective cohort. *Anesthesiology.* 2017; 126 (1): 16-27.
27. Suleiman Z, Ik K, Bo B. Evaluation of the cardiovascular stimulation effects after induction of anaesthesia with ketamine. *J West Afr Coll Surg,* 2(1), 38–52.
28. Low JM, Harvey JT, Prys-Roberts C, et al. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. VII: Adrenergic response to laryngoscopy. *Br J Anaesth.* 1986; 58 (5): 471-7.
29. Xue FS, Zhan GH, Sun HY; et al. Blood pressure and heart rate changes during intubation: a comparison of direct laryngoscopy and fiberoptic method. *Anaesthesia.* 2006; 61(5): 444-8.
30. Buhari FS, Selvaraj V. Randomized controlled study comparing the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation with McCoy, Macintosh, and C-MAC laryngoscopes in adult patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol,* 32(4), 505–9.
31. Sener EB, Ustun E, Ustun B, et al. Hemodynamic responses and upper airway morbidity following tracheal intubation in patients with hypertension: conventional laryngoscopy versus an intubating laryngeal mask airway. *Clinics (Sao Paulo).* 2012; 67(1):49–54.
32. Koyama Y, Nishihama M, Inagawa G, et al. Comparison of haemodynamic responses to tracheal intubation using the Airway Scope® and Macintosh laryngoscope in normotensive and hypertensive patients. *Anaesthesia.* 2011; 66 (10):895-900.
33. Kamewad AK, Sharma VK, Kamewad SM, et al. Hemodynamic response to endotracheal intubation: direct versus videolaryngoscopy. *Int J Res Med Sci.* 2016 Dec;4(12):5196-200.
34. Aslan NA, Vural Ç, Yılmaz AA, et al. Propofol versus thiopental for rapid-sequence induction in isolated systolic hypertensive patients: A factorial randomized double-blind clinical trial. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018; 46(5): 367-72.
35. Bhattacharya D, Ghosh S, Chaudhuri T, et al. Pressor response following insertion of laryngeal mask airway in patients with controlled hypertension: Comparison with tracheal intubation. *J Indian Med Assoc.* 2008; 106 (12): 787-8, 790, 810.
36. Kanbak M, Üzümcügil F. Hipertansiyon ve Anestezi. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics,* 3(1), 34-42.
37. Landoni G, Greco T, Biondi-Zoccai G, et al. Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2013; 111 (6):886–96.
38. Zangrillo A, Testa V, Aldrovandi V, et al. Volatile Agents for Cardiac Protection in Noncardiac Surgery: A Randomized Controlled Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011; 25(6): 902-7.
39. De Hert SG. Cardioprotection by volatile anesthetics: what about noncardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth,* 25 (6), 899–901.
40. Lurati Buse GA, Schumacher P, Seeberger E, et al. Randomized comparison of sevoflurane vs. propofol to reduce peri-operative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation.* 2012; 126(23): 2696–704.

41. Hazzi R, Mayock R. Perioperative management of hypertension *J Xiangya Med*, 3, 25. doi: 10.21037/jxym.2018.05.01.
42. Varon J, Marik PE. Perioperative hypertension management. *Vasc Health Risk Manag*, 4(3), 615–27.
43. Suehiro K, Joosten A, Alexander B, et al. Guiding goal directed therapy. *Curr Anesthesiol Rep*. 2014; 4 (4): 360–75.
44. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, et al. Clinical review: Goal- directed therapy—what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Critical Care*. 2013; 17 (2): 209. doi: 10.1186/cc11823.
45. Cove ME, Pinsky MR. Perioperative haemodynamic monitoring. *Best Pract Res Clin Anesthesiol*, 26 (4), 453–62.
46. Watson X, Cecconi M. Haemodynamic monitoring in the peri-operative period: the past, the present and the future. *Anaesthesia*, 72 (Suppl 1), 7–15.
47. Hori D, Hogue CW Jr, Shah A, et al. Cerebral autoregulation monitoring with ultrasound-tagged near-infrared spectroscopy in cardiac surgery patients. *Anesth Analg*. 2015; 121 (5): 1187–93.
48. Lapage KG, Wouters PF. The patient with hypertension undergoing surgery. *Curr Opin Anesthesiol*, 29, 000–000. DOI:10.1097/ACO.0000000000000343.
49. Lowrie A, Johnston PL, Fell D, et al. Cardiovascular and plasma catecholamine responses at tracheal extubation. *Br J Anaesth*. 1992; 68 (3): 261-3.
50. Prajwal Patel HS, Shashank MR, Shivaramu BT. Attenuation of hemodynamic response to tracheal extubation: A comparative study between esmolol and labetalol. *Anesth Essays Res*, 12 (1), 180-5.
51. Azhar R, Gauhar A. Haemodynamic response to tracheal extubation: Verapamil versus Metoprolol. *General Med*, 3, 2. DOI; 10.4172/2327-5146.1000170.
52. Nagrale MH, Indurkar PS, Pardhi CS. Comparative study on haemodynamic response to extubation: Attenuation with Lignocaine, Esmolol, Propofol. *Int J Res Med Sci*, 4(1), 144-51.
53. Suppiah RK, Rajan S, Paul J, et al. Respiratory and hemodynamic outcomes following exchange extubation with laryngeal mask airway as compared to traditional awake extubation. *Anesth Essays Res*. 2016;10(2):212–7.
54. Meng YF, Cui GX, Gao W, et al. Local Airway Anesthesia Attenuates Hemodynamic Responses to Intubation and Extubation in Hypertensive Surgical Patients. *Med Sci Monit*. 2014; 20: 1518-24.
55. Hogenson KD. Acute postoperative hypertension in the hypertensive patient. *J Post Anesth Nurs*, 7 (1), 38-44.
56. Piper MA, Evans CV, Burda BU, et al. Screening for High Blood Pressure in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Dec. (Evidence Syntheses, No. 121) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269495/> (Erişim tarihi: 20/07/2019)
57. Erstad BL, Barletta JF. Treatment of hypertension in the perioperative patient. *Ann Pharmacother*, 34 (1), 66–79.
58. Sacco M, Meschi M, Regolisti G, et al., The relationship between blood pressure and pain. *Journal of Clinical Hypertension*. 2013; 15(8): 600–5.
59. Han-Liang Chiang, Yu-Chi Huang, Huey-Shyan Lin, et al. Hypertension and Postoperative Pain: A Prospective Observational Study. *Pain Research and Management*. Vol. 2019, Article ID 8946195, 6 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/8946195> (Erişim tarihi 27/07/2019)
60. Kar G. Perioperative management of hypertension. http://www.apiindia.org/pdf/progress_in_medicine_2017/mu_50.pdf (Erişim tarihi 27/07/2019)

Bölüm 20

ERİŞKİN YOĞUN BAKIMDA HİPERTANSİYONA YAKLAŞIM

Tuba KUVVET YOLDAŞ¹

GİRİŞ

Hipertansyon, en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. 2015 yılında küresel hipertansiyon prevalansı 1,13 milyar olarak tespit edilmiştir. Yetişkinlerde prevalansı %35-40 olarak belirtilmiştir.

AKUT HİPERTANSİF KRİZ SINIFLAMASI VE TANIMI

'European Society of Cardiology/European Society of Hypertension' kılavuzuna göre sistolik kan basıncının(SAB) ≥ 140 mmHg ve /veya diastolik kan basıncının(-DAB) ≥ 90 olması hipertansiyon (HT) olarak tanımlanır (1). Kan basıncı sınıflaması **Tablo 1**'deki gibidir.

Tablo 1: Kan basıncı sınıflandırması

| Sınıflama | Sistolik(mmHg) | Diastolik(mmHg) |
|------------------------------|----------------|-----------------|
| Normal | 120-129 | 80-84 |
| Prehipertansiyon | 130-139 | 85-89 |
| Grade 1 hipertansiyon | 140-159 | 90-99 |
| Grade 2 hipertansiyon | 160-179 | 100-109 |
| Grade 3 hipertansiyon | ≥ 180 | ≥ 110 |
| İzole sistolik hipertansiyon | ≥ 140 | < 90 |

Tedavi edilmeyen hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, inme, böbrek yetmezliği, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonu ve ölüme sebep olmaktadır. Tansiyonun yüksekliği ile ilişkili olarak komplikasyon ve ölüm oranı

¹ Uzman Dr. EÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, drtuba2004@hotmail.com

artmaktadır. Hipertansiyon olgularının %80-90'ını primer hipertansiyon oluştururken %10-20'sini sekonder hipertansiyon oluşturmaktadır. SAB \geq 180 mmHg ve/veya DAB \geq 120 mmHg olması şiddetli hipertansiyon olarak değerlendirilir. Hipertansif kriz şiddetli hipertansiyona hedef organ hasarının eşlik edip etmemesine göre sınıflandırılır. Hipertansif kriz sınıflaması semptomsuz ciddi hipertansiyon (urgency), acil hipertansif durum (emergency) ve malign hipertansiyon şeklindedir(**Tablo2**). Bazen kan basıncı yükselmeleri çok yüksek seviyelerde olmasa bile hedef organ hasarı ve bulguları ortaya çıkabilir. Hastaya yaklaşım kan basıncı seviyelerinden ziyade hedef organ hasarına yönelik olmalıdır.

Semptomsuz Ciddi Hipertansiyon(Urgency): Yetersiz tedavi edilen primer hipertansiyona ya da yavaş gelişen sekonder hipertansiyona bağlı gelişir. Kronik bir süreç sonrası gelişmektedir, hedef organ hasarı yoktur.

Acil Hipertansif Durum (Emergency): Ani olarak SAB ve/veya DAB yükselmesi, akut hedef organ hasarı ve acil tedavi ihtiyacı olan durumdur (2). Acil tedavi ile hayatı tehdit eden komplikasyonları önlenebilir.

Malign Hipertansiyon: Hipertansif retinopatiye ensefalopati eşlik edebilir. İrreversible vasküler değişikliklerle hedef organlarda hasar ve yüksek mortalite ile seyreder (3).

Yoğun bakımda karşılaştığımız ciddi hipertansiyon hedef organ hasarı ile seyredebilir ya da geçici tansiyon yüksekliği ile sınırlı kalabilir. Hipertansif krizlerin ciddiyeti, kan basıncı yüksekliğinden daha çok hedef organ hasarı varlığı ile belirlenir. Yoğun bakım ünitesinde karşılaşılan hipertansiyon sıklığı ile ilgili net veriler yoktur. Hipertansif hastaların yaklaşık %1'inin yaşamlarının herhangi bir döneminde hipertansif kriz yaşadığı tahmin edilmektedir (4). Frank ve ark. dirençli hipertansiyon tanılı hastaların %0.9'unun yoğun bakım ihtiyacı olduğunu belirtmiştir (5). Cerrahi sonrası yoğun bakım izleminde de hipertansiyon ile sık karşılaşılmaktadır. Postoperatif hipertansiyon sıklığı %4-35 olarak saptanmıştır. Postoperatif görülen ani hipertansiyon çoğunlukla kontrol altına alınmamış hipertansiyona bağlıdır. Özellikle koroner arter bypass cerrahisinde, aort ve karotis gibi damarların klemlendiği operasyonlarda postoperatif süreçte daha sık hipertansif kriz ile karşılaşılmaktadır (6). Postoperatif hipertansiyon adrenerjik stimülasyon ile gelişmektedir. Diğer etyolojik faktörlerin renin-anjiyotensin sistem hasarı, baroreseptör disfonksiyonu veya santral etkili antihipertansif tedavinin kesilmesi olarak belirtilmiştir (7,8). Preeklampsi de gebelik ile ilişkili hipertansiyondur. Görülme sıklığı %7'dir. Bu gebeliklerin bir kısmında eklampsi, hedef organ hasarı gelişmesi nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı bulunmaktadır. Feokromasitoma ve renin sekrete eden tümörlere bağlı hipertansif kriz gelişebilir. Tyramin içeren ilaçlarla MAO inhibitörlerinin kullanımı, insüline bağlı diabetiklerin beta

bloker kullanımı, daha öncesinde oral kontraseptif kullanımı, yasadışı kullanılan maddeler de hipertansif krize neden olabilmektedir.

Tablo 2: Akut Hipertansif Kriz Sınıflaması

| | SAB ≥ 180 mmHg ve/veya DAB ≥ 120 mmHg | |
|---|--|--|
| <i>Hedef organ hasarı</i> <i>Akut aort diseksiyonu</i> <i>Hipertansif ensefalopati</i> <i>Akut miyokard iskemisi</i> <i>Akut pulmoner ödem</i> <i>Eklampsi</i> <i>Böbrek yetmezliği</i> HİPERTANSİF ACİLLER | <i>Genel durum bozukluğu</i> <i>Hipertansif retinopati</i> MALİGN HİPERTANSİYON | <i>Hedef organ hasarı yok</i> <i>Malign hipertansiyon varlığı yok</i> Tetikleyen faktörler var ise Geçici hipertansiyon <i>Ağrı</i> <i>Üriner retansiyon</i> <i>Asidoz,</i> <i>Hipoglisemi, Hiperkapni</i> <i>Anestezik ajanların kesilmesi</i> Tetikleyen faktör yok ise Kalıcı ciddi hipertansiyon |

Memiş D.Yoğun bakım ünitesinde hipertansiyon. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisinden yararlanılmıştır.

HİPERTANSİF ACİLLERİN ETİYOGENEZİ

Ani kan basıncı yüksekliğinde nitrit oksit (NO) ve prostasiklin gibi vazodilatasyonu sağlayan maddeler endotelden salınarak vasküler direncin artmasına engel olurlar. Bu maddelerin yarı ömrü çok kısadır. Kan basıncı yüksekliği sürdükçe etkinlikleri azalır ve vazodilatasyon cevabı yetersiz kalır. Ayrıca pıhtılaşmaya eğilim artar. Kan basıncı yüksekliği endotel hasarını artırır ve arteriollerde fibrinoid nekroz gelişir. Bu süreçte kısır döngüye girer. Doku iskemisi artar ve vazoaaktif mediatörlerin salınması artar. Renin-angiotensin sistemi aktive olur, vazokonstriksiyon gelişir ve proinflamatuvar sitokin salınımı artar. Tüm bu faktörler sonucu hedef organ hasarı ve hipertansif acil durumlar oluşur (**Tablo 3**). Yoğun bakıma kabul edilen hastaların altta yatan hastalığa bağlı zamanla gelişen hipertansiyon da uç organ hasarı oluşturabilmektedir (9).

Tablo 3. Hipertansif acil durumlar

Papil ödemiyle birlikte olan HT

Serebrovasküler durumlar

- *Hipertansif ensefalopati*
- *Ciddi HT eşlik eden aterotrombotik beyin infarktı*
- *İntraserebral hemoraji*
- *Subaraknoidal kanama*

Kardiak durumlar

- *Akut aort disseksiyonu*
- *Akut sol ventrikül yetersizliği*
- *Akut miyokard infarktı*
- *Koroner artere bypass sonrası*

Renal durumlar

- *Akut glomerülo nefrit*
- *Kollajen doku hastalıklarının renal krizleri*
- *Böbrek nakli sonrası gelişen ciddi hipertansiyon*

Artmış ketakolaminlere bağlı

- *Feokromositoma krizi*
- *MAO inhibitörü ile birlikte alınan besin/ilaçlarla indüklenmiş HT*
- *Sempatometik ilaç kullanımı*
- *Antihipertansif ilaç kesilmesine bağlı rebound HT*

Eklampsi,

Cerrahi ilişkili durumlar

- *Acil cerrahi gerektiren hastada ciddi HT*
- *Postoperatif kanama*

Ağır yanıklar

Ciddi epistaksis

KLİNİK YAKLAŞIM

Klinik yaklaşımda öncelikle semptomsuz ciddi hipertansiyon ve/veya acil hipertansif durum değerlendirilmelidir. Hastadan iyi anamnez alınmalıdır. Tıbbi öykü, şikayetleri, eşlik eden bulgular, kullandığı antihipertansif ilaçlar, dozları, kullanım süreleri, hastanın gördüğü diğer tedaviler, özellikle son organ hasarı sorgulanmalıdır. Ölçülen tansiyon değerinden bağımsız olarak hedef organ hasarı görülebilir. Öyküde bilinç değişikliği, görme bozukluğu, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, dispne, nöbet gibi semptomların olması hipertansif acil durumun göstergelerindedir.

Elektrokardiyogram, akciğer grafisi, laboratuvar testleri ve radyolojik görüntülemeler incelenmelidir. Fizik muayenede öncelikle santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve göz dibine ait bulgular değerlendirilmelidir. Kan basıncı hem yatar hem oturur pozisyonda her iki koldan ölçülmelidir. İki kol arasında ciddi tansiyon farkı aort disseksiyonunu düşündürmelidir. Fundoskopik muayene ile gözde hemoraji, papil ödemi, eksuda gibi bulgular incelenmelidir. Kardiyak yetmezlik açısından değerlendirilmelidir (raller, juguler venöz basınçta artış, S_3). Bilinç durumu, görme alanı, bilateral pupil muayenesi değerlendirilerek nörolojik inceleme yapılır. Ayırıcı tanıda akut sol ventrikül yetmezliği, üremi, serebrovasüler olay, beyin tümörü, kafa travması, epilepsi, ensefalit, ilaç doz aşımı ve yoksunluk sendromu, hiperkalsemi akılda tutulmalıdır. Laboratuvar testlerinde tam kan sayımı, üre, serum kreatinini, elektrolitler, ürik asit, lipidler, laktat dehidrojenaz, kardiyak enzimler, tam idrar tahlili değerlendirilir. Hipertansif acillerde hastaya yoğun bakım ünitesine yatırılarak müdahale edilmelidir. İntravenöz yol açılarak tedavi parenteral antihipertansifler ile yapılmalıdır. Tansiyon takipleri mümkünse invaziv arteriyel kan basıncı takibi ile yapılmalıdır (10).

Yoğun bakım ünitesinde ciddi hipertansiyonda ($SAB \geq 180$ mmHg ve/veya $DAB \geq 120$ mmHg) hedef organ hasarı olsun veya olmasın tüm hastalar öncelikle tetikleyici faktörler açısından incelenmelidir. Emosyonel stres, ağrı, anestezi ilaçlarının kesilmesi, üriner retansiyon, hiperkapni, hipoglisemi, asidoz, hipoksemi ve buna bağlı anksiyete, uygun olmayan sıvı tedavileri, önceki antihipertansif ilaçlarının kesilmesi gibi durumlar düzeltilmelidir. Bu durumların düzeltilmesi ile kan basıncı kontrol altına alınıyorsa geçici (transitory) ciddi HT olarak değerlendirilir. Gerekli müdahalelere rağmen kan basıncı yüksekliği devam ediyor ve hedef organ hasarı yoksa kalıcı (permenant) ciddi hipertansiyon olarak değerlendirilir. Hedef organ hasarı ve bulguları eşlik ediyorsa acil hipertansif durumdur. Hastanın kan basıncı değerleri güvenli sınırlara çekildikten sonra daha detaylı incelenmelidir.

TEDAVİYE YAKLAŞIM YÖNTEMLERİ

Semptomsuz ciddi hipertansiyon ile hipertansif acil durum ayrımının yapılması tedavi planını etkilemektedir. Bu ayrımın yapılması gerekir çünkü kan basıncının düşürülme hızı, tedavide seçilecek ilaçlar, ilaçların uygulanma şekli ve tedavi hedefleri farklılık gösterir. Kan basıncının çok hızlı ve çok fazla düşürülmesi istenmeyen bir durumdur. Çünkü alışılmış yüksek kan basıncının olduğu vasküler alanlarda iskemik hasara neden olmaktadır (11). Hipertansif acillerin çoğunluğu için, ortalama arter basıncı (OAB) ilk saat içinde yaklaşık %10 ile %20 ve sonraki 24 saat içinde %5 ile %15 oranında azaltılmalıdır. Genellikle hedef kan basıncı ilk

saat için 180/120 mm Hg'den az, sonraki 24 saat boyunca 160/110 mm Hg'den az, ancak nadiren 130/80 mm Hg'den az olarak belirlenir (12). Uzun dönem hedefleri nettir, hipertansiyona eşlik eden faktörler gözönüne alınarak belirlenir.

Hipertansif acil durumda intraarterial monitorizasyon yapılmalıdır. Tedavi intravenöz preparatlarla sağlanmalıdır. Kan basıncı başlangıçtaki yüksek tansiyonun %25'inden daha fazla düşürülmemelidir. Aort disseksiyonunda ise bu hedefe 10-15 dakikada ulaşılmalıdır. Santral etkili ilaçların kesilmesi(rebound etkisi), anksiyete, ağrı, hiperkapni, asidoz, hipoglisemi, idrar retansiyonu gibi tetikleyici faktörlerin ortadan kaldırılması kan basıncı düzenlenmesine yardımcı olacaktır. Hipertansif ensefalopati, miyokard iskemisi, anjina, akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, preeklampsi, eklampsi, inme, postoperatif hipertansif kriz, katekolamin fazlalığı gibi hipertansif aciller yoğun bakımda tedavi edilmelidir. Tedaviye yaklaşım hipertansif krize yol açabilecek duruma ve etkilenen organa bağlı olarak değişmektedir.

Hipertansif Ensefalopati: Klinik olarak ani arteriyal basınç yüksekliği, ciddi baş ağrısı, bulantı, kusma, ve görme bozukluğu olarak karşımıza çıkar. Lokal veya yaygın epileptik nöbetler en önemli bulgu olabilir. Semptomlar 48-72 saat içinde gelişir. Sekonder olarak serebral ödeme neden olabilir. Tedavi edilmemesi durumunda koma ve ölüm ile sonuçlanabilir. Ensefalopati semptomları tansiyonun düşürülmesi ile geriler. Hipertansif ensefalopatiye proteinüri veya retinopati eşlik etmeyebilir. Normal göz dibi bakışı hipertansif ensefalopatiyi dışlamaz. Kranial BT ile intraserebral hemoraji dışlanabilir. Kronik esansiyel hipertansiyonu olan hastada görülebileceği gibi ani olarak sağlıklı bireyde de görülebilir. Normal bireyde OAB'nın 70-150 mmHg arasında ise serebral kan akımı sabit tutulur. Serebrovasküler otoregülasyon ile OAB yükseldikçe vazokonstriksiyon ile serebral kan akımı azaltılır. Ancak serebral otoregülasyon bozulursa vazodilatasyon ve beyin ödemi gelişir. Normotansif bir bireyde kan basıncı 160/100 mmHg iken serebral ödem görülebilirken hipertansif bir bireyde 220/110 mmHg olduğunda asemptomatik seyredebilir. Serebral perfüzyon basıncı üst sınırı aşıldığında serebral ödem gelişir. Eğer serebral perfüzyon basıncı alt sınırının altına inerse serebral iskemisi oluşur. Spesifik bir kan basıncı hedefi yoktur ancak SKB >220 veya DKB >105 mmHg üzerindeki değerlerde hemorajik komplikasyonlar artmaktadır (13). Kan basıncı >220/120 mmHg veya uç organ tutulumu varlığında >200/100 mmHg ise tedavi uygun olur(2).

Akut Aort Disseksiyonu: Yüksek tansiyon ile ilişkili göğüs ağrısı, sırt ağrısı veya karın ağrısı şikayeti olan her hastada akla getirilmelidir. Fizik muayene asimmetrik nabız veya kan basıncı, vasküler üfürüm, aort yetmezliği üfürümü, serebral veya ekstremitelerde iskemisi belirtileri görülebilir. PAAG'sinde bazen mediasteninin

genişlemesi ile tanı konabilir, ancak göğüs anjiyo-BT ve transözofageal ekokardi-yografi ile tanı kesinleştirmede daha hassastır. Aort disseksiyonunda kan basıncının acil olarak düşürülmesi hayati önem arz eder. Dakikalar içerisinde kardiak atımın 60/dk'nın altına çekilmesi, kan basıncını iskemik organ hasarına neden olmayacak şekilde 100-120 mmHg civarına çekilmesi uygun olur. Tedavide beta bloker ajanlara sodyum nitroprussid eklenmelidir (14).

Akut Koroner İskemi; Anjina ve Miyokard İnfarktüsü: Sistolik arter basıncı ani yüksekliğine bağlı miyokard stresi artar ve oksijen tüketimi artar, iskemi alanlar artar. Hipertansif krize miyokard iskemisi eşlik edebilir. Akut koroner sendromda izlenen ciddi göğüs ağrısı, anksiyete durumu hipertansiyonu daha da arttırabilir. Yüksek kan basıncında trombolitik tedavi kafa içi kanama riskini arttıracığından tedavide dikkatli olmak gerekmektedir. Öncelikli seçilecek ilaç nitroglicerinin ve furosemid kombinasyonudur. Ayrıca ağrı ve anksiyeteye yönelik opioidler tercih edilmelidir (15).

Akut Pulmoner Ödem: Ani hipertansiyona bağlı sol ventrikül yetmezliğinin gelişmesi sonucu görülür. Ani ve ciddi dispne gelişir, aşırı terleme, öksürük ve pembe köpüklü balgam görülür. Fizik muayenede akciğerde ronküs, wheezing, kalpte S2'de sertleşme, S4 duyulur. Oksijen saturasyonu düşüktür. PAAG de pulmoner ödem gözlenir. Tedavide loop diüretiklere nitroglicerinin eklenir.

Gebelik Hipertansiyonu: Gebeliğin 20. haftasından sonra hipertansiyona ek proteinüri, ödem ve konvülsiyonların(eklampsi) görüldüğü fetüsün ve annenin hayatını tehdit eden tablodur. SAB \geq 160 mmHg veya DAB \geq 110 mmHg ve proteinüri olması preeklampsi olarak tanımlanır. HELLP sendromu(hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme,trombosit sayısında düşüklük) da hipertansiyona eşlik edebilir. Tedavi sınırları net değildir ancak hedef organ hasarı olmayan gebelerde tedavi hedefi 140-150/ 90-100 mmHg arasında olmalıdır. Hedef organ hasarı olan hastalarda bu hedef değerler 120-140/80-90 mmHg olacak şekilde azaltılabilir (16). Tedavide en çok tercih edilen iki ilaç iv hidralazin ve labetalol'dür. Ülkemizde diğer ilaçların olmaması nedeniyle oral nifedipin en çok tercih edilen ilaçtır. Kronik süreçte alfa metildopa ve nifedipin tercih edilir.

Böbrek Yetmezliği: Akut böbrek yetmezliği hipertansiyonun hem sebebi hem de sonucudur. Akut glomerülonefrit, vaskülit veya renal arter stenozu gibi hastalıklar akut böbrek yetmezliği ve hipertansiyona sebep olabilir. Ciddi hipertansif krizler akut böbrek yetmezliğine yol açabilir ve hipertansif acil olarak değerlendirilir veya varolan böbrek yetmezliği kötüleşiyordur. Hipertansiyon kronik böbrek yetmezliğinin kardiyovasküler komplikasyonudur. Hemodiyaliz alan hastalarda, böbrek nakil alıcısında tansiyon yüksekliği mevcuttur. Kan basıncının ani düşürülmesi perfüzyonu olumsuz etkileyeceğinden dikkat edilmelidir. Labetolol kan

basıncı yükselmesini kontrol altına alırken renin anjiotensin sistemini olumlu yönde etkileyeceği için en uygun tedaviyi sağlar. Nitroprusside ajanlar en son aşamada düşünülmelidir. Çünkü akut böbrek yetmezliğinde tiocyanate toksisitesi riski çok yüksektir.

Katekolamin Fazlalığı: Feokromositoma, Guillain-Barre sendromu gibi otonom sinir sistemi disfonksiyonu, merkezi etkili antihipertansif ilaçların ani bir şekilde kesilmesi ve bazı ilaçlar veya maddelerin aşırı dozlarda alınması sonucu oluşabilir. Tiraminden zengin gıdaların (fermente peynir, bira, tavuk karaciğeri, avokado, muz, çikolata vb.) MAO inhibitörleri ile alınması katekolamin fazlalığına yol açabilir. Tansiyon yüksekliğine hedef organ hasarı olmadan müdahale edilmelidir. Adrenerjik deşarj ile kardiyak aritmi veya kardiyovasküler kollarıstan kaynaklanan ani ölüm riski bulunmaktadır. Tedavideki seçenekler fentolamin ve nitroprussididir.

Serebrovasküler olaylar (SVO): Hem iskemik hem hemorajik SVO'da serebrovasküler otonoregülasyon bozulur. İskemik SVO'nun akut dönemdeki kan basıncı yüksekliği iskemik alanı korumaya yöneliktir. Bu yüzden kan basıncının ani düşürülmesi şart değildir. Genelde ön görülen OAB \geq 130mmHg veya SAB \geq 220mmHg ise kan basıncının ilk 2 saatte %10-15 civarında düşürülmesidir. Hemorajik SVO da ise erken dönemde kan basıncının düşürülmesinin kanama veya ödemi durdurduğuna dair net bilgi yoktur, iskemik SVO'daki yaklaşım uygulanır. İntrakranial basınç takibi yapılması önemlidir ve SPB'ın 60mmHg'da tutulması önerilir. Subaraknoid kanamalarda ise akut dönemdeki kan basıncı hedefleri net değildir. Ancak SPB \geq 70 mmHg olması uygun görülür (2). Tedavide nitroprusside ve labetalol tercih edilir.

TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

Hipertansif acil durumda tercih edilen ilaçların intravenöz uygulanabilmesi, hızlı etki başlangıcının olması, kısa yarılanma süresi ile rahat titre edilebilmesi aranan özelliklerdir. Ancak bu ilaçların kullanımı bazı yan etkiler nedeniyle sınırlanabilmektedir. Önceden dilaltı antihipertansif uygulaması çok popülerken ciddi hipotansif ataklara neden olduğu için şu an tercih edilmemektedir (17). Antihipertansif tedavinin amacı kan basıncını ilk aşamada %20-25'in altına düşürmemektir. Kan basıncı kontrol altına alınca intravenöz tedavi oral tedavi ile değiştirilebilir. Yoğun bakımda hipertansif hastanın tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar; vazodilatörler, kalsiyum kanal blokerleri, betablokerler, alfablokerler, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, diüretikler, santral etkili antihipertansiflerdir. Hipertansif krizde kullanılan bazı ilaçlar şunlardır:

Nitrogliserin: Hem arterioller hem de venler üzerinde dilatasyon etkisi vardır. Venler üzerindeki etki daha belirgindir. Kalp debisine etkisi hemen hemen yoktur, çok az düşürebilir. Hipovolemi varlığında venöz dönüş ve kardiyak outputta düşmeye neden olup refleks taşikardi görülebilir. Etkisi hızlı başlar, yarılanma süresi kısa yaklaşık 4 dakikadır. Koroner arter dilatasyonu sağladığı için miyokard iskemide kullanılır. Koroner çalma sendromuna neden olmaz. Bu özelliklerinden dolayı hipertansiyonun eşlik ettiği miyokardial iskemi ve hedef organ hasarı oluştuğunda tercih edilir.

Sodyum nitroprussid: Hem arteriol hem venöz dilatatördür. Preload ve afterloadu azaltır. Güçlü ve kısa etkili antihipertansiftir. Hipertansif krizde hızlı ve güvenilir şekilde titre edilerek kullanılan klasik ajandır. Işığa duyarlı olması nedeniyle alüminyum folyo ile ışıktan korunması ve hazırlanan ilacın 24 saat içinde kullanılması gerekir (2). Baroreseptör refleksine bağlı kalp hızında artışa neden olabilir. Önceden koroner arter hastalığı varsa koroner çalma sendromuna neden olabilir. Etkisi 1-2 dk da başlar, 3-4 dk yarılanma ömrüdür. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde siyanid toksisitesi açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca intrakranial basıncı arttırabilir.

Nikardipin: Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeridir. Negatif inotropik etkisi olmayan arteriyel vazodilatördür. Hızlı etki başlangıcı, kullanım kolaylığı (vücut ağırlığından bağımsız dozu) ve gösterilen etkinliği sayesinde, hipertansif acil durumlar için ilk tercihler arasındadır. Ancak ülkemizde bulunmamaktadır. Tüm hipertansif acil durumlar, perioperatif hipertansiyon ve anestezi sırasında kontrollü hipotansiyonda tercih edilir. Refleks taşikardiye neden olabilir (3).

Labetolol: Selektif alfa 1 bloker ve nonselektif beta blokerdir. Beta bloker etkisi daha belirgindir. Periferik vasküler direnci azaltır. Kardiyak debi, serebral kan akımı, böbrek kan akımında değişiklik yapmaz. Karaciğerden atılır. Beta blokerlerin kullanım kontrendikasyonları haricinde klinik uygulamada kullanımı güvenlidir. Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalık tanılı kişilerde kullanırken dikkatli olunmalıdır. Koroner arter hastalıklarında, serebrovasküler hastalıklarda, katekolamin artışının olduğu durumlarda kullanılabilir.

Esmolol: Kardioselektif beta bloker ajandır. Etki başlangıcı çok hızlıdır. Etkisi 1-2 dk içinde başlar, 10-20 dk sürer. Metabolizması karaciğer ve böbrek fonksiyonundan bağımsızdır. Supraventriküler taşikardi ve perioperatif hipertansif krizlerin tedavisi için kullanışlıdır. Katekolamin fazlalığı durumunda önerilmez.

Fenoldopam: Parenteral Dopamin DA1 reseptör agonistidir. Periferik vazodilatasyon sağlar. Ciddi hipertansiyon, böbrek yetmezliğinde kullanılmaktadır.

Enalaprilat: Parenteral anjiyotensin konverting enzim inhibitörüdür ve intravenöz kullanılan tek ACE inhibitörüdür. Kalp yetmezliğinin olduğu hipertansi-

yonda kullanılır. OAB düşürür, koroner vazodilatasyon ve pulmoner kapiller basıncı azaltır. Böbrek hasarı durumunda dikkatli kullanılmalıdır.

Hidralazin: Arteriollere direkt etkili vazodilatatördür. En sık gebeliğe bağlı hipertansiyonda kullanılır. Refleks taşikardiye neden olmaktadır. Koroner arter hastalığında kullanılması önerilmez. Kan basıncında ani düşüşler görülmesi nedeniyle hipertansif acillerde kullanılmamaktadır.

Diüretikler: Pulmoner ödem, kalp yetmezliği gibi volüm yükü fazla olduğu durumlarda kullanılması uygundur. Eğer volüm kaybı olan hastada kullanılırsa doku iskemi riskini arttırır.

Hipertansif acil durumda fentolamin, klonidin ve dilaltı nifedipin gibi ajanlar ani ve kontrolsüz kan basıncı düşüklüğüne neden oldukları için tedavide tercih edilmemektedir.

Sonuç olarak; hipertansif acil olarak değerlendirilen hastanın takipleri yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır. Bundan dolayı semptomsuz ciddi hipertansiyon ile hipertansif acil ayrımı dikkatli yapılmalıdır. Bu ayrım tedavi uygulama şeklinde, hedeflenen kan basıncı seviyesinde, mevcut hedef organ hasarına yönelik tedavide değişiklikler gösterir. Tedavideki amaç ilk 1-2 saat içinde kan basıncı değerini %20-25 civarında düşürmektir. Dozu kolay ayarlanabilen kısa etkili ajanlar ilk müdahalede tercih edilir. Tedavi sırasında kontrol edilemeyen hipotansiyon, kalp yetmezliğinin kötüleşmemesi, kalıcı vasküler hasar ve nörolojik hasar açısından dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart J.* 2018;39:3021–104, doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Kurultak İ, Calayoğlu R. Hypertension in Intensive Care Unit Patients. *Journal Of Contemporary Medicine.* 2016;6(2): 126-136.
3. Slama M, Modeliar S.S. Hypertension in the intensive care unit. *Current Opinion in Cardiology.* 2006;21:279–87.
4. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Nestor BL, et al. Recent Advances in the Treatment of Hypertensive Emergencies. *Crit Care Nurse.* 2010;30(5):24-30.
5. Frank M, Bobrie G, Azizi M. Clinical Profile of Patients Referred to A Tertiary Hypertension Unit in A City Area. *Journal of Hypertension.* 2010;28:264.
6. Toraman F, Karabulut H, Goksel O, et al. Comparison of antihypertensives after coronary artery surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2005;13:302–306.
7. Fu ML, Herlitz H, Wallukat G, et al. Functional autoimmune epitope on alpha 1-adrenergic receptors in patients with malignant hypertension. *Lancet.* 1994;344:1660–1663.
8. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies Prevalence and clinical presentation. *Hypertension.* 1996;27:144–147.
9. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet.* 2000;356:411–7.
10. Yıldız H. Yoğun Bakımda Hipertansiyon. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi.* 2014;18(2).
11. Brokmann JC, Rossaint R, Müller M, et al. Blood pressure management and guideline adheren-

- ce in hypertensive emergencies and urgencies: A comparison between telemedically supported and conventional out-of-hospital care. *J Clin Hypertens*. 2017;19(7):704-712.
12. Naranjo M, Paul M.. Malignant Hypertension. StatPearls Publishing LLC,2019,February16:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507701/>
 13. Wijdicks EF, Sheth KN, Carter BS,et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling:a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.*Stroke*. 2014;45(4):1222-38.
 14. Pretre R, Von Segesser LK. Aortic dissection. *Lancet*. 1997;349:1461.
 15. Memiş D.Yoğun bakım ünitesinde hipertansiyon. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2008;6(2):13-18.
 16. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;341:2207.
 17. Wallin JD, Fletcher E, Ram CV, et al. Intravenous nicardipine for the treatment of severe hypertension. A double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Arch Intern Med*. 1989;149:2662-2669

Bölüm 21

HİPERTANSİYF GÖZ HASTALIĞI

Gözde ŞAHİN¹

GİRİŞ

Hipertansiyon tüm doku ve organları etkileme potansiyeli olan multisistemik bir hastalıktır. Kardiyovasküler komplikasyonları kadar bilinmese de oküler patolojilere de yol açabilmektedir. Biz bu bölümde hipertansiyonun oküler dokulara olan etkisinden bahsetmeye çalışacağız.

HİPERTANSİYON EPİDEMİYOLOJİ

Hipertansiyon, tüm dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında ilk sıradadır (1, 2). 2010 yılında tüm dünyada yaklaşık 1.39 milyar hipertansiyon hastasının var olduğu saptanmış ve 2000 yılından bu yana hipertansiyon prevalansındaki artış %5.2'ye yükselmiştir. 2025 yılında ise 1.56 milyar hipertansiyon hastasının varacağı öngörülmektedir (3). Bu veriler aynı zamanda toplumların gelişmişlik düzeyi ile hipertansiyon sıklığı arasındaki ilişkiyi de ortaya koymuştur. 2000-2010 yılları arasında, hipertansiyon prevalansı gelişmiş ülkelerde %2.6 azalırken, gelişmekte olan ülkelerde %7.7 artış göstermiştir. Bunun yanı sıra, gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere göre üç kat daha fazla hipertansiyon hastası bulunmaktadır (1.04 milyar ve 694 milyon) (4). Bu sonuçlara göre, hipertansiyon hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önem verilmesi gereken bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Hipertansiyon, kardiyovasküler komplikasyonlar, kronik böbrek yetmezliği, oküler komplikasyonlar gibi sekonder etkileriyle iş gücü kaybı oluşturabileceğinden tüm hekimlerinin dikkatle ele alması gereken sistemik bir hastalıktır. Biz bu bölümde hipertansiyona bağlı göz hastalıklarını, tanı ve tedavilerini oftalmolojik açıdan anlatmaya çalışacağız.

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization - WHO) tarafından, sistolik

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları, gozdejcgrl@hotmail.com

kan basıncının 140mmHg'nin üzerinde, diastolik kan basıncının ise 90mmHg'nin üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmıştır (5).

Kronik ve kontrolsüz hipertansiyon, kan damarları üzerinde bir takım değişikliklere yol açabilir. Elastik laminanın kalınlaşması ve hyalin değişiklikler başlıca fizyopatolojik mekanizmalardır (6). Vücutta diğer dokuların aksine, retinal vasküler yapılar fundus muayenesi ile direkt olarak görüntülenebilmektedir. Bu nedenle rutin göz muayenesi sırasında hipertansiyona bağlı değişiklikler saptanabilir ve evrelenerek takip edilebilir.

Göz dibinde hipertansiyona bağlı oküler değişiklikler hipertansif retinopati olarak tanımlanır ve izole hipertansif retinopatisi olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Hipertansiyona sekonder diğer klinik durumlar bu tabloya eklenirse, görme kaybına varabilen sonuçlar orta çıkabilir. Retinal ven tıkanıklıkları (santoral retinal ven, retinal ven dal ve dalcık tıkanıklıkları), retinal arter tıkanıklıkları, retinal makroanevrizmalar ve iskemik optik nöropati bu klinik tablolardan bazılarıdır. Hipertansiyon, bir diğer sistemik vasküler hastalık olarak tanımlanan diyabet ile birlikte olduğunda ise, mevcut retinopati bulguları şiddetlenebilir (7). İleri yaşta görme kaybı sebeplerinden biri olan yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ile birlikteliğinde ise, hastalığın ilerlemesini hızlandırırken tedaviye yanıtı da azaltmaktadır (8).

Hipertansiyon aynı zamanda intraoküler cerrahi planlanan hastalar için suprakoroidal hemoraji riskini arttıran bir faktördür. Suprakoroidal hemoraji nadir görülmekle beraber kalıcı görme kaybına yol açabilecek ciddi bir klinik durumdur.

Hipertansiyon, ciddi komplikasyonlara yol açabilen bir halk sağlığı sorunu olmasının yanında, oküler komplikasyonlara bağlı görme kayıplarına yol açabileceğinden, oftalmologlar başta olmak üzere tüm hekimlerin dikkatle takip etmesi gereken kronik bir hastalıktır.

Hipertansiyon Fizyolojisi, Vasküler Yapıya Etkisi

Hipertansiyon, esas olarak vasküler yapıda bazı değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler kabaca endotelial disfonksiyon, vasküler yeniden yapılanma ve inflamasyon olarak tanımlanabilir. Bu fonksiyonel ve yapısal değişiklikler nedeniyle hipertansiyon, "vasküler fenomen" olarak kabul edilir. In vivo çalışmalar, hipertansiyon ve yaşlanmadaki vasküler değişikliklerin benzer olduğunu göstermiştir.

Yaşlanmanın fizyolojik sürecinde saptanan sinyal yollarının benzer şekilde hipertansiyonda da rol oynadığı ortaya konulmuştur. Yaşlanma sürecine genetik, çevresel faktörler, in-utero programlanmalar, ateroskleroz, sigara kullanımı, artmış sodyum alımı ve hipertansiyon gibi bir çok faktör etki etmektedir. Hipertansiyon

tansiyon tüm bu nedenler arasında bağımsız bir risk faktörü gibi görünmektedir. Sebep ne olurda olsun hem fizyolojik yaşlanma sürecinde hem de hipertansiyon patogenezinde; oksidatif stresin artması, proinflamatuvar ve pro-fibrotik yolların uyarılması ve renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktiflenmesi başrol oynamaktadır.

Deneysel hipertansiyon modellerinde; endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımında ve NO sentazın çözünürlüğünde azalma, artmış oksidatif stres, telomer kısalması ve bununla ilişkili endotel disfonksiyonu gibi patofizyolojik değişiklikler ortaya konulmuştur. Hipertansif insanlarda, primatlarda ve kemirgenlerde; Anjiotensin-1 reseptör sayısında artış, mineralokortikoid reseptörlerinde ise aldosterona duyarlılık artışı saptanmıştır (9-11). Kemirgenlerde yapılan deneysel hipertansiyon modellerindeyse; Anjiotensin-2'nin; vasküler kalsifikasyonu, inflamasyonu, hücre proliferasyonunu ve fibrozisi arttırdığı saptanmış ve bu değişikliklerin daha önce yaşlanmada görülen vasküler değişiklikler ile benzer olduğu ortaya çıkmıştır (12-14).

Bu hipotezlerle birlikte, artmış kan basıncı tek başına hipertansiyon patogenezi tanımlamada yeterli değildir. Hipertansif retinopati patogenezinde inflamasyon (15), endotel disfonksiyonu (16), anormal anjiogenez (17) ve oksidatif stres (18) önemli rol oynar.

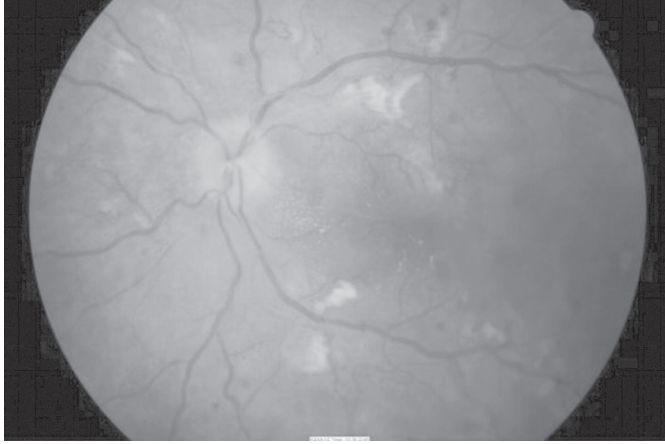
Proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin aktiflenmesi, oksidatif stres, hücre yaşlanması, apoptozis, aberran sinyal yolları, fizyolojik vazokonstriktör mekanizmaların yerini proliferatif vaskülarizasyonun alması gibi bir çok mekanizma hipertansiyon patogenezinde sorumlu tutulmaktadır. Küçük damarlarda ortaya çıkan tüm bu hücresel değişiklikler büyük arterlerde olduğunda karşımıza damar sertliği, ateroskleroz, kan basıncında artış, izole sistolik hipertansiyon olarak çıkmaktadır. Henüz hipertansiyon ve yaşlanma arasındaki ilişki net olarak ortaya konulmasa da vasküler patolojilerin görülmesinde benzer mekanizmalar rol oynamaktadır (19).

Yukarıda bahsedilen fizyopatolojik süreçleri göz önüne aldığımızda; hipertansiyonda, oküler yapılardan vasküler sistem ile en çok ilişkili olan retinadaki değişikliklere dikkat etmemiz gerekmektedir. Hipertansif retinopati, malign hipertansiyon, preeklampsi ile ilişkili göz bulguları, hipertansif koroidopati, diyabetin eşlik ettiği retinopati, retinal ven tıkanıklığı, retinal arter tıkanıklığı, retinal arter makroanevrizması, non-arteritik iskemik optik nöropati ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi klinik durumlarda mutlaka hipertansiyon göz önünde bulundurulmalıdır.

Hipertansif Retinopati

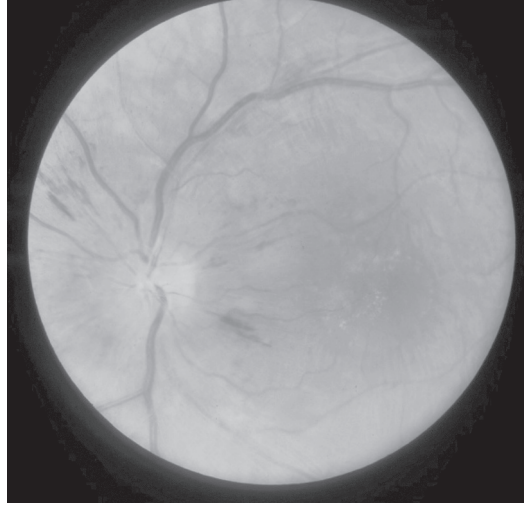
Retinopati, hipertansiyonun göz üzerinde etkilerinin en sık görüldüğü klinik durumdur ve akut ya da kronik kan basıncı yüksekliği ile ortaya çıkmaktadır. Sistemik hipertansiyonla ilişkili vasküler değişiklikler retinada doğrudan gözlenebilir. Hipertansiyon, nonperfüzyon ve oteregülasyonun anatomik yerleşkesi olan prekapiller arteriyolleri ve kapiller damarları etkiler.

Erken dönemde, retinal arteriollerde jeneralize daralmalar gözlenebilir. Bu daralmalar, homeostazisi korumak amacıyla, yüksek kan basıncına yanıt olarak görülen, vazomotor tonus artışıyla açıklanabilmektedir (vazokonstrüktif faz) (7). Geç dönemde ise, tunika intimadaki hiperplazi ve hyalin dejenerasyona sekonder damar duvar değişiklikleri görülmektedir. Bu değişiklikler fokal ya da diffüz olarak görülebilmektedir. Arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde bası bulguları (dirseklenme, çentiklenme, Gunn arazi), bakır-gümüş tel manzarası, mikroanevrizmaların belirginleşmesi hipertansif retinopati ile ilişkili makroskopik bulgulardan bazılarıdır. (sklerotik faz) Yüksek kan basıncına bağlı gelişen fokal retina sinir lifi tabakasındaki iskemiler, göz dibinde pamuk atığı manzarası (cotton wool spot) olarak görülebilir (Resim 1).



Resim 1. Hipertansif retinopatinin fundoskopik bulguları (Arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde bası bulguları, mikroanevrizmalar, fokal retina sinir lifi tabakasında iskemiler, pamuk atığı manzarası)

Kan-retina bariyerindeki bozulmaya bağlı kan ve lipit eksudasyonu sert eksudalar oluşabilir. Çok yüksek kan basıncı düzeylerinde ise optik diskte ödem oluşabilir (eksüdatif faz) (7, 8) (Resim 2).



Resim 2. Hipertansif papillopati (optik diskte ödem)

Hipertansif retinopatide tüm bu fazlar sırayla görülmeyebilir. Akut yüksek kan basıncı değerleri herhangi bir bası ya da skleroz belirtisi göstermeden doğrudan eksüdatif dekolman ile karşımıza gelebilir.

Hipertansif retinopatinin kan basıncı değerleri ile doğrudan ilişkili olduğu konusunda fikir birliği sağlanmıştır (20-22). Bunun dışında son yıllarda geniş serili epidemiyolojik çalışmalar bize farklı bir bakış açısı kazandırmıştır. Öncelikle retinal arteriolar daralmanın, hipertansiyon ortaya çıkmadan önce oluşmaya başladığına dair kanıtlar öne sürülmüştür (23-25). Metaanaliz çalışmalarında, hipertansiyon, diyabet ya da kardiyovasküler hastalığı bulunmayan 10.299 katılımcının verileri değerlendirilmiş ve retinal arteriolar daralmanın ilerleyen dönemde hipertansiyon gelişimi açısından öngördürücü bir bulgu olabileceği saptanmıştır (26). Bu bulgular normotansif hastalarda saptandığı takdirde, hastanın hipertansiyon adayı olabileceği; hafif-orta düzeyde hipertansiyonu bulunan hastalarda saptandığıdaysa ileri evre hipertansiyon için aday olabileceği gösterilmiştir (27). Retinal arteriolar daralma, tüm vücutta yaygın bir periferel vazokonstrüksiyonu gösterdiğinden, hipertansiyon açısından erken dönemde prelinik bir biyomarker olarak kullanılabilir.

Hipertansif retinopatiyi evrelemek için birçok sınıflama tanımlanmıştır. Bu sınıflamalardan sık kullanılanlar Keith-Wagener-Baker (KWB) sınıflaması (28,29), Mitchell-Wong modifiye klasifikasyonudur (8). Retinadaki hipertansif damar değişiklikleri ile aterosklerotik damar hastalığına bağlı değişiklikler arasındaki bağlantı oldukça karmaşıktır ve hipertansiyon süresi, dislipidemi, yaş, sigara içme

öyküsü gibi faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenle sadece hipertansiyonun neden olduğu retinal damar değişikliklerini kesin olarak sınıflamak zordur fakat takip ve tedavide en sık kullanılan ve kabul görmüş tarihsel bir sınıflama olan Modifiye Scheie Sınıflaması şu şekildedir;

Evre 1: Retinal arterlerde orta derecede yaygın olarak daralma

Evre 2: Retinal arterdeki daralmalarda belirginleşmeye ek olarak arter-ven bifurkasyon noktalarında venlerde yön değiştirme

Evre 3: Retina arterlerde bakir tel görünümü, arter-ven çaprazlaşma noktalarında venlerde ezilme ve bası alanının gerisinde venlerde genişleme, yaygın retinal kanamalar ve sert eksüdalar

Evre 4: Evre 3'e ek olarak optik diskte belirgin ödem, retinal arterlerde gümüş tel görünümünü, anevrizmalar, koroidal infarktüs

Bu sınıflama basitleştirilmesinden dolayı klinik kullanım için uygundur ve toplum tabanlı veriler kullanılarak oluşturulduğundan güvenilirliği de oldukça yüksektir (8, 30).

Hipertansif retinopati, vücudun vasküler sağlığını gösteren biyolojik bir belirtidir. Arka segmentte görülebilen bu damarsal değişiklikler göz hekimi tarafından saptandığı takdirde, hastanın hipertansiyon tanısı almasını ve kalp hastalıkları, inme gibi mortalitesi yüksek komplikasyonlara karşı korunmasını sağlamaktadır (31,32). 2907 diyabetik hasta üzerinde yapılan, 13 yıllık uzun takip süresi olan bir çalışmaya göre orta-ciddi düzeyde hipertansif retinopati (Mitchell Wong sınıflamasına göre) varlığının inme riskini 2.37 kat arttırdığı saptanmıştır (33). Blue Mountain Eye Study ile 12 yıllık bir süre zarfında takibi yapılan hipertansif hastaların, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm açısından diyabetik hastalarla benzer risk oranına sahip oldukları ortaya çıkmıştır (0.015 kişi/yıl diyabetik, 0.016kişi/yıl hipertansif) (34). Hipertansif retinopati aynı zamanda konjestif kalp yetmezliği (RR:1.96) ve böbrek yetmezliği (RR:2.0) açısından da risk faktörüdür (RR:1.96) (8).

Tüm bu bilgilerin ışığında, hipertansif retinopatinin birçok sistemik komplikasyon açısından öngördürücü bir bulgu olduğunu söyleyebiliriz. Rutin fundoskopik muayene ile kolaylıkla tanınabilmesine karşın evrelemede hekimler arası farklılıklardan kaynaklanan yanlışlıklar olabilir.(35) Bu nedenle dijital fundus görüntüleme gibi daha objektif, güvenilir ve tekrar edilebilir yöntemlerle evreleme yapmak önemlidir. (36,37) Bunun dışında optik koherans tomografi gibi invivo retinal görüntüleme sistemleri ile retina damar çaplarının ölçümü vb yöntemler gelecekte klinik kullanımı oldukça kolaylaştıracak gibi görünmektedir (38).

Sonuç olarak göz hekimleri, rutin muayenede hipertansif retinopati saptadığı

takdirde hastayı mutlaka sistemik değerlendirme amacıyla uygun branşlara yönlendirirken, hipertansiyon takibi yapan hekimler de rutin fundus muayenesi için önerilerde bulunmalıdırlar.

Malign Hipertansiyon

Malign hipertansiyon, hipertansiyonun en ciddi klinik formudur. Genellikle diastolik kan basıncının 130mmHg'nin üzerinde olduğu ve eşlik eden multiorgan etkilenmesiyle özellikle evre 3-4 (Bknz: evreleme) hipertansif retinopati bulgularının görüldüğü klinik bir antitedir (39).

Malign hipertansiyon tanısı, prognozu oldukça kötü seyretmesi nedeniyle önemlidir. Tanı sonrası 2 yıllık mortalite oranı %80 civarında olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (40). Malign hipertansiyonda klinik semptomların nonspesifik olması ve hipertansiyon tanısı alan her hasta gözdibi muayenesine yönlendirilmediği takdirde tanı ve tedavide gecikme olabilmektedir. Bu nedenle kan basıncı değerleri belirgin biçimde yüksek saptanan hastalar, ölümcül komplikasyonlar ortaya çıkmadan önce mutlaka uzman hekimlere yönlendirilmelidirler.

Preeklampsisi

Gebelik sürecinde, birazdan sıralayacağımız klinik durumlardan bir yada birden fazlasının bir arada olma durumu "preeklampsisi" olarak tanımlanabilir. Bunlar; ciddi hipertansiyon (diyastolik kan basıncı>100mmHg), proteinüri, oligüri, serebral disfonksiyon, görme bozukluğu, karın ağrısı, anormal karaciğer fonksiyonu, trombositopeni, pulmoner ödem ve fetal gelişim geriliğidir. Preeklampsisi tedavi edilmediği takdirde, epileptik nöbetlerin eşlik ettiği eklampsisi tablosuna ilerleyebilir ve bu durum anne-bebek mortalitesi açısından oldukça risklidir.

Preeklampsideki fundus bulguları malign hipertansiyon ile benzer şekildedir. Evre 3-4 hipertansif retinopati bulguları, (retinal arterlerde bakır-gümüş tel görünümü, arter-ven çaprazlaşma noktalarında ezilme bulguları, sert eksüdalar, anevrizmalar, koroidal infarkt alanları) optik disk ödemi, pamuk atığı manzarası gibi bulgular saptanabilir. Preeklampside akut hipertansif bir durum olduğundan fokal retina içi periarteriyel transuda (FRİPT) oluşumu izlenebilir. Bu lezyonlar Fundus Floresein Anjiyografide (FFA); derin retinada sızıntı gösteren, küçük, beyaz, oval lezyonlar olarak kendini gösterebilir. Bu lezyonlar arteriolar dilatasyona sekonder ya da kan retina bariyerinin bozulmasına bağlı oluşabilir ve malign hipertansiyonun erken evrelerinde koroidopati oluşmadan önce gözlenebilir (41).

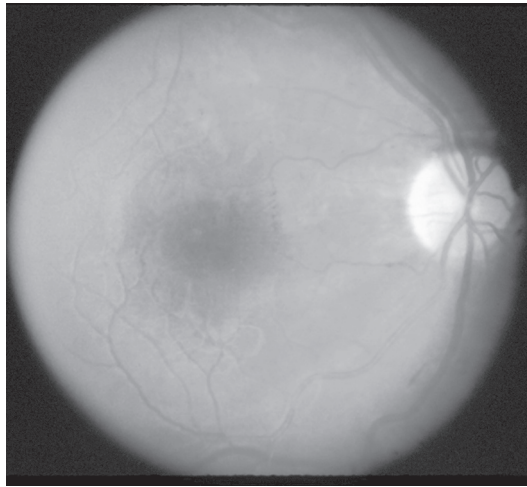
Preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur, fakat acil doğum yapılmasının mümkün olmadığı durumlarda kan basıncını hızla kontrol altına almak gerekir. Bu aşamada regülasyonu uygun bir biçimde sağlamak önemlidir çünkü yüksek kan basıncı değerleri hem annenin hem bebeğin ölüm riskini arttırırken, gebeyi

hipotansif duruma sokmak plasental hipoperfüzyona yol açacağından fetus üzerinde olumsuz etki oluşturabilir (42).

Hipertansif Koroidopati

Koroid tabakası retinanın dış katmanlarını, fotoreseptör tabakasını beslemektedir. Koroidal kan dolaşımı; retinanın dış tabakasında, uzun ve kısa posterior siliyer arterlerden kaynaklanır. Hipertansif koroidopati tipik olarak preeklampsi, eklampsi, feokromasitoma veya renal hipertansiyon gibi akut hipertansiyon gelişen genç hastalarda görülür (43).

Hipertansif koroidopatide altta yatan mekanizma, retina pigment epitelini ve retinayı etkileyen koroidal infarktittir. Yüksek kan basıncı değerlerinde koroid damarları, koryokapillaris düzeyinde fibrinoid nekroza uğrar ve koryokapillaris tabakasındaki nonperfüzyon alanları koroidal dolaşım anatomisi ile uyumlu seyrederek. Koroidal arterler üzerinde seyreden iskemik alanlar, lineer pigmente çizgi lenmeler (Siegrist çizgileri) olarak görünebilir. Koroidde lobüler tarzda, başlangıçta açık kahverengi bir yama tarzında kendini gösteren fokal iskemik alanlar (Elschnig spotları) ise hipopigmente bir sınırla çevrelenmiş hiperpigmente noktalar olarak görülebilir (Resim 3). FFA'da, erken fazlarda fokal koroidal hipoperfüzyon, geç fazlarda ise çok sayıda retina altı sızıntı alanları gözlenebilir. Bunun sebebi çok yüksek seviyedeki kan basıncının koroidal sirkülasyonu bozması ve bu durumun retina pigment epitelinin pompalama fonksiyonunu etkilemesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Nadiren, retina pigment epitel dekolmanı ve bilateral yaygın eksüdatif retina dekolmanı gelişebilir (43-45).



Resim 3. Hipertansif koroidopati ve optik diskte solukluk

HİPERTANSİYON VE DİYABETİK RETİNOPATI İLİŞKİSİ

Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde çalışan popülasyonda görme kaybının önemli sebeplerinden biridir. Dünya çapında yaklaşık 93 milyon diyabetik retinopati hastası olduğu bilinmektedir ve bu hastaların üçte birinde retinopati görmeyi tehdit edecek düzeydedir (46).

Diyabetik retinopatide hasar, diyabete bağlı mikrovasküler değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Erken dönemde non-proliferatif değişiklikler görülürken, tedavi edilmediğinde geç dönemde proliferatif sahaya geçebilir. Diyabetik retinopati progresyonunda hipertansiyon bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir. Retinal damarlarda sempatik innervasyon olmadığından, vasküler otoregülasyon kan basıncı değişiklikleri ile düzenlenmektedir. Diyabetik hastalarda otoregülasyon mekanizması bozulur ve hipertansiyon kan basıncı değişiklikleri ile bu patolojik değişimleri agreve edici rol oynar (47). Proliferatif diyabetik retinopati patofizyolojisinde, retina kapiller endotelindeki hasar önemli rol oynar (47). Bazı çalışmalar, hipertansiyonun vasküler endotelial growth faktör (VEGF) salımını arttırdığını göstermiştir. VEGF ise diyabetik gözlerde geri dönüşümsüz görme kaybına sebep olan proliferatif retinopatide başrol oynar (48, 49).

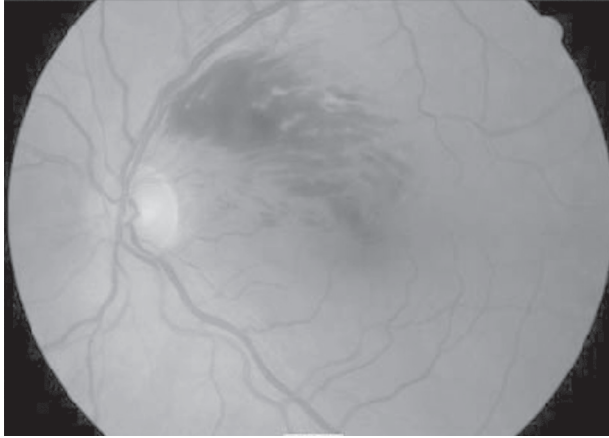
Bu hipotezler, hipertansiyonun diyabetik retinopatiyi şiddetlendirici etkisini kısmen açıklayabilir ve hipertansiyonun retinopati üzerindeki etkilerine ışık tutabilir. Epidemiyolojik çalışmalar da net bir biçimde hipertansiyonun diyabetik retinopatinin progresyonu üzerinde etkisi olduğu göstermiştir (50). Bu konuda prospektif tasarlanmış en güvenilir çalışmalardan biri olan United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)'e göre; kan basıncını kontrol altına almak (<150/85 mmHg, ortalama 144/82 mmHg), Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarının üçte birinde lazer tedavisi gereksinimini azaltmaktadır (48). Buna karşın Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study (ACCORD- EYE) çalışma grubu, kan basıncının sıkı kontrol altına alınması ile (sistolik kan basıncı <120 mmHg), hedef kan basıncı değerine (sistolik kan basıncı <140 mmHg) ulaşılması arasında diyabetik retinopatinin progresyonu açısından herhangi bir fark olmadığını saptamıştır (51).

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan Anjiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörü ve Anjiyotensin 2 reseptör blokörü antihipertansif ilaçlar, kan basıncını düşürücü etkisinin yanı sıra diyabetik retinopatiden koruyucu bir etki de sağlamaktadır (EUCLID, DIRECT ve RASS) ve bu nedenle diyabetik hastalarda eşlik eden hipertansiyon varlığında bu ilaçlar ilk seçenek olarak düşünülmelidir (52). Bu ilaçlar etkisi, retinal hemodinamik profili düzenleme, NO üretimini artırma, endotel disfonksiyonunu azaltma, VEGF blokajı ve matris metalloproteinazla-

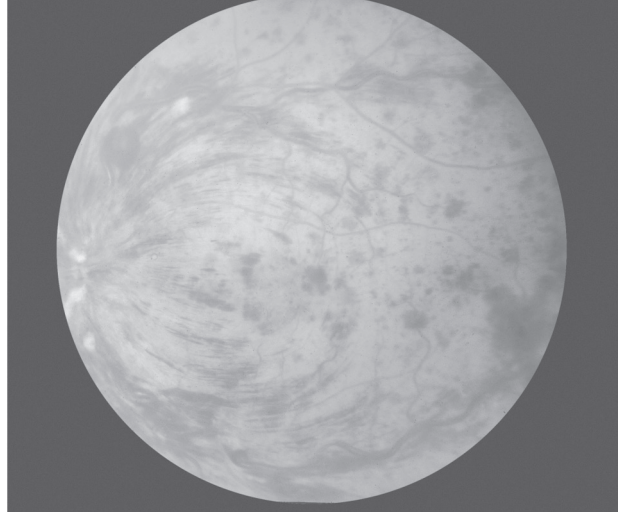
rının aktivitesini azaltması ile olmaktadır. Bu faydalı etkileri nedeniyle, ileri evre diyabetik retinopatisi olan normotansif hastalarda kullanımını öneren çalışmalar mevcuttur. EUCLID çalışma grubuna göre, Tip 1 diyabetik hastalara verilen ACE inhibitörü ilaçlar, normotansif dahi olsalar retinopati açısından koruyucu etkiye sahiptir. Fakat bu çalışmada kontrol grubunda HbA1C değerlerinin tedavi grubuna göre yüksek olması nedeniyle sonuçların güvenilir olmadığı iddia edilmektedir (53).

RETİNAL VEN OKLÜZYONU

Retinal ven oklüzyonu, görme kaybına en sık yol açan retinal vasküler hastalıktır ve bu hastalığın gelişiminde hipertansiyon en önemli risk faktörüdür. Retinal ven oklüzyonunun klinik bulguları; dilate ve tortiyozitesi artmış venler, retinal hemorajiler, retina sinir lifi tabakasındaki infarktlara bağlı pamuk atığı görünümü, maküler ödem ve nadiren de olsa optik disk ödemidir. Bu bulgular tüm kadrarlarda görüldüğü takdirde “santral retinal ven tıkanıklığı” (SRVT), sadece bir kadranda görüldüğünde ise “retinal ven dal tıkanıklığı” (RVDT) olarak adlandırılır. Santral retinal ven genellikle tek bir dal olarak optik diskten ayrılır fakat normal popülasyonun %20'sinde optik sinirden çıkmadan önce iki dala ayrılır ve santral tıkanıklıklarda sadece bu dallardan birinin tıkanması durumuna “hemisantral retinal ven dal tıkanıklığı” (HSRVDT) denir. (Resim 4-5)



Resim 4. Retinal ven dal tıkanıklığı



Resim 5. Santral retinal ven tıkanıklığı

Birçok çalışmada hipertansiyon ve retinal ven dal tıkanıklığı arasındaki ilişki kanıtlanmıştır (54-58). The Beaver Dam Eye Study grubu'na göre hipertansif hastalar RVDT açısından normotansif hastalara göre beş kat daha fazla risk altındadır (54). RVDT'nin patogeneğinde hipertansiyonun yeri net olarak açıklanamamıştır fakat hipertansiyon ve aterosklerozun retinal arteriosklerotik değişikliklere yol açtığı ve bu değişikliklerin özellikle arteriovenöz çaprazlaşma noktalarında, arter ve venin ortak adventisyasının bulunduğu bölgelerde olduğu gösterilmiştir. Bu noktalarda oluşan endotel hücre hasarı ve tromboza bağlı venüllerde tıkanıklık olduğu düşünülmektedir (54, 59).

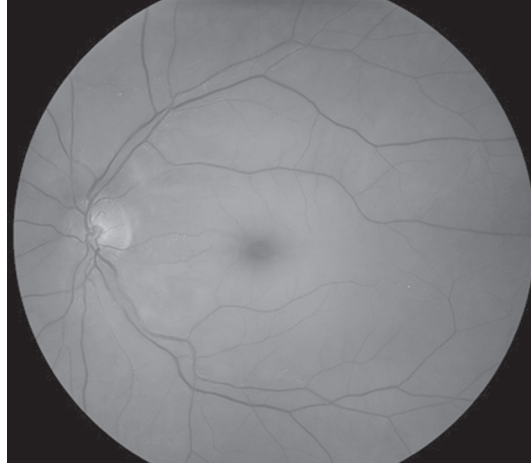
RVDT'nda hipertansiyon dışında, diyabetes mellitus (57, 58), sigara kullanımı (57, 58), karotis arter hastalığı ve çeşitli hematolojik hastalıkların da (homosistemi, antikardiyolipin antikor, Protein C ve S anomalileri, Faktör 5 Leiden mutasyonu vb.) (57, 58, 60-62) risk faktörü olduğu saptanmıştır. Literatürde RVDT; %48 hipertansiyon, %20 hiperlipidemi ve %5 diyabetes mellitusla ilişkili bulunmuştur. Retinal ven oklüzyonu hastalarında sistemik faktörleri tedavi etmek, kan basıncını kontrol altına almak, hematolojik fonksiyonu düzenlemek ve kardiyovasküler risk faktörlerinin elimine etmek hastalığın yönetilmesinde oldukça önemlidir. Hipertansiyonun tedavi edilmesi, retinal ven oklüzyonundan koruyucu bir faktör olmasına rağmen; komplikasyonların gelişmesini önlemede herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle özellikle retinal ven oklüzyonu hastalarında; tıkanıklık olan gözü tedavi etmenin yanı sıra, sağlıklı gözü korumak için kan basıncını kontrol altına almak oldukça önemlidir (7). Çünkü tek gözde RVO olan

hastaların %5-10'unda takip süresince ikinci gözde tıkanıklık olma ihtimali mevcuttur. Bu nedenle kan basıncını takip ve tedavi etmek çok önemlidir.

RETİNAL ARTER TIKANIKLIĞI

Retinal arter tıkanıklığı hastalarının çoğunda hipertansiyon varlığı gösterilmiştir. Atheroskleroz ya da trombus ilişkili santral retinal arter tıkanıklıklarının %80'inde hipertansiyon tanısı mevcuttur (57, 63). Retinal arter tıkanıklığı, akut retinal arteriyel iskemik hastalıklar grubunda yer almaktadır. Bu grupta santral retinal arter tıkanıklığı (SRAT), retinal arter dal tıkanıklığı, retina sinir lifi tabakasındaki infarktlara bağlı pamuk atığı manzarası ve amorozis fugax gibi hastalıklar yer alır (64).

SRAT; ani, ağrısız, tek taraflı ve ileri düzeyde görme kaybı ile karakterizedir. Fundus muayenesinde, erken dönemde akut retinal ödeme bağlı kiraz kırmızısı fundus görünümü olabilir (Resim 6). Bunun sebebi retinal ödemin foveayı kapsamaması ve foveanın rölatif olarak kırmızı görünmesidir. Retinal arter dal tıkanıklığında ise hasta basit bir görme alanı defekti ile başvurabilir. Kombine santral retinal arter ve dal tıkanıklığı da görülebilmektedir (64).



Resim 6. Retinal arter tıkanıklığına bağlı makülada kiraz kırmızısı görünüm

Hipertansif hastalarda, hipertansif retinopati ve ateroskleroza sekonder arteriosklerotik değişiklikler, retinal arter tıkanıklığının insidansının yüksek olmasının sebebi gibi görünmektedir (57,63). Retinal arter tıkanıklığı, hipertansiyon ile ilişkili olduğu kadar diğer kardiyovasküler risk faktörleri (sigara içme, diyabet ve dislipidemi), hematolojik anomaliler ve otoimmün vaskülitlerle de (dev hücreli arterit, infektif vaskülit vb) ilişkilidir (57,65,66). Santral retinal arter tıkanıklığı

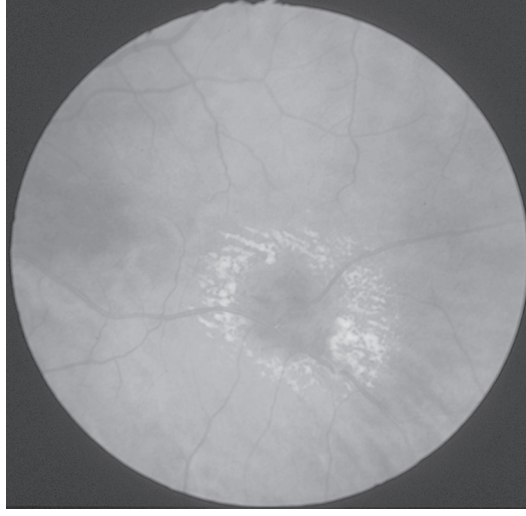
durumunda dev hücreli arteriti dışlamak çok önemlidir. Çünkü tedavi ve prognoz açısından birbirinden oldukça farklı klinik tablolarıdır. Bu nedenle retinal arter oklüzyonunun görüldüğü tüm durumlarda, sedimentasyon, CRP, karotis doppler ultrasonografi (USG) ve ekokardiyografi vb. tetkiklerin yapılması gerekir. Sharma ve ark. retinal arter tıkanıklığı olan hastaların yarısında ekokardiyografik değişiklikler saptamışlardır (67). Retinal arter tıkanıklığı hastalarında kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir (65). 99 retinal arter oklüzyonlu hastayı içeren prospektif bir çalışmada, 4.2 yıllık takiplerde, ölüm oranının her yıl %8 arttığı saptanmıştır. Bu ölümler %60 koroner olaylardan kaynaklanırken, %3 oranında inme ile sonuçlanmıştır (68).

Mortalite oranlarında temel belirleyici retinal embolidir. 86 retinal arter tıkanıklığı hastasında, fark edilebilir retinal embolisi olanların mortalite riskinin olmayanlara göre çok daha yüksek saptamışlardır (69). Retinal arter tıkanıklığı hastalarının %70'inde optik disk ya da retinal arterioller düzeyinde emboli saptanırken, bu oran santral retinal arter tıkanıklığı hastalarının %20'sinde mevcuttur (63). Silioretinal arter tıkanıklığı da santral retinal arter tıkanıklığı ile birlikte olabilmektedir. Venlerde artmış basınç, arteriyal kan akımını azaltarak silyoretinal arter tıkanıklığına yola açar.

Sonuç olarak, santral retinal arter tıkanıklığı oftalmik acillerden biri olmasına rağmen, tedaviden sağlanacak fayda ve sonuç görme düzeyleri yüzgüldürücü değildir.

Retinal Arter Makroanevrizması

Retinal arter makro anevrizması (RAMA), edinsel olarak, ana retinal arteri olde fuziform ya da sakküler dilatasyonla karakterize bir durumdur. Hipertansif hastalarda, genellikle altıncı dekatta görülür (57-71 yaş) ve kadınlarda daha sık olma eğilimindedir (70). Bu dilatasyonlar, genellikle ilk üç bifurkasyon alanında, dallanma noktalarında ya da arteriyovenöz çaprazlama alanlarında görülebilir. RAMA genellikle asemptomatiktir ve rutin muayene esnasında tesadüfen tanı konulabilir. Fakat bazı hastalarda, özellikle anevrizma fovea yakınındaysa, hemoraji ve eksudasyona bağlı ani görme kaybı görülebilir. Fundoskopik olarak, retina'nın tüm katmanlarında (preretinal, intraretinal, subretinal, sub-ILM boşlukları ya da vitreus) hemorajinin varlığı tanı koydurucudur. Ruptüre makroanevrizmaların çoğunda anevrizma alanının trombozu ve hemoraji-eksudasyonun spontan rezolüsyonu ile görsel düzelme görülür. Fakat bazen kronik eksudasyon ve maküler ödem kalıcı görme kaybına yol açabilir (Resim 7).



Resim 7. Retinal arter makroanevrizması

Makroanevrizma hastalarının yaklaşık %75'i hipertansiftir. Görme kaybıyla ortaya çıkan makroanevrizmalar, kontrolsüz hipertansiyonun ilk belirtisi olabilir. Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar net olarak açıklanmasa da, arterioskleroz sekonder damar duvarında fibrozis ve elastisite kaybı sonrasında yüksek kan basıncının anevrizmal dilatasyona yol açması olası görünmektedir. Bir başka hipoteze göre anevrizmanın oluştuğu damarlarda emboli oluşur ve intraarteriyel trombozise bağlı endotelde ve adventisiyal damar duvarında mekanik hasar görülür. Bu hasar anevrizmal damar dilatasyonu ile sonuçlanır. Hipertansiyona ve arteriyosklerozaya bağlı kronik venöz staz da bu tabloda rol oynar (70).

Fichte ve ark., makroanevrizma hastalarında yaptıkları histopatolojik çalışmada damar duvar kalınlaşması, fibrin ve köpüksü makrofajların varlığı gibi değişiklikler saptamışlardır. Bu değişiklikler hipertansif hastalarda görülen senil arteriosklerotik değişikliklerle benzerdir (71).

Sonuç olarak makroanevrizmalar genellikle spontan gerilemekte ve tedaviye gerek kalmadan iyileşmektedir. Buna rağmen hastaların üçte birinde görmeyi etkileyen kronik eksüdasyon görülebilir (70). Bu nedenle hastalar dikkatle takip edilmeli ve başta hipertansiyon olmak üzere tüm sistemik bozukluklar uygun bir şekilde tedavi edilmelidir.

NON ARTERİTİK ANTERİOR İSKEMİK OPTİK NÖROPATİ (NAION)

Optik sinirdeki vasküler sirkülasyon hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerine duyarlıdır. Non Arteritik Anterior İskemik Optik Nöropati (NAION)

50 yaş üstü popülasyonda önemli bir görme kaybı sebebidir. Klinikte ani, ağrısız görme kaybı, relatif afferent pupiller defekti ve altitudinal görme alanı defekti (alt kadranda daha sık) ile karşımıza çıkabilir. Fundus muayenesinde optik diskte hiperemi, telenjiektazi ve şişme görülebilir. Altta yatan mekanizma net olmamakla beraber, kısa arka siliyer arterlerdeki perfüzyon bozukluğu ve buna sekonder diskin retrolaminar kısmında infarkt oluşumuyla karakterize olduğu gösterilmiştir. NAION'nin doğrudan hipertansiyon, diyabet, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu saptanmış ve risk faktörlerinin varlığında hastalığın görülme yaşı azalmaktadır (72-74). Klinik çalışmalara göre hastaların %5'sinde hipertansiyon varken %25'i diyabetiktir.

NAION için henüz etkin bir tedavi bulunmamaktadır. Optik sinir kılıfının dekompresyonu gibi invaziv yöntemler denenmektedir fakat sonuçlar yüz güldürücü değildir. (58) Ischaemic Optic Neuropathy Decompressin Trial çalışma grubuna göre, dekompresyon cerrahisi sonrası 6. ayda %43 hastada 3 sıra ve daha fazla görme kazanımı varken, %12 hastada 3 sıra ve daha fazla görme kaybı saptanmıştır (75). Bu sebeple, NAION tanısı alan tüm hastalar vasküler değerlendirme ve hipertansiyon kontrolü için bir uzmana yönlendirilmelidir.

HİPERTANSYON VE YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD), tüm dünyada 50 yaş üzeri popülasyonda görme kaybının en sık sebebidir. Epidemiyolojik çalışmalarda, hipertansiyonun YBMD açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir (76,77).

Hipertansiyonun koroidal sirkülasyonu etkileyerek YBMD'nin progresyonunu arttırdığını öne süren yayınlar mevcuttur (59,60) Beaver Dam Eye Study grubu gösteriyor ki, yüksek sistolik kan basıncı, 10 yıllık YBMD gelişim riskini arttırmaktadır (54). Australian Blue Mountains Study grubu ise hipertansif retinopatide görülen fokal arteriolar daralmanın YBMD'nin bazı belirtileri ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir (78).

Tüm bunlara rağmen antihipertansif tedavinin, hastalığın progresyonuna herhangi bir etkisi olmadığı ve YBMD riskini azaltmadığını gösterilmiştir (79).

Hipertansiyon İle İlişkili Cerrahi Komplikasyonlar

Hipertansiyon, intraoperatif suprakoroidal hemoraji gelişimi açısından risk faktörüdür. Suprakoroidal hemoraji katarakt cerrahisi, glokom cerrahisi ya da retinal cerrahi esnasında görülebilmektedir (80-82). Ameliyat esnasında veya sonrasında intraoküler basıncın aniden azalmasıyla birlikte arteriyel rüptür oluşur ve suprakoroidal alanda kanama başlar. Bu ciddi komplikasyonun siliyer arterlerinde ateroskleroz olan hastalarda hipertansiyon varlığında görülme olasılığı artar.

Katarakt ekstraksiyonu ya da vitrektomi gibi kapalı sistem cerrahilerde hemoraji kendini sınırlayabilir ve maküla korunabilir fakat geleneksel ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu ya da glokom cerrahisi gibi açık cerrahilerde makülayı da içine alan ve görmeyi tehdit eden kanama görülebilir. Bu nedenle preoperatif ve intraoperatif dönemde kan basıncı kontrolü ve regülasyonu mutlaka sağlanmalıdır.

Gelecekte Bizi Bekleyenler

Hipertansif retinopati alanında bir çok geniş çaplı araştırma devam etmektedir. Retinopatinin değerlendirilmesinde kantitatif, non-invaziv ve güvenilir yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Dijital fundus fotoğrafları ya da kompüterize veri tabanı analizleri bu konuda bize yardımcı olacak gibi görünmektedir. Hem hastalara tanı koymak, hem tedaviye yanıtı değerlendirmek hem de çalışmalarını standardize etmek amacıyla bu yöntemleri geliştirmemiz gerekmektedir. Bu yöntemlerle retina damar çapı dışında, damar dallanma açılarını, bifurkasyonları, fraksiyonel boyutları, tortioziteyi, vasküleruzunluk/çap oranını, damar duvar/lümen oranını vb parametreleri de değerlendirebildiğimiz takdirde hipertansif retinopati tanı ve sınıflamasını daha güvenilir şekilde yapabileceğimizi düşünmekteyiz (21,83-87). Retinal vasküler değişiklikleri bu parametrelerle kantitatif ve objektif bir biçimde ortaya koyduğumuz takdirde kardiyovasküler risk değerlendirmesini de daha doğru biçimde öngörebiliriz.

Yukarıda bahsettiğimiz fiziksel ölçüm parametreleri dışında, hücresel düzeyde retinal görüntüleme teknolojileri de (örn; retinal oksimetri ile retina damar oksijen saturasyonu ölçümü, flicker ile uyarılmış vazodilatasyon sonrasında dinamik retina damar çapı ölçümü, Doppler optik koherans tomografi kullanılarak retina kan akımı ölçümü, enhanced depth spectral domain OCT-EDI OCT ile koroidal kan akımı ölçümü ve OCT anjiyografi ile retinal kapiller düzeyinde akım haritasının saptanması vb.) geliştirilmektedir. Bu teknolojiler hipertansif değişiklikler konusunda çok daha detaylı veriler sağlamakla beraber olası komplikasyonlar açısından da daha öngördürücü olacaktır.

Bunların dışında hipertansiyon üzerinde devam eden genetik epidemiyolojik çalışmalar, hastalığın patofizyolojisinde yeni vasküler hipotezler ortaya çıkarmaktadır (88). Toplum tabanlı yapılan bir çalışmada retinal venül çapı ile ilişkili 4 yeni gen lokusu keşfedilmiştir. Bir başka çalışmada ise retinal mikrosirkülasyon endotipi ile kardiyovasküler hastalıkların kliniği arasında bağlantı bulunmuştur. Bu genetik çalışmalar neticesinde hipertansiyonun retinal mikrovasküler dolaşım etkisi hakkında çok yeni biyolojik mekanizmalar keşfedileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Hipertansif retinopati fizyopatolojisine dair keşfedilen her bilgi, yeni tedavi stratejileri için umut olacaktır. Bildiğimiz gibi hipertansif retinopatik değişiklikler kan basıncının medikal tedavi ile kontrol altına alınmasıyla gerileyebilmekte ve bu gerileme farklı antihipertansif tedavilerle farklı oranlarda gözlenmektedir (89-91). Bu farkın sebebini henüz bilmiyoruz fakat devam etmekte olan çalışmalar gösteriyor ki retinal mikrodolaşımdaki değişiklikler hakkında ne kadar çok şey keşfedersek tedavi konusunda da hastalara o kadar faydalı olabiliriz.

Sonuç olarak; oftalmologlar primer olarak hipertansiyonu tedavi etmemektedir fakat bazı durumlarda hipertansiyon tanısını ilk koyan hekim olabilmektedir. Fundus muayenesi esnasında retinal damarları doğrudan görülebildiğinden, hipertansiyon ön tanısı konulabilir ve hastaları kan basıncı düzenlenmesi için uygun bransa yönlendirmek hayat kurtarıcı olabilir. Hipertansiyon kalıcı görme kaybı yapabilen birçok klinik durum için risk faktörüdür. Bu nedenle oftalmologlar ve dahili branşlar yakın işbirliği yaparak hastayı takip etmeli ve hem göz sağlığını hem de genel sağlık durumlarını iyileştirmeyi amaçlamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J: Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation* 2016;134:441-450.
2. Lawes CMM, Hoorn SV, Rodgers A: Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *The Lancet* 2008;371:1513-1518.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J: Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet* 2005;365:217-223.
4. Bloch MJ: Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 2016;10:753-754.
5. The World Health Organisation. A global brief on hypertension, silent killer, global public health crisis. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1 Accessed February 2016.
6. Weller RO. Vascular pathology in hypertension. *Age Ageing* 1979; 8: 99-103.
7. Wong T, Mitchell P: The eye in hypertension. *The Lancet* 2007;369:425-435.
8. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 2310-2317.
9. Hinojosa-Laborde C, Craig T, Zheng W, Ji H, Haywood JR, Sandberg K: Ovariectomy augments hypertension in aging female Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 2004;44:405-409.
10. Savoia C, Burger D, Nishigaki N, Montezano A, Touyz RM: Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension. *Expert reviews in molecular medicine* 2011;13:e11.
11. Chugh G, Lokhandwala MF, Asghar M: Altered functioning of both renal dopamine D1 and angiotensin II type 1 receptors causes hypertension in old rats. *Hypertension* 2012;59:1029-1036.
12. Osako MK, Nakagami H, Shimamura M, Koriyama H, Nakagami F, Shimizu H, Miyake T, Yoshizumi M, Rakugi H, Morishita R: Cross-talk of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand signaling with renin-angiotensin system in vascular calcification. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2013;33:1287-1296.
13. Gonzalez GE, Rhaleb NE, D'Ambrosio MA, Nakagawa P, Liu Y, Leung P, Dai X, Yang XP, Peterson EL, Carretero OA: Deletion of interleukin-6 prevents cardiac inflammation, fibrosis and

- dysfunction without affecting blood pressure in angiotensin II-high salt-induced hypertension. *Journal of hypertension* 2015;33:144-152.
14. Imanishi M, Tomita S, Ishizawa K, Kihira Y, Ueno M, Izawa-Ishizawa Y, Ikeda Y, Yamano N, Tsuchiya K, Tamaki T: Smooth muscle cell-specific Hif-1alpha deficiency suppresses angiotensin II-induced vascular remodelling in mice. *Cardiovascular research* 2014;102:460-468.
 15. Ronald Klein, MD, MPH; Barbara E. K. Klein, MD, MPH; Michael D. Knudtson, MS: Are Inflammatory Factors Related to Retinal Vessel Caliber? The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(1):87-94. doi:10.1001/archophth.124.1.87
 16. Delles C, Michelson G, Harazny J, Oehmer S, Hilgers KF, Schmieder RE: Impaired endothelial function of the retinal vasculature in hypertensive patients. *Stroke* 2004;35:1289-1293.
 17. Wei-Chuan TSAI, Yi-Heng LI, Yao-Yi HUANG, Chin-Chan LIN, Ting-Hsing CHAO and Jyh-Hong CHEN: Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension. *Clinical Science* 2005; 109, 39-43 (Printed in Great Britain)
 18. Erkan Coban, Erkan Alkan, Seher Altuntas, Yusuf Akar: Serum ferritin levels correlate with hypertensive retinopathy. *Med Sci Monit*, 2010; 16(2): CR92-95. PMID: 20110920
 19. AlGhatrif M, Lakatta EG: The conundrum of arterial stiffness, elevated blood pressure, and aging. *Current hypertension reports* 2015;17:12.
 20. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis MD, Cai J: Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the atherosclerosis risk in communities study¹¹The authors have no proprietary interest in the equipment and techniques described in this article. *Ophthalmology* 1999;106:2269-2280.
 21. Cheung CY, Tay WT, Mitchell P, Wang JJ, Hsu W, Lee ML, Lau QP, Zhu AL, Klein R, Saw SM, Wong TY: Quantitative and qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure. *Journal of hypertension* 2011;29:1380-1391.
 22. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Nieto FJ, Boland LL, Couper DJ, Mosley TH, Klein BEK, Hubbard LD, Szklo M: Retinal Microvascular Abnormalities and Cognitive Impairment in Middle-Aged Persons. *Stroke* 2002;33:1487-1492.
 23. Wong TY, Coresh J, Klein R, et al. Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2467-73.
 24. M. Kamran Ikram, Jacqueline C.M. Witteman, Johannes R. Vingerling, Monique M.B. Breteler, Albert Hofman, Paulus T.V.M. de Jong: Retinal Vessel Diameters and Risk of Hypertension The Rotterdam Study. *Hypertension.* 2006;47:189-194.) DOI: 10.1161/01.HYP.0000199104.61945.33
 25. Ronald Klein, Barbara E. K. Klein, Scot E. Moss MA, Tien Y. Wong: The Relationship Of Retinopathy In Persons Without Diabetes To The 15-Year Incidence Of Diabetes And Hypertension: Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:98-107
 26. Ding J, Wai KL, McGeechan K, Ikram MK, Kawasaki R, Xie J, Klein R, Klein BB, Cotch MF, Wang JJ, Mitchell P, Shaw JE, Takamasa K, Sharrett AR, Wong TY: Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. *Journal of hypertension* 2014;32:207-215.
 27. Smith W, Wang JJ, Wong TY, Rochtchina E, Klein R, Leeder SR, Mitchell P: Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 2004;44:442-447.
 28. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 332-343.
 29. Aissopou EK, Papaathanassiou M, Nasothimiou EG, Konstantonis GD, Tentolouris N, Theodosiadis PG, Papaioannou TG, Sfikakis PP, Protogerou AD: The Keith-Wagener-Barker and Mitchell-Wong grading systems for hypertensive retinopathy: association with target organ damage in individuals below 55 years. *Journal of hypertension* 2015;33:2303-2309.
 30. Downie LE, Hodgson LA, Dsylva C, McIntosh RL, Rogers SL, Connell P, Wong TY: Hypertensive retinopathy: comparing the Keith-Wagener-Barker to a simplified classification. *Journal of hypertension* 2013;31:960-965.

31. Kawasaki R, Cheung N, Mosley T, Islam AF, Sharrett AR, Klein R, Coker LH, Knopman DS, Shibata DK, Catellier D, Wong TY: Retinal microvascular signs and 10-year risk of cerebral atrophy: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2010;41:1826-1828.
32. Wong TY, Cheung N, Islam FM, Klein R, Criqui MH, Cotch MF, Carr JJ, Klein BE, Sharrett AR: Relation of retinopathy to coronary artery calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American journal of epidemiology* 2008;167:51-58.
33. Ong YT, Wong TY, Klein R, Klein BE, Mitchell P, Sharrett AR, Couper DJ, Ikram MK: Hypertensive retinopathy and risk of stroke. *Hypertension* 2013;62:706-711.
34. Liew G, Wong TY, Mitchell P, Cheung N, Wang JJ: Retinopathy predicts coronary heart disease mortality. *Heart* 2009;95:391-394.
35. Van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005; 331: 73.
36. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD: Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology* 2004;111:1183-1190.
37. Cheung CY, Hsu W, Lee ML, Wang JJ, Mitchell P, Lau QP, Hamzah H, Ho M, Wong TY: A new method to measure peripheral retinal vascular caliber over an extended area. *Microcirculation* 2010;17:495-503.
38. Muraoka Y, Tsujikawa A, Kumagai K, Akiba M, Ogino K, Murakami T, Akagi-Kurashige Y, Miyamoto K, Yoshimura N: Age- and hypertension-dependent changes in retinal vessel diameter and wall thickness: an optical coherence tomography study. *American journal of ophthalmology* 2013;156:706-714.
39. Cremer A, Amraoui F, Lip GY, Morales E, Rubin S, Segura J, Van den Born BJ, Gosse P: From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. *Journal of human hypertension* 2016;30:463-466.
40. Andrea G. Kattah, MD and Vesna D. Garovic, MD. The Management of Hypertension in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20: 229-239.
41. Hayreh SS, Servais GE, Virdi PS: Fundus Lesions in Malignant Hypertension. *Ophthalmology* 1986;93:60-73.
42. Kattah AG, Garovic VD: The management of hypertension in pregnancy. *Advances in chronic kidney disease* 2013;20:229-239.
43. Bourke K, Patel MR, Prisant LM, Marcus DM. Hypertensive choroidopathy. *J Clin Hypertens* 2004; 6: 471-472.
44. Betsy P. Luoa, Gary C. Browna,: Update on the ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Current Opinion in Ophthalmology* 2004, 15:203-210
45. Chatterjee S, Chattopadhyay S, Hope-Ross M, Lip PL: Hypertension and the eye: changing perspectives. *Journal of human hypertension* 2002;16:667-675.
46. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY: Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care* 2012;35:556-564.
47. Rassam SM, Patel V, Kohner EM. The effect of experimental hypertension on retinal vascular autoregulation in humans: a mechanism for the progression of diabetic retinopathy. *Exp Physiol* 1995; 80: 53-68.
48. Hsueh WA, Anderson PW. Hypertension, the endothelial cell, and the vascular complications of diabetes mellitus. *Hypertension* 1992; 20: 253-63.
49. Suzuma I, Hata Y, Clermont A, et al. Cyclic stretch and hypertension induce retinal expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2: potential mechanisms for exacerbation of diabetic retinopathy by hypertension. *Diabetes* 2001; 50: 444-54.

50. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1984;91:1464-1474.
51. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, Genuth S, Goff DC, Leiter LA, Ismail-Beigi F, Ambrosius WT: The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121:2443-2451.
52. Cheung N, Mitchell P, Wong TY: Diabetic retinopathy. *The Lancet* 2010;376:124-136.
53. Chaturvedi N: Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *The Lancet* 1997;349:1787-1792.
54. Ronald Klein, Barbara E.K Klein, Scot E. Moss MA., Stacy M. Meuer, BS: The Epidemiology Of Retinal Vein Occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Tr Am Ophth Soc* 2000;98:133-143
55. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 61-77.
56. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1243-7.
57. Hayreh SS: Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Progress in retinal and eye research* 2005;24:493-519.
58. Wong TY, Larsen EK, Klein R, Mitchell P, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Siscovick DS, Sharrett AR: Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology* 2005;112:540-547.
59. Christoffersen NLB, Larsen M: Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1999;106:2054-2062.
60. Greiner K, Hafner G, Dick B, Peetz D, Prellwitz W, Pfeiffer N. Retinal vascular occlusion and deficiencies in the protein C pathway. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 69-74.
61. Gottlieb JL, Blice JP, Mestichelli B, Konkle BA, Benson WE. Activated protein C resistance, factor V Leiden, and central retinal vein occlusion in young adults. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 577-9.
62. Chua B, Kifley A, Wong TY, Mitchell P: Homocysteine and retinal vein occlusion: a population-based study. *American journal of ophthalmology* 2005;139:181-182.
63. Wilson LA, Warlow CP, Russell RW. Cardiovascular disease in patients with retinal arterial occlusion. *Lancet* 1979; 1: 292-4.
64. Hayreh SS: Acute retinal arterial occlusive disorders. *Progress in retinal and eye research* 2011;30:359-394.
65. Patz A. Current concepts in ophthalmology. Retinal vascular diseases. *N Engl J Med* 1978; 298: 1451-4.
66. Wijman CA, Gomes JA, Winter MR, Koleini B, Matjucha IC, Pochay VE, Babikian VL: Symptomatic and asymptomatic retinal embolism have different mechanisms. *Stroke* 2004;35:e100-102.
67. Sharma S, Naqvi A, Sharma SM, Cruess AF, Brown GC. Transthoracic echocardiographic findings in patients with acute retinal arterial obstruction. A retrospective review. *Retinal Emboli of Cardiac Origin Group. Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1189-92.
68. Hankey GJ, Slattery JM, Warlow CP. Prognosis and prognostic factors of retinal infarction: a prospective cohort study. *BMJ* 1991; 302: 499-504.
69. Savino PJ, Glaser JS, Cassady J. Retinal stroke. Is the patient at risk? *Arch Ophthalmol*. 1977;95(7):1185-9. 70 <rabb1988.pdf>.
71. Fichte C, Streeten BW, Friedman AH: A Histopathologic Study of Retinal Arterial Aneurysms. *American journal of ophthalmology* 1978;85:509-518.
72. Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA, Long CR: Systemic Diseases Associated With Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *American journal of ophthalmology* 1994;118:766-780.
73. Guyer DR, Miller NR, Auer CL, Fine SL. The risk of cerebrovascular and cardiovascular disease

- in patients with anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1136-42.
74. Jacobson DM, Vierkant RA, Belongia EA. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. A case-control study of potential risk factors. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1403-07.
 75. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. *JAMA* 1995; 273: 625-32..
 76. Age-Related Eye Disease Study Research G. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000; 107: 2224-32.
 77. Fraser-Bell S, Donofrio J, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R: Sociodemographic factors and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *American journal of ophthalmology* 2005;139:30-38.
 78. Wang JJ, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Klein R. Retinal vessel wall signs and the 5 year incidence of age related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 104-9.
 79. van Leeuwen R, Tomany SC, Wang JJ, Klein R, Mitchell P, Hofman A, Klein BE, Vingerling JR, Cumming RG, de Jong PT: Is medication use associated with the incidence of early age-related maculopathy? Pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004;111:1169-1175.
 80. Stein JD: Serious adverse events after cataract surgery. *Current opinion in ophthalmology* 2012;23:219-225.
 81. Jeganathan VS, Ghosh S, Ruddle JB, Gupta V, Coote MA, Crowston JG: Risk factors for delayed suprachoroidal haemorrhage following glaucoma surgery. *The British journal of ophthalmology* 2008;92:1393-1396.
 82. Jackson TL, Donachie PH, Sparrow JM, Johnston RL: United Kingdom National Ophthalmology Database Study of Vitreoretinal Surgery: report 1; case mix, complications, and cataract. *Eye* 2013;27:644-651.
 83. Witt N, Wong TY, Hughes AD, Chaturvedi N, Klein BE, Evans R, McNamara M, Thom SA, Klein R: Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke. *Hypertension* 2006;47:975-981.
 84. Liew G, Wang JJ, Cheung N, Zhang YP, Hsu W, Lee ML, Mitchell P, Tikellis G, Taylor B, Wong TY: The retinal vasculature as a fractal: methodology, reliability, and relationship to blood pressure. *Ophthalmology* 2008;115:1951-1956.
 85. Hughes AD, Martinez-Perez E, Jabbar AS, Hassan A, Witt NW, Mistry PD, Chapman N, Stanton AV, Beevers G, Pedrinelli R, Parker KH, Thom SA: Quantification Of Topological Changes In Retinal Vascular Architecture In Essential And Malignant Hypertension. *J Hypertens*. 2006 May;24(5):889-94. PMID:16612251
 86. Ritt M, Schmieder RE: Wall-to-lumen ratio of retinal arterioles as a tool to assess vascular changes. *Hypertension* 2009;54:384-387.
 87. Meixner E, Michelson G: Measurement of retinal wall-to-lumen ratio by adaptive optics retinal camera: a clinical research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Nov;253(11):1985-95. doi: 10.1007/s00417-015-3115-y
 88. Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY: Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. *Survey of ophthalmology* 2009;54:74-95.
 89. Alun D, Hughes, Alice V, Stanton, Atif S, Jabbar, Neil Chapman, M, Elena Martinez-Perez, Simon A., McG Thom. Effect of Antihypertensive Treatment on Retinal Microvascular Changes In Hypertension. *Journal of Hypertension* 2008, 26:1703-1707
 90. Bjorn Dahlöf, Staffan Stenkula, Lennart Hansson: Hypertensive Retinal Vascular Changes: Relationship to Left Ventricular Hypertrophy and Arteriolar Changes Before and After Treatment. *Blood PRESSURE* 1992; 1: 35-44
 91. Thom S, Stettler C, Stanton A, Witt N, Tapp R, Chaturvedi N, Allemann S, Mayet J, Sever P, Poulter N, O'Brien E, Hughes A: Differential effects of antihypertensive treatment on the retinal microcirculation: an anglo-scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *Hypertension* 2009;54:405-408.

Bölüm 22

HİPERTANSİYONUN NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLARI

Selma TEKİN¹

GİRİŞ

Hipertansiyon (HT), arteriyel kan basıncı yüksekliği sonucu gelişen ve önemli sonuçlara neden olan ciddi sistemik bir hastalıktır. Hipertansiyonun prevalansı oldukça yüksek olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde kronik ilaç kullanımının en yaygın nedenidir (1).

Bir kişiye hipertansiyon tanısı koyabilmemiz için tekrarlayan istirahat ve ofis ölçümlerinde arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde olması gerekmektedir (2). Kontrolsüz tansiyon yüksekliği ölümcül olabilen veya özürülük bırakabilen birçok duruma yol açmaktadır. Bunlar arasında kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, hemorajik ve iskemik serebrovasküler olaylar, böbrek yetersizliği, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonu gibi hastalıklar yer almaktadır. Hipertansiyon, etkin bir tedavi ve diyet uygulaması sonucunda kontrol altına alınabilen bir hastalık olup, gelişebilecek kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonları da önlemiş oluruz.

Arteriyel kan basıncı organ perfüzyonu için gereklilik arz etmektedir. Birçok çevresel ve sistemik durumla ilişkili olarak kan basıncı değişmektedir. Bunların başında sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve plazma volumü gelmektedir.

Hipertansiyon, serebrovasküler hastalık için en önemli değiştirilebilir risk faktörleri arasındadır (3). Tahmini olarak inmelerin en az %25'i HT ile ilişkilidir. Serebrovasküler hastalıklar hem iskemik hem hemorajik tipte olabilir. HT her ikisi için de kesinleşmiş bir risk faktörü olup sistolik kan basıncının her 10 mmHg düşürülmesi, 60-79 yaş aralığındaki hastalarda inme riskini 1/3 oranında azaltmaktadır (4). Daha önce diyastolik kan basıncının düşürülmesinin serebrovasküler

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, selmabilgintekin@gmail.com

ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı bilinirken artık ana hedef sistolik kan basıncı düşürülmesi olmuştur (5).

Akut inme sonrası kan basıncının düşürülmesi tartışmalı iken, uzun dönemde kan basıncı kontrolünün sağlanması inme sonuçlarını iyileştirmesi bakımından tartışmasızdır (6). Sonuç olarak, kan basıncı, hipertansiyonu olmayan kişilerde ve hipertansiyonu olanlarda ilk inme riskinin önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilir (7,8). Bu durumda HT birçok nörolojik komplikasyona yol açabilmektedir ve bunları; iskemik serebrovasküler hastalıklar, hemorajik serebrovasküler hastalıklar, hipertansif ensefalopatiler şeklinde inceleyebiliriz.

Serebrovasküler Hastalıklar

Serebrovasküler hastalık (SVH), Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre, 24 saatten uzun süren ya da ölümle sonuçlanan, vasküler neden dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan hızlı gelişen, serebral işlevin fokal ve bazen de global olan bozukluğudur (9). Hastane başvurularında önemli bir yer tutan SVH, ölümcül olabildiği gibi çoğu zaman özürülük bırakıp destek gerektiren, çeşitli bedensel işlev bozukluklarına yol açıp bireyin hem kendisi hem de çevresi için ciddi sorunlara yol açan bir hastalıktır (10,11).

Patofizyolojisinde, vasküler yapıların herhangi bir lezyonu veya geçirgenlik değişikliği, lümenin emboli veya trombus ile tıkanması, vasküler rüptür, kan viskozitesinde artış veya kan içeriğindeki değişiklikler, ateroskleroz, anevrizmal dilataşyon, arterit, gelişimsel malformasyonlar gibi süreçler yatar (10,12).

ABD Joint National Commitee (JNC VII)'ye göre sistolik kan basıncının 120-139 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının 80-89 mmHg arasındaki değerleri pre-hipertansiyon olarak bildirilmiştir (13). Yapılan 12 adet prospektif kohort çalışmalarının meta-analizi sonucunda pre-hipertansiyon ile rastlantısal olarak gelişen serebrovasküler hastalık arasında ilişki belirtilmiştir.

Tüm SVH'ların ortalama olarak %87'sini iskemik süreçler, %10'unu intraserebral hemoraji, %3'ünü de subaraknoid kanamalar oluşturur (14). Geçici iskemik atak da zamandan bağımsız olarak, fokal beyin, spinal kord, retinal iskemi bulgularına bağlı akut infarkt olmaksızın geçici nörolojik defisit olarak karşımıza çıkan bir iskemik serebrovasküler hastalık durumudur (15).

İskemik Serebrovasküler Hastalıklar

İskemik serebrovasküler hastalıklar, yapmış olduğu beyin hasarını, vasküler lezyonun yeri ve tipini içine alarak sınıflandırılmaktadır. Bugün için en yaygın kullanılan sınıflama klinik bulgular ile birlikte etyolojiyi de içeren 1993 yılında

yayınlanan Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) çalışmasında kullanılan sınıflandırmadır. Buna göre iskemik SVH, 5 gruba ayrılır (16):

1. Büyük damar hastalığı (Aterosklerotik infarkt)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar hastalığı (Laküner infarkt)
4. Diğer etyolojiler
5. Sebebi belirlenemeyenler

Beyne gelen kan akımı belirli sınırlar içinde kan basıncı değişikliklerine rağmen sabit tutulur. Bu mekanizmaya serebral otonöregülasyon denir. Serebral otonöregülasyon ortalama arteriyel basıncın 70-160 mmHg arasındaki değişimlerinde devreye girer, bu değerleri aşan tansiyon değişiklikleri durumlarında otonöregülasyon mekanizmaları yetersiz kalır ve beyin kan akımı değişiklikleri ortaya çıkar. Nöronal harabiyet serebral kan akımının 22ml/100gr/dk düzeylerinde gelişmeye başlar ve 12ml/100gr/dk'nın altında ise nöronal ölüm gelişir (17). Akut inmede beyin perfüzyonunun sürdürülmesi amacıyla arteriyel kan basıncı yükselmektedir ve genelde iskemik alandaki perfüzyonu sağlamak için kan basıncının artışı gerekmektedir. Bu etki yaklaşık 10 gün içinde 10-20 mmHg kadar düşmektedir.

Ayrıca artmış arteriyel basınç küçük penetran arterin duvarında sinsi ilerleyen bir bozukluğa yol açar. Bu arteriopati "lipohyalinosis" olarak adlandırılır. Buradaki temel patofizyoloji damar duvarının harabiyeti, damarın fokal genişlemesi, trombotik stenoz, hemorajik ekstrasvazasyon ve fibrinoid depolanmaya ikincil gelişen vasküler dolaşım bozukluğudur (11). Bu duruma ikincil de laküner infarktlar meydana gelmektedir.

Akut iskemik inmedeki HT'nun tedavisi akut ve kronik olduğu döneme göre değişiklik göstermektedir. Günümüzde akut iskemik inmede en önemli tedavi metodu hasta uygun şartları sağladığı ilk 4.5 saatte verilen intravenöz (IV) trombolitik tedavidir. Ancak trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu kanama olup bunlardan da intraserebral hemorajiler ölümcül olabilmektedir. Kanama komplikasyonunu en aza indirmek için gereken şartlardan birisi de arteriyel kan basıncı kontrolüdür. Eğer bir hastaya IV trombolitik tedavi uygulanacaksa sistolik kan basıncının ≤ 185 mmHg ve diastolik kan basıncının ≤ 110 mmHg olması ve 24 saat süreyle de bunun sürdürülmesi gerekmektedir. Trombolitik verilemeyecek ve akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, aort diseksiyonu, hipertansif ensefalopati, akut böbrek yetmezliği, preeklampsi / eklampsi olmayan hastalarda sistolik kan basıncı 220 mmHg, diastolik kan basıncı 120 mmHg'nın üzerinde olmadıkça kan basıncı düşürülmemelidir. Anti-hipertansif tedavi başlanan hastaların tansiyonları akut iskemik inmeden sonraki ilk 24 saatte %15'i kadar düşürülmesi önerilmektedir. İnme öncesinde HT olan hastalarda başka bir nörolojik durum yoksa in-

meden 24 saat sonra anti-hipertansif tedavinin başlanması önerilir ancak büyük damar hastalığı olan hastalarda bu sürenin daha yavaş olması, 7-10 gün içinde yavaş olarak yapılması önerilmiştir (18). Etkin kan basıncı kontrolü ile inme riskinin azaltıldığı büyük randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiş olup, HT durumunda etkin bir anti-hipertansif tedavi ve diyet uygulamasının yeri büyüktür.

Hemorajik Serebrovasküler Hastalıklar:

Arterial veya venöz kanın ani olarak beyin parankimine veya subaraknoid boşluğa geçişi ile ortaya çıkan klinik tabloya intraserebral hemoraji denir. Spontan intraserebral hemoraji önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Acil servise başvuran intraserebral hemoraji olgularında sistemik hipertansiyon, karşılaşılan en yaygın risk faktörüdür (19).

Serebrovasküler hastalık sonrasında kan basıncındaki artış birçok çalışmada gösterilmiştir. Bunun tam olarak sebebi ortaya konamamış olsa da muhtemel 3 mekanizma ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunlardan ilki tedavisiz HT olması (20), ikincisi artmış intrakranial basınca bağlı gelişen Cushing yanıtı (21), ve üçüncüsü de anormal sempatik-parasempatik yanıtıdır (22). İntraserebral hemoraji vakalarında artmış kan basıncına bağlı mortalite, dizabilite hematom boyutlarında artış gösterilmiştir (23,24). Sistolik kan basıncı 140 mmHg üzerinde olan hastalarda mortalite riski daha yüksek bulunmuştur. Erken dönemde yükselmiş kan basıncının düşürülmesinin hematomun büyümesine engel olduğu ve klinik gidişatı iyileştirildiği gösterilse de ani kan basıncı düşüklüğünün beyin perfüzyonundaki bozulmaya bağlı kötü prognoza da neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (25). Amerikan Kalp ve Stroke Organizasyonunun (AHA/ASA) rehberliği doğrultusunda sistolik kan basıncı 150 – 220 mmHg olan hastalarda, sistolik kan basıncının 140 mmHg'ya kadar düşürülmesi güvenilir ve fonksiyonel sonuçlar açısından etkili bulunmuştur (26). Sistolik kan basıncının 220 mmHg üzerinde olan hastalarda monitorizasyonla birlikte sürekli IV infüzyon verilerek daha hızlı bir düşüş önerilmektedir (27). Amaç serebral perfüzyonu bozmadan kan basıncını düşürmektir bu esnada ortalama arteriyel basınç 90-130 mmHg arasında tutulmalıdır (28).

Subaraknoid kanamalar (SAK), ani şiddetli baş ağrısının önemli bir sebebi olup en sık anevrizma rüptürüne bağlı gelişse de HT'da önemli bir risk faktörüdür. Yeniden kanama erken dönemde en önemli komplikasyonlarından olup bu dönemde yakın kan basıncı takibi yapılmalıdır. SAK ile ilişkili vazospazm gibi iskemiye arttıran durumlarda özellikle kan basıncının düşürülmesi daha dikkatli şekilde yapılmalıdır ve ortalama arteriyel basıncın 130 mmHg üzerinde olması durumunda kan basıncı düşürülmelidir.

HİPERTANSİF ENSEFALOPATİ:

Serebral otoregülasyon sayesinde normotansif bireylerde ortalama arteriyel basınç (OAP) 60mmHg ile 120mmHg arasında sabit tutulmaktadır. OAP'nin arttığı durumlarda kompensatuar serebral vazokonstriksiyon mekanizması ile serebral hiperperfüzyon önlenmiş olur. Ancak OAP 180 mmHg 'yı aşınca bu kompensatuar mekanizma devre dışı kalır ve serebral vazodilatasyona bağlı serebral ödem gelişir. Hipertansif ensefalopati, serebral otoregülasyonun bozulması sonucu gelişen akut organik beyin sendromudur. Patofizyolojisi net olarak anlaşılmamış olmakla birlikte artmış kan basıncı ile serebral endovasküler disfonksiyona bağlı kan-beyin bariyerinin bozulması ve artmış permeabilite ile ilişkili olarak serebral ödem ve mikrohemorajiler sorumlu tutulmaktadır.

Klinik bulgular, eşlik eden komorbid durumlar ve hasta ile ilişkili olarak değişmektedir. Daha önce normotansif olan bireylerde kan basıncının 160/110 mmHg düzeylerinde dahi ensefalopati bulguları görülürken, bilinen HT tanısı olan hastalarda klinik 220/110 mmHg ve üzerinde ortaya çıkabilmektedir (29). Hastalar akut veya subakut bilinç değişiklikleri, letarji, konfüzyon, baş ağrısı, görme bozuklukları ve epileptik nöbetlerle karşımıza gelebilir. Tedavi edilmediği takdirde, intraserebral hemoraji, koma ve ölüme kadar ilerleyebilir. Birçok durumla ilişkili olup bunlar arasında; kontrolsüz HT, immunsupresif tedaviler (30), böbrek hastalıkları, trombotik trombositopenik purpura (31), eritropoetin kullanımı (32), pre-eklampsi ve eklampsi (33) yer almaktadır. Klinik bulgular yanısıra görüntüleme bulguları da tanı açısından önemli ipuçları vermektedir. Özellikle posterior lökoensefalopati olarak adlandırılan beynin parieto-okspital bölgelerinde bilateral, beyaz cevher tutulumu manyetik rezonans görüntülemeye görülmektedir (34). Ayrıca tutulum serebellum, beyin sapı gibi posterior bölgelerde de olabildiği gibi nadiren frontal ve temporal alanlarda asimetrik biçimde de olabilmektedir (29).

Klinik ve görüntüleme bulguları zaman içinde tedavi ile geri dönüşümlü bir durum olup bu yüzden tablo hipertansif reversibl posterior lökoensefalopati şeklinde tanımlanmaktadır (35). Hipertansif ensefalopati tedavisinde durumu erken tanıyıp, tetikleyici faktörlerin ortadan kaldırılması ve semptomların tedavisi gerekmektedir. Bu yüzden deliryum, nöbet gibi semptomların benzodiazepin, fenitoin, barbituratlarla kontrol altına alınması ve yüksek kan basıncının da uygun olduğu ölçüde düşürülmesi gerekmektedir. Kan basıncı düşüşünün ilk 1 saatte ortalama arteriyel basıncın %20- 25 'i kadar olması önerilmektedir. Diğer nörolojik komplikasyonlarda olduğu gibi burada da ani hızlı düşüşün nörolojik tabloyu kötüleştirebileceği akılda tutulmalıdır (29).

Sonuç olarak; hipertansiyon çok yönlü ve toplumu önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır. Hipertansif acil durumun en önemli göstergesi end-organ hasarıdır ve beyin de bu organların başında gelmektedir. Hipertansiyona ikincil gelişen beyin hasarı, diğer birçok organ hasarına göre çok daha ölümcül seyretmektedir. Bu yüzden risk altındaki bireylerin tanınması, ayrıntılı anamnezlerinin alınıp, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinin yapılmasından sonra gerekli uygun medikal tedavileri düzenlenmelidir. Hipertansiyon end-organ hasarı gelişmeden tedavi ile kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Eğer beyin gibi ciddi bir organ etkilenmesi söz konusu ise mortalite ve morbiditeyi azaltmak da hekimin izleyeceği tedavi protokolü ile yakından ilişkilidir. Bu hastaları kısa sürede tanıyıp, yoğun bakım ünitelerinde, yakın monitorizasyon ve gözlem ile en uygun tedavi altında takip etmek oldukça önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Muntner, P., Carey, R. M., et al. Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline. *Circulation*, 2018;137(2), 109-118.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
3. Gorelick PB. New horizons for stroke prevention. PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurol*. 2002;(1), 149 –156.
4. Lawes CM, Bennett DA, Feigi VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*, 2004;35:1024.
5. Elliott WJ. Systemic hypertension. *Curr Probl Cardiol*. 2007; 32: 201–259.
6. Aiyagari, V., Gorelick, P. B. Management of blood pressure for acute and recurrent stroke. *Stroke*, 2009; 40(6), 2251-2256.
7. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia. *Lancet*, 1998; 352: 1801–07.
8. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*, 1995; 346: 1647–53.
9. Kayım Ö, E, İnme Epidemiyolojisi. Kumral E. Ed. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ankara; Güneş Tıp Kitabevi 2011; 3-19.
10. Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds). *Cerebrovascular Disease In: Principles of Neurology* 6th ed. USA: McGrawHillCo, 1997; 34: 777-873.
11. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 2011; 72: 4-446.
12. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke*, 1993; 24: 35-41.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;290(2), 197.
14. Alan S. Go, Dariush Mozaffarian, Véronique L. Roger, Emelia et al. Berry, Association 2013 Update: A Report From the American Heart-Heart Disease and Stroke Statistics. *Circulation*. 2013; 127, 6-245.
15. J. Donald Easton, Jeffrey L. Saver, Gregory W. Albers, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American

- Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Stroke. 2009;40: 2276-2293.
16. Davis PA, Clarke WR, Bendixen BH, et al. Silent cerebral infarction in patients enrolled in the TOAST study. Neurology 1996; 46: 942-8.
 17. Guyton C.A, Hall E.J, Çavuşoğlu H. (çeviri editörü). (2001). Tıbbi Fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevi
 18. Türk endokrinoloji ve metabolizma Derneği (2018). Hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu: Bayt yayıncılık
 19. Khoujah, Danya, Wan-Tsu W. Chang, et al. "The neurology literature 2016." The American journal of emergency medicine. 2017; 35(12), 1934-1939.
 20. Arboix A, et al. "Differences between hypertensive and non-hypertensive ischemic stroke", Eur J Neurol 2004;11(10), 687-692.
 21. Qureshi AI, et al., "Long-term outcome after medical reversal of transtentorial herniation in patients with supratentorial mass lesions", CritCareMed 2000;28(5), 1556-1564.
 22. Cheung RT, Hachinski V, "Cardiac Effects of Stroke", CurrTreat Options Cardiovasc Med 2004;6(3), 199-207.
 23. Terayama Y, Tanahashi N, Fukuuchi Y, et al. Prognostic value of admission blood pressure in patients with intracerebral hemorrhage. Keio Cooperative Stroke Study. Stroke. 1997; 28(6), 1185-8.
 24. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, et al. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. Stroke. 2004; 35(6), 1364-7.
 25. Vemmos, K. N. et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. J InternMed 2004;255, 257-265, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01291.x>
 26. Hemphill, J. C. III et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015; 46: 2032-2060, <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000069>.
 27. Anderson, C. S. et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 2013; 368: 2355-2365, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214609>.
 28. Broderick JP, et al., "Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association", Stroke 1999;30(4), 905-915.
 29. Vaughan, Carl J., and Norman Delanty. "Hypertensive emergencies." The Lancet. 2000; 356 (9227), 411-417.
 30. Torocsik HV, Curless RG, Post J, et al. FK506- induced leukoencephalopathy in children with organ transplants. Neurology 1999; 52: 1497-500.
 31. Delanty N, Vaughan C, Frucht S, et al. Erythropoietin-associated hypertensive posterior leukoencephalopathy. Neurology 1997; 49:686-89.
 32. Bakshi R, Shaikh ZA, Bates VE, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: brain CT and MRI findings in 12 patients. Neurology 1999; 52: 1285-88.
 33. Manfredi M, Beltramello A, Bongiovanni LG, et al. Eclamptic encephalopathy: imaging and pathogenetic considerations. Acta Neurol Scand 1997; 96: 277-82.
 34. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging and SPECT imaging in 14 cases. AJR AmJ Roentgenol 1992; 159: 379-83.
 35. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996; 334: 494-500.

Bölüm 23

ANKSİYETE BOZUKLUKLARI VE MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK İLE HİPERTANSİYONUN İLİŞKİSİ

Deniz ALÇI¹

GİRİŞ

Psikososyal stresin, kardiyovasküler hastalıkların gelişimindeki rolü, ve hastalığın seyrine olan etkisi uzun yıllardır araştırılmaktadır. Çeşitli psikiyatrik bozukluklar ile kardiyovasküler hastalıkların komorbiditesine ayaktan ve yatan hastalarda oldukça sık rastlanmaktadır. Olumsuz yaşam olayları gibi çevresel faktörler ya da bazı nörotransmitter sistemlerdeki işlev bozukluklarının her iki hastalık grubuna da yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir.

Hipertansiyon, tüm dünyada oldukça sık olarak morbidite ve mortalite nedeni olan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar hipertansif bireylerin, normotansif bireylere göre, anksiyete bozuklukları ve major depresif bozukluk tanısı alma sıklığının daha fazla olduğunu göstermektedir. Bir diğer taraftan bakıldığında da anksiyete bozukluğu ve depresyonu olan bireylerde hipertansiyon tanısı ile daha sık karşılaşabilmektedir. Bu bozuklukların birlikte anlaşılması ve aralarındaki ilişkinin araştırılması, tedavileri için büyük bir önem arz etmektedir. Bu komorbid hastalıklardan birinin tanı ve tedavisindeki yetersizlik diğerinin de tanı ve tedavisini güçleştirmektedir.

Hipertansiyon ve Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete hoş olmayan bir duygudur ve endişe, korku, huzursuzluk gibi kelimelerle tanımlanabilir. Kişideki genel bir sıkıntı halidir. Kişi bu duyguyu aniden kötü bir şey olacaktıymış hissi ya da nedeni belli olmayan bir korku şeklinde tanımlayabilir. Bu sıkıntı haline çoğu zaman çarpıntı, sık nefes alıp verme, terleme, titreme gibi fizyolojik belirtiler de eşlik edebilir. Başka bir tanıma göre ise anksiyete, nesnesi bilinmeyen, içsel tehditlere karşı oluşan bilinçdışı bir tepkidir (1).

¹ Uzman Doktor, Balıkesir Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, dkabadayi@yahoo.com

Anksiyetenin kişinin yeni koşullara uyumunu sağlaması ve ruhsal gelişimine katkısı yanında daha şiddetli bir uyarılmışlık hali oluşturarak adaptif süreçleri engelleme ve işlevselliği bozma gibi bir etkisi olabilmektedir (2). Anksiyetenin 21. Yüzyılın karakteristik bir özelliği olduğu ve bazı toplumsal ve çevresel koşulların anksiyete bozukluklarının görülme sıklığını artırdığı konusunda yaygın bir görüş bulunmaktadır (3).

Tüm ruhsal bozukluklar arasında anksiyete bozuklukları en sık görülen bozukluklardır (4). Tüm anksiyete bozukluklarının yaşam boyu prevalansı % 14-33 arasında değişmektedir (3). Bir yıllık prevalans ise % 8-20 arasındadır. En sık görülen anksiyete bozukluğu ile özgül fobidir (3).

Amerikan Psikiyatri Birliği' nin yayınladığı Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının Beşinci Baskısı' nda (DSM-5), anksiyete bozuklukları grubu içerisindeki bozukluklar; panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, agorafobi, sosyal fobi, ayrılma kaygısı bozukluğu, mutizm ve özgül fobidir (5). Bu bozukluklar arasında özellikle yaygın anksiyete bozukluğu ve panik bozukluğunun kardiyovasküler hastalıklarla olan birlikteliği araştırmacıların ilgisini çekmiştir.

Hipertansiyon sıklığı giderek artan ve ciddi komplikasyonlara neden olabilen önemli bir sağlık sorunudur. Koroner arter hastalığı gelişimde en önemli risk faktörüdür (6). Türkiyede kadın ve erkeklerde prevalansı % 30 civarındadır (7). Dünyada, hipertansiyonla ilişkili olarak yılda yaklaşık 7,1 milyon kişide erken ölüm gelişmektedir ve tüm hastalıklara bağlı ölümlerin %4,5' i hipertansiyon kaynaklıdır (8). Aynı zamanda hipertansiyon, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve serebrovasküler hastalıklar için de önemli bir risk faktörüdür (9).

Anksiyete kan basıncını artırabilecek fizyolojik yanıtlar ve tepkiler oluşturduğu için, anksiyete bozuklukları ile hipertansiyonun ilişkisi araştırmacıların dikkatini çekmiştir (10). Anksiyete bozukluğu olan hastalarda otonom sinir sistemi hiperreaktivitesine bağlı olarak adrenal salgıdaki artış, hipertansiyona ve taşikardiye neden olabilir (8).

Bir başka açıdan bakıldığında ise kaygı ve korku gibi duyguların varlığı kronik süreçlerde hipertansiyon gelişimine zemin oluşturabilmektedir. Yapılan bazı prospektif çalışmalar hipertansiyon etiolojisinde kaygının önemli bir faktör olduğunu desteklemektedir (11-13). Yine bir izlem çalışmasında hipertansiyon hastalığının oluşmasında, yüksek kaygı düzeylerinin rolü olduğu ve kaygının kadınlarda hipertansiyon gelişimi öngördüğü saptanmıştır (14).

Dünyanın farklı yerlerinde yapılan çeşitli çalışmalarda hipertansiyon, anksiyete bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur (15-17). Yapılan bir çalışmada hiper-

tansif hastaların % 12' sinin anksiyete semptomları sergilediği saptanmıştır (18). Hildrum ve ark. Hem kesitsel hem de prospektif çalışmalarda, yüksek anksiyete düzeyleri ile düşük tansiyon değerleri arasında ters ilişki saptamışlardır (19,20).

Aydoğan ve ark. hipertansiyon hastalarında, Beck Anksiyete Ölçeği' ne göre % 38,5 oranında orta- şiddetli düzeyde anksiyete saptamışlardır (8). Tedaviye dirençli esansiyel hipertansiyon hastalarında, anksiyete bozukluklarının görülme sıklığı artmıştır (21). Tüm anksiyete semptomları ve bozuklukları arasında panik ataklar ve panik bozukluğu hipertansiyon ile en çok ilişkili olan olan semptom/tanı birlikteliğidir (22).

Hipertansiyon hastalarında panik bozukluğu kontrollere göre daha sık görülmektedir (23,24). Yapılan bir çalışmada hipertansiyon hastalarının % 36' sının panik ataklar geçirdiği, % 10' unun ise panik bozukluğunun tanı kriterlerini karşıladığı saptanmıştır (25). Anksiyete ile ilişkili hiperventilasyon, panik bozukluğu hastalarında görülen ortak bir belirtidir. Hiperventilasyonun neden olduğu epizodik hipertansiyon ise hipertansif hastalarda tedavi ve takibi güçleştirmektedir (26). Yapılan çalışmalarda epizodik hipertansiyon ile panik bozukluğu arasında ilişki olduğu saptanmıştır (27,28). Hiperventilasyon, normotansif hastalarda bile kan basıncını 9 mm-Hg kadar yükseltebilmektedir (29).

Panik atak semptomlarını inceleyen bir çalışmada, terleme ve sıcak basması gibi tipik otonomik semptomların hipertansif olan hastalarda normotansif olanlara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (30).

Hipertansiyon ve panik bozukluğu arasındaki ilişkinin altında yatan nöral sistemlerin varsayımsal modeline (31) göre; dorsomedial hipotalamustaki GABAerjik inhibitör mekanizmalarda ve dorsal periakvaduktal gri cevher ile rostral ventrolateral medulladaki serotonerjik inhibitör mekanizmalardaki (5-HT1A ve 5-HT2 reseptörleri) yetersizlik, hem hipertansiyona hem de panik bozukluğuna yakınlık oluşturmaktadır. Dorsal raphe nukleusun ventrolateral bölgesindeki ve medullar raphe pallidumdaki serotonerjik nöronlar; panikojenik bir ajan olan karbondioksit tarafından direkt uyarılarak hücre dışı sıvının pH' ını azaltır. Normal şartlarda bu mekanizma, karbondioksit konsantrasyonlarındaki ya da pH azalmasına neden olan serotonerjik nöronların ateşlenme oranlarındaki artış aracılığıyla, panik atağının davranışsal ve otonomik belirtilerini önleyen bir negatif geri besleme mekanizması olarak görev yapmaktadır. Bu serotonerjik nöronlarda meydana gelen işlev bozuklukları, paniğin davranışsal ve otonomik belirtilerinin kontrolsüzce devam etmesine neden olur. Dorsal raphe nukleusun ventrolateral bölgesinde bulunan serotonerjik nöronların aktivitesindeki kronik azalma, hem hipertansiyona hem de panik bozukluğunun davranışsal ve otonomik belirtilerine karşı yakınlığa neden olur. Medullar raphe pallidumda bulunan serotoner-

jik nöronların aktivitesinin kronik bir süreçle azalması ise yine hipertansiyona ve panik bozukluğunun yalnızca otonomik belirtilerine yatkınlık yaratmaktadır. Bu teoriyi destekler şekilde triptofan azalması panik semptomlarını şiddetlendirmektedir. Yine SSRI' lar (selektif serotonin geri alım inhibitörleri) ise bu sistemlerdeki serotonerjik nörotransmisyonu artırarak panik semptomlarını hafifletebilir.

Anksiyete bozukluğu komorbiditesi olan hipertansif hastalarda psikiyatrik semptomların, antihipertansif ilaçlara olan toleransı ve tedavi uyumunu azaltabileceğine, bununla birlikte kardiyovasküler komplikasyon riskini düşüren müdahaleleri uygulama konusunda engel teşkil edebileceğine dair görüşler de vardır (22). Davies ve ark. yaptıkları çalışmada, depresyon, anksiyete ve panik atakların antihipertansif ilaçlara karşı intoleransla ilişkili olduğunu saptamışlardır (32).

Panik bozukluğu ve hipertansiyon birlikteliğini açıklayan görüşlerden bir diğeri ise, panik bozukluğu hastalarında 'beyaz önlük hipertansiyonu' nun (tıbbi anksiyete kaynaklı hipertansiyon) panik bozukluğu hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha sık görüldüğü ve ölçülen değerlerin bu nedenle yüksek saptandığıdır (22).

Carroll ve ark. yaptıkları çalışmada hem yaygın anksiyete bozukluğu hem de major depresif bozukluk ile hipertansiyon arasında pozitif yönde ilişkili saptamışlardır (16). Bu iki hastalığın komorbiditesi ile artmış hipertansiyon riski arasında da anlamlı bir ilişki mevcuttur. Komorbidite nedeniyle psikiyatrik işlev bozukluğunun şiddetinin artmasının fiziksel sağlık sorunlarına yol açtığı düşünülmektedir.

Hipertansiyon ve Major Depresif Bozukluk

Genel popülasyonda duygudurum bozukluğu olan bireylerin yaklaşık %60' ı eşlik eden en az bir kronik hastalığa sahiptir (33,34). Eş zamanlı kronik hastalıklar ise bir yandan depresyonun tanısını ve tedavisini güçleştirmektedir (35,36). Hipertansif hastalarla yapılan görüşmelerde, kendilerinden sağlık sorunları ve olumsuz yaşam olayları ile ilgili konuşmaları istenildiğinde kan basıncı değerlerinde yükselme olduğu, 20-40 dakika süren istirahat ve gevşeme sonrasında ise bu değerlerin düştüğü gözlenmiştir (37).

Depresyon ve depresif bulgular hem hipertansiyonla hem de hipotansiyonla ilişkilendirilmektedir. Yataklı bir psikiyatri kliniğinde yapılan bir çalışmada major depresif bozukluk hastalarında hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklara, diğer psikiyatrik bozuklukları olan hastalara göre daha sık rastlanmıştır (38). Fiedorowicz ve arkadaşları 60 yaş üstü kadın major depresif bozukluk hastalarının % 51.4' ünde, tüm yaş gruplarının ise % 23.3' ünde yüksek kan basıncı değerleri saptamışlardır (39).

Major depresif bozukluk hastalarında hipertansiyon prevalansının artmasının yanında, hipertansif hastalarda artmış major depresif bozukluk prevalansına rastlanmaktadır. Rabkin ve ark. hipertansiyon tedavisi alan hastalarda major depresif bozukluk görülme sıklığında 3 kat artış saptamışlardır (40). Carroll ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipertansif hastaların % 9' unda major depresif bozukluğa rastlanırken, normotansif hastaların % 6' sı major depresif bozukluk tanısı almıştır (16).

Stockholm'de yaşayan, hipertansiyon tanısı olan ve olmayan tüm bireyleri dahil eden bir çalışmada, tüm yaş gruplarında hipertansiyonu olan bireyler olmayanlara göre daha yüksek oranlarda depresyon tanısı almışlardır. Genç yaş gruplarında hipertansif olan ve olmayan bireylerin depresyon oranları arasındaki fark, hipertansif olan grup lehine daha yüksektir (41).

Bazı prospektif çalışmalar depresyonun hipertansiyon gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini öne sürmektedir. Normotansif hastalarda yapılan 6 ila 7 yıllık bir izlem çalışmasında depresyon ölçeklerindeki yüksek puanların hipertansiyon gelişimi riskini iki katına çıkardığı gözlenmiştir (13).

Depresyon ve hipertansiyon birlikteliğinin altında yatan mekanizmanın sempatik sinir sistemi aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Depresyonda, özellikle zayıf vagal kontrol ve artmış sempatik aktivite olmak üzere otonom sinir sistemi fonksiyonundaki bozulmaya dair kanıtlar mevcuttur (42). Mikronörografi tekniği kullanılarak yapılan bir çok çalışma esansiyel hipertansiyon hastalarında sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış olduğunu göstermektedir (42). Yapılan çalışmalar hem hipertansiyonda hem de major depresif bozuklukta, sempatik tonusun indirekt bir belirteci olan plazma noradrenalin düzeylerinde artış olduğunu göstermektedir (43-45).

Depresyon, hostilite ve anksiyete koroner arter hastalığı için bilinen psikolojik ve davranışsal risk faktörleridir. Sloan ve arkadaşları bu risk faktörlerini, kardiyak otonomik kontrolün azalması ve patojenik kan basıncı değişiklikleri ile ilişkilendirmişlerdir (46). Kan basıncı değişikliklerindeki artış koroner arterlere zarar vererek plak oluşumuna, plak rüptürüne neden olur ve akut koroner olayların gelişimine katkıda bulunabilir.

Siever ve Davis' in teorisine göre; noradrenerjik sistem aktivitesindeki bozulma, içsel ya da dışsal uyaranlara karşı gelişen duygusal yanıtlarda bozulmaya neden olabilir (47). Noradrenerjik aktiviteyi epizodik olarak artıran stresli uyaranlar, geri besleme mekanizmalarıyla kolayca söndürülemeyen disforik bir aşırı uyarılma haline neden olacaktır. Noradrenalinin epizodik olarak aşırı salınımı, tükenmeye ve buna bağlı olarak noradrenalinin nöronlardaki miktarında azalmaya neden olacaktır. Noradrenalin deşarjındaki bu azalma, depresyonda görülen anerjik

ve vejetatif semptomlarla ilişkili olabilir ve yine bu teori depresif hastalardaki de-
ğişken kan basıncı değerlerini de açıklayabilir.

Sonuç olarak; anksiyete bozuklukları ve major depresif bozukluk, prevalansı
yüksek ve önemli derecede yeti yitimine neden olan psikiyatrik bozukluklardır.
Sıklığı yıllar içinde gittikçe artış gösteren ve bir çok komplikasyona neden olan
hipertansiyon hastalığının bu bozukluklarla birlikteliği tanı ve tedavi süreçlerini
güçleştirmektedir. Hipertansiyon hastasına yaklaşımda; anksiyete bozuklukları ve
major depresif bozukluk başta olmak üzere psikiyatrik bozukluklar da gözden
geçirilmeli ve tanı konulması halinde tedavi süreçleri psikiyatri uzmanı ile birlikte
yürütülmelidir.

KAYNAKLAR

1. E. Bayraktar and Ö. Aydemir, "Genel tipta anksiyete (II)," *Psychomed*, vol. 2, no. 4, pp. 134-141, 1996.
2. O. Karamustafaloğlu and H. Yumrukçal, "Depresyon ve anksiyete bozuklukları," *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni*, vol. 45, no. 2, pp. 65-74, 2011.
3. B. Bandelow and S. Michaelis, "Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century," *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 17, no. 3, p. 327, 2015.
4. R. C. Kessler *et al.*, "Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 51, no. 1, pp. 8-19, 1994.
5. A. P. Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub, 2013.
6. C. Çelik and B. Özdemir, "Esansiyel hipertansiyonda psikolojik etmenler," *Psikiyatr. Güncel Yaklaşımlar*, vol. 2, no. 1, pp. 52-65, 2010.
7. S. Sengul *et al.*, "Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012," *J. Hypertens.*, vol. 34, no. 6, p. 1208, 2016.
8. Ü. Aydoğan, "Hipertansiyon hastalarında anksiyete bozukluğu," *Konuralp Tıp Derg.*, vol. 4, no. 2, pp. 1-5, 2012.
9. W. H. Organization and I. S. of H. W. Group, "2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension," *J. Hypertens.*, vol. 21, no. 11, pp. 1983-1992, 2003.
10. M. S. Player and L. E. Peterson, "Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review," *Int. J. Psychiatry Med.*, vol. 41, no. 4, pp. 365-377, 2011.
11. D. Sparrow, A. J. Garvey, B. Rosner, and H. E. Thomas Jr, "Factors in predicting blood pressure change," *Circulation*, vol. 65, no. 4, pp. 789-794, 1982.
12. P. E. Baer, F. H. Collins, G. G. Bourianoff, and M. F. Ketchel, "Assessing personality factors in essential hypertension with a brief self-report instrument.," *Psychosom. Med.*, 1979.
13. B. S. Jonas, P. Franks, and D. D. Ingram, "Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study.," *Arch. Fam. Med.*, vol. 6, no. 1, pp. 43-49, 1997.
14. J. H. Markovitz, K. A. Matthews, R. R. Wing, L. H. Kuller, and E. N. Meilahn, "Psychological, biological and health behavior predictors of blood pressure changes in middle-aged women.," *J. Hypertens.*, vol. 9, no. 5, pp. 399-406, 1991.
15. B. M. Y. Cheung *et al.*, "The relationship between hypertension and anxiety or depression in Hong Kong Chinese," *Exp. Clin. Cardiol.*, vol. 10, no. 1, p. 21, 2005.
16. D. Carroll, A. C. Phillips, C. R. Gale, and G. D. Batty, "Generalized anxiety and major depressive

- disorders, their comorbidity and hypertension in middle-aged men,” *Psychosom. Med.*, vol. 72, no. 1, pp. 16–19, 2010.
17. L. Johannessen, U. Strudsholm, L. Foldager, and P. Munk-Jørgensen, “Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia,” *J. Affect. Disord.*, vol. 95, no. 1–3, pp. 13–17, 2006.
 18. T.-M. Wei and L. Wang, “Anxiety symptoms in patients with hypertension: a community-based study,” *Int. J. Psychiatry Med.*, vol. 36, no. 3, pp. 315–322, 2006.
 19. B. Hildrum, A. Mykletun, E. Stordal, I. Bjelland, A. A. Dahl, and J. Holmen, “Association of low blood pressure with anxiety and depression: the Nord-Trøndelag Health Study,” *J. Epidemiol. Community Heal.*, vol. 61, no. 1, pp. 53–58, 2007.
 20. B. Hildrum, A. Mykletun, J. Holmen, and A. A. Dahl, “Effect of anxiety and depression on blood pressure: 11-year longitudinal population study,” *Br. J. Psychiatry*, vol. 193, no. 2, pp. 108–113, 2008.
 21. S. J. C. Davies, P. Ghahramani, P. R. Jackson, J. Hippisley-Cox, W. W. Yeo, and L. E. Ramsay, “Panic disorder, anxiety and depression in resistant hypertension—a case-control study,” *J. Hypertens.*, vol. 15, no. 10, pp. 1077–1082, 1997.
 22. S. J. C. Davies and C. Allgulander, “Anxiety and cardiovascular disease,” in *Anxiety Disorders*, vol. 29, Karger Publishers, 2013, pp. 85–97.
 23. W. Katon, “Panic disorder and somatization: review of 55 cases,” *Am. J. Med.*, vol. 77, no. 1, pp. 101–106, 1984.
 24. W. Katon, “Panic disorder: epidemiology, diagnosis, and treatment in primary care,” *J. Clin. Psychiatry*, 1986.
 25. C. C. Bell, C. J. Hildreth, E. J. Jenkins, and C. Carter, “The relationship of isolated sleep paralysis and panic disorder to hypertension,” *J. Natl. Med. Assoc.*, vol. 80, no. 3, p. 289, 1988.
 26. N. M. Kaplan, “Anxiety-induced hyperventilation: a common cause of symptoms in patients with hypertension,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 157, no. 9, pp. 945–948, 1997.
 27. W. B. White and L. H. Baker, “Episodic hypertension secondary to panic disorder,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 146, no. 6, pp. 1129–1130, 1986.
 28. W. B. White and L. H. Baker, “Ambulatory blood pressure monitoring in patients with panic disorder,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 147, no. 11, pp. 1973–1975, 1987.
 29. G. P. Todd, I. G. Chadwick, W. W. Yeo, P. R. Jackson, and L. E. Ramsay, “Pressor effect of hyperventilation in healthy subjects,” *J. Hum. Hypertens.*, vol. 9, no. 2, pp. 119–122, 1995.
 30. S. J. C. Davies, P. R. Jackson, G. Lewis, S. D. Hood, D. J. Nutt, and J. P. Potokar, “Is the association of hypertension and panic disorder explained by clustering of autonomic panic symptoms in hypertensive patients?,” *J. Affect. Disord.*, vol. 111, no. 2–3, pp. 344–350, 2008.
 31. S. J. Davies, C. A. Lowry, and D. J. Nutt, “Panic and hypertension: brothers in arms through 5-HT?” Sage Publications Sage UK: London, England, 2007.
 32. S. J. C. Davies, P. R. Jackson, L. E. Ramsay, and P. Ghahramani, “Drug intolerance due to non-specific adverse effects related to psychiatric morbidity in hypertensive patients,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 163, no. 5, pp. 592–600, 2003.
 33. K. B. Wells, J. M. Golding, and M. A. Burnam, “Chronic medical conditions in a sample of the general population with anxiety, affective, and substance use disorders,” *Am J Psychiatry*, vol. 146, no. 11, pp. 1440–1446, 1989.
 34. K. B. Wells, W. Rogers, A. Burnam, S. Greenfield, and J. E. Ware Jr, “How the medical comorbidity of depressed patients differs across health care settings: results from the Medical Outcomes Study,” *Am J Psychiatry*, vol. 148, no. 12, pp. 1688–1696, 1991.
 35. C. C. Kuhn and J. J. Schwab, “Depression and internal medicine,” *Int. J. Psychiatry Med.*, vol. 17, no. 3, pp. 269–283, 1988.
 36. T. A. Ban, W. Guy, and W. H. Wilson, “The Psychopharmacological Treatment of Depression in the Medically III Patient.” SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, 1984.
 37. K. C. Light, “Psychosocial precursors of hypertension: experimental evidence,” *Circulation*, vol. 76, no. 1 Pt 2, pp. 167–76, 1987.

38. D. Adamis and C. Ball, "Physical morbidity in elderly psychiatric inpatients: prevalence and possible relations between the major mental disorders and physical illness," *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 15, no. 3, pp. 248–253, 2000.
39. J. G. Fiedorowicz, J. He, and K. R. Merikangas, "The association between mood and anxiety disorders with vascular diseases and risk factors in a nationally representative sample," *J. Psychosom. Res.*, vol. 70, no. 2, pp. 145–154, 2011.
40. J. G. Rabkin, E. Charles, and F. Kass, "Hypertension and DSM-III depression in psychiatric outpatients.," *Am. J. Psychiatry*, 1983.
41. Y. K. Sandström, G. Ljunggren, P. Wändell, L. Wahlström, and A. C. Carlsson, "Psychiatric comorbidities in patients with hypertension—a study of registered diagnoses 2009–2013 in the total population in Stockholm County, Sweden," *J. Hypertens.*, vol. 34, no. 3, pp. 414–420, 2016.
42. A. Z. Scalco, M. Z. Scalco, J. B. S. Azul, and F. Lotufo Neto, "Hypertension and depression," *Clinics*, vol. 60, no. 3, pp. 241–250, 2005.
43. D. S. Goldstein and C. R. Lake, "Plasma norepinephrine and epinephrine levels in essential hypertension.," in *Federation proceedings*, 1984, vol. 43, no. 1, pp. 57–61.
44. A. S. de Villiers *et al.*, "Noradrenergic function and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in primary unipolar major depressive disorder," *Psychiatry Res.*, vol. 22, no. 2, pp. 127–140, 1987.
45. C. R. Lake, D. Pickar, M. G. Ziegler, S. Lipper, S. Slater, and D. L. Murphy, "High plasma norepinephrine levels in patients with major affective disorder," *Am. J. Psychiatry*, 1982.
46. R. P. Sloan, P. A. Shapiro, E. Bagiella, M. M. Myers, and J. M. Gorman, "Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: a psychophysiologic model of coronary artery disease," *Psychosom. Med.*, vol. 61, no. 1, pp. 58–68, 1999.
47. L. J. Siever and K. L. Davis, "Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression.," *Am. J. Psychiatry*, 1985.

Bölüm 24

SEKONDER HİPERTANSİYONDA MULTİMODALİTE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Berna AKYILDIZ¹

GİRİŞ

Sekonder hipertansiyon, tanımlanabilir bir nedene bağlı olarak gelişen arteriyel hipertansiyon anlamına gelir ve genel hipertansif popülasyonun % 5-10'unu etkiler. Sekonder formlar nadir olduğundan ve inceleme zaman alıcı ve pahalı olduğundan, yalnızca klinik şüphesi olan hastalar taranmalıdır. Son yıllarda, bu taramaya ilişkin bazı yeni hususlar önem kazanmıştır. Özellikle 24 saatlik ambulator kan basıncı izlenmesinin, sekonder hipertansiyon şüphesi olan hastaların belirlenmesinde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Geceleri gündüz izlenen ortalama kan basıncının % 10'undan daha fazla düşüş görülmemesi ('dipping' yokluğu) sekonder hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (1,2).

Ayrıca, sekonder hipertansiyonu olan genç hastaların (< 40 yaş) çoğunluğu spesifik tedaviye yanıt verirken, yaşlı hastaların % 35'inden fazlasında spesifik tedavilerden sonra bile hedef kan basıncı değerlerine ulaşamamıştır (2). Bu, bir tarafta sekonder hipertansiyonun erken saptanması ve tedavisinin, sistemik vasküleritedeki geri dönüşümsüz değişiklikleri en aza indirmek için önemli olduğunu, diğer taraftan eşlik eden primer ve sekonder hipertansiyon prevalansının yaş ile arttığını göstermektedir (3,4).

Bu bölümün amacı, hipertansif hastalarda hangi ikincil formlar için hangi testlerin taranması gerektiğine dair fikir sağlamaktır.

Esansiyel hipertansiyonun sekonder hipertansiyonu olan hastalarda genel popülasyona göre daha az görülmediği unutulmamalıdır. Böylece, sekonder hipertansiyonun patogenetik nedeni tanımlandıktan ve tedavi edildikten sonra da bir miktar rezidü hipertansiyon kalabilir. Optimal dozlarda bir diüretik içeren üç antihipertansif ilaç kullanılmasına rağmen kontrol altına alınamayan dirençli hi-

¹ Uzman Doktor SBÜ Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi, bernaak@gmail.com

pertansif hastalarda, sekonder formların prevalansı, kontrol edilebilen hipertansif hastalardan anlamlı derecede yüksektir (3).

Çocuklarda ve ergenlerde, sekonder hipertansiyonun en yaygın nedenleri renal parankimal veya vasküler hastalık ve aort koarktasyonudur (4). Yetişkinlerde daha önce yapılan çalışmalarda renal parankimal ve vasküler hastalık, sekonder hipertansiyonun en sık nedenleri olarak tanımlanmıştır. Ancak yeni yapılan çalışmalarda obstrüktif uyku apnesinin (OSA) sekonder hipertansiyonun yaygın bir nedeni olduğu ortaya konmuştur (5). Endokrin nedenlerden ise primer hiperaldosteronizm en yaygın olanıdır, bunu hipo veya hipertiroidizm, Cushing ve feokromositoma izler (6).

Kimler taranmalı?

Hipertansif bir hastanın ilk değerlendirmesinde, sekonder bir hipertansiyon varlığını düşündürecek bazı klinik ipuçlarının belirlenmesi önemlidir (7).

- Aile öyküsü olmayan genç yetişkinler (< 30 yaş)
- Ani başlangıç
- Aşırı kilolu hastalar: OSA ve endokrin hipertansiyon formları için
- **Yeterli ilaç tedavisine rağmen dirençli hipertansiyonu olanlar (>180 / 110 mm Hg) veya hipertansif aciller**
- 24 saatlik ambulatuvar ölçümlerde 'nondipping' ya da 'reverse dipping'
- Hedef organ hasarı varlığı

Görüntülemelerden Önce Ne Yapılmalı?

Ölçüm öncesinde yanlış değerlendirmelere neden olacak durumlar ekarte edilmelidir.

- Yaşlı hastalarda kalsifiye ve rijid arteriel duvar yapısından kaynaklanan pseudohipertansiyon ekartasyonu (8).
- Pseudoresiztans ekartasyonu : Hastanın ölçüm öncesi en az 5 dakika dinlenmesi ve uygun boyutta manşon kullanımı (9).
- Yetersiz medikasyon
- Beyaz önlük hipertansiyonu
- İlaç kullanımı ile ilişkili hipertansiyon (NSAİİ, glukokortikoidler, oral kontraseptifler gibi) (10).

Tüm bu değerlendirmelerden sonra sekonder hipertansiyon düşünülüyor için bazı klinik semptom ve bulgular ipuçları verebilir. Laboratuvar bulguları ve multimodalite görüntüleme yöntemleri, belirli nedenleri daha da ayırt eder (**Tablo 1**) (11).

Tablo 1: Sekonder hipertansiyonda hastaların semptomları, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerini içeren yaklaşımlar (11).

| Semptom | Laboratuvar Bulguları | Görüntüleme | Olası Tanı |
|--|--|---|-----------------------------------|
| -Poliüri -Noktüri -Hematüri | -Kreatinin yüksek -GFR düşük | -Renal USG -Abdomen BT/ MR | Renal parankimal hastalık |
| -Böbrekte üfürüm | -RAS inhibitör kullanımı sonrası kreatininde artış | -Renal Arter Doppler -Abdomen BT/ MR anjiyografi -Renal sintigrafi -Konvansiyonel renal anjiyografi | Renovasküler hipertansiyon |
| -Baş ağrısı -Çarpıntı -Terleme | -Kan ve idrar katekolaminlerinde artış | -Abdomen USG, BT -Nükleer sintigrafi | Vasküler hipertansiyon |
| -Santral obezite -Aydede yüzü -Strialar | -Plazma renin artışı -Anormal ACTH -Anormal deksametazon süpresyon testi | -Abdomen BT | Endokrin Hipertansiyon |
| -Bulantı -Çarpıntı -Konstipasyon | -Plazma renin aktivitesi ya da renin anjiyotensin seviyesinde artış | -Adrenal BT -Adrenal venöz kan örnekleme | Endokrin Hipertansiyon |
| -Ayak ve kol arası >20 mmHg fark -Femoral nabız yokluğu | | -Toraks ve abdomen BT -Konvansiyonel aortik ya da selektif vasküler anjiyografi | Endokrin Hipertansiyon |
| -Taşikardi/Bradikardi -Sıcak-soğuk intoleransı -Diyare/Konstipasyon -İrregüler menstrüel period | -T3 ve TSH anormalliği -Antikor pozitifliği | -Tiroid USG -Tiroid sintigrafi | Endokrin Hipertansiyon |
| -Çarpıntı | -Serum Ca yüksekliği -Serum PTH yüksekliği | -Paratiroid USG -Paratiroid sintigrafi | Endokrin Hipertansiyon |

Tanısal testler yapmadan önce ise, her bir tanı yönteminin avantaj ve dezavantajları klinisyen tarafından iyi bilinmelidir. Böylece hastaların gereksiz tanı yöntemlerinden geçmesi önlenebilir, hastalar potansiyel zararlardan korunabilir (Tablo 2)(11).

| Tablo 2: Sekonder Hipertansiyon Tanısında Farklı Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması (11). | | |
|---|--|--|
| Modalite | Avantajları | Dezavantajları |
| BT | Diğer organ patolojilerinin değerlendirilebilmesi YY Yüksek spasyal rezolüsyon Aorta ve renal arterler için 3 boyutlu görüntüleme | Yüksek radyasyon Kontrast madde kullanımı |
| Ultrason | İyonizan radyasyon yokluğu Arterlerin aynı anda anatomik ve fonksiyonel değerlendirilebilmesi | Uygulayıcı bağımlı Uzun test süresi |
| MR | N Noninvaziv Böbrek yetmezliğinde rölatif güvenli | Yüksek maliyet Damar kalsifikasyonlarını değerlendirmede güçlük Metalik artefakt Solunum artefaktına duyarlılık |
| Nükleer Görüntüleme | BT/MR'da görüntülenemeyen hipermetabolik lezyonların saptanması | Düşük spasyal rezolüsyon Düşük anatomik bilgi |
| Konvansiyonel Anjiografi | Yüksek rezolüsyon Küçük damar darlıklarının belirlenebilmesi Lezyonda eş zamanlı basınç gradienti ölçümü Gerekirse aynı seansta stent yerleştirilmesi | İnvazif İşleme bağlı komplikasyonlar (kanama, hematom gibi) |

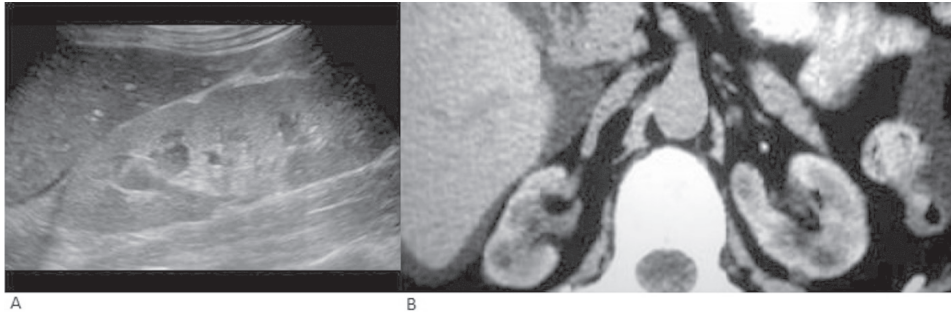
Renal Parankimal Hastalıklar

Renal parankimal hastalık, sekonder hipertansiyonun çocuklarda en sık (12), yetişkinlerde ikinci en sık görülen nedenidir (13). Erken dönemde uygun anti-hipertansif kullanımı önemlidir (14). Çünkü kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyonun birbirini ağırlaştırdığı kısır bir döngü oluşur. Kanda BUN, kreatinin yüksekliği, düşük GFR ve proteinüri, hematüri varlığı renal parankimal hastalıklar açısından şüphe uyandırır. Böbrek morfolojisini görüntülemek için tercih

edilecek ilk tetkik ultrasonografi olmalıdır. Eğer gerekirse BT tetkiki eklenebilir. Diyabetik nefropati, glomerulonefrit (*Resim 1*), glomeruloskleroz ve polikistik böbrek hastalığı (*Resim 2*) bu gruptaki en sık alt tiplerdir (15).

Kronik Glomerulonefrit (GN)

Kronik GN’te Na ve su tutulumu, RAA sistemi aktivasyonu ve artmış sempatik tonus ile hipertansiyon meydana gelir (16). Ultrasonda karaciğer ve dalağa göre parankim ekojenitesinde artış izlenir. Genellikle bilateraldir. Kronik dönemde böbrek uzun aksı 9 cm’den küçük olarak izlenebilir. Tomografide de atrofik değişiklikleri gösteren kortikal incelleme ve böbrek konturunda düzensizlikler izlenebilir (11).

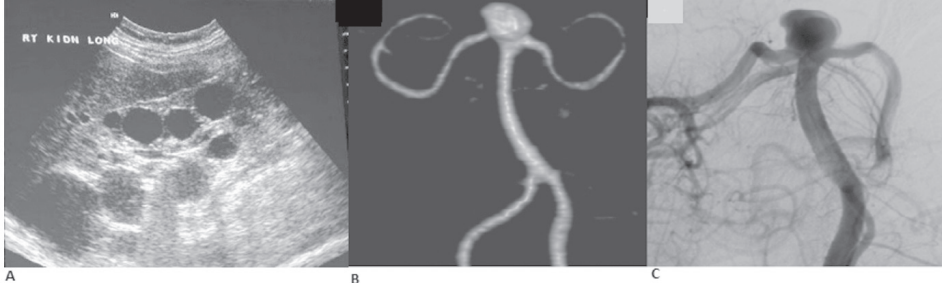


Resim 1. 2 farklı hastada glomerulonefrit. A) Renal ultrasonda parankimal ekojenite artışı, konturda hafif lobülasyon. B) BT’de kronik dönemde izlenen sağda daha belirgin olan parankimal incelleme ve böbrek boyutlarında azalma.

Polikistik Böbrek Hastalığı

Otozomal dominant ve resesif formları mevcuttur. Dominant formu daha sık olup, genellikle üçüncü dekada kadar fark edilmez. Sıklıkla (%60) karaciğerin kistik hastalığı ile birlikte (17). Nadiren de pankreas, dalak, akciğer, over ve seminal veziküllerde kistler bulunabilir. Hastaların %15’inde serebral anevrizma eşlik etmektedir (18). Kronik böbrek hastalığı gelişenlerin tamamında ve böbrek fonksiyonları korunan hastaların %60’ında hipertansiyon gelişir (19).

USG ve BT, iyi tanımlanmış, ince duvarlı bilateral böbrek kistlerinin yanı sıra, tipine bağlı olarak karaciğer, over, dalak, seminal veziküller, prostat ve pankreas gibi diğer organlardaki kistleri de gösterir. Uzun süreli diyaliz öyküsü olan hastalarda, renal hücreli karsinom insidansında artış mevcut olup kistler Bosniak sınıflamasına göre takip edilmelidir (20). Ailede hemorajik inme öyküsü olan hastalarda ise kranial BT ya da MR anjiyografi, serebral anevrizma varlığı ve büyüklüğünün değerlendirilmesi için endikedir (21).

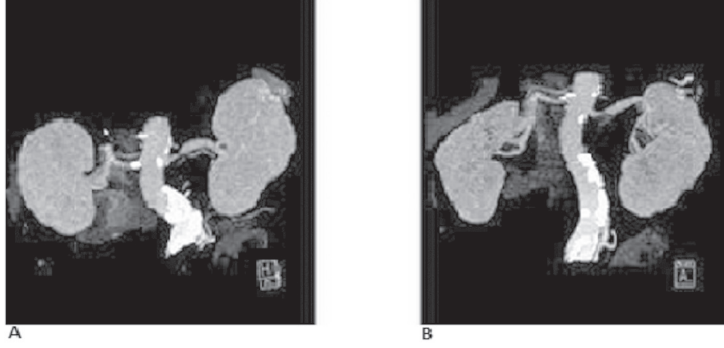


Resim 2. Ailede hemorajik inme öyküsü olan 40 yaşında hipertansif hastada otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı. A) Ultrasonografide böbrek boyutlarında artış ve pelvikalisijel sistemde distorsiyon yaratan, kaliks-korteks ayrımını bozan çok sayıda böbrek kisti. Eşlik eden karaciğer kistleri mevcut. B) 3 Boyutlu BTA'de baziller tepede kanamamış 10 mm anevrizma olan hasta. C) Saptanan anevrizmanın DSA görüntüsü

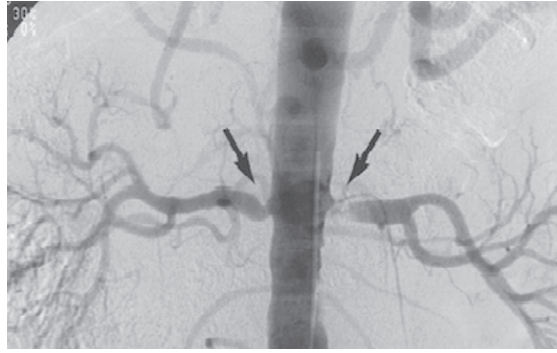
Renovasküler Hipertansiyon

Ateroskleroz ve fibromusküler displaziye (FMD) sekonder gelişen renal arter stenozu en sık renovasküler hipertansiyon nedenleridir (*Resim 3,4,5*). Aterosklerozda renal arterlerin sıklıkla 1/3 proksimal kesimleri etkilenirken, FMD'de distal 2/3'lük kısım etkilenir (18).

Doppler USG ilk başvurulanan tetkiktir. Spektral değerlendirmede interlober arterler kullanılır. Normal RI değerleri 0.5-0.7 arasındadır. Renal arter darlığında yüksek RI değerleri ölçülen, akselerasyon zamanı (AT) uzamış, yüksek pik sistolik hızlı akım elde edilir. MR anjiyografi iyotlu kontrast madde ve iyonizan radyasyon kullanılmadan yapıldığından avantajlıdır. Kontrastsız ya da kontrastlı yapılabileceği gibi kontrastlı MRA, 3 boyutlu görüntülemelerde görüntü kalitesini arttırmaktadır. BTA ise radyasyon maruziyeti ve nefrotoksik iyotlu kontrast maddeye rağmen, küçük damarlarda bile çok daha iyi uzaysal çözünürlük elde edilmesi ve kısa inceleme süresine bağlı artefakt azlığı nedeniyle ön plana çıkmaktadır (17,18).



Resim 3. İnsülin bağımlı, ileri yaş hipertansif bayan hasta. A) BTA'de aortada ciddi çepersel kalsifikasyonlar mevcut. Sağ renal arterde belirgin stenoz olmadan junction düzeyinde ve proksimalde kalsifikasyonlar. Sol renal arterde proksimalde ciddi bir darlık ve sonrasında poststenotik dilatasyon mevcut.



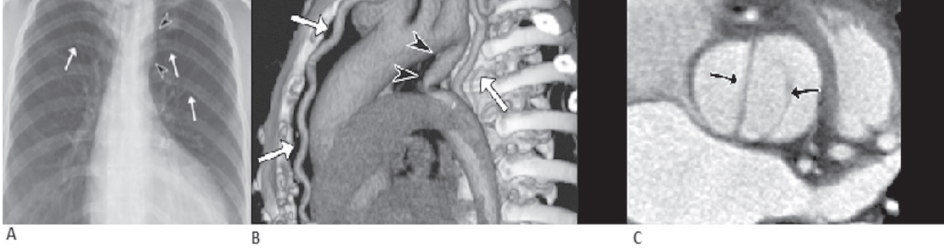
Resim 4. DSA sırasında insidental olarak her iki renal arter orijin düzeyinde saptanan ileri derecede darlıklar.



Resim 5. Fibromusküler displazide DSA'de renal arter orta kesiminde tipik "boncu dizisi" görünümü.

Vasküler Hipertansiyon

Renal arterler dışındaki diğer arteriyel patolojiler de hipertansiyona yol açabilir. Aortun stenooklüzyonuna neden olan koarktasyon, aortit ya da arterleri etkileyebilecek sistemik hastalıklar bu gruba dahil edilebilir (15). Aort koarktasyonu bir konstriktif konjenital anomalidir ve çocuk ve genç erişkinlerindeki ikinci en sık sekonder hipertansiyon nedenidir. Duktus arteriosuza konumuna göre preduktal ve postduktal olarak sınıflandırılır (22,23)(Resim 6).



Resim 6. A) PAAC grafisinde sol ventrikül hipertrofisi, aortik arkın küçük konturu (ok başları) ve birkaç kosta alt kenarında (oklar) hafif çentiklenme görülmektedir. B) Postduktal aort koarktasyonunda (ok başı) 3 boyutlu BT görüntülemeye iyi gelişmiş kollateraller (internal mamarian ve interkostal arterler (oklar)) izleniyor. C) Reformat görüntüde, aort koarktasyonu ile ilişkisi iyi bilinen anomalilerden biri olan biküspid aort kapağı görülmektedir (13).

Sonuç olarak; sekonder hipertansiyon, hipertansif hastaların sadece % 5-10'unu etkiler. Tarama pahalı ve zaman alıcıdır, bunun için yalnızca yüksek klinik şüphesi olan hastalarda yapıma eğiliminde olunmalıdır. Ultrasonografi renal parankimal hastalık, renovasküler hipertansiyon, tiroid ve paratiroid fonksiyon bozukluğunda ilk tercih edilecek yöntem olabilir. BT renal parankimal hastalık, tiroid ve paratiroid nodülleri, adrenal insidentaloma ve vasküler patolojileri değerlendirmede tercih edilir. MR ise BT çekilemeyen hastalarda alternatif oluşturmaktadır. MR anjiyografi kontrast madde verilmeden vasküler yapıların incelenmesine olanak tanır. Dijital subtraction anjiyografi ise tanı ile birlikte tedavi olanağı sağlamaktadır. Düzeltilebilir/tedavi edilebilir bir nedeni olan sekonder hipertansif hastalarda, sistemik vasküleritede zamanla oluşabilecek olumsuz bir adaptasyonla kalıcı hipertansiyona yol açabilecek geri dönüşümsüz değişiklikleri en aza indirmek / önlemek için erken teşhis ve tedavi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000;55:736-740.
2. Streeten DH, Anderson GH Jr, Wagner S. Effect of age on response of secondary hypertension to specific treatment. *Am J Hypertens* 1990;3:360-365.
3. Calhoun DA et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:510-526.
4. Arar MY, Hogg RJ, Arant BS Jr, Seikaly MG. Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern United States. *Pediatr Nephrol* 1994;8:186-189.
5. Pedrosa RP, Drager LF et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58:811-817.
6. Kaplan's, *Clinical hypertension*, Tenth Edition, 2010, Lippincott Williams & Wilkins, p. 363.
7. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J* 2014;35:1245-1254.
8. Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's maneuver and pseudohypertension. *N Engl J Med* 1985;312:1548-1551.
9. Pickering TG, Hall JE et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research.
10. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med* 2012;125:14-22.
11. Ahn H, Chun EJ, Lee HJ, et al. Multimodality Imaging in Patients with Secondary Hypertension: With a Focus on Appropriate Imaging Approaches Depending on the Etiologies. *Korean J Radiol*. 2018;19(2):272-283. doi:10.3348/kjr.2018.19.2.272.
12. Arar MY, Hogg RJ, Arant BS Jr, Seikaly MG. Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern United States. *Pediatr Nephrol* 1994 ve 8:186-189.
13. Whaley-Connell AT, Sowers JR et al. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008 ve 51:S13-S20.
14. 2007, Kimura G. Clinical pathology and treatment of renin-angiotensin system 2. Chronic kidney disease and the renin-angiotensin system. *Intern Med* ve 46:1295-1298.
15. Shimamoto K, Ando K et al. The Japanese society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res* 2014 ve 37:253-390.
16. 2015, Ihm CG. Hypertension in chronic glomerulonephritis. *Electrolyte Blood Press* ve 13:41-45.
17. Tuncel E. Klinik Radyoloji, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2012 ve 541-610.
18. Sancak İT. Temel Radyoloji, 1. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri 2015 ve 1025-1047.
19. Higashihara E, Aso Y, Shimazaki J, Ito H, Koiso K, Sakai O. Clinical aspects of polycystic kidney disease. *J Urol* 1992 ve 147:329-332.
20. Wood CG 3rd, Stromberg LJ 3rd, Harmath CB, Horowitz JM, Feng C, Hammond NA, et al. CT and MR imaging for evaluation of cystic renal lesions and diseases. *Radiographics* 2015 ve 35:125-141.
21. 2009, Ong AC. Screening for intracranial aneurysms in ADPKD. *BMJ* ve 339:b3763.
22. Abbruzzese PA, Aidala E. Aortic coarctation: an overview. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007 ve 8:123-128.
23. Nance JW, Ringel RE, Fishman EK. Coarctation of the aorta in adolescents and adults: a review of clinical features and CT imaging. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016 ve 10:1-12.
24. Muiesan ML et al. Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension. *J Hypertens* 2002;20:1439-1444.
25. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368-2374

Bölüm 25

KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞINDA HİPERTANSİYON

Banu KARA KIVANÇ¹

GİRİŞ

Kafatası, beyin, beyin omurilik sıvısı ve kandan oluşan nonelastik bir yapıdır. Mon-roe-Kellie Doktrini, içerik volümündeki herhangi bir artışın basınç artışı olarak yansıyacağını belirtir (1). Kafa içi basınç artışı (KİBAS), bu bileşenlerin hacmindeki bir artışa bağlı olarak nörolojik ve nörolojik olmayan nedenlerle meydana gelen klinik durumdur. Kraniyal basınç normalde 20mm/hg' nın altındadır.

ETYOLOJİ

KİBAS'ın nedenleri, artışa neden olan kafaiçi bileşenlerine göre sınıflandırılabilir. (Tablo 1).

Patofizyoloji

Fizyolojik şartlarda serebral kan akımı otoregülasyon mekanizmaları sayesinde serebral kan akımı neredeyse sabit olarak sürdürülebilmektedir. KİBAS'ın zararlı etkileri, temelde beyin iskemisinin neden olduğu hasardan kaynaklanır. Beyne giden kan akımı direk olarak serebral perfüzyon basıncı (SPP) ile ilişkilidir. SPP; ortalama arter basıncı (OAB) ile intrakraniyal basınç (İKB) arasındaki basınç gradyanıdır. (SPP=OAB-İKB) (2). Serebral kan akımı otoregülasyonu, sistolik kan basıncını 85 mmHg ile 200 mm Hg aralığında olması durumunda çok iyi bir şekilde çalışmaktadır. OAB yükseltildiğinde, adaptif mekanizmalar çalışarak serebral damarlar vazokonstriksiyon olmakta, ancak hasta hipotansifse vazodilatasyon ve beyin ödemi gelişmektedir (3). Hipertansiyonu olan hastalar için , otoregülatuar ayar noktası kayar (4). Adaptif mekanizmaların yetersiz kaldığı noktada baroreseptör mekanizmaları devreye girer. Arteriyel basınç intrakraniyal basınçtan

¹ Uzman Doktor, Yunus Emre Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği drbanukara@gmail.com

Tablo 1: KİBAS etyolojileri

1. Beyin hacmindeki artış

- Beyin veya beyin ödemi travma, iskemi, hiperamonemi, üremik ensefalopati ve hiponatremi gibi çeşitli nedenlerden genelleşmiş şişmesi
- *Kütle etkisi*
- Hematom
- Tümör
- Apse
- Kan pıhtıları

3. Beyin omurilik sıvısında artış

- BOS üretiminin artması
- Koroid pleksus tümörü

4. Beyin omurilik sıvısının azalmış yeniden emilimi

- Obstrüktif hidrosefali
- Meningeal enflamasyon veya granülomlar

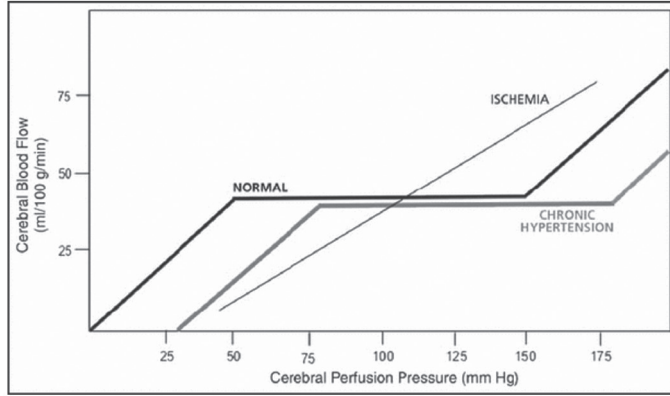
5. Kan hacminde artış

- Hiperkarbi sırasında artan beyin kan akımı, anevrizmalar
- Venöz staz
- Venöz sinüs trombozları,
- Artan santral venöz basınçlar, örneğin kalp yetmezliği

6. Diğer nedenler

- İdiyopatik veya benign intrakraniyal hipertansiyon
- Kraniosynostosis gibi kafatası deformasyonları
- Hipervitaminozu A, tetrasiklin kullanımı

düşük olduğunda, “CNS iskemik yanıt” denilen bir refleks başlatılır. Arteriyel kan basıncı intrakranial basıncı aştığında beyine kan akışı geri yüklenir. Artmış arteriyel kan basıncı, karotis cisimlerdeki baroreseptörleri uyarır, böylece kalp atış hızını ciddi bir şekilde bradikardi noktasına sürükler. Hipertansiyon, bradikardi, düzensiz solunumdan oluşan klinik tablo oluşur. Cushing triadı olarak bilinen sendrom beyin, herniasyonu ve ölümün habercisidir (5).



Değerlendirme

KİBAS değerlendirmesi, ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve yardımcı yöntemleri içermelidir. Baş ağrısı, papilödem ve kusma KİBAS'ın göstergesi kabul edilir. Kusma geç bir özellik olma eğilimindedir, genellikle uyandıktan sonra ortaya çıkar ve sıklıkla sabah baş ağrısına eşlik eder. Papilödem, güvenilir bir bulgudur ancak gelişmesi için birkaç gün gerekebilir. İntrakraniyal basınçta akut ve şiddetli yükselmelere cevaben fundal kanamalar gelişir. (subaraknoid kanama ve bazı kafa travması vakalarında olduğu gibi). Bilinç seviyesindeki ilerici bir bozulma (Glasgow koma ölçeği (GCS) kullanılarak değerlendirilir ve muhtemelen diensefalon ve orta beyin kaudal yer değiştirmesinin bir sonucudur. Pupiller dilatasyonu, bilateral pitoz, solunum düzensizliği daha çok tentorial veya tonsiller herniasyonu ile ilgili iken, kan basıncı, nabız ve solunum değişiklikleri genellikle klinik uygulamada beyin sapı bozulmaları veya iskemi ile ilişkilidir. Herniasyon ve ölümü önlemek için artmış ICP'yi olabildiğince erken tanımak gerekir. Bilinç ve nörolojik muayeneyi yakından takip etmek çok önemlidir. Ödem ilerlemesini veya iyileşmesini göstermek için seri BT taramaları kullanılır (6). İntra kraniyal basınç ölçümü, invaziv ve non invaziv presedürlerle yapılır. Genelde travma ve cerrahi hastalarda, seçilmiş hastalarda uygulanır.

KİBAS'IN EŞLİK ETTİĞİ HİPERTANSİF DURUMLARIN YÖNETİMİ VE TEDAVİ PRENSİPLERİ

Hava yolunun, özellikle solunum ve dolasım değerlendirilmesi her zaman öncelikli olmalıdır. Tedavi prensipleri; OAB'ın yükseltilip serebral perfüzyonun sürdürülmesi, İntrakraniyal basıncın düşürülmesi, alltta yatan nedenin tedavisi esasına dayanır.

- Şüpheli bir iskemik inme değerlendirmesinin ilk amacı, nöro görüntülemeyle intrakraniyal kanamayı dışlamaktır.
- Hastanelerin çoğu intrakraniyal basınç monitörlerini rutin olarak kullanmadığından, hekimin kan basıncı tedavisine karar vermesi için OAB'a ve klinik muayenesine güvenmelidir.
- Beyin ödemi gibi önemli travmatik beyin hasarı durumlarında, regülasyon mekanizmaları normal şekilde çalışabilir veya çalışmayabilir. Bu durumda, ICB düşürücü önlemleri başlatmanın yanı sıra, hipotansiyondan (OAB - ICP = SPB) ve bazı durumlarda hipertansiyona izin vermekten kaçınmak önemlidir.
- OAB hedefleri, hastanın temel hemodinamik fonksiyonu bağlamında olmalıdır. Tedavi edilmemiş hipertansiyonu olan hastalar, serebral perfüzyonu sürdürmek için daha yüksek OAB hedeflerine sahip olmalıdırlar.
- Kılavuzlar, akut inmede kan basıncının, eş zamanlı kanıtlarla akut böbrek hasarı, aort diseksiyonu, kalp iskemisi, ensefalopati veya pulmoner ödem ile birlikte, 220/120 mm Hg olmadığı sürece, ertelenmesi gerektiğini öne sürmektedir.
- Akut serebrovasküler acil durumlarda kan basıncı (KB) yönetmek için ideal ilaç hızla titre edilebilir, yarı ömrü kısa ve minimum sayıda yan etkisi olabilir. Herhangi bir tedavide olduğu gibi, her hasta için öngörülen farmakolojik rejim, komorbid durumlar ve tedavinin amacı dikkate alınarak kişiselleştirilmelidir.
- Nörolojik defisiti olan iskemik inme hastalarında ilk 4.5 saat içerisinde (ideal olarak 3 saat) trombolitik tedavi için adaydırlar. Bu durumdaki hastalarda trombolitik tedavi seçilebilmesi için kan basıncının <180/110 mmHg altında olması gerekmektedir.
- Hipertansiyon iskemik inme oluşmasında bir risk faktörü olsada, akut inme durumunda hipertansiyonun tedavi edilmesi tartışmalıdır. Yükselmiş kan basıncının, iskemik alanın çevresinde oluşan vazodilatasyonun neden olabileceği hipoperfüzyona karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Genellikle kan basıncı >220/120 mmHg veya son organ hasarı bulguları (miyokardiyal iskemi vb.) yok ise hastalar tedavi edilmemelidir.

Travmatik beyin hasarında (TBH) beyin perfüzyonun sağlanması esastır. İdeal olarak, bir arteriyel kanül yoluyla MAP'ın invazif olarak izlenmesi ve bir intra-ventriküler kateter yoluyla ICP'nin invazif olarak izlenmesi, CPP'nin sürekli ve doğru bir şekilde hesaplanmasını sağlayacaktır. TBH'nda akut hipertansiyon tedavisi önerilmez. Bununla birlikte, IV sıvı, OAB \geq 140 mmHg olan hastalarda minimal düşürülmelidir.

Travmatik Beyin Hasarlı Hastaların Yönetimi

- AIS'deki proksimal anterior sirkülasyon damarı tıkanıklıklarında endovasküler müdahalenin ortaya çıkışı ve etkinliği ile , KB'nin trombektomi öncesi, sırası ve sonrasında nasıl yönetilmesi gerektiği de dahil olmak üzere çok sayıda soru cevapsız kalmaktadır. Şu anda yeterli kanıt sağlanamamıştır.
- Akut Serebral Kanama (INTERACT) çalışmasında Yoğun Tansiyon Düşürme deneyi, standart BP kontrolünü (180 mm Hg SBP) yoğun kontrolle (140 mm Hg SBP) karşılaştırdı ve 90 günlük mortalite veya nörolojik sonuçta fark bulunmadı. Yoğun grupta düşük hematom hacmine doğru bir eğilim vardı, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (7). Bugüne kadar, BP kontrolünün ICH üzerindeki etkisini inceleyen en büyük randomize çalışmadır. Ulusal Sağlık Enstitüsünde Akut Serebral Kanamada Antihipertansif Tedavi (ATACH) çalışması, 3B BP düzenlemesini karşılaştırarak SBP'yi 170 mm Hg ile 200 mm Hg (birinci seviye), 140 mm Hg ile 170 mm Hg (ikinci kademe) arasında tuttu.) ve 110 mm Hg ile 140 mm Hg (üçüncü kademe). Bu çalışma, daha sıkı KB kontrolünün güvenli ve uygulanabilir olduğunu gösterdi, ancak ATACH'in küçük boyutunun (n = 60), bir mortalite yararı veya hematom genişlemesinde bir küçülme tespit etmek için yeterli olmadığı ortaya çıktı (8). INTERACT ile birlikte, faz I ATACH çalışmasının sonuçları, ICH'deki sistemik BP'nin azalmasıyla bir ölüm oranı yararı olasılığını araştırmak için tasarlanan gelecekteki çalışmalara temel teşkil etmelidir.

Ciddi hipertansiyona nörolojik bulguların eşlik etmesi çözümlenmesi zor olan klinik durumlardır. Nörolojik acil hipertansif acilin sonucu olarak görülebilir veya primer nörolojik durum gerekli serebral perfüzyonu sağlayabilmek için kan basıncını yükseltmiş olabilir. Nörolojik ve nöroşirujik acil hipertansif olaylar kapasamında olan hipertansif ensafalopati, iskemik inme ve intrakraniyal kanama gibi durumların her biri kendine özgü medikasyon ve tedavi stratejilerini gerektiren klinik durumlardır. Her hekim, Serebrovasküler hastalarda , akut hipertansiyonun ne zaman tedavi edileceğini, serebral otoresülasyon ve perfüzyon ilkelerini anlamalıdır. Aşırı agresif hipertansiyon tedavisi iskemik penumbranın kollateral perfüzyonunu tehlikeye atabilir.

KAYNAKLAR

1. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1746-8
2. Lassen LA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. 1959;39:183-238.
3. Drummond JC. The lower limit of autoregulation: time to revise our thinking? *Anesthesiology*. 1997;86:1431-1433.
4. Arnstead WM, Cerebral blood flow disregulation and dysautoregulation. *Anesthesiol Clin* 2016 ;Sep 34(3):465-477
5. Cushing H. The blood pressure reaction of acute cerebral compression, illustrated by cases of intracranial hemorrhage. *Am J Med Sci* 1903; 125: 1017-44
6. AU Strandgaard S, Paulson OB SO *Am J Hypertens*. 1989;2(6 Pt 1):486.
7. Anderson CS, Heeley E, Huang Y et al., for the INTERACT2 investigators rapid blood pressure lowering patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*2013;368:2355-65
8. McAlister FA, Zatzke KB, Campbell NR et al., Canadian Hypertension Recommendations Working Group. The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension. Part II-Therapy. *Can J Cardiol* 2002;18:625-41

Bölüm 26

PEDİATRİK YOĞUN BAKIM HASTALARINDA HİPERTANSİYONA YAKLAŞIM

Özlem SARAÇ SANDAL¹

GİRİŞ

Çocuklarda tansiyon ölçümleri 3 yaştan sonra rutin fizik muayenenin bir parçası haline gelmelidir. Çocukluk çağında hipertansiyon (HT), uygun ölçüm metodları sonrasında ölçülen değerlerin üç veya daha çok ölçümde kan basıncının yaş, cinsiyet ve boya göre 95 persentil (p) ve üzerinde olmasıdır ve prevalansı erişkine göre daha düşük olup %1-5 olarak bildirilmiştir (1).

Primer hipertansiyon daha çok altı yaş üstünde görülmekte olup daha küçük çocuklar sekonder hipertansiyon ile başvurmaktadır ve daha ciddi seyretmektedir. Hipertansif çocukların %90' ı 15 yaş ve üstündedir. Şiddetine göre sınıflandırma yapıldığında Evre 1; sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının $\geq 95p + 5$ mmHg, evre 2 ise $99p + 5$ mmHg ve üzerinde bulunmasıdır (2,3)

Çocuklarda hipertansif kriz, ilerleyici uç organ hasarının eşlik ettiği akut ve ciddi etkileri olabilen şiddetli kan basıncı yüksekliğidir. Hipertansif acil durum (hypertensive emergency) ve hipertansif ivedi durum (hypertensive urgency) olmak üzere ikiye ayrılır. Hipertansif ivedi durum kan basıncında $99p$ üzerinde oluşu ile seyreden son organ hasarının olmadığı önlem alınmazsa hayatı tehlikeye sokabilecek bir durumdur (4,5). Baş ağrısı, bulantı, kusma vb hafif semptomlar görülebilir. Hipertansif acil durumda ise böbrek, kalp, sinir sistemi ve göz gibi organlarda hedef organ hasarı vardır. Ciddi seyreden hayatı tehtit eden bir durum olması nedeniyle organ perfuzyonlarını da bozmadan kan basıncının uygun bir şekilde düşürülmesi çok önemlidir (6).

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım , Sivas, drozlemsarac@hotmail.com

ETYOLOJİ

Çocuklarda hipertansif kriz nedenleri erişkinden farklı olarak daha çok renal, endokrin veya kardiyak nedenlere bağlı sekonder nedenlerdir (3,7). Etiyoloji yaş gruplarına göre farklılık gösterir. Aşağıda Tablo 1'de özet olarak gösterilmiştir.

Tablo 1: Yaşa göre hipertansif kriz nedenleri

| | |
|----------------------|--|
| Yenidoğan | Prematürenin idyopatikHT Renalarter/ventrombozu Konjenital böbrek hastalıkları Aort koarktasyonu Konjenital adrenal hiperplazi Ağrı Piyelonefrit Glomerulonefrit |
| Çocukluk çağı | Renalarter stenozu Liddlesendromu, Familyal hiperaldosteronizm Paraneoplastiksendromlar Obezite İntrakraniyalbasınç artışı Madde bağımlılığı Primerhipertansiyon |
| Adolesan çağı | |

Yenidoğan döneminde renavasküler nedenler ön planda iken; süt çocukluğu ve sonrasındaki dönemde daha çok renal parankimal hastalıklara bağlı hipertansiyon sıklığı artmaktadır (8).

İnfant ve <6 yaş altı çocuklarda ağır hipertansif kriz irritabilite, beslenme intoleransı, büyüme geriliği, konvulzyon, bilinç değişikliği ve konjesif kalp yetmezliği ile bulgu verirken; daha büyük çocuklarda >6 yaş ve adolesanlarda daha çok baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, retinopati, ani görme kaybı, fasyal sinir felci gibi bulgular gösterir (9,10,11). Uygun ve zamanında tedavi edilmediğinde körlük, nöbet, ensefalopati, konfüzyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (9,12).

PATOFİZYOLOJİ

Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizma yoktur (13).

Kan basıncını belirleyen hemodinamik parametreler kalp debisi ve periferik arteriyel direnç olduğuna göre, hipertansiyona neden olan faktörler bu ikisinden birinde veya her ikisinde artışa yol açmak suretiyle etki ederler. Hipertansif kriz esnasında anjiyotensin salınımı artarak noradrenalinin reseptörlerden salınımı artmaktadır (14,15). Aynı zamanda anjiyotensin inflamasyon ve endotel disfonksiyonu oluşturarak doku iskemisine sebep olarak hedef organ hasarı yaratabilmektedir. Gelişen hedef organ hasarı ve doku iskemisi sonrasında ise sempatik aktivasyonu artmakta ve hipertansif kriz daha da kontrolsüz hale gelmektedir (16).

HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İZLEMİ

Hastanın tıbbi öyküsü, eşlik eden belirti ve bulguları, risk faktörleri ayrıntılı bir şekilde sorgulandıktan sonra elektrokardiyogramı, akciğer grafisi, laboratuvar testleri ve radyolojik tetkikleri incelenmelidir. Kafa içi basınç artışı durumunun bir bulgusu olabileceğinden hipertansiyon nedenleri arasında kafa travması mutlaka ekarte edilmelidir. Birinci basamak laboratuvar testleri olarak tam kan sayımı, elektrolitler, kan üre azotu ve kreatinini gönderilmelidir. Hedef organ hasarı açısından idrar tahlili ve kültürü, pa ac grafisi, EKG, ekokardiyografi incelemeli yapılması eşlik eden risk faktörleri açısından serum lipid profili ve serum ürik asit düzeyleri gönderilmesi önemlidir. İkinci basamak ileri tetkik düzeyinde testler olarak ise gerekli olduğu durumlarda kardiyak enzimler ve serum katekolaminleri, renin aldosteron düzeyi, C3, ANA veya idrar toksikolojisi gibi testler istenebilir (3).

Hastanın ölçümlerinin uygun manşon ile doğru şekilde yapılması çok önemlidir. Hasta yoğun bakıma hipertansif kriz tanısı ile alındıktan sonra mümkünse altın standart olan invaziv arteriyel kan basıncı monitorizasyonu yapılmalı intravenöz yol ile antihipertansif tedaviye hemen başlanmalıdır. Tansiyon değerleri normal aralığına dönene dek 10-15 dakika aralıklarla yakın izlem yapılmalıdır. Hasta stabilize olduktan sonra göz bakışı ve kardiyak değerlendirme hedef organ hasarını saptamak için planlanmalıdır (3,17).

Tedavi

Hipertansif kriz durumunda kullanılacak ideal farmakolojik ilaç ciddi yan etkisi olmayan, titre edilebilen, hızlı etkili ve reversibilitesi olan bir ilaç olmalıdır. Kan basıncını düşürme süresi ve aciliyeti hipertansif sürecin akut veya kronik olması durumuna göre değişmektedir. Kronik hipertansif bir hastanın hemodinamisi yüksek kan basıncına adapte olduğundan hipertansif krizde kan basıncının hızlı düşürülmesi vital organlarda hipoperfüzyona sebep olabilir. İdeal olarak 6-8 saat içinde %25-30 oranında kan basıncını kademeli düşürmek 24- 48 saat içer-

sinde normale getirmek gereklidir (4). Bolus tedavisinin hipoperfuzyon riski fazla olması nedeniyle titre edilebilir ilaçların kullanılması önerilmektedir (17).

Sodyum nitroprussid nitrik okside metabolize olarak arterioler ve venöz vazodilatör etki yaparak çocuklarda güvenle kullanılabilir. Dozu 0,5-8 mcg/kg/dk olup infuzyon sırasında ilacın ışıktan korunmasına dikkat edilmelidir. 72 saatten uzun süre ve 3mcg/kg/dakika üzerinde dozlarda kullanıldığında tiyosiyanat toksitesi veya renal yetmezliğe sebep olabilir. Bu yüzden tedavinin izleminde tiyosiyanat düzeylerinin monitorize edilmesi,hepatik ve renal fonksiyonların takibi gereklidir. Hammer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 12 saati aşmayan infuzyon sürelerinde hiçbir toksisite gelişmediği gösterilmiştir (18).

Kardiyoselektif adrenerjik reseptör blokleri olan esmololün çok hızlı etki etmesi ve kısa etkili olması nedeniyle kullanımı yaygındır. Yükleme dozu (500 mcg/kg/dakika) ardından 50-300 mcg/kg/dk infuzyon şeklinde başlanır. Bradikardi ve ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler görülebilir. Yüksek dozlarda selektif etkinliğini yitirip beta-2 reseptör blokajı ile bronkokonstrüksiyon yaptığından astımda, diabetes ve kokain intoksikasyonunda kontraendikedir. Daha çok kardiyak operasyonlar sonrası gelişen hipertansiyon, aort diseksiyonu ve sempatik hiperaktivite ile giden hipertansif acillerde kullanılır (19).

Labetalol'un çocuklarda iv kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlı <24 ay hipertansif kriz ve travmatik beyin hasarı olan olgularda aşırı hipotansiyona yol açması nedeniyle dikkat edilmelidir. Dozu 0,25-3 mg/kg/saat. Astım ve kalp yetmezliğinde kontraendikedir (20).

Hidralazin direk vazodilatör etkili intramuskular olarak da uygulanabilen bir ilaçtır. Refleks taşikardi ve lupus benzeri bulgular yapabilir. Türkiyede iv preparatı bulunmamaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin,nikardipin,amlodipin) vazodilatör etkiye sahiptir. Kalsiyumun hücre içine girişini engelleyerek etki gösterir. Verapamil negatif inotropik özelliklerinden dolayı çocuklarda kullanılmaz (4,21)

Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri kardiyak debi, atım hızı ve kardiyak kasılma gücünü arttırmadan periferik direnci etkileyerek kan basıncını düşürürler. Enalaprilat çocuklarda etkinliği kanıtlanmış olup FDA onayı olan tek ACEİ'dir. Renal vasküler hastalıklarda renal hipoperfuzyona yola açabileceğinden etyolojisi bilinmeyen hiçbir durumda ilk tercih olarak kullanımı uygun değildir (5,22).

Diüretikler volüm yüklenmesine bağlı oluşan hipertansif ivedi durumlarda kullanılabilir. Yan etki olarak elektrolit bozukluklarına sebep olur. Oral ve intravenöz uygulama seçenekleri mevcuttur (5).

Yeni kuşak ajanlardan ise fenoldopam, urapidil ve klevidipin yakın zamanda

yapılan çalışmalarda intraoperatif kullanımının arttığı görülmektedir (23). Tablo 2 'de hipertansif acil durum ve ivedi durumda birinci seçenek tedaviler özetlenmiştir.

Tablo 2: Hipertansif acil durum ve ivedi durumda kullanılan tedaviler

| Hipertansif acil durum | İlk seçenek | 2.seçenek | Kontrendikasyon |
|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| İntrakranial kanama | Labetalol Nikardipin | Nitroprussid | Hidralazin |
| Hipertansif ensefalopati | Nikardipin Nitroprussid | Labetalol | Klonidin |
| Adrenerjik kriz | βbloker±nitroprussid | labetalol | β bloker |
| Sol vent. yetmeve pulmonerödem | Nitroprussid±loop diüretik±ACE inh. | Nitrogliserin, fenoldopam | Labetalol,βbloker |
| Dissekan aort anevrizması | βbloker±nitroprussid | Labetalol, verapamil | Vazodilatatör |
| Hipertansif ivedi durum | | | |
| Akut böbrek yetmezliği | Labetalol,minoksidil βbloker± | Nikardipin, diüretik veya diyaliz | Nitroprussid |
| Perioperatif hipertansiyon | Nitrogliserin, nitroprussid | Labetalol, nikardipin, fenoldopam | |

SONUÇ

Çocuk hastalarda hipertansiyon ve komplikasyonları kesinlikle önlenabilir. Hipertansif acilleri hipertansif öncelikli durumdan ayırmak ve yoğun bakım koşullarında yeterli bir merkezde hızlı ve etkin bir tedavi ile izlemek gerekir. Geç kalınmadan intravenöz tedaviye başlanmalı hasta monitörize edilerek kan basıncı kontrollü bir şekilde düşürülmeli amacımız hedef organ hasarı riskini azaltmak olmalıdır. Hipertansif kriz tedavisinde tedaviler hastalık ya da durumlara özgü değişmez kurallar şeklinde uygulanmamalı, hastanın özellikleri göz önünde tutularak bireyselleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
2. Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: Challenges and management. *Chest* 2007;131: 1949-62.
3. Guzman-Limon MI, Samuels J. Pediatric Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Feb;66(1):45-57. doi: 10.1016/j.pcl.2018.
4. MacNeill E. Pediatric hypertension and hypertensive emergencies: recognition and management in the emergency department. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2019 Mar;16(3):1-16.
5. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34(10):1887-920.
6. Chandar J, Zilleruelo G. Hypertensive crisis in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27(5):741-5
7. Wu HP, Yang WC, Wu YK, Zhao LL, Chen CY, Fu YC. Clinical significance of blood pressure ratios in hypertensive crisis in children. *Arch Dis Child* 2012;97(3):200-5.
8. Yang WC, Zhao LL, Chen CY, Wu YK, Chang YJ, Wu HP. First- attack pediatric hypertensive crisis presenting to the pediatric emergency department. *BMC Pediatr* 2012;31;12: 200.
9. Toschke AM, Kohl I, Mansmann U, vonKriesR. Meta-analysis of blood pressure tracking from childhood to adulthood and implications for the design of intervention trials. *Acta Paediatr* 2010;29:24-9.
10. Urbina EM. Abnormalities of vascular structure and function in pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(7):1061-1070.
11. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:17-32.
12. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, Bajakian RL, Mantello MT, Garada B, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159(2):379-83.
13. Singh M, Mensah GA, Bakris G. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiol Clin* 2010;28(4):545-59.
14. Flynn JT, Tullus K. Severe hypertension in children and adolescents: pathophysiology and treatment. *Pediatr Nephrol* 2009;24(6): 1101-12.
15. Madeddu P, Emanuelli C, El-Dahr S. Mechanisms of disease: the tissue kallikrein-kinin system in hypertension and vascular remodeling. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(4):208-21.
16. Zimmerman BG. Adrenergic facilitation by angiotensin: does it serve a physiological function? *Clin Sci (Lond)* 1981;60(4):343-8.
17. Ellis D, Miyashita Y. Management of the hypertensive child. In: Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric Nephrology.* 7th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2016. p. 2025-80.
18. Hammer GB, Lewandowski A, Drover DR, Rosen DA, Cohane C, Anand R, et al. Safety and efficacy of sodium nitroprusside during prolonged infusion in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(5):397-403.
19. Wiest DB, Garner SS, Uber WE, Sade RM. Esmolol for the management of pediatric hypertension after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115(4):890-7.
20. Thomas CA, Moffett BS, Wagner JL, Mott AR, Feig DI. Safety and efficacy of intravenous labetalol for hypertensive crisis in infants and small children. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12(1):28-32.
21. Ostrye J, Hailpern SM, Jones J, Egan B, Chessman K, Shatat IF. The efficacy and safety of intravenous hydralazine for the treatment of hypertension in the hospitalized child. *Pediatr Nephrol* 2014;29(8):1403-9.
22. Zawaideh MA, Duncan B, Joseph MW, Dixit MP. Treatment of chronic hypertension with intravenous enalaprilat and transdermal clonidine. *Pediatr Nephrol* 2001;16(1):85-6.
23. Tobias JD, Schechter WS, Phillips A, Weinstein S, Michler R, Berkenbosch JW, et al. Clevidipine for perioperative blood pressure control in infants and children undergoing cardiac surgery for congenital heart disease. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011;16(1):55- 60.

İndeks

Semboller

- 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz 63
11 beta hidroksilaz 63, 64, 74, 75, 76
17 alfa hidroksilaz 63, 64, 65, 66, 67, 68,
69, 70, 71, 72, 74, 76
 α -metil-paratirozin 118

A

- Adrenal insidentaloma 115
Adrenokortikal Hiperfonksiyon 2
Akne 74
akromegali 102, 103, 153
Akromegali 3, 101, 102, 103, 126
Akut Aort Disseksiyonu 180
Akut Kalp Yetmezliği 22
Akut Koroner Sendrom 21
ambulator 4, 5, 6, 52, 115
amilorid 8, 75, 107, 109, 110, 111
Anatomik bozukluk 58
anjiotensin-II 51
Anjiyotensin-dönüştüren enzim 36
anksiyete 114, 119, 142, 156, 157, 170,
179, 180, 181, 217, 218, 219, 220,
221, 222
aort diseksiyonu 1, 16, 19, 20, 93, 110,
175, 177, 209, 211, 238, 244
Aort Diseksiyonu 21
Aort koarktasyonu 3, 91, 92, 93, 97, 98,
127, 232
APOL1 proteini 35
Arteriolar nefroskleroz 3, 126
Arteriyografi 86
asimetrik 51, 180, 213
Atnalı böbrek 58
Atomoksetin 156
atrial fibrilasyon 141

B

- Baş ağrısı 119, 227, 237, 241
Benin prostat büyümesi 58

- Berry 91, 92, 93, 98, 214
beta-blokerler 7
bevasizumab 155
blokerleri (ARB) 7, 61, 85, 86, 153
böbreğin sertleşmesi 33
böbrek yetersizliği 1, 9, 10, 11, 209
bulantı 57, 58, 114, 180, 241, 242
Bupropion 157

C

- clevidipin 19, 23
cotton wool spot 190
CREDIT 163, 172
Cushing hastalığı 16, 70, 128
Cushing sendromu 2, 126, 129
Cushing Sendromu 127, 128, 135

D

- Damar Sertleşmesi 25
Diabetes mellitus 26
Diazepam 22
Dijital subtraction anjiyografi 232
dimetil arjinin 51
Diyabetik nefropati 3, 43, 126, 229
diyet 18, 46, 52, 54, 60, 108, 110, 118, 125,
126, 127, 148, 209, 212
doku plazminojen aktivatörü 20, 28
Dublex Ultrasonografi 85
düz kas hücreleri 26, 29, 129

E

- egzersiz 5, 12, 18, 52, 61, 94, 98, 148
ejeksiyon fraksiyonu 22
eklampsi 15, 16, 20, 176, 180, 181, 193,
194, 213
Emergency 14, 176
enalaprilat 22, 246
Enalaprilat 169, 171, 183, 244
endokardiyal fibrozis 139
endotel disfonksiyonu 27, 29, 30, 31, 43,

189, 243
erektıl disfonksiyon 101
Eritropoetin 127
esansiyel hipertansiyon 33, 41, 101, 109,
121, 219, 221
Escherichia coli 58, 60
esmolol 20, 21, 23, 121, 169, 174
Esmolol 171, 174, 183, 246

F

fenoksibenzamin 117
fenoldopam 169, 244, 245
Fenoldopam 19, 171, 183
fentolamin 22, 119, 182, 184
Feokromasitoma 22, 113, 114, 115, 117,
119, 120, 121, 176
Feokromositoma 3, 22, 126, 169, 178, 182
fibrinoid nekroz 177
Fibrinojen 26, 27
Fibromusküler displazi 81
folik asit 111
fraksiyone metanefrin 114

G

Gestasyonel hipertansiyon 146, 147, 149,
150
Glomerüler filtrasyon hızı 35
glomerüloskleroz 34
Glukokortikoidler 127
Gunn arazi 190

H

HIV infeksiyonu 57, 58
Hızlı büyüme 74
hidralazin 18, 19, 22, 120, 149, 169, 181
Hidralazin 171, 184, 244, 245
hidralazinden 20, 21
hidrojen peroksit 28
hiperhidroz 101
Hiperkolesterolemi 26
Hiperparatiroidi 3, 126
hipertansif acil durum 179, 245
hipertansif ensefalopati 15, 16, 20, 211
Hipertansif Ensefalopati 20, 180, 213
hipertansif koroidopati 189
Hipertansif Koroidopati 194

Hipertansiyon iii, v, vi, 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9,
10, 11, 16, 17, 25, 26, 27, 30, 32, 35,
38, 50, 51, 52, 59, 60, 63, 68, 74, 85,
97, 98, 101, 102, 103, 114, 121, 125,
126, 129, 130, 137, 138, 141, 145,
148, 149, 153, 163, 164, 171, 173,
176, 181, 184, 187, 188, 190, 193,
195, 201, 203, 209, 214, 215, 217,
218, 219, 220, 222, 227, 228, 230,
232, 236, 238

hipertiroidi 3, 137, 141, 142, 143
Hipertiroidi 126, 141, 142, 143
Hipokalemi 75, 109
Hipotiroidi vi, 3, 126, 137, 138, 139, 140,
143
Hirsutizm 74
Homosistein 26

I

İnfertilite 74
intrakraniyal kanama 16, 93, 239
ishal 44, 141

J

JNC VII 38, 210

K

Kafein 156
kalp hipertrofisi 130
kalsiyum kanal blokerleri 7, 18, 46, 61,
86, 117, 118, 121, 182
karvedilol 118
Katekolamin 121, 182, 183
Keith-Wagener-Baker 191
Kemik yaşı ilerlemesi 74
Kemoterapi 58
KİBAS 21, 235, 236, 237
klevidipin 169, 244
klitoral büyüme 73
Kokain 22, 156
Kokain Toksisitesi 22
konjenital adrenal hiperplazi 63, 76, 158
Konjenital adrenal hiperplazi 3, 126, 242
konjestif kalp yetmezliği 16, 92, 93, 94,
116, 130, 164, 192
koroner arter hastalığı 1, 9, 10, 13, 93, 95,

142, 168, 183, 209, 221
koroner kalp hastalıkları 9
kromozom 4 49
kromozom 16 49
Kronik böbrek hastalığı 3, 147, 165, 229
Kronik piyelonefrit 3, 126
kusma 19, 57, 58, 114, 180, 237, 241, 242

L

labetalol 20, 21, 22, 149, 151, 152, 169,
174, 245, 246
Labetalol 19, 20, 124, 244, 245
labetalole 18
Labetolol 121, 171, 181, 183
labioskrotal füzyon 73
lapatinib 155
Liddle sendromu 107, 108, 110, 111, 126
Lisdeksamfetamin 155

M

Malignite 58
Menstrüel düzensizlik 74
metabolik alkaloz 45, 108, 109
metildopa 18, 148, 149, 150, 181
Metilfenidat 155
Metoprolol 53, 142, 174
mikroanjyopatik hemolitik anemi 15
Mineralokortikokoidler 127
Mitchell-Wong 191, 204
miyokard iskemisi 15, 16, 177, 181
Monoamin Oksidaz İnhibitörleri 157

N

nadolol 142
Na-K ATPaz 44
nefroangiyoskleroz 33
Nefroskleroz v, 35
nifedipin 18, 46, 118, 121, 149, 150, 164,
181, 184, 244
nikardipin 20, 21, 22, 23, 119, 169, 244,
245
Nikardipin 171, 183, 245
nitrik oksit 28, 43, 51, 102, 130, 139, 155,
157, 189
nitrogliserin 21, 22, 23, 119, 149, 150,
169, 181

Nitrogliserin 119, 171, 183, 245
nitroprussid 20, 21, 22, 23, 97, 119, 121,
149, 181, 183, 244, 245
Nitroprussid 21, 22, 245
non-dipper hipertansiyonu 45
Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar 127
Nörejenik mesane 58
Nörolojik nedenler 3, 127
nötropeni 57

O

Obezite 2, 26, 128, 165
Orak hücre hastalığı 58
Oral kontraseptifler 127
organ hasarı 4, 6, 11, 12, 15, 17, 18, 95,
120, 126, 138, 149, 166, 176, 177,
178, 179, 181, 182, 183, 214, 226,
238, 241, 243, 245
organ transplantasyonu 57
ölüm 1, 2, 25, 26, 37, 38, 97, 109, 110,
145, 148, 175, 180, 182, 187, 192,
193, 199, 211, 218, 239

P

panik bozukluğu 218, 219, 220
papiller nekroz 58
paradoks hipertansiyon 98
paraganglioma 113, 122, 123, 124
Paroksizmal atriyal taşikardi 141
PatenT 8, 132, 163, 172
periferik arter hastalıkları 9
perinefritik abse 58
Polikistik böbrek hastalığı 3, 58, 126
Polikistik Böbrek Hastalığı v, 229
Polikistik over hastalığı 74
Polikistin-1 51
polikistin-2 49
Posterior üretral valv 58
preeklampsi 20, 23, 145, 146, 147, 148,
150, 180, 181, 189, 193, 194, 211
Preeklampsi 16, 146, 147, 149, 150, 176,
193
Prematür adrenarş 74
prevelans 1
Primer hiperaldosteronizm 2, 126
prognatizm 101
Prostat obstrüksiyonu 58

Proteus 60
pulmoner ödem 16, 147, 168, 177, 180,
181, 193, 238

R

radyoterapi 58, 131, 132
ramipril 47, 56
Rekombinant insan eritropoietini 157
renal abse 57
Renal arter darlığı 3, 126
Renin-anjiotensin sistemi 177
Renin salgılayan tümörler 3, 126
retinal ven 188, 189, 196, 197
retinal ven dal tıkanıklığı 196, 197
retinopati 15, 33, 74, 110, 177, 180, 188,
189, 190, 192, 193, 195, 196, 198,
202, 203, 242
revaskülarizasyon 85, 87, 166

S

santral retinal ven tıkanıklığı 196
SCORE 2, 11, 165, 166
sekonder hipertansiyon 1, 2, 41, 57, 86,
87, 101, 126, 137, 138, 153, 225,
226, 232, 241
Sempatomimetikler 127
sepsis 57, 58, 59
serbest oksijen radikalleri 28
Siegrist çizgileri 194
Siklosporin 158
sklerotik faz 190
SLE 16
Sodyum nitroprussid 119, 149, 183, 244
son dönem böbrek hastalığı 49, 50, 52
son organ hasarı 15, 17, 18, 178, 238
sorafenib 155
sotalol 142
spironolakton 8, 46, 71, 75, 131
statin 30
Steroid kullanımı 58
Stresli kişilik yapısı 3
subaraknoid kanama 15, 20, 237
sunitinib 155

T

takrolimus 158
Taş 58, 59
Tesbih Tanesi Görünümü 82
Tiramin 127
tiroid hastalığı 16, 137
toksikoloji 16
Transplantasyon 58
triamteren 108, 110
tromboxan A2 28
Trypanosoma 35
tümör 29, 70, 73, 77, 113, 114, 115, 116,
118, 119, 120, 121
Tyramin 176

U

uç organ hasarı 126, 177
Urgency 176
uyku apne sendromu 101, 153, 165
Uyku- apne sendromu 3

V

Vasküler endotel büyüme faktörleri 154
Veziköüretal reflü 58
virilize 76
von Willebrand faktör 27
Vücut kokusu 74

Y

yaşam tarzı değişiklikleri 6, 10, 130, 151