HİPERTANSİYON TEDAVİYE CEVAP VERMİYOR: DİRENÇLİ VE SEKONDER HT

Dr. Ayhan Sümer YAMAN

- Tansiyon kalbin vücuda kanı dağıtmak için kullandığı güçtür
- Kalbin sol tarafının kanı vücuda atarken kullandığı güce birinci, sistolik veya büyük tansiyon denir
- Kalbin kan akımı bittikten sonra damarlarda oluşan durgun basınca da ikinci, diastolik veya küçük tansiyon denir
- Kan basıncının normalden yüksek olmasına da hipertansiyon denir

Ofis kan basıncı değerlerinin tanımları ve sınıflaması (mmHg)[a]

Kategori	Sistolik	ve	Diyastolik
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

[a] Kan basıncı (KB) kategorisi, sistolik veya diyastolik olsun, en üst düzeydeki KB düzeyine göre tanımlanır.
Izole sistolik hipertansiyon belirtilen aralıklar içinde sistolik KB değerlerine göre 1, 2 veya 3 olarak derecelendirilmelidir.

- Genel toplumda hipertansiyon prevalansı %30-45 arasında değişmekte;
  - Yaşlanmayla birlikte keskin bir artış gözlenmektedir
- Son on yılda KB değişikliklerinde sistematik bir eğilim olmaksızın ülkeler arası ortalama KB değerlerinde belirgin farklar görülmektedir

- Arteriyel kan basıncını oluşturan faktörler,
  - Kalp debisi (kardiyak output)
  - Sistemik damar direnci
- HT'den sorumlu mekanizma ne olursa olsun, bu iki faktörden biri ya da her ikisinde artış olmalıdır

- Kalp Debisi = Atım Hacmi (stroke volüm) X Kalp Hızı

- Sistemik damar direnci,
  - Damar çapı,
  - Damar duvarının yapısı
  - Damar düz kaslarının tonüsü gibi faktörler belirler
- Atım hacmi,
  - Ön yük,
  - Art yük
  - Kalbin kasılma gücü etkiler
- Damar düz kaslarının tonüsü,
  - Nörojenik,
  - Humoral,
  - Miyojenik,
  - Lokal damar faktörleri tayin eder

Patofizyoloji Mekanizmalari

- Genetik yatkınlık?
- Fetal dönem?
- Sempatik sinir sistemi aktivasyonu
- İnsülin direnci
- Artmış sodyum alımı
- Renal sodyum tutulumu
- Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
- Endotel disfonksiyonu
  - Nitrik oksit
  - Endotelin
  - Vasküler hipertrofi

Genetik

- Hipertansiyon gelişiminde etkili olan birçok gen olmasına rağmen hipertansiyon için aile içi geçiş Mendel veya multifaktöryel kalıtım türlerine uymamaktadır
- Hipertansiflerin küçük bir azınlığında Mendel kalıtımına uyan genetik bozukluklar vardır

Hipertansiyondaki genetik mekanizmalar

GEN MUTASYONU	ARA FENOTİP
Glukokortikoid reseptörü	Glukokortikoidlerde artma
Angiotensinojen	Angiotensinojende artma
SA geni	Bilinmiyor
Lipoprotein lipaz	İnsülin direnci
Nadir tek gen mutasyonları	
•Glukokortikoidle düzelen hiperaldosteronizm	•18 hidroksillenmiş steroidlerde artma
•Görünürde mineralokortikoid fazlalığı	•Kortizon, kortizolde azalma
•Doğumsal sürrenal hiperplazisi	•Kortizol öncüllerinde artma
•Polikistik böbrek hastalığı	•Böbrekte kistler
•Liddle sendromu	•Hipokalemi
•Gitelman sendromu	•Hipokalemi

Fetal Dönem

- Düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin erişkin dönemde sistolik kan basınçlarının daha yüksek
- İntrauterin dönemde gelişme geriliğine bağlı nefrojenezde azalma sonucu, toplam nefron sayısı azaldığı gösterilmiş

Law CM, Shiell AW, Newsome CA, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: A longitudinal study from birth to 22 years of age. Circulation 2002;105:1088.

Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: An inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? Curr Opin Nephrol Hypertens 1993;2:691.

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu

- Sempatik sinir sistemindeki aktivite artışı, hem hipertansiflerde ve hem de normotansif kişilerde kalp, böbrekler ve periferik damarlar üzerindeki etkileri yoluyla kalp debisi ve damar direncini artırarak ve sıvı retansiyonuna neden olarak kan basıncında yükselmelere yol açar

- İnsülin direnci
- Artmış sodyum alımı
- Renal sodyum tutulumu

- Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
- Endotel disfonksiyonu
  - Nitrik oksit
  - Endotelin
  - Vasküler hipertrofi


SIRTINIZ CILK YARA OLMUŞ ...
BU MU YANİ BİLİMSEL AÇIKLAMAN?
CILK, YANİ CRONIC İNDEPENCE LOCAL KLORANT...
OOO... PARDON...
YAA...LÖPÇÜK GİBİ KALDIN Dİ Mİ?..
LÖPÇÜK?..
LINEER ÖBELEYŞİN PÖRT...
HASSİRELEEE...

Dirençli hipertansiyon

- Uygun yaşam tarzı tedbirlerinin yanında bir diüretiğin ve farklı sınıflara ait diğer iki antihipertansif ilacın (mineralokortikoid reseptör antagonisti içermek zorunda değildir) yeterli dozlarda kullanımını içeren bir tedavi stratejisinin, SKB ve DKB değerlerinin 140 mmHg ve 90 mmHg'nin altına düşürememesi halinde, hipertansiyon, tedaviye dirençli olarak tanımlanır

- Dirençli hipertansiyon
  - Görülme sıklığı→ Hipertansif nüfusunun %5-30

- Dirençli hipertansiyon, yüksek KV ve renal olay riskiyle ilişkilidir

- Dirençli hipertansiyon, gerçek veya sadece gözle görünür ya da sahte olabilir

- Sahte dirençli hipertansiyonun sıkça görülen bir sebebi, önerilen tedavi rejimine bağlı kalamamak
- KB kontrolünün yetersizliği şunlara da bağlı olabilir
  - KB ölçüm prosedürüne karşı uyarılma reaksiyonunun persistansı sebebiyle ofis KB değerlerinde artış;
  - Geniş kollarda küçük kaf kullanımı nedeniyle damarın yetersiz kompresyonu;
  - Kol arterinin oklüzyonunu engelleyen psödo-hipertansiyon, yani belirgin arteriyel sertleşme (özellikle fazlaca kireçlenmiş arterleri olan yaşlılarda daha yaygındır)

- Gerçek dirençli hipertansiyon ise şunlardan kaynaklanabilir
  - Obezite veya fazla kilo alımı, aşırı alkol tüketimi ve yüksek sodyum alımı gibi yaşam tarzı faktörleri
  - Vazopresör veya sodyum tutucu maddelerin kronik alımı
  - Noktürnal hipoksi
  - Hipertansiyonun saptanmamış ikincil biçimleri
  - İlerlemiş ve geri döndürülemeyen organ hasarı

Dirençli hipertansiyon tanısal yaklaşım

- Hastanın öyküsü
- Fizik muayene
- Laboratuar testleri
- Hipertansiyonun ikincil bir sebebi olması olasılığı her zaman dikkate alınmalıdır:
  - Primer aldosteronizm
  - Renal arter stenozu → Yaşlılarda
- Son olarak, ambulatuvar KB izleme...

1. Tüm mevcut ilaçların alımını durdurup yakın tıbbi gözetim altında daha basit bir tedavi rejimiyle yeniden başlamayı düşünmek…

   Bu yaklaşım, etkisiz ilaçların faydasız kullanımını da engelleyebilir
2. Dirençli hipertansiyon, diüretik dozu artırıldığında, KB düşüşü sergileyebilse de, bu durumdaki hastaların çoğu için üçten fazla ilaç kullanımı gereklidir
3. Düşük doz (25-50 mg/gün) spironolakton kullanımı, alfa-1 blokeri doksazosin kullanımı ve diüretik dozda daha fazla artış, renal fonksiyonun bozulmuş olması halinde tiazidlerin yerine loop diüretiklerin kullanımı iyi cevap vermektedir

- **Karotis baroreseptör stimülasyonu**
  - İmplant edilen cihazlar aracılığıyla karotis sinüs sinirlerinin kronik alan elektrikli stimülasyonunun, dirençli hipertansif bireylerde SKB ve DKB değerlerini azaltır

*Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de LeeuwPW, Sica DA. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebocontrolled rheos pivotal trial. J Am Coll Cardiol 2011;58:765–773.

*Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-termfollow-up in the Rheos Pivotal Trial. J Am Soc Hypertens 2012;6: 152–158.

*Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, Cates AW, Lovett EG, Haller H. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim Neo trial. J Am Soc Hypertens 2012;6:270–276.

- **Renal denervasyon**
  - Dirençli hipertansiyona karşı büyümekte olan ilaçsız bir tedavi yaklaşımı da, femorel arter içerisinden perkütan yolla yerleştirilen çeşitli tasarımlarda yapılan radyo frekanslı ablasyon kateterleri aracılığıyla, renal arter boyunca devam eden renal sinirlerin bilateral yıkımıdır

- **Diğer girişimsel yaklaşımlar**
  - Bu alandaki araştırmalar aktif olarak sürmekte
  - Örneğin,
    - Venöz- arteriyel fistül oluşturarak cerrahi müdahale aracılığıyla nörovasküler dekompresyon uygulanması

      2 yıldan sonra atenüasyon etkisine sahip olmakla birlikte, bu yöntemin bir kaç şiddetli dirençli hipertansiyonda KB'yi düşürdüğü belirlenmiştir (olasılıkla santral sempatik aşırı aktiviteyi düşürerek).
    - Yüksek risk altındaki dirençli hipertansif hastalarda, KB kontrolü için ek antihipertansif ilaçların etkisiz olduğu tamamen belgelendikten sonra, renal denervasyon ve karotis baroreseptör stimülasyonu uygulanabilir
    - ...

Dirençli hipertansiyon hastalarında tedavi stratejileri

Öneriler	Sınıf	Düzey
Dirençli hipertansif hastalarda, hekimlerin mevcut çoklu ilaç rejimindeki ilaçların herhangi bir KB düşürücü etkisinin olup olmadığını kontrol etmesi ve etkileri yoksa veya az düzeydeyse bu ilaçları kesmesi önerilmektedir.	**I**	**C**
Mineralokortikoit reseptör antagonistleri, amiloride ve alfa-1-bloker doksazosin, kontrendikasyon yoksa, düşünülmelidir.	**IIa**	**B**
İlaç tedavisinin etkili olmaması durumunda, renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonu gibi invaziv girişimler düşünülebilir.	**IIb**	**C**
Renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonunun uzun dönem etkinliği ve güvenilirliğine dair daha fazla kanıt elde edilene kadar, bu işlemlerin deneyimli operatörler tarafından yapılması ve tanı ve izlemin hipertansiyon merkezleriyle sınırlı kalması önerilir.	**I**	**C**
İnvaziv yaklaşımların, yalnızca gerçekten dirençli hipertansiyonu olan ve klinik SKB ≥160 mmHg veya DKB ≥110 mmHg olup KB artışı AKBM ile doğrulanan hastalar için düşünülmesi önerilir.	**I**	**C**

Dirençli hipertansiyonda izlem

- Dirençli hipertansiyonu olan hastalar yakından izlenmelidir
- Ofis KB sık aralıklarla, ambulatuvar KB ise en az yılda bir kez ölçülmelidir
- Evde KB ölçümlerinin sıklaştırılması düşünülebilir ve organ yapısının ve fonksiyonunun (özellikle böbrek) ölçümleri yıllık olarak gerçekleştirilebilir

- Düşük dozda mineralokortikoid reseptör antagonistleri nispeten az yan etkiyle ilişkilendirilmiş olsa da, kullanımları sırasında serum potasyum ve serum kreatinin konsantrasyonları sıkça ölçülmelidir, çünkü bu hastalar, özellikle bir RAS blokeriyle eş zamanlı tedavi uygulanması halinde, akut veya kronik olarak renal fonksiyon bozulmasına maruz kalabilirler

- Renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonunun uzun dönem etkinliği ve güvenilirliğine dair daha fazla kanıt elde edilene kadar, bu prosedürlerin uygulanması deneyimli operatörlerle ve tanı ve takibin hipertansiyon merkezleriyle sınırlı kalması gerekmektedir


Adam yılda
168 kez
doktora gitmiş
13 kez ameliyat olmuş
o kutlasın tıbbı,
o bayram etsin tıp var diye
HastaneCafe/yamesutsa

Sekonder Hipertansiyon

- Yetişkin hipertansiyon hastalarının nispeten küçük bir kısmında KB artışının özgün, geri döndürülebilir bir nedeni tanımlanabilir
- Bununla birlikte, hipertansiyonun genel olarak yüksek görülme sıklığı nedeniyle ikincil hipertansiyon dünya genelinde milyonlarca hastayı etkileyebilir
- Doğru tanı konulması ve tedavi uygulanması halinde, ikincil hipertansiyonda iyileşme sağlanabilir veya en azından KB kontrolünde bir iyileşme ve KV riskde bir azalma gözlenebilir

- Sonuç olarak akılcı bir önlem olarak tüm hastalarda ikincil hipertansiyon için basit bir tarama yapılmalıdır
  - Bu taramada;
    - Klinik öykü,
    - Fizik muayene,
    - Rutin laboratuvar

- Hipertansiyonun ikincil bir biçimi; KB'de ciddi bir yükselme, ani başlayan veya kötüleşen hipertansiyon, ilaç tedavisine yetersiz KB yanıtı ve hipertansiyon süresine orantılı olmayan organ hasarı ile tanımlanabilir

Nedenleri

Etken	Hastalık
Renal parankimal	Kronik piyelonefrit, Tübülointerstisyel nefrit, Glomerulonefrit
Sistemik hastalıklar	SLE, Sistemik skleroz, vaskülit
Renovasküler	Aterosklerotik hastalık, Fibromuskuler displazi, PAN
Endokrin	Feokromasitoma, Primer hiperaldosteronizm, Cushing Sendromu
İlaçlar	Kokain, amfetamin, Siklosporin, Antihipertansif ilaç kesilmesi
Aort koarktasyonu	

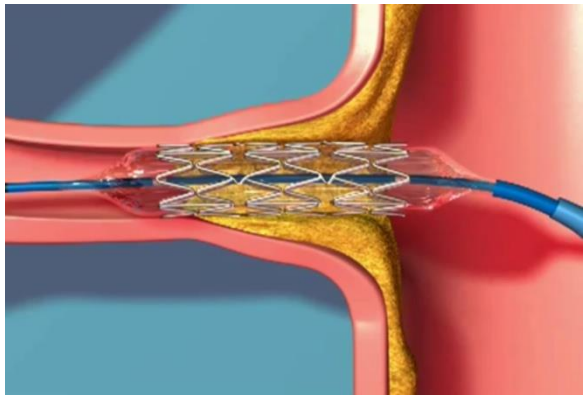
Renal parankim hastalığı

- Klinik öykü
  - İdrar yolu enfeksiyonu veya tıkanıklığı, hematüri, analjezik kötüye kullanımı öyküsü; ailede polikistik böbrek hastalığı öyküsü
- Fizik muayene
  - Karında kitleler (polikistik böbrek hastalığı durumunda)
- Labaratuvar incelemeler
  - İdrarda protein, eritrosit veya lökosit varlığı, GFH düşüşü
- Ek/doğrulayıcı test(ler)
  - Böbrek ultrasonu
- Birinci basamak test(ler)
  - Böbrek hastalığına yönelik ayrıntılı inceleme

Renal arter darlığı



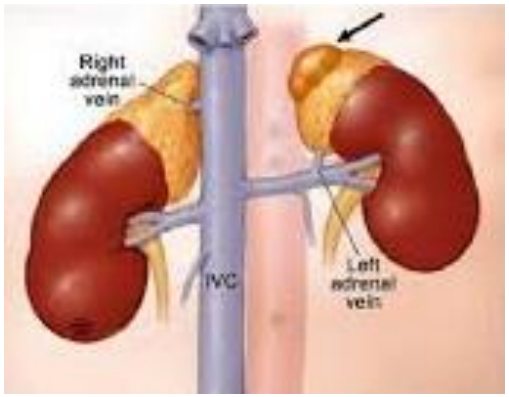
- Klinik öykü
  - Fibromüsküler displazi: erken başlayan hipertansiyon (özellikle kadınlarda).
  - Aterosklerotik darlık: ani başlayan, kötüleşen veya tedavisi giderek güçleşen hipertansiyon; akut akciğer ödemi
- Fizik muayene
  - Karında üfürüm
- Labaratuvar incelemeler
  - İki böbrek arasında >1,5 cm uzunluk farkı (böbrek ultrasonu), böbrek işlevlerinde hızla kötüleşme (kendiliğinden veya RAA blokerlerine yanıt olarak)
- Ek/doğrulayıcı test(ler)
  - Renal Dupleks Doppler ultrasonografi
- Birinci basamak test(ler)
  - Manyetik rezonans anjiyografi, spiral bilgisayarlı tomografi, intra- arteriyel dijital subtraksiyon anjiyografi



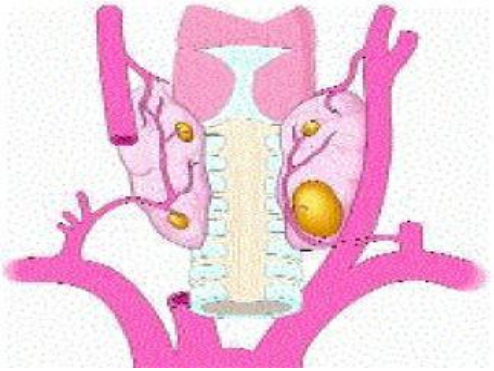
- Perkütan renal arter stent?
  - Fibromüsküler hiperplazide
    - (%82-%100 başarı, %10-%11 tekrar stenoz) (Sınıf IIa, Düzey B)

      Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001;344:431–442.
  - Aterosklerotik renovasküler hipertansiyonda oldukça tartışmalıdır
- Böbrek fonksiyonu son 6-12 ayda stabil kalmışsa ve hipertansiyon kabul edilebilir bir rejimle kontrol edilemezse aterosklerotik renal arter stenozunda girişim önerilmemektedir (Sınıf III, Düzey B)

Birincil Aldosteronizm

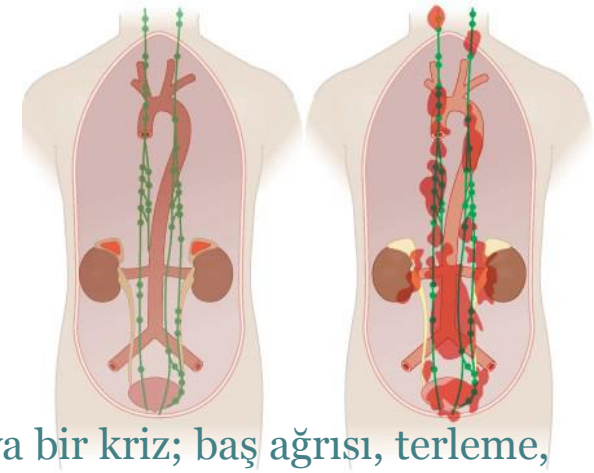


- Klinik öykü
  - Kas güçsüzlüğü; ailede erken başlayan hipertansiyon ve <40 yaşında serebrovasküler olay öyküsü
- Fizik muayene
  - Aritmiler (şiddetli hipokalemi durumunda)
- Labaratuvar incelemeler
  - Hipokalemi (kendiliğinden veya diüretiğe bağlı); rastlantısal adrenal kütle tespiti
- Ek/doğrulayıcı test(ler)
  - Standartlaşmış koşullarda (hipokalemi düzeltilmiş ve RAA sistemini etkileyen ilaçlar kesilmiş) aldosteron-renin
- Birinci basamak test(ler)
  - Doğrulayıcı testler (oral sodyum yükleme, salin infüzyonu, fludrokortizon baskılama veya kaptopril testi); adrenal BT taraması; adrenal venöz kan örneği alma



- Unilateral laparoskopik adrenalektomi
  - Aldosteron üreten adenoma
  - Unilateral adrenal hiperplazinin neden olduğu tanısı konulmuş unilateral birincil aldosteronizm
- Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (spironolakton, eplerenon) bilateral adrenal hastalık bulunan ve çeşitli nedenlerle unilateral birincil aldosteronizm için cerrahi uygulanamayan hastalarda…

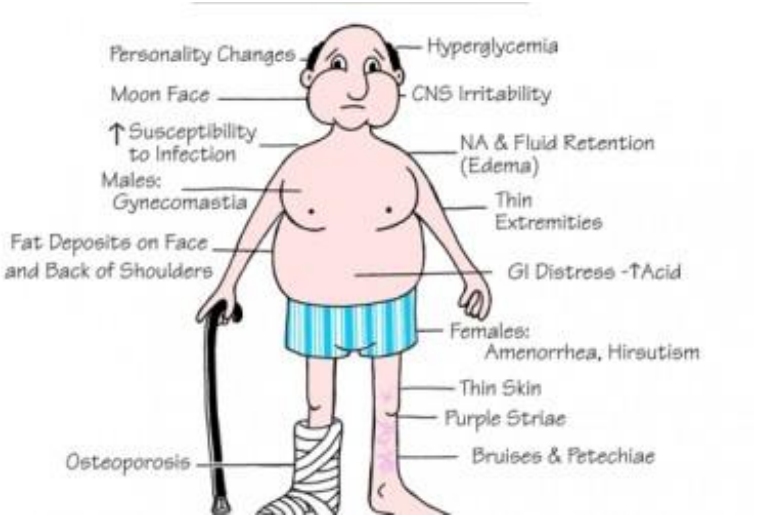
Feokromasitoma



- Klinik öykü
  - Sürekli hipertansiyona eklenen ani hipertansiyon veya bir kriz; baş ağrısı, terleme, çarpıntı ve solukluk; ailede feokromositoma öyküsü
- Fizik muayene
  - Ciltte nörofibromatozis lekesi (cafe-au-lait lekeleri, nörofibromlar)
- Labaratuvar incelemeler
  - Rastlantısal olarak adrenal (veya bazı olgularda adrenal dışı) kütlelerin saptanması
- Ek/doğrulayıcı test(ler)
  - İdrarda fraksiyone metanefrinlerin veya plazma-serbest metanefrinlerin ölçümü
- Birinci basamak test(ler)
  - Karın veya pelvisin BT ve MRG'si; 123I-işaretli meta-iodobenzil-guanidin taraması; patojenik mutasyonlara yönelik genetik tarama

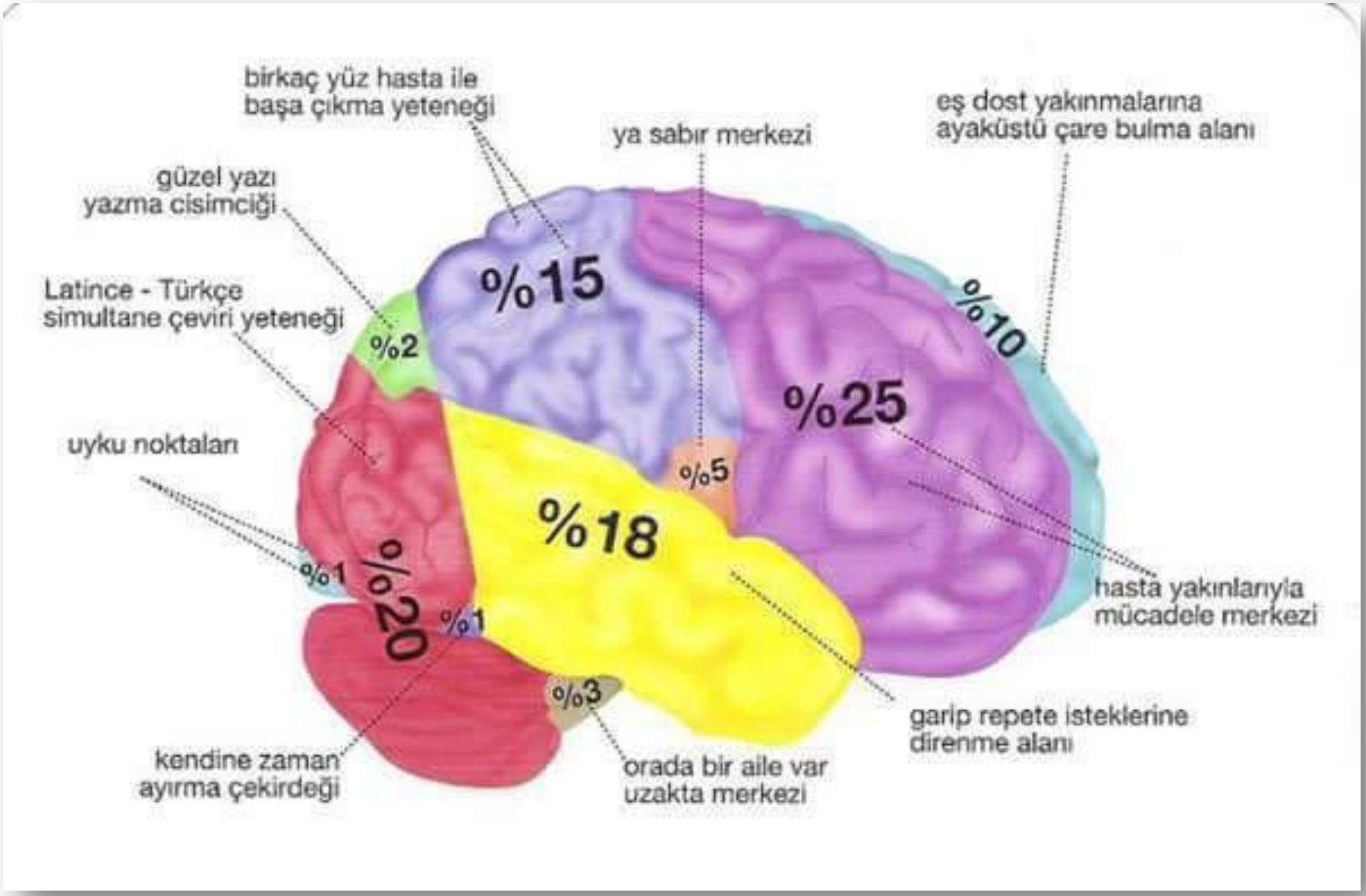
Cushing sendromu

- Klinik öykü
  - Hızlı kilo alımı, poliüri, polidipsi, psikolojik bozukluklar
- Fizik muayene
  - Tipik vücut görünüşü (santral obezite, ay dede yüzü, bufallo hörgücü, kırmızı çizgilenmeler, hirşutizm)
- Labaratuvar incelemeler
  - Hiperglisemi
- Ek/doğrulayıcı test(ler)
  - 24-saatlik idararda kortizol atılımı
- Birinci basamak test(ler)
  - Deksametazon-supresyon testleri



Yaşam tarzı değişikliklerinin uyarlanması

Öneriler	Sınıf	Düzey
Tuz alımının günlük 5-6 g'a kadar kısıtlanması önerilir.	I	A
Alkol tüketiminin erkeklerde günde 20-30 g ve kadınlarda 10-20 g'ı aşmayacak şekilde ılımlı düzeyde tutulması önerilir.	I	A
Sebze, meyve ve düşük yağlı süt ürünlerinin tüketiminin arttırılması önerilir.	I	A
Kontrendike olmadığı sürece, kilonun beden kütle indeksi 25 kg/m2'a ve bel çevresinin erkeklerde <102 cm ve kadınlarda <88 cm'e düşürülmesi önerilir.	I	A
Düzenli egzersiz, yani haftada 5-7 gün en az 30 dakikalık orta düzeyde dinamik egzersiz, yapılması önerilir.	I	A
Sigara kullanan herkese sigarayı bırakmalarının tavsiye edilmesi ve bu konuda destek verilmesi önerilir.	I	A


birkaç yüz hasta ile
başa çıkma yeteneği
ya sabır merkezi
eş dost yakınmalarına
ayaküstü çare bulma alanı
güzel yazı
yazma cisimciği
Latince - Türkçe
simultane çeviri yeteneği
uyku noktaları
%15
%2
%10
%25
%5
%18
%1
%20
%1
%3
hasta yakınlarıyla
mücadele merkezi
garip repete isteklerine
direnme alanı
kendine zaman
ayırma çekirdeği
orada bir aile var
uzakta merkezi

