



Türkiye
Endokrinoloji ve
Metabolizma
Derneği

**HİPERTANSİYON
TANI ve TEDAVİ
KILAVUZU**

2022



HİPERTANSİYON TANI ve TEDAVİ KILAVUZU

TEMED Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

2022-ANKARA

HİPERTANSİYON TANI ve TEDAVİ KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2022

ISBN: 978-605-66410-4-6

1. Baskı: Mayıs 2018
2. Baskı: Ekim 2018 (*Tıpkı basım*)
3. Baskı: Nisan 2019 (*Tıpkı basım*)
4. Baskı: Kasım 2019 (*Tıpkı basım*)
5. Baskı: Kasım 2020 (*Tıpkı basım*)
6. Baskı: Ağustos 2022 (*Gözden geçirilmiş çevrimiçi yayın*)



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12
Kızılay 06420, Ankara
Tel. (0312) 425 2072
Faks (0312) 425 2098
E_posta: president@temd.org.tr
www.temd.org.tr

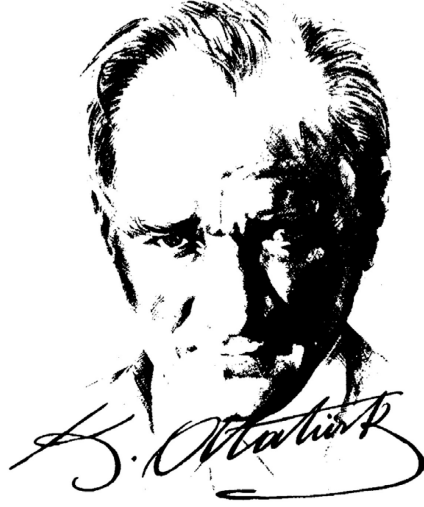


Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

**BAYT Bilimsel Araştırmalar
Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.**

Ziya Gökalp Cad. 30/31
Kızılay 06420, Ankara
Tel. (0312) 431 3062
Faks (0312) 431 3602

Ağustos 2022



**“BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,
MÜŞTEREK MESA-İ İLE KABİL-İ TEMİNDİR.”**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925



Prof. Dr. Aydoğın AYDOĞDU

Prof. Dr. Teslime ATLI

Prof. Dr. Fahri BAYRAM

Prof. Dr. Ahmet Selçuk CAN

Prof. Dr. Mustafa CESUR

Prof. Dr. Mehmet Ali EREN

Prof. Dr. Betül ERSOY

Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN

Prof. Dr. Sinem KIYICI

Prof. Dr. Tefvik SABUNCU

Prof. Dr. İlhan SATMAN

Prof. Dr. Ramazan SARI

Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN

Prof. Dr. Alper SÖNMEZ

Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN

Prof. Dr. Murat YILMAZ

Prof. Dr. Volkan YUMUK

Doç. Dr. Soner CANDER

Doç. Dr. Gülşah ELBÜKEN

Doç. Dr. Türkan METE

Doç. Dr. Çiğdem ÖZKAN

Doç. Dr. Ayşe Nur İZOL TORUN

Doç. Dr. Rifkı ÜÇLER

Doç. Dr. Gülşah YENİDÜNYA YALIN

Uzm. Dr. Serra ALPÖZEN

Uzm. Dr. Bahri EVREN

Uzm. Dr. Arzu OR KOCA

Uzm. Dr. Burak ÖZBAŞ

Uzm Dr. Canan ŞEHİT

**Sevgili Meslektaşlarım,**

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Çalışma Grubunca hazırlanan artık klasikleşmiş olan Hipertansiyon kılavuzu son üç-dört yıldaki gelişmelerin, çalışmaların, deneyimlerin ve kılavuzların eşliğinde yeniden gözden geçirilmiş ve düzenlenmiştir. Bu yeni düzenlemede hipertansiyon ile ilgili her şey epidemiyoloji, patogenezi, risklerin değerlendirilmesi, eşik değerler ve tedavi hedefleri detaylandırılmıştır. Ayrıca gebelerde, yaşlılarda, diyabetiklerde vs. birçok özel durumlardaki hipertansiyon hastasına yaklaşım da geniş bir şekilde anlatılmıştır. Farklı olarak hiçbir hipertansiyon kılavuzunda olmayan ancak çok sık karşılaştığımız hipertansiyon ile ilgili her şey de ayrı bir bölüm olarak kılavuza koyulmuştur. Bölümleri konusunda uzman, değerli hocalarımız bilgi ve deneyimlerini de ekleyerek yazmışlardır. Kılavuzun konu ile hekimlerimiz için tam bir başvuru kitabı olacağını umuyoruz.

Kılavuzun hazırlanmasında emeği geçen çalışma grubundaki bütün hocalarımıza teşekkür ediyorum. Kitapçığın hazırlanmasında, düzenlenmesinde, yazıların gözden geçirilmesinde çok büyük emek harcayan hipertansiyon alt grubu sorumlusu Doç. Dr. Çiğdem Özkan'a ayrı bir paragraf açmak isterim. Ayrıca kılavuzun son haline gelmesinde büyük gayret sarfeden Prof. Dr. Tefvik Sabuncu ve Prof. Dr. İbrahim Şahin'e ve daima bizi destekleyen TEMD yönetim kuruluna da teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla.

Prof. Dr. Fahri BAYRAM

TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu Başkanı

**Değerli Meslektaşlarım,**

Hipertansiyon, endokrinoloji uzmanları dışında diğer dahili ve cerrahi dallarda çalışan pek çok hekimin, günlük pratiklerinde sık olarak karşılaştığı kronik bir hastalıktır. Hipertansiyon hastalarının yönetiminde, onlara rehberlik edecek, güncel, doğru ve Türkçe yazılmış kılavuzlara ihtiyaç vardır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMED) çalışma gruplarının hazırladığı kılavuzlar bu ihtiyaca cevap vermeyi hedeflemekte ve geri bildirimlerden anlaşıldığına göre de bunu başarmaktadırlar.

Bir önceki versiyonu 2019'da yayınlanan 'Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu' Prof. Dr. Fahri Bayram başkanlığındaki 'Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu' tarafından güncellenmiştir. Kılavuzun güncellenmiş versiyonunda; hipertansiyonun sınıflandırılması, risklerin belirlenmesi, patofizyolojik mekanizmalar ve sekonder hipertansiyon konularına genişleterek yer verilmiştir. Ayrıca; Hipotansiyon, Türkiye'de hipertansiyon ile ilgili yapılan çalışmalar ve Şubat 2022 itibarıyla Türkiye'de bulunan antihipertansif preparatlar yeni bölümler olarak eklenmiştir. Çalışma grubunun konu ile ilgili başkan yardımcısı Doç. Dr. Çiğdem Özkan koordinatörlüğünde güncellenen kılavuz literatürdeki yeni veriler ve kanıtlarla zenginleştirilmiştir. Başta Prof. Dr. Fahri Bayram ve Doç. Dr. Çiğdem Özkan olmak üzere, kılavuzun son haline gelmesinde katkı sağlayan Prof. Dr. Tevfik Sabuncu ve Prof. Dr. İbrahim Şahin'e ve kılavuzun güncellenmesinde emeği geçen grup üyelerine özverili çalışmalarından dolayı sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun hastalarınızın yönetiminde sizlere yardımcı olacağına inanıyor, çalışmalarınızda başarılar diliyoruz.

Saygılarımızla

Yönetim Kurulu Adına

Prof. Dr. Ayşegül ATMACA

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı



Bölüm 1. TANIM, SINIFLANDIRMA VE EPİDEMİYOLOJİ	1
1.1. Giriş-Tanım	1
1.2. Kan Basıncı Ölçümü.....	2
1.2.1. Standart Kan Basıncı Ölçümü.....	2
1.2.2. Ofis Dışı Kan Basıncı Ölçümü	4
a) Evde KB Ölçümü.....	4
b) Ambulatuvar KB Ölçümü.....	4
1.3. Beyaz Önlük Hipertansiyonu ve Maskeli Hipertansiyon.....	5
1.3.1. Beyaz Önlük Hipertansiyonu.....	5
1.3.2. Maskeli Hipertansiyon	6
1.4. Sınıflandırma.....	7
1.5. Epidemiyoloji.....	7
Bölüm 2. HİPERTANSİYONDA RİSKLERİN BELİRLENMESİ	11
2.1. Toplam Kardiyovasküler Risk.....	11
2.1.1. Toplam Kardiyovasküler Risk Tanımı.....	12
2.1.2. Toplam Kardiyovasküler Risk Hesabının Önemi	12
2.1.3. Türkiye İçin En Uygun Risk Hesaplayıcısı.....	13
2.1.3.1. SCORE Sistemi Kullanımının Avantajları, Diğer Hesaplayıcılardan Farklılıkları.....	13
2.1.3.2. SCORE Risk Hesaplayıcısı ile Toplam Kardiyovasküler Riskin Hesaplanması	14
2.1.3.3. SCORE Puanlarına ve Eşlik Eden Klinik Tablolara Göre Risk Kategorileri	18
2.1.4. Farklı Kan Basıncı Düzeyleri ve Risk Kategorilerinde Yaklaşım Tablosu.....	18
2.2. Hipertansiyonu Etkileyen Risk Faktörleri.....	21
2.2.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri	21
2.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	22
Bölüm 3. PRİMER HİPERTANSİYON	27



Bölüm 4. SEKONDER HİPERTANSİYON	33
4.1. Kimlerde Sekonder HT düşünülmelidir?	33
4.2. Anamnez ve Fizik Muayene	36
4.3. Hipertansif Hastalarda Laboratuvar İncelemesi	36
4.4. Sık Görülen Bazı Sekonder Hipertansiyon Nedenleri	38
4.4.1. Endokrinolojik Nedenler	38
4.4.1.1. Primer Hiperaldosteronizm	38
4.4.1.2. Feokromositoma / Paraganglioma	45
4.4.1.3. Cushing Sendromu ve Konjenital Adrenal Hiperplazi	53
4.4.1.4. Hipertiroidi ve Hipotiroidi	54
4.4.1.5. Hiperparatiroidizm	55
4.4.1.6. Hipofiz Hastalıkları ve Hipertansiyon	56
4.4.2. İlaçlara ve Uyuşturucu Madde Kullanımına Bağlı Hipertansiyon	59
4.4.3. Renovasküler Hipertansiyon	66
4.4.4. Kardiyak Nedenler	70
4.4.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	72
Bölüm 5. HİPOTANSİYON	79
5.1. Giriş ve Tanım	79
5.2. Hipotansiyon Nedenleri	80
5.2.1. Endokrin Nedenler	80
5.2.2. Antihipertansif Kullanımı	81
5.2.3. Diğer Nedenler	81
5.3. Ortostatik hipotansiyon	83
5.4. Hipotansif Hastaya Yaklaşım	85
5.5. Hipotansiyon Tedavisi	85
Bölüm 6. HİPERTANSİYON TEDAVİSİ	91
6.1. Önemi	91
6.2. Hedefler	91
6.2.1. Farmakolojik Tedaviye Başlamak İçin Önerilen Eşik Değerler	91
6.2.2. Hedeflenen Kan Basıncı Değerleri	92
6.3. Tedavi Stratejileri	92
6.3.1. Hipertansiyon Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişikliği ve Non-Farmakolojik Tedavi	92
6.3.2. Farmakolojik Tedavi	95
6.3.2.1. Antihipertansif Seçimi	96
6.3.3. Kombinasyon Tedavisi	97



Bölüm 7. ÖZEL DURUMLARDA HİPERTANSİYON VE TEDAVİSİ.....	103
7.1. Hipertansiyon	103
7.2. Kadınlarda Hipertansiyon.....	115
7.3. Gebelikte ve Laktasyonda Hipertansiyon	119
7.4. Çocuk ve Gençlerde Hipertansiyon	127
7.5. Yaşlılarda Hipertansiyon.....	139
7.6. Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Olanlarda Hipertansiyon	142
7.7. Serebrovasküler Hastalıklarda Hipertansiyon.....	152
7.8. Kardiyovasküler Hastalıklarda Hipertansiyon	158
7.9. Dislipidemide Hipertansiyon.....	168
7.10. Obezite ve Hipertansiyon.....	171
7.11. Covid-19 Pandemisinde Hipertansiyon	174
Bölüm 8. ACİL, MALİGN VE DİRENÇLİ HİPERTANSİYON VE TEDAVİSİ	177
8.1. Hipertansif Aciller.....	177
8.2. Malign Hipertansiyon	180
8.3. Dirençli Hipertansiyon	183
Bölüm 9. HİPERTANSİF HASTA TAKİBİ VE TEDAVİYE UYUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ	187
Bölüm 10.TÜRKİYE'DE YAPILAN HİPERTANSİYON İLE İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR	191
Bölüm 11.TÜRKİYE'DEKİ ANTİ-HİPERTANSİF PREPARATLAR.....	195

TANIM, SINIFLANDIRMA VE EPİDEMİYOLOJİ

1.1. Giriş-Tanım

Tekrarlanan ofis ölçümlerinde arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg'den daha yüksek olması hipertansiyon (HT) olarak tanımlanır. Hipertansiyon, sürekli kan basıncı yüksekliği ile kendini gösteren, sistemik bir hastalık olup, ciddi komplikasyonlara neden olması ve toplumda yaygın olarak görülmesi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Tedavi edilmeyen hipertansiyonun, kalp yetersizliği, koroner kalp hastalığı, hemorajik ve trombotik inme, böbrek yetersizliği, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonu ve ölüm oranını artırdığı ortaya konmuştur. Hipertansiyonun komplikasyonları ve buna bağlı ölüm oranı, kan basıncı yüksekliği ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Tüm hipertansiyon olgularının yaklaşık %80-90'ını oluşturan primer (esansiyel) hipertansiyon, kesin mekanizması bilinmeyen, herhangi bir ikincil hastalığa bağlı oluşmamış, sistemik arteriyel kan basıncının sürekli yüksekliğidir. Hastaların %10-20'inde ise aşırı aldosteron salınımı, feokromositoma, hipertiroidi, Cushing, hiperparatiroidi, hipotiroidi, akromegali, uyku apnesi, parankimal böbrek hastalığı, renal arter stenozu ve aort koarktasyonu gibi bir nedene bağlı sekonder hipertansiyon mevcuttur. 20 yaşından önce veya 50 yaşından sonra başlayan hipertansiyonda, ailede sekonder hipertansiyon 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, belirgin hipertansif hedef organ hasarı olanlarda ve yaş, öykü, fizik muayene ile laboratuvar incelemelerinin spesifik bir patolojiyi işaret ettiği durumlarda, sekonder hipertansiyon nedenleri düşünülmeli ve uygun yöntemlerle araştırılmalıdır. Hipertansiyonun nedenine yönelik sınıflandırılması Tablo 1.1'de verilmiştir.

Tablo 1.1. Hipertansiyonun Nedene Yönelik Sınıflandırılması

Primer Hipertansiyon	Sekonder Hipertansiyon
Altta yatan nedenler: - Genetik yatkınlık - Aşırı tuz tüketimi - Obezite-İnsülin direnci - Sempatik sinir sistemi fazla çalışması - Renin-angiotensin sisteminin rolü •Tuz atılımında renal bozukluk •İntraselüler sodyum ve kalsiyum artışı - Düşük doğum ağırlığı - Stresli kişilik yapısı Riski artıran faktörler: - Aşırı alkol alımı - Sigara içimi - Sedanter hayat - Polisitemi - Nonsteroidal antiinflamatuarlar - Düşük potasyum alımı	A. Endokrin nedenler - Oral kontraseptifler - Adrenokortikal Hiperfonksiyon - Cushing sendromu - Primer hiperaldosteronizm - Konjenital adrenal hiperplazi (17α hidroksilaz ve 11 β hidroksilaz eksikliği) - Feokromositoma - Akromegali - Hipotiroidi, hipertiroidi - Hiperparatiroidi B. Renal nedenler - Kronik böbrek hastalığı - Kronik piyelonefrit - Akut ve kronik glomerülonefrit - Polikistik böbrek hastalığı - Renal arter darlığı - Arteriolar nefroskleroz - Diyabetik nefropati - Renin salgılayan tümörler C. Uyku- apne sendromu D. Nörolojik nedenler E. Aort koarktasyonu

Hipertansiyonun belirlenmesinin ve tedavisinin amacı kalp, beyin, damar ve böbrek hastalıkları riskini ve eşlik eden morbidite ile ölüm oranını azaltmaktır. Bu nedenle, yüksek riskli bireyleri belirlemek, izlem ve tedavi ilkelerini sağlamak amacıyla, sürekli güncellenen kılavuzların öncülüğünde yetişkinler için kan basıncı sınıflamaları yapılmaktadır.

1.2. Kan Basıncı Ölçümü

1.2.1. Standart Kan Basıncı Ölçümü

Hipertansiyon tanısı için kan basıncını (KB) doğru bir şekilde ölçmek oldukça önemlidir. Kan basıncının ölçümünde, onaylı oskultatuar (aneroid) veya osilometrik (otomatik/dijital) sfingomanometre cihazları kullanılmalı ve bunların periyodik kontrol kalibrasyonları yapılmalıdır. Kan basıncı ölçümünü etkileyen pek çok durum vardır. Bu durumlar hastaya, ölçene ve ölçüm yöntemine ait faktörler olabilmektedir. Ölçüm sırasındaki koşullar kan basıncını önemli derece etkilemektedir. Ölçümün günün hangi saatinde yapıldığı bilinmelidir. Yemeklerden ya da egzersizden sonra alınan ölçümler normalden düşük, sigara ya da kahve içimi sonrası ölçümler normalden yüksek çıkabilir. Dolayısıyla ölçüm öncesindeki 30 dakikalık süre içinde hastanın sigara, çay veya kahve içmemiş, kafein almamış ve tercihen yemek yememiş olması gerekir. Nazal dekonjestan veya benzeri adrenerjik uyarıcıların kullanımı da hatalı ölçümlere neden olabilirler. Ölçümlere, hasta sessiz bir odada en az 5 dakika istirahat ettikten sonra başlanmalıdır. Oda sıcaklığı ne soğuk ne de çok sıcak olmalıdır. Hasta sırtını herhangi bir yere -örneğin arkalıklı bir sandalyeye yaslayarak oturmalı, tansiyon ölçülecek kolu çıplak olmalıdır. Ölçüm sırasında konuşmamalı, bacak bacak üstüne atmamalıdır. Manşon kalp düzeyinde duracak şekilde sarılmalı ve hastanın kolu desteklenmelidir. Tansiyon aletinin manşonu alt ucu dirsek çukurunun 2.5-3 cm üzerinde olacak şekilde kolu sarmalıdır. Ölçüm sırasında stetoskop manşonun altına sıkıştırılmamalıdır. Stetoskop dirsek çukurunda serbest durmalı ve cilde hafifçe bastırılmalıdır. Ölçümün hangi koldan ve hangi pozisyonda yapıldığı, sistolik ve diyastolik kan basınçları kaydedilmelidir. Hekim ölçtüğü değer hakkında hastasını bilgilendirmeli ve bulunan değerlere göre periyodik ölçümlerin ne kadar zamanda bir yapılacağını belirtmelidir.

İlk muayenede hastanın iki kolundan ve gereğinde uyluğundan ölçüm yapılmalıdır. İki koldan yapılan KB ölçümleri arasında fark varsa ölçümler tekrarlanmalı, fark devam ediyorsa sonraki ölçümler yüksek değer alınan koldan yapılmalıdır. Ölçüm öncesi hastanın oturur durumda en az 5 dakika dinlenmesine izin verilmeli, avuç açık, kol kalp seviyesinde ve bir seferde en az iki ölçüm yapılarak (en az 2 dakika ara ile) ortalaması kaydedilmelidir. Hastada aritmi varsa otomatik cihazlarla KB ölçümü hatalı sonuç verebilir. Bu nedenle mutlaka palpasyonla nabız değerlendirilmeli ve düzensizlik varsa stetoskop kullanılarak KB ölçümü yapılmalıdır. İlk değerlendirmede KB 140/90 mmHg ve üzerinde saptanan hastalar tanının doğrulanması için mutlaka ikinci kez muayeneye çağrılmalıdır. Hastaya sözlü, hatta gerekirse yazılı bilgiler verilmelidir ve böylece hastalığın önemini fark etmesi sağlanmalıdır. İkinci muayeneye kadar geçen sürede, hastaların ev veya ambulator KB ölçümleri yaparak daha doğru bir tanıya ulaşmaları sağlanmalıdır. Ölçülen KB Evre 1 düzeyinde olan hastalar 2-4 hafta içerisinde, Evre 2 düzeyinde olan hastalar ise en geç 1-2 hafta sonra ikinci muayeneye çağrılmalıdır. Hastanın ev/ambulator KB ölçümleri sonrası gelmesi mümkün görünmüyorsa (hasta uyum göstermiyor, evde ölçüm olanağı yok, ulaşım zorluğu var vb.) istenecek rutin laboratuvar tetkiklerinin sonuçlarını göstermeye

geldiğinde (genellikle 1–2 gün sonra olur) ikinci KB ölçümleri yapılabilir. Klinikte birkaç kez yapılan ölçümlerin ortalaması Evre 3 hipertansiyon düzeyinde olan hastalarda, ev veya ambulator KB ölçümü önermeden, o klinik muayene sonrasında hemen antihipertansif ilaç tedavisine başlanmalıdır. Hastalarda hedef organ hasarı açısından klinik ipuçları mevcutsa yine vakit geçirmeden tedaviye başlanmalıdır.

Ayrıca diyabetiklerde, yaşlılarda, otonomik yetersizliği olanlarda ve postural hipotansiyon şüphesi bulunanlarda, ortostatik hipotansiyon değerlendirilmesi de yapılmalıdır. Ofis ya da klinikte kan basıncı ölçüm prensipleri Tablo 1.2’de verilmiştir.

İlk değerlendirmede hipertansiyonu olmayan olgularda, kan basıncı normal aralıkta olanlarda (<120/80 mmHg) yılda bir, sistolik kan basıncı 120–129 mmHg veya diyastolik kan basıncı 80–84 mmHg olanlarda 6 ayda bir, sistolik kan basıncı 130–139 mmHg veya diyastolik kan basıncı 85–89 mmHg olanlarda ise 3 ayda bir tekrar kan basıncı ölçümü önerilir.

Tablo 1.2. Ofis ya da Klinikte Kan Basıncı Ölçümü

- a) Ölçüm yapılacak oda sessiz, rahat ve normal ısıda olmalıdır.
- b) Hasta en az 5 dakika oturur veya yatar pozisyonunda dinlenmelidir.
- c) Ölçüm öncesi hastanın duyu durumu, egzersiz, dolu mesane, yemek yenmiş olması, sigara içimi, kafeinli içeceklerin tüketilmesi, ilaç alımı, ağrı hissedilmesi, şok, dehidratasyon gibi kan basıncını olumsuz yönde etkileyecek faktörlerin değerlendirilmesi gereklidir.
- d) Hastanın kilo ve yaşına uygun, daha önceden kalibre edilmiş manşona sahip kan basıncı ölçüm aleti kullanılmalıdır.
- e) Hasta eğer oturtulacak ise sırtı yaslanmalı ve ayakları yere basmalıdır.
- f) Ölçüm yapılacak kol kalp hizasında olacak şekilde desteklenmelidir ve ölçülecek kolu sıkacak hiçbir giysi giymemelidir.
- g) Genelde dominant olmayan koldan ölçüm alınarak başlanır.
- h) Klinikte veya evde elektronik alet kullanılacaksa mutlaka önce nabız muayenesi yapıp normal ritimde olup olmadığı kontrol edilmelidir. Atrial fibrilasyon gibi bir aritmi mevcut ise elektronik aletler vuruları kaçırabilir. Bu durumda oskültasyon ile ölçümler alınmalıdır.
- i) Ölçüm için öncelikle manuel olarak brakial arter nabzının kaybolduğu basıncı tesbit etmek ve sonra oskültasyonda bu noktanın 20 mmHg üzerine kadar manşonu şişirmek yöntemi tercih edilmelidir. Aksi takdirde sistolik kan basıncı değerini bilmeden manşonun aşırı fazla şişirilmesi yüksek sistolik kan basıncı ölçümlerine yol açabilir.
- j) Sistolik ve diyastolik KB’nı belirlemek için faz I ve faz V Korotkoff sesleri kullanılmalıdır.
- k) Manşon 2-3 mmHg/sn hızında indirilmelidir. Daha hızlı indirmelerden kaçınılmalıdır.
- l) Kan basıncı ölçümü mutlaka her iki koldan yapılmalıdır. Her iki kol arası kan basıncı farkı <10 mmHg ise normal kabul edilebilirken kan basıncı farkının > sistolik 20 mmHg ve diyastolik >10 mmHg olduğu durumlarda ise mutlaka ileri araştırma yapılmalıdır.
- m) İlk muayenede risk faktörleri olsun olmasın mutlaka ortostatik hipotansiyon varlığına bakılmalıdır. Sistolik kan basıncı >20 mmHg düşerse ileri sorgulama ve araştırma yapılmalıdır.
- n) Kan basıncı takipleri yüksek çıkmış olan koldan ölçümlere devam edilerek yapılmalıdır.
- o) Yaşlı ve diyabetik hastalarda mutlaka ortostatik hipotansiyon tespiti için hastaları normal kan basıncı ölçümünden sonra ayakta 3 dk bekleterek KB ölçülmelidir. Sistolik ≥ 20 mmHg veya diyastolik KB ≥ 10 mmHg düşmesi durumunda ortostatik hipotansiyon varlığı kabul edilir. Bu durum özellikle diyabetik hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir.

1.2.2. Ofis Dışı Kan Basıncı Ölçümü

Ofis KB ölçümleri ne kadar standart şartlar altında yapılırsa yapılsın, beyaz önlük etkisi, kişinin kan basıncındaki gün içi değişkenlikler, ölçüm yaparken rakamın yuvarlanması gibi problemler vardır. Bunun için ofis dışı ölçüm yöntemleri olarak evde ve ambulator KB ölçümleri kullanılmaktadır. Seçilmiş hastalarda KB'nı daha güvenilir yansıtabilmektedirler. Evde ve ambulator KB ölçümleri birbirinin tamamlayıcısıdır. Ofis ölçümleri ofis dışı ölçüme göre genelde daha yüksektir ve bu fark ofis KB arttıkça artmaktadır. Ofis dışı KB ölçüm yöntemleri şu koşullarda özellikle tercih edilmelidir; Beyaz önlük HT şüphesi, maskeli HT şüphesi, hipertansif hastalarda beyaz önlük etkisinin tanımlanması, ofis kan basıncındaki ciddi değişkenlikler, ilaca bağlı hipotansiyon şüphesi, gebelerde ofis ölçümü yüksek ve preeklampsi şüphesi, gerçek ve yalancı dirençli HT'un tanımlanması. Ofis dışı KB ölçümünde hangi yöntemin tercih edileceği, yöntemin ulaşılabilirliği kullanım kolaylığı, maliyet ve hastanın tercihi gibi faktörler göz önünde bulundurularak yapılabilir. Ofis dışı kan basıncı ölçüm endikasyonları Tablo 1.3'te verilmiştir.

Tablo 1.3. Ofis dışı KB ölçüm endikasyonları

EKBÖ veya AKBÖ için klinik endikasyonlar

- Beyaz önlük hipertansiyonu şüphesi
 - Asemptomatik organ hasarı ve düşük toplam KVH riski olan kişilerde yüksek ofis KB
- Maskeli hipertansiyon şüphesi
- Ofiste yüksek-normal KB
 - Asemptomatik organ hasarı ve yüksek toplam KVH riski olan kişilerde normal ofis KB
- Aynı veya farklı ziyaretlerde ofis KB'de ciddi değişkenlik
- Otonomik, postural, post-prandial, öğle uykusu ve ilaç kaynaklı hipotansiyon
- Gebe kadınlarda yüksek ofis KB veya şüpheli preeklampsi
- Gerçek ve yalancı dirençli hipertansiyonun tanımlanması

AKBÖ için spesifik endikasyonlar

- Ofis KB ile evde KB arasındaki belirgin farklılık
- Nokturnal hipertansiyon şüphesi, uyku apnesi, KBH ve diyabet gibi non-dipper durumun değerlendirilmesi
- KB değişkenliğinin değerlendirilmesi

EKBÖ: Evde Kan basıncı ölçümü **AKBÖ:** Ambulator Kan Basıncı ölçümü

a) Evde KB Ölçümü

Evde KB ölçümünde kol için uygun manşonlu mekanik veya elektronik tansiyon ölçüm aleti kullanılabilir. Ev ölçümleri en az 5 gün, tercihen 7 gün yapılmalıdır. Ölçümler sabah ve akşam saatlerinde, en az 5 dakika oturur vaziyette istirahat sonrası ve ölçüm için önerilen standart önlemlere dikkat edilerek yapılmalıdır. Beyaz önlük etkisi veya maskeli hipertansiyon şüphesi varsa ev ölçümleri özellikle istenmelidir. Evde KB ölçüm değerleri ortalaması $\geq 135/85$ mmHg ise hipertansiyon tanısı konulur.

b) Ambulator KB Ölçümü

Özel bir cihazın hasta üzerinde 24 saat süreyle taşınarak günlük aktivite ve uyku sırasında KB kayıtlarının alınması ile yapılan ambulator KB ölçümü, hipertansiyonun tanısında ve takibinde ideal bir yöntemdir ve imkan olan her durumda kullanılmalıdır. Ancak imkanlar kısıtlı ise şu durumlar için ambulator ölçüm endikedir: Muayene sırasında ve evde ölçülen KB arasında belirgin uyumsuzluk olması, dipping (normalde uykuda KB'nin düşmesi) varlığının araştırılması, nokturnal hipertansiyon şüphesi, KB değişkenliklerinin saptanması. Bireyin uyanık olduğu saatlerde yapılan ambulator KB ölçüm değerleri ortalaması $\geq 135/85$ mmHg veya 24 saatlik ölçüm ortalaması $\geq 130/80$ mmHg ise hipertansiyon tanısı konulur.

Tablo 1.4'de ofis ve ofis dışı kan basıncı ölçüm sonuçlarına göre hipertansiyon sınır değerleri verilmiştir.

Tablo 1.4. Ofis ve ofis dışı kan basıncı ölçüm sonuçlarına hipertansiyon sınır değerleri

Kategori	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Ofis kan basıncı	≥140	ve/veya	≥90
Ambulatuvar kan basıncı			
Gündüz	≥135	ve/veya	≥85
Gece	≥120	ve/veya	≥70
24 saat	≥130	ve/veya	≥80
Evde ölçülen kan basıncı	≥135	ve/veya	≥85

1.3. Beyaz Önlük Hipertansiyonu ve Maskeli Hipertansiyon

1.3.1. Beyaz Önlük Hipertansiyonu

Evde ve gündüz ambulatuvar kan basıncı ölçümleri normal (<135/85 mmHg) olmasına karşın, ofis ölçümlerinin yüksek olması ile karakterize bir durumdur. Ofis ölçümünde Evre 1 hipertansiflerin yaklaşık %25'inde, evre 2 hipertansiflerin ise %10 kadarında görülür. Beyaz önlük hipertansiyonu olan bireylerde kardiyovasküler risk, hem ofis hem de ambulatuvar kan basıncı yükselmiş olan bireylere kıyasla daha düşüktür. Bununla birlikte bazı çalışmalarda bu durumun normotansif bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek organ hasarı ve metabolik bozukluk prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar beyaz önlük hipertansiyonunun klinik olarak masum bir fenomen olmayabileceğini düşündürmektedir. Nitekim son çalışmalar bu grupta yaşam tarzı değişiklikleri (YTD) ve ilaç tedavisi ile kan basıncını düşürmenin kardiyovasküler olayları azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Beyaz önlük hipertansiyonu olanlarda ek risk faktörü varlığında yaşam tarzı değişikliğine ilave olarak ilaç tedavisi önerilirken, risk faktörü olmayan hastalarda tedavinin yaşam tarzı değişikliği ile sınırlandırılması ve yakın takip edilmesi önerilmektedir.

Ofis kan basıncı ölçümü ile hipertansif olduğu saptanan hastaların hangisinde beyaz önlük hipertansiyonu olduğunu tahmin etmek zordur; ancak bu durum, kadınlarda evre 1 hipertansiyon olduğunda, ileri yaşlarda, sigara içmeyenlerde, yeni ortaya çıkan hipertansiyonda ve ofis kan basıncı ölçümü sınırlı sayıda olduğunda daha sıktır. 24 saatlik ortalama ve gündüz kan basıncı değerleri normal aralıktayken, en az üç ofis kan basıncı ölçümünde kan basıncı ≥140/90 mmHg olduğunda, beyaz önlük hipertansiyonu tanısı konulmaktadır. Bu tanı, evde ölçülen kan basıncı değerleri esas alınarak da konulabilir (birkaç ev ölçümünün ortalaması <135/85 mmHg ve ofis değerleri ≥140/90 mmHg olduğunda); ancak ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ile beyaz önlük hipertansiyonu tanısı konulmuş bireylerin evde kan basıncı ölçümüyle belirlenenlerle tamamen aynı grupta olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı bireylerde, evdeki kan basıncı yüksek ve ambulatuvar kan basıncı normalken, diğerlerinde bunun tersi olabilir. Beyaz önlük hipertansiyonu belirlendikten sonra, metabolik risk faktörleri ve organ hasarı araştırılmalıdır. Organ hasarı veya yüksek kardiyovasküler risk profili saptandığında ilaç tedavisi başlatılmalıdır. Bununla birlikte tedavi kararı verilmeyen hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ve yakın takip önerilmektedir.

1.3.2. Maskeli Hipertansiyon

Maskeli hipertansiyon kavramı kan basıncının ofis şartlarında normal sınırlarda olmasına rağmen günlük hayatta “yüksek” olmasını ifade etmektedir. İzole ambulator hipertansiyon gibi farklı isimler ile de tanımlanabilmektedir. Sayısal sınırlar verilecek olursa maskeli hipertansiyon KB’nin ofis şartlarında 140/90 mmHg altında, ancak ev ve/veya ambulator kan basıncı ölçümlerinde (“gündüz” saati değerlerinin) 135/85 mmHg üzerinde olması durumudur. Bir anlamda beyaz önlük hipertansiyonunun tersidir. Maskeli hipertansiyon kavramının tedavi altında olmayan hipertansiyon için kullanılması daha doğrudur. Ancak tedavi altında olan hastalar arasında da KB’nin ofis şartlarında normal, günlük hayatta ise daha yüksek olan bireyler olabileceği unutulmamalıdır. Maskeli hipertansiyonun toplumdaki sıklığı çalışmadan çalışmaya önemli farklılıklar göstermektedir (%8-38). Bu durum, çalışmalar arasında incelenen populasyon, tanı kriterleri ve yöntemlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Genel erişkin popülasyonda maskeli hipertansiyonun yaklaşık prevalansı %10 civarındadır. Ofis kan basıncı değerleri normal olan her 7 veya 8 bireyden yaklaşık birinin bu kategoriye girebileceği bildirilmektedir. Normal KB olan bireylerle karşılaştırıldığında, bu tür bireylerde metabolik risk faktörü prevalansında artışla birlikte organ hasarı prevalansının da daha yüksek olduğu ve ofis hipertansiyonu ile benzer kardiyovasküler riske sahip olduğu gösterilmiştir. Bunun için bu olgularda KB’nin düşürülmesi önerilmektedir.

Maskeli hipertansiyon tanısının konulması kolay değildir. Zira muayene sırasındaki KB normal sınırlardadır. Dolayısıyla her şeyden önce maskeli hipertansiyondan şüphelenilmesi gerekmektedir. Maskeli hipertansiyonun araştırılması gereken hastaların özellikleri şu şekilde özetlenebilir; Prehipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi / hedef organ hasarı, anne ve babasında hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık için çoklu risk faktörleri, obstruktif uyku apnesi, kan basıncında “zaman zaman” yükselme, kronik böbrek yetmezliği, egzersiz ile kan basıncının “aşırı” yükselmesi. Hastada bulunan bazı durumlar ve risk faktörleri maskeli hipertansiyonun düşünülmesi ve araştırılması gerektiğini göstermektedir. Özellikle hipertansiyon açısından hedef organ hasarı bulunan hastalarda bu durum akılda tutulmalıdır. Maskeli hipertansiyonu olanların önemli bir bölümünde “iş stresi”nin olduğu da unutulmamalıdır.

Maskeli hipertansiyon şüphesi olan bireylerde KB’nin ev ölçümleri veya ambulator KB ölçüm cihazları ile takip edilmesi gerekmektedir. Bu yöntemlerin hangisinin kullanılacağı cihazlara ulaşım olanakları ve hastanın durumu ile de ilgilidir. Beyaz önlük hipertansiyonu ve maskeli hipertansiyon kavramlarını anlamak için karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları Tablo 1.5’te verilmiştir.

Tablo 1.5. Beyaz önlük hipertansiyonu ve Maskeli hipertansiyon kavramlarını anlamak için karşılaştırmalı değerlendirme

Ofis dışı KB ölçümü	Ofis KB ölçümü	
	<140/90 mmHg	≥140/90 mmHg
EKBÖ<135/85 AKBÖ<135/85	Normal Kan Basıncı	Beyaz önlük HT
EKBÖ≥135/85 AKBÖ≥135/85	Maskeli HT	Hipertansiyon

KB: Kan basıncı, **EKBÖ:** Evde kan basıncı ölçümü, **AKBÖ:** Ambulator kan basıncı ölçümü, **HT:** Hipertansiyon

1.4. Sınıflandırma

Tekrarlanan ölçümlerde, erişkinlerde (>18 yaş) hekim tarafından yapılan standart (ofis) ölçüm ile sistolik KB ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik KB ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlanır. 120/80 mmHg'nın altındaki KB değerleri normal olarak kabul edilmiştir. Sistolik KB'nın 120-139 mmHg ve/veya diyastolik KB'nın 80-89 mmHg olması artmış KB kategorisinde değerlendirilmiştir. Değerler Tablo 1.6'da özetlenmiştir.

Tablo 1.6. Ofis ölçümlerinden elde edilmiş olan kan basıncı seviyelerine göre kan basıncı tanımlaması

Kategori	Sistolik (mmHg)		Diyastolik (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Artmış kan basıncı	120-139	ve/veya	80-89
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	≥ 160	ve/veya	≥ 100
Evre 3 HT	≥ 180	ve/veya	≥ 110

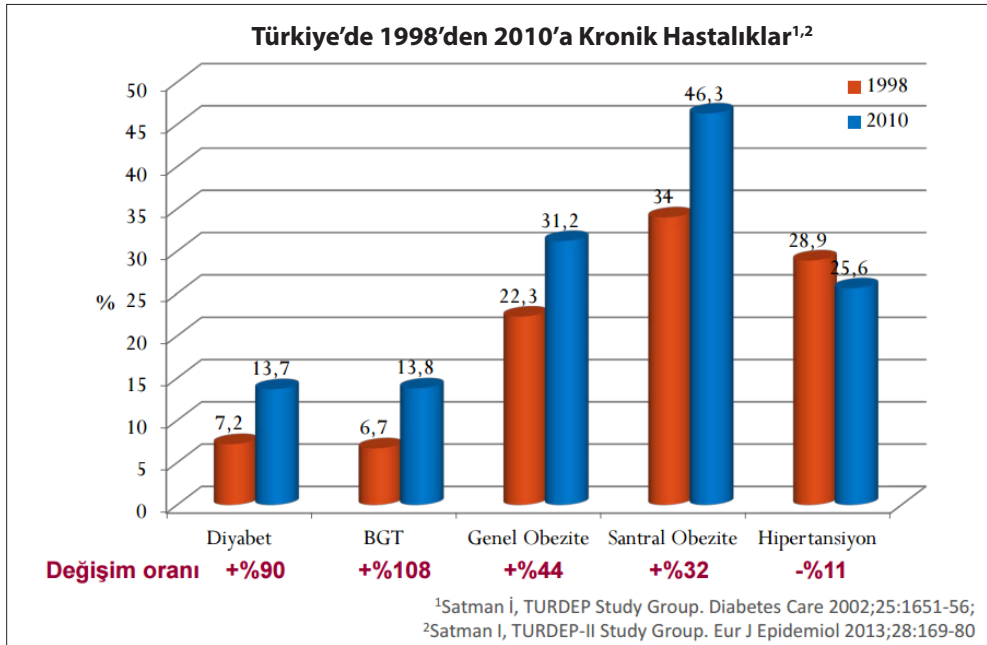
HT: Hipertansiyon

Kan basıncı, kalp hızı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametreler, gün içerisinde sirkadyen ritim ile değişmektedir. Normal kişilerden elde edilen ambulatuvar kan basıncı izleme verilerine göre, KB en yüksek değerlere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir. Kan basıncındaki bu sirkadyen ritim yeni bir sınıflamanın oluşturulmasına yol açmıştır. Ambulatuvar kan basıncı izlemesi ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen kan basıncı değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon, %10'dan az düşme olması non-dipper hipertansiyon olarak tanımlanmıştır. Non-dipper hipertansiyonlu hastalarda daha yüksek oranda serebrovasküler hastalık ve sol ventrikül kütle, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış gözlenmiştir. Non-dipper hipertansiyon siyah ırkta daha fazla görülmektedir; ileri yaş, diyabetes mellitus, obezite, obstrüktif uyku apnesi, fazla tuz alımı, ortostatik hipotansiyon, otonomik disfonksiyon ve kronik böbrek yetmezliğinin de non-dipper hipertansiyon gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.

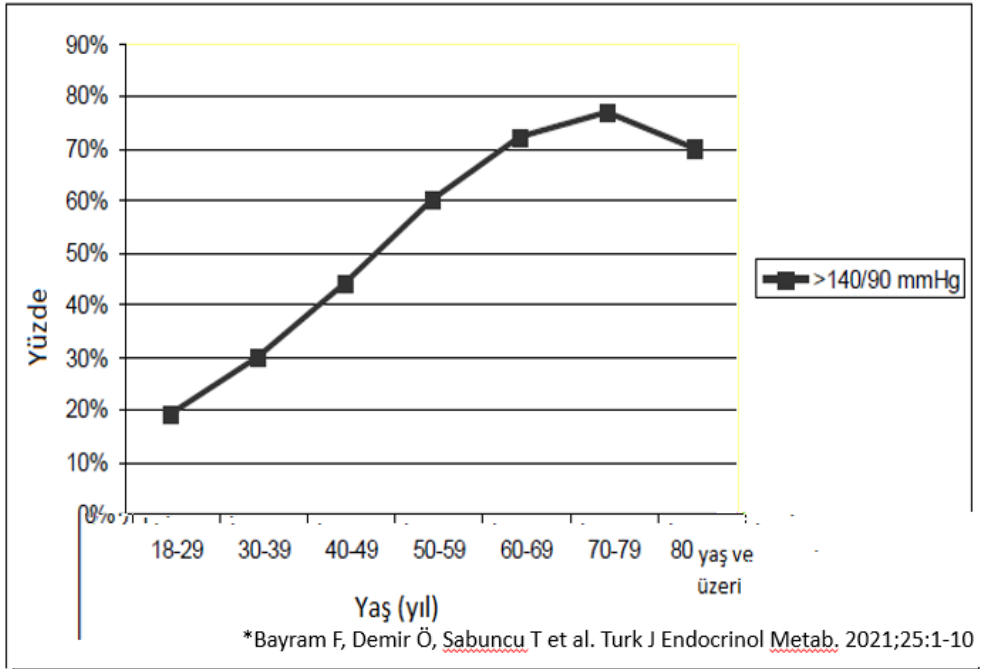
1.5. Epidemiyoloji

Hipertansiyon sıklığı yaşla birlikte artmakta ve obezite, besin alımı, fiziksel aktivite ve diyabet gibi risk faktörleriyle hipertansiyon gelişimi arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Yaşla birlikte artan görülme sıklığı yanında hipertansiyon komplikasyonları ve buna bağlı ölüm oranı da artmaktadır. Yirmi yaş altı bireylerde primer hipertansiyon daha seyrek görülmekte ve genç bireylerde kan basıncı yüksekliğinde, sekonder nedenlerin sıklığı artmaktadır. Hipertansiyon sıklığı aynı zamanda ırk ve coğrafyaya göre de değişim göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve pek çok Avrupa ülkesinde erişkin nüfusun yaklaşık %25-30'unda hipertansiyon bulunmaktadır. Türkiye'de yapılan değişik çalışmalarda erişkin yaş grubunda hipertansiyon prevalansı %36.5 (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği), %33 (Türk Kardioloji Derneği) ve %30.3 (Türk HT ve Böbrek Hastalıkları Derneği) arasında değişmektedir. Ülkemizde hipertansiyon prevalansı ile ilgili ilk geniş kapsamlı çalışma "Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk

Faktörleri (TEKHARF)” çalışmasıdır. Bu çalışmada, hipertansiyon prevalansının %33.7 olduğu, yaş ilerledikçe prevalansın arttığı saptanmıştır. Daha yakın zamanda tamamlanmış olan Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey, PatenT), ülkemizde hipertansiyonun sıklığı, dağılımı, farkındalığı, tedavi ve kontrol oranları konusunda en güncel ve kapsamlı bilgilere erişmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmada erişkin yaş grubunda hipertansiyon prevalansı %31.8 olarak bulunmuştur. Prevalans kadınlarda %36.1 iken, erkeklerde %27.7 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca, hipertansiyonlu hastaların sadece %40.7’sinin hastalıklarının farkında olduğu tespit edilmiş, %31.1’inin antihipertansif tedavi aldığı ve tedavi alanların sadece %20.7’sinin kan basıncının kontrol altında olduğu saptanmıştır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği olarak Türkiye’nin 7 farklı bölgesinde yapılan tarama sonucunda 20 yaş üzeri toplumun %41.4’ünde normal kan basıncı, %22.1’inde prehipertansiyon, %15.3’ünde evre 1 HT ve %21.2’inde evre 2 HT olduğu belirlenmiştir. Bu taramada %44.9 ile en yüksek HT sıklığı Karadeniz bölgesinde görülmüştür. Diyabet ve prediyabet prevalans ve risk faktörlerinin değerlendirildiği TURDEP-2 çalışmasında hipertansiyon prevalansı %31.4 olarak rapor edilmiştir. Hipertansiyon sıklığının yıllar içinde azaldığı görülmüştür (Şekil 1.1). Ülkemizde erişkinlerde yapılan metabolik sendrom prevalansının ATPIII ve IDF kriterlerine göre değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise HT her iki grupta da en sık rastlanan metabolik sendrom komponenti olarak belirlenmiştir. Yaşla HT sıklığının belirgin arttığı gösterilmiştir (Şekil 1.2).



Şekil 1.1. Yıllara göre diyabet ve hipertansiyon sıklığında değişim



Şekil 1.2. Türkiye’de yaşlara göre kan basıncı değerleri*

Kaynaklar

1. Bayram F, Demir Ö, Sabuncu T, Eren MA, Gedik AV, Çorapçıoğlu D, et al. Prevalence and Awareness of Hypertension in Seven Distinct Geographic Regions of Turkey: The SEMT HT Study. Turk J Endocrinol Metab. 2021; 25:1-10.
2. Sabuncu T, Sonmez A, Eren MA, Sahin I, Çorapçıoğlu D, Üçler R, et al. Characteristics of patients with hypertension in a population with type 2 diabetes mellitus. Results from the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Hypertension Study). Prim Care Diabetes. 2021; 15(2):332-339.
3. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. Turk Kardiyol Dern Ars. 2019; 47(6): 535-546.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, 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):2560-72.
5. Kannel, W.B., Zhang, T., Garrison, R.J.: Is Obesity-Related Hypertension Less of Cardiovascular Risk? The Framingham Study. Am. Heart. J., 1990; 120:1195-1201.
6. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2014;16:14-26.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, 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). J Hypertens. 2013; 31(7):1281-357.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fa-gard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2007;25:1751-62.
9. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ, Çetinkaya A, Aksu H ve ark. Erişkinlerimizde kan basıncı: 8 yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile ve bazı etkenlerle ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Arş.1999; 27:136-43.

10. Keil U, Kuulasmaa K. WHO MONICA project: risk factors. *Int J Epidemiol.* 1989;18(3 Suppl 1):S46-55.
11. Onat A, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk yetişkinlerde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2004; 32:533-41.
12. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens.*2005; 23:1817-23.
13. Gundogan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O, et al. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Arch Med Sci.* 2013; 20;9(2):243-53.
14. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincceg N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28(2):169-80.

HİPERTANSİYONDA RİSKLERİN BELİRLENMESİ

2.1. Toplam Kardiyovasküler Risk

Hipertansiyon (HT) önemli bir kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörüdür. Daha önce hazırlanan kılavuzlar genellikle HT tedavisi konusunda tedaviye başlama zamanı ve hangi tip tedavi verilmesi gerektiği hususlarını vurgulamışlardır. Ancak farklı risk durumlarında olan kişilerde (örneğin genç veya yaşlı olmak) aynı tansiyon değerlerine rağmen farklı KVH risk düzeyleri olmaktadır. Bu nedenle son 10 yılda çıkmış olan kılavuzlar öncelikle kardiyovasküler (KV) olayların önlenmesi konusuna odaklanmıştır. Bu durum hipertansif kişinin toplam KVH risk durumunun (yani bir kişinin belirli bir süre içinde bir KV olayı geliştirme olasılığını) değerlendirme gerçeğini ortaya koymuştur. Sadece HT tanısı olup da ek KVH risk faktörlerine sahip olmayan hasta sayısı oldukça düşüktür. Hastalarda HT tanısının yanında diğer risk faktörlerinin varlığı KVH gelişmesi açısından önemli katkıda bulunmaktadır.

Hipertansif hastada yapılan risk değerlendirmesi gelişebilecek KV olaylar hakkında bilgi vermektedir. Bir hastanın koroner arter hastalığı (KAH) ve/veya diabetes mellitus (DM) tanısı olması onun yüksek veya çok yüksek riske sahip olduğunu düşündürür. Fakat bu gruba girmeyen ve diğer risk faktörleri (Tablo 2.1) olan hastaların düşük, orta, yüksek ve çok yüksek riskli olarak tanımlanmalarını (Tablo 2.2) gerektirir. Bu hastaların tedavilerinin düzenlenmesi ve doğru yaklaşımlarda bulunularak HT dışı diğer risk faktörlerinin azaltılması ve/veya kontrol altına alınması gelişebilecek KV olaylardan korunmada önemlidir. Ek olarak hekimlere daha doğru yaklaşımlar sunmaları açısından yol gösterici olacaktır. Sonuç olarak, toplam KV riskin ölçümü, hipertansiyonlu hastalar için risk sınıflandırma sürecinin önemli bir parçasıdır.

Tablo 2.1. Toplam KVH riskini arttıran kan basıncı yüksekliği dışındaki faktörler

Risk Faktörleri	Asemptomatik Organ Hasarı	Mevcut Makrovasküler Hastalık	Renal Hastalık
• Diabetes Mellitus • Erkek Cinsiyet • Yaş(Erkek≥55, Kadın ≥65 yaş) • Sigara • Dislipidemi • BAG/BGT* • Obezite** • Abdominal obezite#	• Nabız Basıncı ≥60 mmHg • Karotis duvar kalınlaşması (IMK ≥0.9 mm) • Ankle/brakial indeks < 0.9 • GFR <60 ml/dk • Mikroalbuminüri • Ekokardiyografi veya EKG ile Sol ventrikül hipertrofisi varlığı • İleri Retinopati	• SVO • KAH • MI • Angina • Stent varlığı • KABG • KKY • PAH	• GFR<60 ml/dk • Proteinüri

*BAG: açlık glukozu 100-125 mg/dl, BGT: OGTT'de 2. saat glukozu 140-199 mg/dl

**Obezite (BKl)> 30 kg/m2

#Abdominal Obezite (Bel Çevresi): Türkiye popülasyonu için: Erkek ≥100 ve Kadın ≥90 (TEMD verisi), Erkek ≥96 cm ve Kadın ≥90 cm. (TURDEP verisi); Amerika popülasyonu için: Erkek ≥102 cm ve Kadın ≥88 cm. (ATP-3 ve WHO verisi); Avrupa popülasyonu için: Erkek ≥94 cm ve Kadın ≥80 cm. (IDF verisi).

BAG: Bozulmuş açlık glukozu, **IMK:** İntima media kalınlığı, **SVO:** Serebro vasküler Olay, **KAH:** Koroner arter Hastalığı, **MI:** Miyokard Enfarktüsü, **KABG:** Koroner Arter Baypass Greft, **KKY:** Konjestif Kalp Yetmezliği, **PAH:** Periferik Arter Hastalığı

Tablo 2.2. Kan basıncı değerleri ve ko-morbid risk faktörlerine göre hastanın KVH geliştirme risk tablosu

Diğer Risk Faktörleri, Asemptomatik organ hasarı veya hastalık	Kan Basıncı (mmHg)			
	Yüksek Normal SKB:130-139 veya DKB: 85-89	Evre 1 HT SKB:140-159 veya DKB: 90-99	Evre 2 HT	
			SKB:160-179 veya DKB:100-109	SKB≥180 veya DKB≥110
Başka Risk Faktörü Yok		Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
1-2 Risk Faktörü	Düşük Risk	Orta Risk	Orta-Yüksek Risk	Yüksek Risk
≥3 Risk Faktörü	Düşük-orta Risk	Orta-Yüksek Risk	Yüksek Risk	Yüksek Risk
Organ hasarı, Evre 3 KBH veya DM	Orta-Yüksek Risk	Yüksek Risk	Yüksek Risk	Yüksek-Çok Yüksek Risk
Semptomatik KVH, KBH ≥Evre 4, OH/RF olan DM	Çok Yüksek Risk	Çok Yüksek Risk	Çok Yüksek Risk	Çok Yüksek Risk
SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik böbrek hastalığı, DM: Diabetes Mellitus, KVH: Kardiyovasküler hastalık, RF: Risk Faktörü.				

2.1.1. Toplam Kardiyovasküler Risk Tanımı

Toplam kardiyovasküler risk, yetişkin bir insanın yakın gelecekte KVH yaşama olasılığıdır. Toplam KVH riski, bir takım önlenemeyen ve önlenemeyen risk faktörlerinin gelecekte KVH riski üzerine kombine etkisini ifade eder. KVH gelişiminde önlenemeyen (yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık) ve önlenemeyen (sigara içimi, dislipidemi, hipertansiyon, obezite vb.) pek çok risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin miktarı ve şiddeti her insanda değişkenlik gösterir. Dolayısıyla, toplam kardiyovasküler risk hesabıyla kişiye özel KVH ve/veya ölüm riskini tespit etmek mümkün olur. Toplam KV risk günümüzde genellikle 40 yaş üzerindeki yetişkinlerde, 10 yıllık bir dönem için hesaplanmaktadır. Bu hesaplama bazı hesaplayıcılarda tüm KVH'ları içerirken, bazılarında sadece ölümcül KVH'ları hesaplamaktadır. TEMD hipertansiyon kılavuzunun benimsediği hesaplayıcı ile toplam kardiyovasküler riskin nasıl hesaplanacağı aşağıda ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

2.1.2. Toplam Kardiyovasküler Risk Hesabının Önemi

Sağlıksız yaşam alışkanlıkları, günümüzde pek çok kronik hastalığın ortaya çıkmasında etkin rol oynar. Bu nedenle, hipertansiyon, obezite, Tip2 diyabet, dislipidemi ve benzeri hastalıkların tedavisinde temel kural öncelikle yaşam biçiminin gözden geçirilmesi ve risk faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Ama bu risk faktörlerinin şiddeti belli bir sınırın üzerindeyse, yaşam biçimi değişiklikleri yeterli olmayacak ve tıbbi tedavi seçenekleri gündeme gelecektir. Toplam kardiyovasküler risk düzeyini bilmek bir HT hastasında, sağlıklı yaşam biçimi önerilerinde bulunmak, ilaç

tedavisine ne zaman başlanacağına karar verebilmek ve tedavinin yoğunluğunu belirlemek açısından yararlı olacaktır. Böylece, daha yüksek riskli olana daha erken ve daha etkin tedavi uygulamak mümkün olacaktır. KVH riskini azaltmayı hedefleyen tüm kılavuzlar, toplam kardiyovasküler risk hesabı yapılmasını önerirler.

Toplam kardiyovasküler risk hesabı esas olarak sağlıklı görünen ve herhangi bir klinik sorunu olmayan hastalarda, gelecekte ortaya çıkabilecek KVH nedenli olay ve ölüm riskini ortaya koyar. Klinik olarak tespit edilmiş KVH (ör. KAH, inme, periferik damar hastalığı) olgularında veya KVH risk eşdeğeri olan diyabet, kronik böbrek hastalığı gibi kişilerde veya kişiye özgü çok yüksek risk faktörleri bulunan kişilerde toplam kardiyovasküler risk hesaplanmasına gerek kalmaz. Bu tip kişiler hali hazırda yüksek risk grubunda bulunduğu risk faktörleriyle ilgili yoğun tedavi ve yaşam biçimi değişikliklerine tanı anından itibaren ihtiyaçları vardır.

2.1.3. Türkiye İçin En Uygun Risk Hesaplayıcısı

Pek çok farklı kılavuz farklı risk hesaplayıcılarını kullanmaktadırlar. Bu hesaplayıcılar genellikle Kuzey Amerika ve Avrupa'da yapılan çalışmaların sonuçları esas alınarak oluşturulmuştur. Ülkemizde kullanılacak bir toplam kardiyovasküler risk hesaplayıcısı için ideal olan kendi insanımıza ait özellikler dikkate alınarak oluşturulmasıdır. Bu açıdan ülkemizde kardiyovasküler risk tahmini için Avrupa Kardiyoloji Derneği/ Avrupa Ateroskleroz Derneği (ESC/EAS) kılavuzunda belirtilen SCORE hesaplama modelinin kullanılması en uygun yaklaşım olacaktır. SCORE hesaplama modeli farklı düzeylerde KVH riski olan, geniş bir coğrafi alanı kapsayan, 12 farklı Avrupa kohortundan hesaplanmıştır ve yaklaşık 200 bin insana ait 3 milyon kişi/yıllık gözlemi ve 7900 ölümcül kardiyovasküler olay (KVO) içermektedir.

2.1.3.1. SCORE sistemi Kullanımının Avantajları, Diğer Hesaplayıcılardan Farklılıkları

Toplam kardiyovasküler risk hesaplayıcıları genellikle KAH nedenli olay ve ölüm riskini verirler. SCORE sistemi ise, daha önce bilinen kalp damar hastalığı olmayan bir kişide, 10 yıl içinde görülecek ilk aterosklerotik olaya (MI, inme, damar tıkanıklığı ile seyreden diğer durumlar, ani kardiyak ölüm) bağlı ölüm riskini hesaplamaktadır. SCORE sistemi ile diğer sık kullanılan risk hesaplayıcı sistemlerinin karşılaştırması Tablo 2.3'de özetlenmiştir. Türkiye yüksek riskli ülkeler içinde (KVH'a bağlı mortalite oranı $\geq 150/100000$) olduğu için ESC/EAS kılavuzunda kullanılan SCORE risk hesaplama sistemi çizelgelerinin kullanılması avantaj sağlamaktadır.

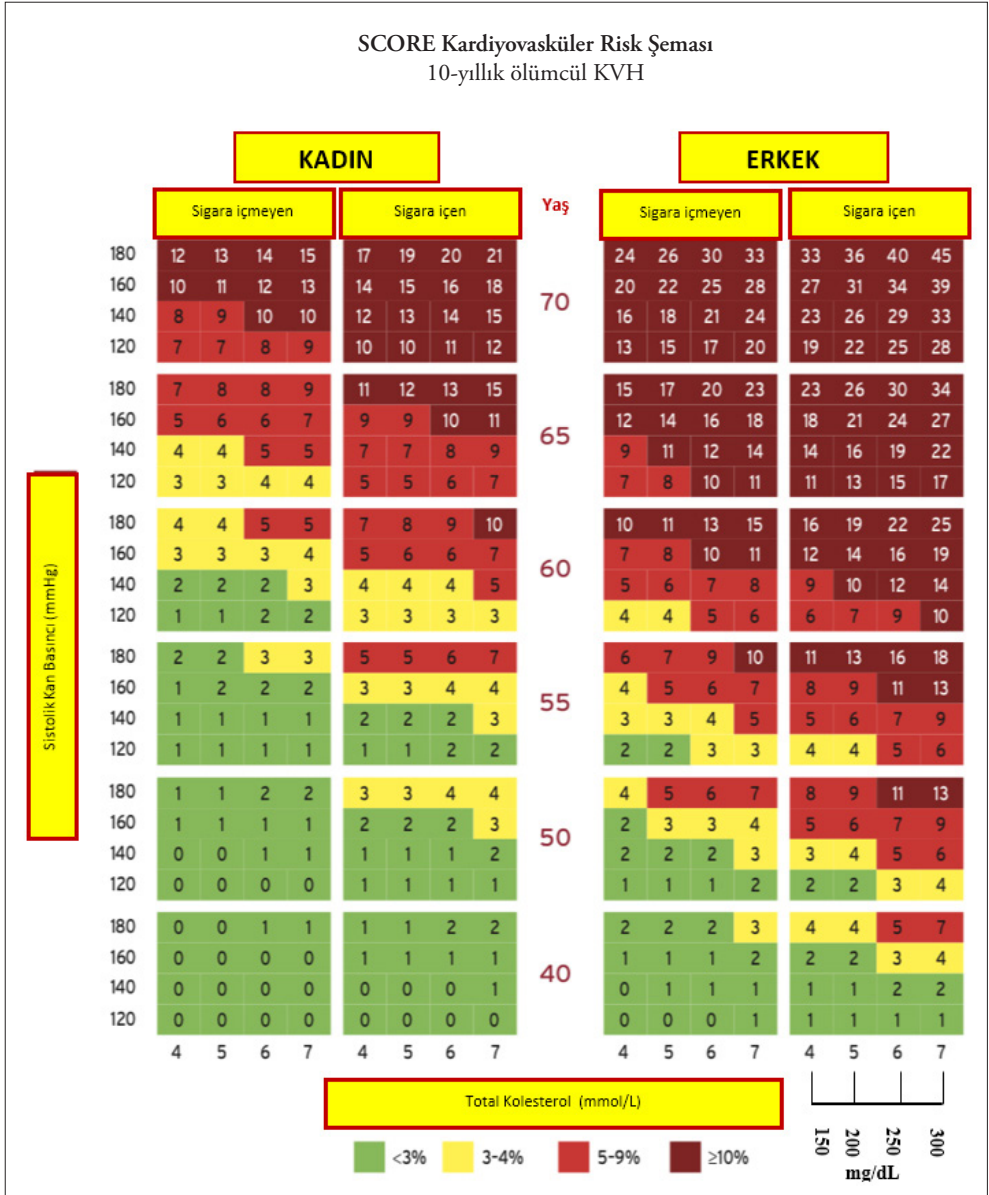
Tablo 2.3. Total KVH risk hesaplama sistemleri

Sistem	Risk	Değişkenler
Framingham modeli (10)	10 yıllık KVO riski	Cinsiyet, yaş, Total-K, HDL-K, Sistolik kan basıncı, sigara, DM, HT tedavisi
SCORE (3)	10 yıllık KVH ölüm riski	Cinsiyet, yaş, Total-K veya TK/HDL-K, Sistolik kan basıncı, sigara
ASSIGN (11)	10 yıllık KVO riski	Cinsiyet, yaş, Total-K, HDL-K, Sistolik kan basıncı, sigara (sayı), DM, alan bazlı yoksunluk indeksi, aile hikayesi
QRISK2 (12)	10 yıllık KVO riski	Cinsiyet, yaş, Total-K/HDL-K, Sistolik kan basıncı, sigara, DM, alan bazlı yoksunluk indeksi, aile hikayesi, BKL, antihipertansif tedavi, etnik köken, RA, KBH evre 4-5, AF
Reynolds Risk Score (13,14)	10 yıllık MI, inme, koroner revaskülarizasyon veya kardiyovasküler ölüm	Cinsiyet, yaş, Total-K, HDL-K, Sistolik kan basıncı, hsCRP, sigara, ailede erken MI hikayesi (<60 yaş), DM varsa HbA1c
Globorisk (15)	10 yıllık KVH ölüm riski	Cinsiyet, yaş, Total-K, Sistolik kan basıncı, sigara, DM
Uyarılama: Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020(41):111-188		
AF: Atrial Fibrilasyon, BKL: Beden Kitle İndeksi, DM: Diabetes Mellitus, HDL-K: HDL Kolesterol, hsCRP: Yüksek hassas CRP, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, MI: Miyokard Enfarktüsü, RA: Romatoid Artrit, Total-K: Total Kolesterol,		

2.1.3.2. SCORE Risk Hesaplayıcısı ile Toplam Kardiyovasküler Riskin Hesaplanması

Kırk yaşın üzerindeki bir kişi için SCORE risk hesaplayıcısı üzerinde cinsiyet, yaş, sigara içme durumu, Total-K ve sistolik kan basıncı bilgilerinin kesiştiği yerde erkek ve kadınlar için ayrı ayrı görülen sayı on yıl içinde kardiyovasküler nedenli ölüm riskini gösterir (Şekil 2.1). Kadınlarda risk hesabı erkeklerden daha düşüktür, fakat aslında kadınlar için risk sadece ertelenmiştir; 60 yaşındaki bir kadının riski 50 yaşındaki bir erkeğinki ile benzerdir. Bu nedenle kadınlarda KVH nedenli ölüm erkeklerden daha fazladır. SCORE hesaplayıcısında bütün risk faktörleri değil, sadece yaş, cinsiyet, sigara içimi, Total-K ve sistolik kan basıncı parametreleri kullanılır. Bu nedenle, hastada aterosklerotik dislipidemi, obezite, sedanter yaşam vb. diğer risk faktörleri de varsa, riskin hesap edilenden daha yüksek olacağını unutmamak gerekir.

Yüksek kardiyovasküler riskli olan toplumlara uygun hazırlanmış bu tablolar sadece 10 yıllık ölüm riskini gösterir. SCORE ile ölçülen ölüm riski üzerinden toplam olay riskini tahmin etmek istenirse erkeklerde bu risk puanının 3 katını, kadınlarda 4 katını almak gerekir. Yani eğer bir erkekte SCORE ile hesaplanan risk %5 ise, toplam KVO oranı yaklaşık %15'e yükselmektedir. Bu katsayı yaşlılar için ise biraz daha düşüktür.



Şekil 2.1. Yüksek riskli ülkelerde kadınlar ve erkekler için SCORE hesaplama şeması

Uyarılama: Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020(41):111-88.

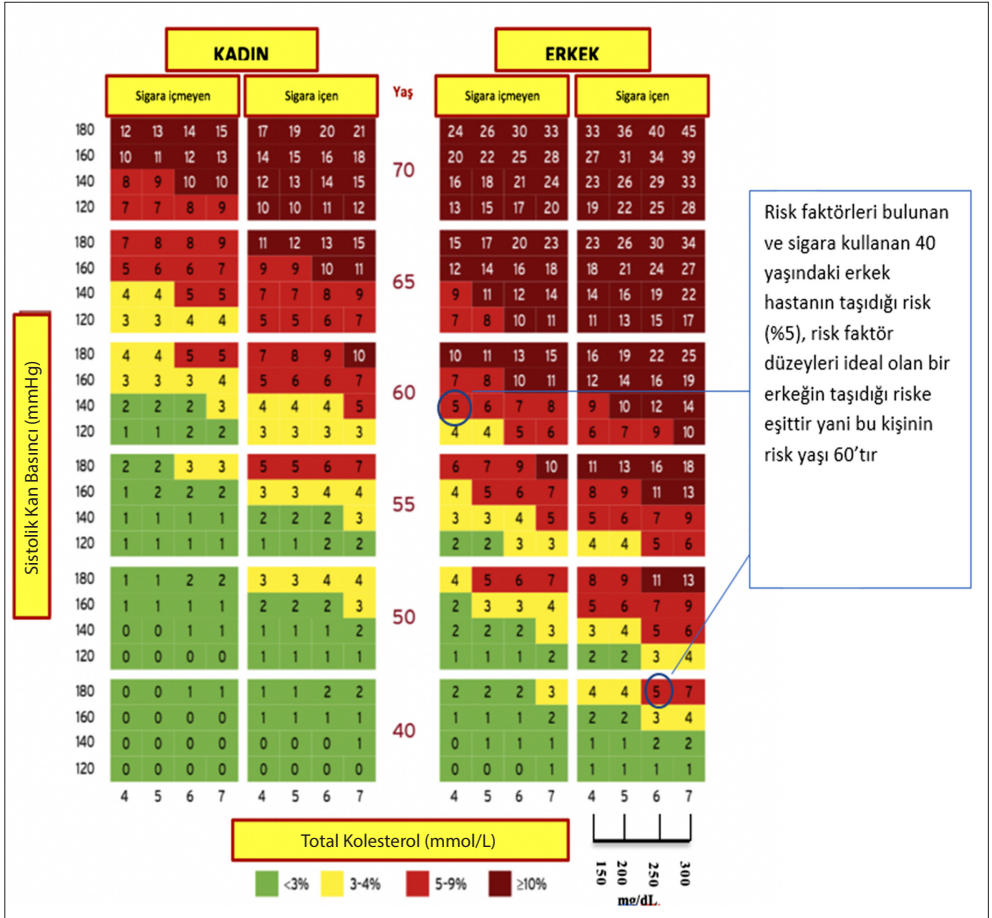
Toplam kardiyovasküler risk hesabı 40 yaş üzerindeki kişiler için planlanmıştır. Bu nedenle gençlerde kullanılmaları sorunludur. Gençlerde kendi mutlak riskleri düşük bile olsa, beklenen yaşam süreleri nedeniyle görece riskleri yüksektir. Oysa bu kişiler kendi yaşlarındaki kişilerle karşılaştırıldıklarında görece olarak çok yüksek riskli durumdadırlar. Bu durum riskli kişilerde yanıltıcı bir rahatlamaya ve yanlış hayat tarzının devamına sebep olarak, gerekli tedbirlerin alınmasını geciktirebilir. Bu sorunu gidermek ve gençlerdeki kardiyovasküler riski hesaplamak için ESC/EAS kılavuzu gençlerdeki kardiyovasküler risk durumunu kendi yaş gruplarına göre karşılaştırmalı olarak veren bir tabloyu önermiştir. Böylece ASKVH açısından genç bir insanı, kendi yaşında risk faktörleri düşük (sigara içmeyen, sistolik kan basıncı 120 mmHg ve Total-K ≤ 150 mg/dL olan) genç biri ile karşılaştırıp 10 yıllık toplam kardiyovasküler görece riskini ortaya koymak mümkün olmaktadır (Şekil 2.2). Bu görece risk tablosuna dikkatle bakıldığında sigara içmeyen, normal kan basıncı ve Total-K düzeyleri olan genç birinde risk puanının 1 olduğu görülmektedir. Risk faktörleri arttıkça kişinin risk katsayısı da artmaktadır. Örneğin, şeklin sağ üst kısmında 12 olarak bildirilen risk puanı, o kişinin KVH geçirme riskinin kendi yaşındaki sağlıklı birine göre 12 kat fazla olduğu anlamına gelecektir.

Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Sigara İçmeyen					Sigara İçen					
	180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
	160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
	140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
	120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
	Kolesterol (mmol/L)					mg/dL					
						150	200	250	300		

Şekil 2.2. Gençlerde 10 yıllık toplam görece kardiyovasküler risk hesaplaması

Uyarılama: Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020(41):111-88. (Kolesterol 1 mmol/L = 38.67 mg/dL)

Nispeten genç olduğu için mutlak kardiyovasküler riski düşük gibi gözükken kişilere bir başka yaklaşım da onların risk yaşlarını belirlemektir. Çeşitli KVH risk faktörlerine sahip bir kişinin risk yaşı, aynı düzeyde risk taşıyan ancak ideal risk faktörleri seviyesine sahip bir kişinin yaşıdır. Dolayısıyla yüksek riskli 40 yaşındaki bir kişinin, risk yaşı ≥ 60 olabilir. Risk yaşı, önleyici tedbirler alınmazsa KVH riskine sahip genç bir kişinin ömür beklentisini azaltmanın kolayca anlaşılan bir yoldur. Risk yaşı SCORE grafiklerine bakılarak görsel olarak tahmin edilebilir (Şekil 2.3). Bu şekilde, risk faktörleri açısından ideal olan yani sigara içmeyen, toplam kolesterol düzeyi 155 mg/dL ve sistolik kan basıncı 120 mmHg olan bir kişiye kıyasla risk yaşının kaç olduğu gösterilmektedir. Risk yaşı, HeartScore'un en yeni revizyonunun bir parçası olarak otomatik olarak hesaplanır (<http://www.HeartScore.org>). Kardiyovasküler risk yaşının hesaplanması kişiye içinde bulunduğu durumu ve sahip olduğu riski göstermek açısından faydalı ve yaşam tarzında değişiklikleri yapması için motive edici olabilir.



Şekil 2.3. Risk yaşı hesaplaması

Uyarılma: Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020(41):111-88. (Kolesterol 1 mmol/L = 38.67 mg/dL)

SCORE tablosuna göre yaşlılar için tahmin edilen risk, olması gerekenden daha yüksek bulunmaktadır. Dikkat edildiği takdirde, sigara içmeyen kadınlar hariç tutulursa, 65 yaş üzerindeki kişilerin neredeyse tamamı orta ve yüksek risk kategorisinde (SCORE puanı = 5-10) yer almaktadırlar. SCORE hesaplayıcısının Türkiye için geliştirilen formunda risk puanları çok daha yüksek, dolayısıyla sorun çok daha belirgindir (<http://file.tkd.org.tr/kilavuzlar/SCORETurkiye-160125.PDF?menu=52>). Bu nedenle yaşlılarda tek başına SCORE risk puanına dayanarak risk tahmininde bulunmak yanıltıcı olacaktır. Yaşlılarda agresif tansiyon tedavisi özellikle ortostatik hipotansiyon ve buna bağlı komplikasyonlara (düşme, yaralanma, kalça kırığı gibi) yol açabilmektedir. Dolayısıyla böyle kişilerde tedavi kararı bireyselleştirilmeli ve eşlik eden risk faktörlerinin şiddetine ve kullanılmakta olan diğer ilaçların sayısına göre karar verilmelidir.

2.1.3.3. SCORE Puanlarına ve Eşlik Eden Klinik Tablolara Göre Risk Kategorileri

Hastaların SCORE risk hesaplamaları ve eşlik eden klinik tablolarına göre kardiyovasküler risk kategorileri Tablo 2.4'de tanımlanmıştır.

Tablo 2.4. Kardiyovasküler Risk Kategorileri

Çok Yüksek risk	- Kayıtlı klinik KVH (önceki AKS, stabil angina, koroner revaskülarizasyon işlemleri, inme, TİA ve PAH) - Görüntüleme yöntemleri ile kayıtlı KVH (koroner anjiyografi veya BT'de veya karotis US'de plak görüntüsü) - Hedef organ hasarlı (mikroalbuminüri, nöropati veya retinopati) - DM veya en az 3 risk faktörünün eşlik etmesi veya >20 yıl süreli Tip1 DM - Ağır KBH (eGFR <30 mL/dak/1.73 m²) - SCORE risk puanı ≥%10 - KVH'lı AH veya diğer majör risk faktörü ile beraber
Yüksek risk	- Tek bir risk faktörünün belirgin şekilde yükseldiği durumlar, özellikle Total-K >310 mg/dL veya LDL-K >190 mg/dL veya kan basıncı ≥180/110 mmHg - Diğer majör risk faktörlerinin eşlik etmediği AH 10 yıldan uzun süren ve beraberinde hedef organ hasarı veya diğer risk faktörleri olmayan DM - SCORE risk puanı %5-9
Orta Risk	<10 yıl süreli genç ve diğer risk faktörleri olmayan DM (Tip1 DM <35 yaş; Tip2 DM <50 yaş) - SCORE risk puanı 1-4
Düşük risk	SCORE risk puanı <%1
Uyarılama: Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020(41):111-88	
AH: Ailesel Hiperkolesterolemi, AKS: Akut Koroner Sendromu, KVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık, BT: Bilgisayarlı Tomografi, DM: Diabetes Mellitus, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, KVH: Kardiyovasküler Hastalık, LDL-K: LDL Kolesterol, PAH: Periferik Arter Hastalığı, TİA: Transient İskemik Atak, Total-K: Total Kolesterol, US: Ultrasonografi	

SCORE hesaplamasında dikkate alınması gereken diğer risk faktörleri; sosyal izolasyon, obezite ve santral obezite, fiziksel inaktivite, psikososyal stres, ailede erken KVH öyküsü (erkek <55 yaş, kadın <60 yaş), kronik immünolojik inflamatuvar hastalıklar, majör psikiyatrik hastalıklar, insan immün yetmezlik virüs (HIV) tedavisi, AF, sol ventrikül hipertrofisi, KBH, obstrüktif uyku apne sendromu, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığıdır.

2.1.4. Farklı Kan Basıncı Düzeyleri ve Risk Kategorilerinde Yaklaşım Tablosu

Kardiyovasküler risk ne olursa olsun tüm hastalara yaşam tarzı önerileri yapılması gereklidir. KVH riski yükseldikçe yaşam tarzı değişikliği ile kan basıncı hedeflerine ulaşılmazsa veya yaşam tarzı değişikliği ile beraber aynı anda ilaç tedavisi düşünülebilir. Bu nedenle, kan basıncı düzeyleri ve toplam kardiyovasküler riske göre hastalara nasıl yaklaşılacağı Tablo 2.5'te özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Toplam Kardiyovasküler Risk ve Tedavi Öncesi Kan Basıncı Düzeylerine Göre Yaklaşım Şekli

10 yıllık ölümcül KHV riski (SCORE)	SKB/DKB Düzeyi (mmHg)			
	130-139/85-89	140-159/90-99	160-179/100-109	≥180/110
<%1, düşük riskli	Yaşam tarzı önerileri	3-6 ay yaşam tarzı önerileri, hedefe gelmezse ilaç	Yaşam tarzı önerileri + Derhal ilaç	
%1-4, orta derece riskli	Yaşam tarzı önerileri	3-6 ay yaşam tarzı önerileri, hedefe gelmezse ilaç	Yaşam tarzı önerileri + Derhal ilaç	
%5-9, yüksek risk	Yaşam tarzı önerileri	Yaşam tarzı önerileri + Derhal ilaç		
≥%10, çok yüksek risk	Yaşam tarzı önerileri + İlaç düşün	Yaşam tarzı önerileri + Derhal ilaç		

Uyarılama: Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/EAS Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018(33):3021-3104.

Risk değerlendirmesi, ideal olarak SCORE puanlaması kullanılarak yapılsa da klinik pratikte çok da yaygın kullanılmadığı gözlenmektedir. Buradan hareketle, basit bazı hasta özellikleri temelli bir risk belirleme metodu ile SCORE puanı >%5 olan bir hasta popülasyonunun saptanabileceği düşünülen Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporunda, kan basıncı 130–139/80–89 mmHg aralığında ve yaşı <65 olan bireylerde “risk temelli” yaklaşım savunulmuştur. Risk değerlendirmesinde önerilen yöntem Tablo 2.6’da gösterilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda kan basıncı 130–139/80–89 mmHg olan olgulardan “yüksek riskli” olarak tanımlananlarda, 6 aylık yaşam tarzı değişikliği uygulamasını takiben ilaç tedavisi başlanması düşünülmelidir.

Tablo 2.6. Risk temelli yaklaşım (<65 yaş olgularda)

Aşağıdakilerden en az 2 majör veya en az 1 majör + 2 minör kriter veya majör kriter olmaksızın 3 minör kriter bulunması durumunda hipertansiyon hastası “yüksek riskli” kabul edilir.

Majör risk kriterleri

KBH – tGFH < 60 ml/dakika
DM
KAH

Minör risk kriterleri

Sigara kullanımı
Yaş = 55–65
LDL > 130 mg/dl

DM: Diabetes Mellitus; **KAH:** Koroner arter hastalığı; **KBH:** Kronik böbrek hastalığı; **LDL:** Low-density lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein); **tGFH:** tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

TEMD Önerileri

- **Toplam kardiyovasküler risk hesaplanmasında SCORE risk hesaplama sisteminin kullanılması önerilir.**
- **Türkiye’de KVH nedenli mortalite yüksek olduğu için, yüksek riskli toplumlar için uyarlanan SCORE risk tablosu kullanılmalıdır.**
- **Kırk yaşın altındaki kişilerde kardiyovasküler riski hesaplamak için görece riski gösteren SCORE tablosunun kullanılması önerilir.**
- **Risk yaşının hesaplanması görece genç olup risk puanı düşük çıkan kişilerde yaşam biçimi yönetimi konusunda motivasyon sağlamak açısından yararlıdır.**
- **Farklı kan basıncı düzeyleri olan kişilere, toplam kardiyovasküler risk puanına göre farklı önerilerde bulunulmalıdır.**
- **65 yaş üstü yaşlı bireylerde KVH riski yüksek olsa bile agresif tedaviden kaçınılmalı, tedavi bireyselleştirilmelidir.**

Kaynaklar

1. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 ;392(10159):1923-1994.
2. Flint AC, Conell C, Ren X, Banki NM, Chan SL, Rao VA, et al. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):243.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
4. World Health Organization. (2007). Prevention of cardiovascular disease : guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43685>
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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(25):3143-3421.
6. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-1282.
7. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S49-73.
8. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
10. D’Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
11. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H; SIGN Group on Risk Estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SH-HEC). *Heart*. 2007;93:172-176.
12. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475-82.
13. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611-9.
14. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118(22):2243-51.
15. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):339-55.
16. van Dis I, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Boshuizen H, Grobbee DE, et al. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(3):377-83.
17. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu 2019 [2019 Turkish Hypertension Consensus Report]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(6):535-546.

2.2. Hipertansiyonu Etkileyen Risk Faktörleri

2.2.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri

1) Yaş

Yaş hipertansiyon gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Yapılan geniş çaplı araştırmalarda 65 yaş ve üzerinde hipertansiyon sıklığının anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. Framingham çalışmasında 55-65 yaş arasında normotansif olan bireylerin 80-85 yaşa geldiklerinde hipertansif olma oranları %90 olarak belirtilmiştir. Kişi yeterince yaşayacak olur ise toplumdaki hemen herkeste (>%90) sistolik hipertansiyon ortaya çıkacağı düşünülmektedir. Diyastolik hipertansiyon ise tam tersi 50 yaşına kadar daha sık saptanmasına karşın bu yaştan sonra düşüş göstermektedir. Sekonder hipertansiyon da benzer şekilde 50 yaşın altındaki bireylerde yaşlılara göre daha sık izlenmektedir.

2) Cinsiyet

Yetişkinliğin erken dönemlerinde kadınların sistolik kan basıncı erkeklerden daha düşük iken 6. dekat sonunda bu durum tersine dönmektedir. Yakın zamanda ülkemizde yayınlanan SEMT HT çalışmasında da benzer şekilde kadınlarda yaş ilerledikçe hipertansiyon sıklığının erkeklere oranla daha fazla arttığı ve 35-44 yaş aralığında kadınlarda sistolik kan basıncı erkeklerden daha düşük iken 55-64 yaş arasında daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hipertansiyonun cinsiyetler arasında farklılık göstermesinde seks hormonları, renin anjiyotensin sistemi ve kromozom farklılıkları gibi birçok biyolojik faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca kadınlarda gebelik, preeklampsi ve oral kontraseptif kullanımı gibi cinsiyete özgü faktörler de hipertansiyon gelişiminde farklılıklara yol açmaktadır.

3) Etnik Köken

Hipertansiyonun sıklığı, şiddeti ve kontrolü etnik kökenler arasında farklılık göstermektedir. Bu farklılığın patogenezinde sodyum tutulumu, vücut ağırlığı, nefron sayısı, hormonlar, beslenme alışkanlıkları, psikososyal faktörler ve sosyoekonomik durum gibi çok sayıda faktör rol oynamaktadır. Bazı çalışmalarda Afrika kökenlilerin Avrupa kökenlilere göre tuza daha hassas oldukları ve tuz kısıtlaması ile kan basınçlarının daha fazla miktarda düşüş gösterdiği belirtilmektedir. Genetik faktörler yanında epigenetik mekanizmaların da bu farklılıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda ilaçların etkilerinin ve yan etkilerinin farklı popülasyonlarda farklı sonuçlara yol açtığı bildirilmektedir. Örneğin siyahilerde ACE-inhibitörlerinin tiyazid diüretikler ve kalsiyum kanal blokörlerine göre daha az etkili olduğu görülmüştür. Anjiyoödem Afrikan-Amerikan ve Asyalılarda 3-4 kat daha fazla görülürken Kafkas ırklarında ACE inhibitörlerine bağlı öksürük daha sık görülmektedir.

4) Aile Öyküsü

Ailesinde hipertansiyon olanlarda hipertansiyona yakalanma oranı daha yüksektir. Esansiyel hipertansiyon tanılı hastaların %70'inde ailede hipertansiyon anamnezi vardır. Hipertansiyon ile ilgili yapılan çok sayıda genetik çalışmanın sonucunda kan basıncı regülasyonu ile ilgili vücutta 120'den fazla lokus bulunduğu ancak bu genlerin kişiler arasındaki farklılıkların yalnızca %3.5'ini açıklayabildiği belirtilmektedir. Hipertansiyonun tek bir gen hasarı ile açıklanamadığı (monogenik) formlar da nadir olmakla birlikte gösterilmiştir. Bunlardan en bilinenleri glukokortikoid ile düzelen aldosteronizm ve Liddle sendromudur. Oldukça nadir olarak görülen feokromasitoma ve paragangliomaların kalıtsal formları da ailesel hipertansiyon nedenlerindendir.

2.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

1) Beslenme Tarzı

Sodyum alımı ile hipertansiyon arasında doğrusal bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda günde 5 gramın üzerinde sodyum tüketenlerde sistolik kan basıncında ve hipertansiyon sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Ancak fazla miktarda sodyum alımı olan herkeste hipertansiyon görülmemektedir. Bu durum “sodyum fenomeni” olarak adlandırılmaktadır. Ülkeler arasında belirgin farklılıklar olmasına karşın dünya genelinde ortalama sodyum tüketiminin günde 3.5-5.5 gram (9-12 gram tuza karşılık gelmektedir) arasında olduğu bildirilmektedir.

Düşük potasyum alımı da hipertansiyon gelişiminde önemli bir faktördür. Potasyum düşüklüğünün sodyum itirahını azalttığı düşünülmektedir. Modern toplumlar da taze meyve ve sebze tüketiminin azalması ile işlenmiş gıda tüketiminin artışı neticesinde yiyeceklerde bulunan potasyum miktarı oldukça azalmıştır. Diyetle alınan potasyum miktarı ile kan basıncı arasında ters bir ilişki vardır. Yapılan bir meta-analizde potasyum tüketiminin artışı ile sistolik kan basıncında 3.49 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 1.96 mmHg düşüş olduğu gösterilmiştir. Bu düşüş yalnızca hipertansif bireylerde gösterilmiş olup hipertansif olmayanlarda gösterilmemiştir.

Diyetteki kalsiyum miktarının hipertansiyon gelişimi ile ters orantılı olduğunu gösteren literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. Günlük kalsiyum tüketiminde 500 mg artışın hipertansiyon gelişimini %7 azalttığı bildirilmiştir. Diyetle yüksek miktardaki kalsiyumun 1-25 (OH) vitamin D'nin üretimini azaltarak düz kas hücrelerine kalsiyum girişinin azalmasına yol açtığı ve böylece damarlarda vazodilatör etki yarattığı gösterilmiştir.

Yakın dönemde Amerikan Sağlık ve Beslenme Çalışması'nın verilerinin yayınladığı bir analizde fazla miktarda selenyum tüketiminin hipertansiyon riskini artırdığı belirtilmiştir.

2) Sedanter Yaşam

Günümüzde yaşam koşullarının değişimi ile insanoğlu giderek daha az hareket etmektedir. On farklı ülkeyi içine alan bir çalışmada insanların günde ortalama 8.6 saatinin hareketsiz şekilde geçtiği bildirilmiştir. Fiziksel aktivitede azalma sonucunda metabolizmada enerji harcanması ve kan akımı azalmakta iken sempatik sinir sistemi ise daha fazla uyarılmaktadır. Bunun neticesinde obezitede artış, insülin duyarlılığında azalma ve hipertansiyon meydana gelmektedir.

Literatürde fiziksel aktivitenin artışı ile kan basıncında ve anti-hipertansif ilaç dozunda düşüş olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Fiziksel aktivitenin total periferik direnci azalttığı ve endotelial fonksiyonları düzelttiği belirtilmektedir. Yapılan bir meta-analizde fiziksel aktivite sonucunda kan basıncının hipertansif bireylerde 5-8 mmHg, prehipertansiflerde 2-4 mmHg ve normotansiflerde ise 1-2 mmHg düşüş sağladığı bildirilmiştir.

3) Obezite / Fazla kilo

Obezitede mezengial matrikste, mezengial hücrelerde ve podositlerde artış sonucunda renal hasar meydana gelmektedir. Obezite ve kilo alımı aynı zamanda var olan hipertansiyonun da ilerlemesine yol açmaktadır. Framingham çalışmasında erkeklerdeki hipertansiyonun %70'inin, kadınlardakinin ise %61'inin doğrudan yağ dokusu fazlalığına bağlanabileceği; her 4.5 kg kilo artışı ile sistolik kan basıncında 4.5 mmHg artış olduğu belirtilmektedir. TEMD Obezite çalışmasında da obezitesi olan bireylerin daha fazla sayıda antihipertansif ilaç kullandığı belirtilmektedir.

Yağ dokusu yalnızca pasif bir enerji deposu olarak değerlendirilmemektedir. Yağ hücreleri adipokin adı verilen biyolojik olarak aktif çok sayıda madde üretmektedirler. Adipokinlerin vasküler düz kas proliferasyonu, enflamasyon, oksidatif stres, endotel hasarı ve tromboz gibi çeşitli mekanizmalarla vasküler sağlığı bozduğu düşünülmektedir.

4) Psikososyal Faktörler

Strese yol açan psikososyal faktörler sempatik sinir sistemi, enflamasyon ve Hipotalamus pituitar adrenal (HPA) aksını uyarak dinlenme halinde kan basıncı seviyelerinin yüksek kalmasına neden olmaktadır. İş stresi ve olumsuz duygular (nefret, düşmanlık gibi) vücutta katekolamin ve kortizol düzeylerini artırarak zamanla hipertansiyon gelişimine yol açmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde sosyoekonomik birçok faktörün (gelir düzeyi, meslek ve eğitim gibi) hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İş yükü fazlalığının hipertansiyon, ambulatuar kan basıncı yüksekliği ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Prospektif çalışmaların incelendiği başka bir meta-analizde ise depresif semptomların hipertansiyon riskini %42 artırdığı bildirilmiştir. Yüksek kaygılı kişilik özelliğinin hipertansiyon için risk faktörü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak çalışmaların çoğunluğunda karıştırıcı faktörlerin (davranış, karakter gibi) kontrolü güç olduğundan duygusal stres ile hipertansiyon ilişkisini bire bir ortaya koyabilmek oldukça güçtür.

5) Sigara

Tütün sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınımı uyarak kan basıncını akut olarak yükseltir ve nitrik oksit (NO) bağımlı vazodilatasyonu bozar. Böylece gün boyunca kan basıncının yüksek seyretmesine yol açar. Aynı zamanda oksidatif stresi ve plazma ADMA (asimetrik dimetilarginin) seviyelerini artırarak hipertansiyona katkıda bulunur.

Günümüzde dünya genelinde her ne kadar tütün mamüllerinin tüketimi azalmış olsa da hala azımsanmayacak oranda sigara kullanımının olduğu belirtilmektedir. Gençlerde sigara kullanımının izole sistolik hipertansiyona yol açtığı ve bu durumun yüksek normal kan basıncı olan bireylerle aynı oranda kardiyovasküler riski artırdığı gösterilmiştir. Sigara ile ilgili bir diğer önemli nokta ofis kan basıncı ölçümünün etkilediğinden ölçüm yapılmadan en az 30 dakika önce sigara tüketiminin durdurulmasıdır.

6) Alkol

Alkol alımının sempatik aktiviteyi artırarak kan basıncını artırdığı düşünülmektedir. Alkol tüketimi ile kan basıncı, hipertansiyon sıklığı ve kardiyovasküler hastalık riski arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Elli altı epidemiyolojik çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde hafif orta düzeyde alkol tüketenler de dahil olmak üzere alkol tüketiminin azaltılmasının kardiyovasküler yararı olabileceği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada alkol tüketiminin azaltılmasının hipertansif bireylerde kan basıncında yaklaşık 4 mmHg düşüş sağladığı belirtilmiştir.

7) Diyabet

Tip 1 diyabetlilerde görülen hipertansiyonun en yaygın nedeni diyabetik nefropati gelişimidir. Tip 2 diyabetlilerde ise hipertansiyon çoğunlukla böbrek fonksiyonları normal olup santral obezitesi olanlarda görülmektedir. İnsülin direnci ve diyabet birlikteliği sempatik sinir sistemini ve renin anjiyotensin sistemini uyarak ve sodyum tutulumunu artırarak hipertansiyona yol açmaktadır. Diyabet aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinde de proliferasyon artışına yol açmaktadır. Diyabet ve hipertansiyon ilişkisine 7. bölümde daha ayrıntılı olarak değinilecektir.

8) Dislipidemi

Dislipidemi endotelial hasara yol açarak periferik vazodilatasyonun kaybına ve bunun sonucunda da hipertansiyona yol açmaktadır. Birçok çalışmada hipertansiyon ve dislipideminin oldukça sık oranda bir arada olması ve birbirlerinin patogeneğinde rol oynamaları nedeni ile “dislipidemik hipertansiyon” terimi ortaya atılmıştır. Dislipidemik hipertansiyonu mevcut olan kişilerin kardiyovasküler hastalık riskinin her iki hastalığa ayrı şekilde sahip olanların risklerinin toplamından daha fazla olduğu bildirilmiştir. Dislipidemi ve hipertansiyon ilişkisine 7. bölümde daha ayrıntılı olarak değinilecektir.

9) Obstrüktif Uyku Apnesi

Obstrüktif uyku apnesinde uyku sırasında tekrarlayan arteriyel desatürasyon atakları karotis kemoreseptörlerinde duyarlılık artışına yol açarak uyanık olunan saatlerde dahi sürekli olarak sempatik sinir aktivitesinin artışına yol açmaktadır. Obstrüktif uyku apnesinde aynı zamanda beyin kökündeki mineralokortikoid reseptörlerin aşırı uyarılmasının hayvanlarda sempatik sinirleri aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Obstrüktif uyku apnesi ile hipertansiyon ilişkisine 4. bölümde daha ayrıntılı olarak değinilecektir

10) İlaçlar / Takviye Gıdalar

Hipertansiyon tanısı ve tedavisi sürecinde hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır. Reçeteli veya reçetesiz şekilde satışa sunulan birçok ilaç ve takviye gıda maddesinin hipertansiyon gelişimine yol açtığı bildirilmiştir. Hipertansiyona yol açtığı gösterilen ilaçlar ve takviye gıdalar sekonder hipertansiyon bölümünde ayrıntılı olarak belirtilmiştir (bakınız bölüm 4 Tablo 4.2)

TEMD Önerileri

- Hipertansiyon gelişiminde rol oynayan risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak 2 grupta sınıflandırılır.
- Hipertansiyon gelişimine yol açtığından yüksek sodyum, düşük potasyum ve kalsiyum içerikli beslenmeden kaçınılmalıdır.
- Hipertansiyon tanı ve tedavisinde psikososyal faktörler mutlaka değerlendirilmeli ve gerekirse bireyler psikiyatrist veya psikoloğa yönlendirilmelidir.
- Obstrüktif uyku apnesi hipertansiyon ile ilişkilidir. Bu nedenle hipertansiyon tanı ve takibinde uyku apnesi sorgulanmalıdır.
- Hipertansiyon tanı ve tedavisi sürecinde hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Parikh, NI, Pencina MJ, Wang TJ, Benjamin EJ, Lanier KJ, Levy D, et al. A Risk Score for Predicting Near-Term Incidence of Hypertension: The Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine* 2008; 148(2): 102-111.
2. Shrout T, Rudy DW, Piascik MT. Hypertension update, JNC8 and beyond. *Current Opinion in Pharmacology* 2017; 33: 41-46.
3. Dalal JJ, Padmanabhan TNC, Jain P, Patil S, Vasawala H, Gulati A. LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16(2): 240-245.
4. Bayram F, Demir Ö, Sabuncu T, Eren MA, Gedik AV, Çorapçıoğlu D, et al. Prevalence and Awareness of Hypertension in Seven Distinct Geographic Regions of Turkey: The SEMT HT Study. *Turk J Endocrinol Metab* 2021; 25: 1-10.
5. Dempsey PC, Larsen RN, Dunstan DW, Owen N, Kingwell BA. Sitting Less and Moving More: Implications for Hypertension. *Hypertension* 2018; 72(5): 1037-1046.
6. Cuevas AG, Williams DR, Albert MA. Psychosocial factors and hypertension: A review of the literature. *Cardiol Clin.* 2017; 35(2): 223-230.
7. Lago Rm, Singh PP, Nesto RW. Diabetes and hypertension *Nat Rev Endocrinol* 2007; 3: 667.
8. Ereğ E. Ereğ Nefroloji (6. Baskı). İstanbul; 2010; 197-229.
9. Öcan EE. Primer Hipertansiyon: Patogenez, In: Kozan Ö, ed. Kaplan Klinik Hipertansiyon (10th ed). Ankara; Güneş Tıp Kitabevleri; 2013; 42-107.
10. Sonmez A, Yumuk V, Haymana C, Demirci I, Barcin C, Kıyıcı S, et al, TEMD Study Group. Impact of obesity on the metabolic control of type 2 diabetes: results of the Turkish nationwide survey of glycemic and other metabolic parameters of patients with diabetes mellitus (TEMd obesity study). *Obes Facts* 2019; 12: 167-178.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines Hypertension 2018;71:1269-1324.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104.

PRİMER HİPERTANSİYON

Primer hipertansiyon, tüm hipertansiyonun %85-90'lık kısmını oluşturmaktadır. Hipertansiyon bugün dünyada ölüm sebepleri içerisinde birinci sırada yer alan kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür.

Primer hipertansiyonun çoğunlukla asemptomatik olması tanıda gecikmelere ve kardiyovasküler açıdan olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Bu nedenle uygun kan basıncı ölçümleri ile (Bölüm 1'de detaylı olarak bahsedilmiştir) ve risk faktörleri (Bölüm 2.2'de bahsedilmiştir) ile birlikte değerlendirilerek kan basıncı kontrolü sağlamak büyük önem taşımaktadır.

Kan basıncı kardiyak debi ve periferel direncin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Haliyle artmış kardiyak debi ve periferel direnç, hipertansiyonu ortaya çıkarmaktadır. Artmış kardiyak debideki değişiklikler sistemik vasküler direncin adaptasyonu ile daha kısa süreli kan basıncı değişikliği yaratırken sistemik vasküler dirençte artış daha uzun süreli kan basıncı yüksekliklerine sebep olmaktadır.

Primer hipertansiyon çoğunlukla yaşla birlikte değişkenlik gösteren üç hemodinamik alt kategoriye ayrılmaktadır.

1. Genç erişkinlerde görülen sistolik hipertansiyon: Hemodinamik olarak artmış kardiyak debi ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile karakterizedir. Zaman içerisinde artan hemodinamik yük ile birlikte diastolik hipertansiyona sebep olabilir.
2. Orta yaş döneminde görülen diastolik hipertansiyon: Çoğunlukla 30-50 yaş arasında görülen alttıptir. Sistolik kan basıncı normal olabilir (izole diastolik hipertansiyon) veya sistolik kan basıncı da artmış olabilir (kombine sistolik ve diastolik hipertansiyon).
3. İleri yaşlarda görülen izole sistolik hipertansiyon: Özellikle ileri yaşlı hastalarda izole sistolik hipertansiyon daha ağırlıklı olarak görülmektedir. Zaman içerisinde yaşla birlikte diastolik kan basıncında azalma ve nabız aralığında artış görülür. Daha çok yaşla birlikte aortada oluşan sertlik ve direnç ilişkilidir. Prehipertansif seyreden hastalar zamanla ve yaşla birlikte (özellikle 55 yaş ve sonrasında) izole sistolik hipertansiyon tanısı almaktadırlar.

Epidemiyolojik çalışmalar sistolik hipertansiyonun kardiyovasküler hastalıklar için diastolik hipertansiyona göre daha önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Hipertansiyonun ortaya çıkmasına sebep olan birçok nöro hormonal, renal ve vasküler faktörler mevcuttur.

Primer Hipertansiyonun Ortaya Çıkmasında Rol Oynayan Patofizyolojik Mekanizmalar

a) Genetik

Hipertansiyon aile bireylerinde sıklıkla birarada görülmektedir. Özellikle her iki ebeveynde de hipertansiyon varsa çocuklarında hipertansiyon olma ihtimali çok artmaktadır. Çeşitli çalışmalarda hipertansiyonun %60'ı ailesel, %40'ı ise çevreseldir.

Renal, nöral, endokrin, vasküler ve diğer mekanizmaların arasındaki etkileşim kardiyak output ve periferel direnç üzerinde etki gösterirler. Bu sistemler içerisindeki birçok gen kan basıncı ile

ilişki halindedir. Yapılan çalışmalarda 100'den fazla tek gen nükleotidi polimorfizminin kan basıncı artışı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur ve yeni yollar ve bu yollarla ilişkili muhtemel ilaçlar tanımlanmıştır.

Corin genindeki mutasyonlar hipertansiyonun ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Corin pro-ANP ve proBNP'yi biyolojik aktif natriüretik peptidlere dönüştürür. Natriüretik peptidler hipertansiyonun oluşmasını engeller ve corindeki genetik bozulma natriüretik peptidlerin düzeylerini azaltarak hipertansiyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırır.

Tiamin transporterdeki genetik varyasyonlar kardiyak outputu artırırken periferel direncin azalmasına sebep olmakta, tiamin eksiliğinde olduğu gibi yüksek kardiyak debiye sebep olmaktadır. Ancak hipertansiyonda çoğunlukla periferik vasküler dirençte artış izlenir. Tiamin transporterdeki genetik varyasyonlarda periferik dirençte azalma izlenmesi nedeniyle hipertansiyon ile ilişkisinin netleştirilmesi için daha detaylı çalışmalar gerektiğini belirten görüşler mevcuttur.

Üromodülin kodlanmasını sağlayan UMOD genindeki varyasyonlar da hipertansiyonun ortaya çıkmasına sebep olur. Üromodülinin aşırı yapımı furasemide duyarlı renal sodyum ortak taşıyıcı NKCC2'nin aktivasyonuna sebep olur. NKCC2'nin furasemid ile farmakolojik inhibisyonu hipertansif hastalarda daha etkindir.

GWAS çalışmaları göstermiştir ki, eNOS aktivitesindeki herhangi bir genetik defekt kan basıncının aşırı artmasına sebep olmaktadır.

Nadiren ortaya çıkan tek gen mutasyonları da sodyum geri emilimini arttırarak hipertansiyona sebep olurlar. Anjiotensinojen ve anjiotensinojen reseptörlerindeki genetik mutasyonların da hipertansiyona sebep olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak genlerde ortaya çıkan allelik varyantlar kan basıncının artmasına veya azalmasına sebep olurlar.

b) Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesinde Artış

Sempatik aktivitedeki artış kalp hızının, kardiyak outputun, periferel direncin, plazma ve üriner norepinefrinin ve periferel postganglionik sempatik sinir deşarjının artışına sebep olarak kan basıncının artışına sebep olur. Bu durum primer hipertansiyonun yanı sıra obezite, uyku apnesi, erken tip 2 diyabet, prediyabet, kronik böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği ile ilgili hipertansiyonda da rol oynamaktadır.

Hem santral hem de periferik mekanizmalar sempatik aktivitenin artışında önemli rol oynamaktadır. Baroreseptörler kan basıncı regülasyonundaki önemli bileşenlerden biridir. Karotis sinüs ve arkus aortada bulunan baroreseptörlerin kan basıncı veya volüm artışı ile aktive olması santral sinir sistemine nukleus traktus solitarius aracılığı ile inhibitör sinyaller göndererek parasempatik efferent yolda artışa, sempatik efferent yolda azalmaya sebep olur. Bradikardi ve periferik vasküler dirençte azalma ile artan kan basıncını kompanse edilmeye çalışır. daha Hipertansiyonda baroreseptör aktivasyon için daha yüksek kan basıncı eşiği ve baroreseptör refleksde bozulma gözlenmektedir.

Karotis cisimdeki kemoreseptörlerin hipoksi ile uyarılması sempatik aktivitede artışa yol açarak kan basıncını yükseltmektedir. Böbrek ve iskelet kası da nukleus traktus solitarius ile iletişim halindedir. Kronik renal yetersizlikte üremik toksinler veya renal iskemi sempatik sinir sistemi aktivasyonuna yol açarak kan basıncının daha da yükselmesine sebep olabilmektedir.

Santral sempatik sinir sistemindeki artış ile birlikte adrenal medulla ve ganglionların uyarılması ile katekolamin sekresyonu gerçekleşmektedir. Katekolaminler de reseptörleri aracılığıyla kalp, vasküler sistem ve böbrek üzerindeki etkilerini göstermektedirler.

Emosyonel ve fiziksel zorlanma da sempato-adrenal aktivitenin artışında rol oynayarak kan basıncının artışına sebep olmaktadır.

Sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artış hipertansiyonun yanısıra hipertansiyonun komplikasyonlarının ortaya çıkmasında da önemli rol oynar. Bu nedenle obezite veya uyku apnesi gibi sempatik sinir sistemi aktivasyonuna yol açan alta yatan bir neden mevcut ise tespit ve tedavi etmek oldukça önemlidir.

c) Renal Mekanizmalar

Hipertansiyon patogenezindeki temel faktörlerden biri de böbreğin artmış tuz alımı ile artan sodyum yükünü atma kapasitesindeki azalmadır. Artmış tuz yükü plazma hacim artışı bağımlı ve hacim artışından bağımsız faktörlerle hipertansiyona yol açmaktadır. Plazma hacmindeki artış, kardiyak önyük ve kardiyak debiyi artırmaktadır. Periferik doku perfüzyonu ihtiyacın üzerinde artmaya başladığında otoregülasyon devreye girmekte, periferik vasküler direnç artarak kan basıncı artışına yol açmaktadır. Ayrıca, artmış tuz yükü Na^+/K^+ -ATPaz inhibisyonuna yol açan kardiyak glikozidler artırarak hücre içi kalsiyum artışı ile vazokonstriksiyon ve kardiyak kontraktilitede artışa sebep olmaktadır. Plazma hacim artışından bağımsız olarak artmış tuz yükü sempatik sinir sistemi aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerde artış, profibrotik bir sitokin olan TGF- β 'da artış, renal anjiotensin 2 tip 1 reseptörlerinde artışa yol açarak hipertansiyon patofizyolojisinde yer alır.

Normotansif bireylerde artmış tuz alımına ve plazma hacmine rağmen basınç natriürezisi ile birlikte plazma hacmindeki artış normalize edilmeye ve normal kan basıncı sağlanmaya çalışılırken, hipertansif bireylerde renal tuz atılımı kapasitesindeki azalma sebebi ile tuz eşiği artarak daha yüksek kan basıncı düzeylerinde renal tuz atılımı gerçekleşir. Basınç natriürezisi ilk etapta renal tubuler sodyum taşıyıcıları aracılığı ile gerçekleşir. Bu süreçte renal medullanın iskemisi veya inflamasyonu basınç natriürezisini olumsuz etkileyerek hipertansiyon gelişiminde ve sürecinde önemli bir etken olmaktadır. Ve bu durum yüksek kan basıncı ile sonuçlanır. Basınç natriürezisinde eşiğin yeniden tanımlanmasında intrarenal ve ekstrarenal mekanizmalar mevcuttur. İntrarenal mekanizmalar; intrarenal renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS), renal dopaminerjik sistem ve renal medüller endotelin sisteminden oluşmaktadır. Ekstrarenal mekanizmalar ise natriüretik peptidlerin disfonksiyonu, insülin artışı, renal sempatik sistem aktivasyonu gibi patofizyolojik sebeplerden oluşmaktadır.

Yüksek miktarda tuz alımı hipertansiyonun yanısıra hipertansif hedef organ hasarını da artırmaktadır.

Düşük doğum ağırlığı ve azalmış nefrojenizde de özellikle tuz bağımlı hipertansiyon ihtimali artmaktadır.

d) Vasküler Mekanizmalar: Endotelial Disfonksiyon, Nitrik Oksit Yolağı

Sağlıklı endotel, lokal nitrik oksit (NO) ve endotelin (esasen vazokonstriktördür) salgılayarak vasküler tonüsü ve kan basıncını dengeler. Hipertansiyonda endotelial disfonksiyon sonucu endotelden damar genişletici faktörlerin salınımı bozularak proinflatuvar, protrombotik ve büyüme faktörlerinin salınımını artırır. Nitrik oksit salınımı azalır ve damar kontraksiyonu artarak periferik direnç artar ve bu da kan basıncının yükselmesine sebep olur. Hipertansif hastalarda süperoksit ve diğer reaktif oksijen ürünleri ile nitrik oksit inaktive olur. Ayrıca birçok büyüme faktörleri vasküler endotelde üretilmeye başlar ve bu ürünler aterogenezis ve hedef organda hasara sebep olur. Bu faktörlerden bazıları platelet kanaklı büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve insülin büyüme faktörüdür. Endotelin de potent bir vazoaktif madde olup endotel hücreleri tarafından üretilir. Endotelin-1'in kronik aktivasyonu böbrekteki ETA reseptörlerini uyararak hipertansiyonun patogeneğinde majör rol oynar.

Sonuç olarak endotelin doğru işlev görmesi, hipertansiyon ve aterosklerozisin engellenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

e) Hormonal Mekanizmalar: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

RAAS aktivasyonu endotel disfonksiyonu, vasküler yeniden yapılanma (remodelling) ve hipertansiyona sebep olan en önemli hormonal mekanizmalardan biridir. Renin bir proteaz enzim olup ekstrasellüler volüm ve arteriyel vazokonstriksiyonda rol oynar. Renin anjiyotensinojeni anjiyotensin 1'e parçalar. Anjiyotensin converting enzim ise anjiyotensin 1'i anjiyotensin 2'ye dönüştürür. Anjiyotensin 2 vücuttaki en güçlü vazokonstriktördür. Anjiyotensin 2 arteriyel kası etkileyerek damarın kasılmasını ve periferik direncin artmasını sağlar, böylece kan basıncı yükselir. Böbrekte tübüllerde sodyumun geri emilimini direk olarak artırır. Anjiyotensin 2 aldosteron salınımını da uyararak böbrekte sodyum reabsorbsiyonunu artırır ve kan basıncı yükselir.

f) Obezite İlişkili Hipertansiyon

Çalışmalar artmış ağırlığın sempatik aktiviteyi artırarak hipertansiyona sebep olduğunu göstermiştir. Sempatik aktivitedeki artışı sağlayan stimulusun net olarak ne olduğu bilinmemektedir. Obezite ilişkili hipertansiyonun sempatik aktivitenin artışı, leptin direnci, yağ dokusundan salınan adipositokinlerin artışı, renin-anjiyotensin-aldosteron aktivitenin artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

g) Obstrüktif Uyku Apnesi

Obstrüktif uyku apnesi (OUA) hipertansiyonla ilişkilendirilmektedir. OUA olan hastalarda katekolaminlerin plazmada ve idrar metabolitlerinde artış izlenmektedir. OUA ile ortaya çıkan hipoksi karotis cisim kemoreseptörlerini uyararak kan basıncını artırır. Beyinde de düzensiz aktivite EEG ile gösterilebilmektedir. Sürekli pozitif havayolu basıncı gündüz ve gece kan basıncını düzenlemekte ve basıncın azalmasını sağlamaktadır. Sempatik aktivite de bu sayede azalmaktadır. OUA ve hipertansiyon ilişkisinden ayrıntılı olarak Bölüm 4.4.4'te bahsedilmiştir.

h) İnsülin Direnci ve Hipertansiyon: Metabolik Sendrom

Yapılan çalışmalarda diyabet ile kronik stres/mental yorgunluk arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Sempatik aktivitede artış insülin direnci ile ilişkili olarak karaciğer ve kasta alfa

1 reseptörlerinin uyarılmasını ve pankreastan alfa 2 reseptörleri vasıtası ile insülin salınımının bozulmasına sebep olur. İnsülin direnci metabolik sendromun temel belirleyicilerinden birisidir. İnsülin böbrekten sodyumun geri emilimini, sempatik sistemin uyarılmasını, transmembran iyon transportunu artırarak hipertansiyona zemin hazırlar. Hipertansiyon da insülinin kas düzeyinde etkisini değiştirerek insülin direncini arttırmaktadır. Sempatik aktivasyon hem insülin direncini hem de hipertansiyonu arttırmaktadır.

i) Ürik Asit ve Hipertansiyon

Çalışmalar hiperürisemi ile hipertansiyon, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler olay arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Hiperürisemi artmış yapım veya azalmış atılım sonrasında ortaya çıkar. Ürik asit artışı sonrasında renal vazokonstrüksiyon hipertansiyonu ortaya çıkarmaktadır ve ürik asit miktarının azalmasını sağlayan tedaviler ile kan basıncı azalmaktadır. Artmış ürik asit ayrıca sodyum atılımını azaltarak kan basıncının artışı uyarır. Artmış ürik asite bağlı olarak mikrovasküler böbrek hastalığı da süreç içerisinde kan basıncının artmasını sağlar.

j) Cinsiyet Farklılıkları

Erkeklerde hipertansiyon kadınlara nazaran daha sık görülür. Androjenler tromboksan A2, norepinefrin ekspresyonu ve endotelial aktivasyonu uyararak vazokonstrüksiyona ve hipertansiyona sebep olmaktadır. Kadından erkeğe transseksüellerde testosteron tedavisi sonrasında kan basıncı yükselmektedir. Premenapozda uygulanan ekzojen estrogen tedavileri de kan basıncı yükseltebilmektedir.

k) Vitamin D ve Hipertansiyon

Vitamin D eksikliği hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur. D vitamini damar tonüsünün dengelenmesinde rol oynamaktadır. Bunu düz kas içerisindeki kalsiyum birikimi ve buna bağlı olarak jukstaglomerüler hücrelerde renin salınımını inhibe ederek sağlar. D vitamini ileri glikolizasyon son ürünlerinin endotel üzerindeki olumsuz etkisini azaltarak ve nitrik oksitin etkisini düzenleyerek kan basıncı üzerine olumlu etki gösterir.

TEMED Önerileri

- Hipertansiyonun en sık görülen sebebi primer hipertansiyondur.
- Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür.
- Primer hipertansiyon patofizyolojisinde çevresel ve kalıtsal etkenler olmak üzere birçok faktör bulunmaktadır.
- Hipertansiyon patogenezindeki temel faktörlerden biri böbreğin artmış tuz alımı ile artan sodyum yükünü atma kapasitesindeki azalmadır. Bu kapsamda hipertansiyon tanısı konulmadan önce de diyetle tuz kısıtlamasına dikkat edilmelidir.
- Sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artış hipertansiyonun patofizyolojisinde ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Sempatik sinir sistemi aktivasyonuna yol açan alta yatan bir neden mevcut ise tespit ve tedavi edilmelidir.
- Kan basıncı artışına sebep olabilecek emosyonel stres, insülin direnci, ürik asit yüksekliği, D vitamini eksikliği gibi tüm faktörler dikkate alınmalı ve gerekli müdahalede bulunulmalıdır.

Kaynaklar

1. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med.* 2003;4:139:761–776.
2. R.M. Mortensen. Hypertension In: McManus L, Richard M. eds. *Pathobiology of Human Disease*, 2014 (1st ed), Elsevier; 2014:2958-69.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
4. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Genomics of hypertension. *Pharmacol Res.* 2017;121:219-229.
5. Wilson FH, Kahle KT, Sabath E, Lalioti MD, Rapson AK, Hoover RS, Hebert SC, Gamba G, Lifton RP. Molecular pathogenesis of inherited hypertension with hyperkalemia: the Na-Cl cotransporter is inhibited by wild-type but not mutant WNK4. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:680-4.
6. Padmanabhan TN, Dani S, Chopra VK, Guha S, Vasawala H, Ammar R. Prevalence of sympathetic overactivity in hypertensive patients - a pan India, non-interventional, cross sectional study. *Indian Heart J.* 2014; 66:686-90.
7. Hart EC, Charkoudian N. Sympathetic neural mechanisms in human blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13:237–243.
8. De Leeuw PW, Kroon AA. Abnormal pressure-natriuresis in hypertension: role of nitric oxide. *Acta Physiol Scand.* 2013;62:461–462.
9. Corti R, Sudano I, Binggeli C, Nava E, Noll G, Lüscher TF. Endothelial Dysfunction and Hypertension. In: Valance PJ, Webb DJ eds. *Vascular Endothelium in Human Physiology and Pathophysiology*. 2014 (e-book-1st ed) London, CRC Press; 2014:125-146
10. Saxena TK, Maheshwari S, Saxena M. Aetiopathogenesis of type-2 diabetes mellitus: could chronic stress play an important role? *J Assoc Physicians India.* 2014;62:484-485.
11. Saxena T, Saxena M, Ali AO. Development of diabetes: possible role of potassium. *Int J Diabetes Complications.* 2017;1:1–5.
12. Lastra G, Dhuper S, Johnson MS, Sowers JR. Salt, aldosterone, and insulin resistance: impact on the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:577-84.
13. Borghi C, Cicero AFG. Serum Uric Acid and Cardiometabolic Disease: Another Brick in the Wall? *Hypertension.* 2017;69:1011-1013.
14. Sandberg K, Ji H. Sex differences in primary hypertension. *Biol Sex Differ.* 2012 Mar 14;3:7.
15. Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and hypertension current evidence and future directions. *Hypertension.* 2010;56:774–779.
16. Münzel T, Gori T, Babisch W, Basner M. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *Eur Heart J.* 2014;35:829-36.
17. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16:879-887.
18. Johnson RJ, Bakris GL, Rodríguez-Iturb B. Primary hypertension In: John Feehally Jürgen Floege Marcello Tonelli Richard J. Johnson eds. *Comprehensive Clinical Nephrology* (6th Edition) Elsevier; 2019: 412-421.
19. Elliott, William J.; Peixoto, Aldo J.; Bakris, George L. Primary and Secondary Hypertension In: Brenner and Recor's The Kidney (11 th Edition), Elsevier 2020, 1536-1579.
20. Victor, Ronald G. Systemic Hypertension : Mechanisms and Diagnosis. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Elsevier 2019, 910-927.
21. Norman M Kaplan; Ronald G Victor; Joseph T Flynn: Primary Hypertension: Pathogenesis (with a Special Section on Renal Denervation and Carotid Baroreceptor Pacing). In: Kaplan's Clinical Hypertension, Wolters Kluwer 2015, 40-115.

SEKONDER HİPERTANSİYON

Hipertansiyon altta yatan tespit edilebilir bir nedene bağlı olarak ortaya çıktığında sekonder hipertansiyon (SHT) olarak tanımlanır. SHT'un tespit edilmesi etyolojik faktör ortadan kaldırıldığında tedavi edilebilmesi ve uzun dönemde daha iyi kan basıncı kontrolünü sağlaması açısından oldukça önemlidir. Tüm hipertansiyon olgularının yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır. Ancak sıklığı toplum özelliklerine göre farklılık gösterebilir.

Tüm hipertansiyon hastalarında sekonder hipertansiyona yönelik incelemenin klinik olarak pratik olmayacağı ve ekonomik açıdan maliyetli olacağı için hastaların anamnez, fizik muayene gibi temel değerlendirmelerle sekonder hipertansiyona işaret edebilecek nedenler açısından sorgulanması oldukça önemlidir. Hipertansiyon hastaları dikkatle sekonder hipertansiyon nedenleri de gözönüne alınarak değerlendirildiğinde bildirilen sekonder hipertansiyon sıklığının daha fazla tespit edilebileceği belirtilmektedir. Sekonder hipertansiyon varlığında etyolojik nedenin erken tespit edilmesi ve kontrol altına alınması kardiyovasküler olayların ve hipertansiyon ilişkili hedef organ hasarının önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

4.1. Kimlerde Sekonder HT Düşünülmelidir?

1. Genç yaşta (özellikle otuz yaşından önce) hipertansiyon tanısı alan hastalar
2. Hipertansiyon ve hipokalemi olan hastalar
3. Hipertansiyon ve adrenal adenomu olan hastalar
4. Dirençli hipertansiyonu (birisi diüretik olmak üzere üç farklı sınıftan antihipertansif ilacı uygun dozda kullanmasın rağmen kan basıncı kontrol altına alınamayan) hastalar
5. Kan basıncı kontrolü aniden bozulan hastalar
6. Hipertansiyona yol açabilecek ilaç kullanımı olan hastalar (Oral kontraseptifler, dekonjestanlar, glukokortikoidler, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, immunsupresif ilaçlar, madde kullanımı bkz. Tablo 4.2)
7. Uyku apnesini düşündürecek bulguları olan hastalar
8. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanımı sonrası kreatinin düzeylerinde ciddi yükselme (>%30) olan hastalar
9. Ani kan basıncı yüksekliği, terleme, çarpıntı gibi feokromasitomayı telkin eden bulguları olan hastalar
10. Ailede böbrek hastalığı öyküsü olan hastalar
11. Ekstremiteler arasında kan basıncı farkı bulunan hastalar
12. Kan basıncı düzeyine oranla daha fazla hedef organ hasarı gelişmiş hastalar
13. Santral obezite, proksimal kas güçsüzlüğü, pembe-mor strialar gibi Cushing Sendromu düşündürecek bulguları olan hastalar

Tablo 4.1. Sekonder Hipertansiyon Nedenleri

Endokrin Nedenler**Adrenal Bez Kaynaklı**

Primer Hiperaldosteronizm

Feokromasitoma

Deoksikortisteroid (DOK) fazlalığı

- Konjenital adrenal hiperplazi

- 11 β -hidroksilaz eksikliği- 17 α -hidroksilaz eksikliği

- DOK sekrete eden tümörler

Cushing Sendromu

Mineralokortikoid artışına sebep olan diğer nedenler

- Genetik

Tip1 Mineralokortikoid Fazlalığı (MF)

Tip2 MF

- Kazanılmış MF

Meyan kökü kullanımı (tip 1)

Cushing Sendromu (tip 2)

Ekstraadrenal Kromaffin Hücre Kökenli Tümörler

Paraganglioma

Tiroid-Paratiroid Hastalıkları

Hipotiroidi

Tirotoksikoz

Primer Hiperparatiroidi

Hipofiz Bezi Hastalıkları

Akromegali

Cushing Hastalığı

Renal nedenler

Renal parankimal Hastalık

- Polikistik böbrek hastalığı

- Kronik Böbrek Hastalığı

- Üriner sistem obstrüksiyonu

- Renin salgılayan Tümör

Liddle Sendromu

Renovasküler Hipertansiyon

Renal arter stenozu

- Aterosklerotik

- Fibromusküler Displazi

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu**Vasküler Nedenler**

Aort Koarktasyonu

Vaskülitler

İlaçlar ve Madde Kullanımı (bkz. Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Sekonder Hipertansiyona Sebep Olabilecek İlaçlar

Oral kontraseptifler	
Steroidler	
- Glukokortikoidler	
- Anabolik steroidler	
Analjezik ve anti-inflamatuvar ilaçlar	
- Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar	
- COX-2 inhibitörleri	
- Asetaminofen	
İmmüsupresif ilaçlar	
- Siklosporin	
- Takrolimus	
- Sirolimus	
- Rapamisin	
Sempatomimetikler	
- Dekonjestanlar (Efedrin, psödoefedrin)	
Kemoterapötikler	
- Vasküler epitelyal büyüme faktörü inhibitörleri (Bevasizumab, Sorafenib, Sunitinib)	
- Paklitaksel	
- Alkileyici ajanlar (Karboplatin, oksaliplatin, siklofosfamid, melfalan)	
Psikiyatri ilaçları	
- Antidepresanlar	- Lityum
* Selektif serotonin gerialım inhibitörleri (Sertralin, Paroksetin, Fluoksetin, Sitalopram, Essitalopram)	- Bupiron
* Selektif serotonin- norepinefrin gerialım inhibitörleri (Venlafaksin, duloksetin)	- Karbamazepin
* Trisiklik antidepresanlar	- Klorzapin
* Monoamine oksidaz inhibitörleri	
Rekombinan insan eritropoetini	
Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi (HAART)	
Alkol	
Kafein	
Madde kullanımı	
- Amfetamin	
- Kokain	
- Marihuana	
- 3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin (MDMA)	
Bitkisel Takviyeler	
Meyan kökü	
Efedra	
Ginseng	
Antiemetik ilaçlar	
Metoklopramid	
Proklorperazin	
Alizaprid	

4.2. Anamnez ve Fizik Muayene

Tüm hastalarda olduğu gibi hipertansiyon hastalarında da hastalığın başlangıcına, hastanın şikayetlerine ve olası hedef organ hasarı semptomlarına göre ayrıntılı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Anamnez ve fizik muayene sekonder hipertansiyon açısından ipucu veren en önemli ve temel klinik değerlendirmeyi oluşturmaktadır.

4.3. Hipertansif Hastalarda Laboratuvar İncelemesi

Anamnez ve fizik muayene sonrası sekonder hipertansiyona işaret eden bir semptom veya bulgu tespit edildiğinde etyolojik nedene yönelik laboratuvar tetkikleri ve gerekirse görüntüleme yöntemleri planlanmalıdır

Tablo 4.3. Hipertansiyonda Laboratuvar Değerlendirmesi

Temel testler

Açlık kan glukozu
Lipid profili (Total kolesterol, LDL, Trigliserid, HDL)
Serum potasyum
Serum ürik asit
Serum kreatinin, Kreatinin klirens ölçümü ya da glomerüler filtrasyon hızı
Hemoglobin ve hematokrit
Tam idrar tahlili
Elektrokardiyografi
Serum kalsiyum
DM hastalarında idrarda albumin atılımı
DM hastalarında HbA1c
TSH

Kliniğe göre planlanması gereken testler

OGTT (gerek vakalarda)
İdrarda albumin atılım oranı
Ekokardiyografi

Temel testler sonrasında sekonder hipertansiyona neden olduğu düşünülen etyopatolojik hastalığa yönelik ileri tetkik planlanabilir. Bölüm 4.3 'te Sekonder Hipertansiyon nedenlerinden, planlanması gereken tetkikler ve bu tetkiklerin değerlendirmelerinden ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

Kaynaklar

1. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, Seccia TM. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020 Dec;27(6):547-560.
2. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, Tükek T, Sabuncu T, Arıcı M, Erdem Y, Özin B, Sahin İ, Ertürk Ş, Bitigen A, Tokgözoğlu L. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019 [2019 Turkish Hypertension Consensus Report]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019 Sep;47(6):535-546.
3. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician*. 2017 Oct 1;96(7):453-461.
4. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension--An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol*. 2015 Sep 15;763(Pt A):15-22.
5. Humbert X, Fedrizzi S, Chrétien B, Sassier M, Bagheri H, Combret S, Drici MD, Le Bas F, Puddu PE, Alexandre J. Hypertension induced by serotonin reuptake inhibitors: analysis of two pharmacovigilance databases. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019; 33:296-302.
6. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016;85:270-88.
7. Chiong JR, Aronow WS, Khan IA, Nair CK, Vijayaraghavan K, Dart RA, Behrenbeck TR, Geraci SA. Secondary hypertension: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2008 Feb 20;124(1):6-21.
8. Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Secondary hypertension: the ways of management. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010 Nov;8(6):753-68.

4.4. Sık Görülen Bazı Sekonder Hipertansiyon Nedenleri

4.4.1. Endokrinolojik Nedenler

4.4.1.1. Primer Hiperaldosteronizm

Primer hiperaldosteronizm (PHA), renin anjiyotensin sistemi (RAS), sodyum ve potasyum dengesi bağımsız aldosteron fazlalığı ile ilişkili patolojik klinik durumlar olarak tanımlanmaktadır. PHA'nın en sık rastlanan alt tipleri; bilateral idiopatik adrenal hiperplazi (%60) ve aldosteron salgılayan adrenal adenomdur (%30). Tek taraflı adrenal hiperplazi, ailesel hiperaldosteronizm sendromları da PHA diğer sebepleridir. Düşük renin ve yüksek aldosteron düzeyi ile seyreden patolojik klinik durumlar Tablo 4.1'de verilmiştir.

Primer hiperaldosteronizm, sekonder hipertansiyonun en sık nedenlerindendir ve endokrin hipertansiyonun da en sık nedenidir. Hipertansif hastalarda sıklığı çoğunlukla %5-10 arasında bildirilmekte olup, dirençli hipertansiyon hastalarında %20'lere kadar yükselmektedir. Bunlara rağmen günümüzde PHA hastaları geç tanı almaktadır.

Aldosteron fazlalığında hipertansiyon temel olarak iki patofizyolojik mekanizma ile ortaya çıkar :

1. Mineralokortikoid aktivitenin artışı ile karakterize plazma ve ekstraselüler volümde artış
2. Periferik vasküler dirençte artış

Aldosteron fazlalığı hipertansiyona yol açmasının yanı sıra inflamasyon ile birlikte kalpte, vasküler sistemde ve böbrekte fibrozise yol açar. Bu nedenle aldosteronun klasik hipertansiyon etkisi ile birlikte direkt kardiyak - renal ve vasküler toksik etkileri mevcuttur. Hiperaldosteronizmi olan hipertansif hastalar benzer kan basıncı düzeyine sahip hipertansiyon hastalarına göre daha fazla hedef organ hasarına ve kardiyovasküler komplikasyonlara sahiptir. Bu nedenle PHA hastalarının erken tanı alması oldukça önemlidir.

PHA çoğunlukla 20-60 yaşları arasında tanı almaktadır ve ortalama tanı yaşı 50'dir. Hiperaldosteronizme ait spesifik bulgu bulunmamaktadır. Hipokalemi olduğunda kas güçsüzlüğü, renal konsantrasyon defektine bağlı poliüri, noktüri görülebilir. Ancak hastaların sadece %30'undan daha azında hipokalemi mevcuttur. Hipertansiyon, Evre 1 hipertansiyondan dirençli hipertansiyona kadar oldukça geniş bir spektrumda görülebilir.

Tablo 4.4. Primer Hiperaldosteronizm Nedenleri

Bilateral idiopatik adrenal hiperplazi (%60)
Aldosteron salgılayan adrenal adenom (%30)
Tek taraflı adrenal hiperplazi (%2)
Familiyal (Ailesel) Hiperaldosteronizm (FH) [I-IV]
- FH tip 1 (Glukokortikoid ile düzeltilebilir hiperaldosteronizm) (%0.5-1)
- FH Tip 2 [CLCN2(CIC-2 klorür kanalını kodlayan gen)] mutasyonu ilişkili hiperaldosteronizm (%5)
- FH Tip 3 [KCNJ5 (Kir 3.4 potasyum kanalını kodlayan gen)] mutasyonu ile ilişkili hiperaldosteronizm (<%1)
- FH Tip 4 [CACNA1H(L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının (CaV 3.2) α altbirimini kodlayan gen)] mutasyonu ile ilişkili hiperaldosteronizm
- FH Tip 5 [CACNA1D (L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının (CaV 1.3) alt birimini kodlayan gen)] mutasyonu ile ilişkili hiperaldosteronizm
Aldosteron salgılayan adrenokortikal kanser (< %1)
Aldosteron salgılayan ektopik adenom veya karsinom (< %0.1)

Kimlerde primer hiperaldosteronizm düşünülp araştırılmalıdır?

1. Kan basıncı 150/100 mmHg ve üzerinde seyreden hastalar
2. Dirençli hipertansiyonu olan hastalar (birisi diüretik olmak üzere üçlü antihipertansif tedaviye rağmen kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalar)
3. Hipertansiyon ve hipokalemisi olan (diüretik ile indüklenmiş olsa dahi) hastalar
4. Hipertansiyon ve adrenal insidentaloması olan hastalar
5. Hipertansiyon ve ailede erken yaşta hipertansiyon öyküsü bulunan veya erken serebrovas-küler olay öyküsü bulunan hastalar
6. Hipertansiyon ve uyku apnesi bulunan hastalar
7. Hipertansiyon ve ailesinde PHA öyküsü olan hastalar
8. HT ve başka bir sebeple (yapısal kalp hastalığı, tirotoksikoz vb) açıklanamayan atriyal fibrilasyonu olan hastalar

Hiperaldosteronizmin hipertansiyon etkisinin ötesinde kalp ve böbrekler için olumsuz etkileri gözönüne alındığında yukarıda belirtilen hasta gruplarının PHA açısından taranması oldukça önemlidir. Bir görüşe göre maliyet ve çalışma koşulları da dikkate alınarak tüm hipertansiyon hastaları bir kez hiperaldosteronizm açısından taranmalıdır.

Tarama testleri

Tarama testi olarak plazma aldosteron konsantrasyonu (PAK) ve plazma renin aktivitesi (PRA) bakılması sıkça önerilmektedir. PAK/PRA oranını 20-40 arasında olması PHA lehine değerlendirilmekle birlikte çoğunlukla 20'nin üstü anlamlı kabul edilmektedir.

Örnek alınırken PAK etkileyebilecek faktörler açısından dikkatli olunmalıdır. Çoğunlukla ideal olarak sabah saat 08:00- 10:00 arasında, ambulatuvar bir hastada oturur pozisyonda alınması önerilmektedir. Hipokalemi mevcutsa test öncesi mutlaka düzeltilmelidir. PAK (≥ 10 ng/dL), PRA (< 1 ng/mL/st) veya plazma renin konsantrasyonu (PRK) alt sınırın altında ise hasta PHA açısından değerlendirilmelidir. Antihipertansif kullanan hastalarda tarama testleri sırasında ACEI/ARB kullanıyorken renin baskılı çıkıyor ise kuvvetli olarak PHA düşündürmektedir ancak renin normal tespit edilir ve klinik şüphe varsa mutlaka hastanın ilaçları değiştirilerek test tekrarlanmalıdır. İlaç değişikliği yapıldığında renin/aldosteron düzeylerine etkisi en az olan kalsiyum kanal blokerleri ve α_1 -adrenerejik reseptör blokerleri tercih edilebilir.

Tarama testinde PHA düşünülen bir hastada değerlendirmede bir sonraki aşama doğrulama testleridir.

Doğrulama testleri

Aldosteron yüksekliğini doğrulamak amacıyla uygulanır. Farklı bir sebebe bağlı aldosteron yüksekliğinde doğrulama testleri ile aldosteron supresyonu sağlanırken PHA'de otonom bir sekresyon söz konusu olduğu için supresyon sağlanmaz. Doğrulama testlerinde intravenöz serum fizyolojik yükleme, oral tuz yükleme testi ve fludrokortizon supresyon testleri ile plazma volum artışı yaratılarak aldosteron supresyonu hedeflenir.

Spontan hipokalemisi olup, PAK >20 ng /dl ve renin suprese olan hastalarda doğrulama testi yapılmayabilir.

Intravenöz serum fizyolojik yükleme testi

En yaygın olarak kullanılan doğrulama testidir. Sabah saat 08:00-09:00 saatlerinde yatar pozisyonunda iken 2 litre serum fizyolojik 4 saatte infuzyon olarak verilir. Hasta kan basıncı ve kardiyak açıdan takip edilir. Normal bireylerde plazma aldosteron konsantrasyonu 5 ng/dl altına suprese olur ancak PHA olgularında aldosteron >10 ng/dl izlenir. 5-10 ng/dl arası ise PHA açısından şüphe uyandırıcıdır. Hiperaldosteronizm açısından değerlendirme yapılmalıdır.

Oral Tuz Yükleme Testi

Oral tuz yükleme testinde 3 gün boyunca yüksek sodyum (günlük 6 gr sodyum klorür içeren) diyet önerilir. Özellikle hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını yükseltebileceğinden test öncesi kan basıncı mutlaka kontrol altına alınmalıdır. Ayrıca natriürezis ile birlikte idrarla potasyum atılımı da artacağı için hipokalemi derinleşebilir. Test süresince hasta hipokalemi ve kan basıncı yüksekliği açısından günlük takip edilmelidir. Testin 3. gününde 24 saatlik idrar aldosteron, sodyum ve kreatinin düzeylerine bakılır. İdrarda 200 mEq ve üzeri sodyum atılımı yüksek sodyum diyetine uyumun bir göstergesidir. Yüksek sodyum alımına rağmen 24 saatlik idrarda aldosteron atılımının 12-14 µg/24st (33-39 nmol/24 h) üzerinde tespit edilmesi primer hiperaldosteronizmi doğrular, <10 µg/24st (28 nmol/24 h) olması ise PHA'yi ekarte eder.

Fludrokortizon Supresyon Testi

Fludrokortizon supresyon testinde fludrokortizon 4 gün boyunca 6 saatte bir 0.1 mg olacak şekilde ve sodyum klorür tabletleri (günde 3 kez 2'şer gr) ile birlikte verilir. 4. gün plazma aldosteron konsantrasyonunun (sabah saatlerinde 10:00'da bakılan) 6 ng/dl üzerinde olması primer hiperaldosteronizm lehine olarak yorumlanır. Ancak bu test günümüzde çok nadiren kullanılmaktadır.

Alt-Tiplendirme

PHA tanısı doğrulandıktan sonra PHA için alt tiplendirme yapılmalıdır. Bu aşamada yapılması gereken kontraendikasyon yoksa adrenal tomografi ile görüntülemez. Etiyolojide bilateral idiyopatik hiperaldosteronizm (BHA) %60 oranında görülürken, aldosteron sekrete eden adenom (APA) %30 oranında görülür. Tedavi protokolleri farklı olması sebebi ile PHA tanısı konulduktan sonra alt tiplendirme; APA / tek taraflı hiperplazi ve BHA ayrımı mutlaka yapılmalıdır.

Ayrımın yapılabilmesi için adrenal venöz örnekleme (AVÖ) önerilmektedir. Ancak adrenal venöz örneklemenin bu konuda deneyimli merkezlerce yapılması oldukça önemlidir. AVÖ'de amaç

biyokimyasal olarak hiperaldosteronizm tanısı kesinleştirilmiş hastalarda cerrahi tedaviden (adrenalektomi) fayda görebilecek hasta grubunu belirlemektir. Anestezi için yüksek riskli, opere olamayacak hastalarda, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalarda, familial hiperaldosteronizm düşünüldüğü medikal tedavi planlanan hastalarda, adrenokortikal kanseri telkin eden büyük adrenal tümörü olan hastalarda tedavi planını değiştirmeyeceği için adrenal venöz örnekleme yapılmayabilir (13). Ayrıca 35 yaşın altında, tek taraflı adrenal adenom olan (>10 mm), PAK 30 ng/dl üstünde ve kontralateral adrenal bezin normal olduğu hastalarda da adrenal venöz örnekleme yapılmayabilir ve cerrahi kararı alınabilir.

AVÖ öncesi hastaların uygun şekilde hazırlanması kritik önem taşır. Örnekleme öncesi hipokalemi mevcutsa mutlak düzeltilmeli, kullanmakta olduğu antihipertansif ilaçlar düzenlenmelidir. Dirençli hipertansiyonu olan tedavi değişikliğinin risk yaratacağı hastalarda renin düzeyi suprese ise örnekleme sonuçları hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar gözönüne alınarak değerlendirilebilir ancak renin suprese değilse daha önce doğrulama testleri bölümünde de belirtildiği gibi kalsiyum kanal blokerleri, α_1 - adrenerjik reseptör blokerler ile antihipertansif tedavi düzenlenmelidir. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri işlemiden 6 hafta önce kesilmelidir. AVÖ tercihen sabah saatlerinde hasta en az 1 saat supin pozisyonda kaldıktan sonra deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. AVÖ için protokol farklılıkları olabilir. Bazı merkezler hastayı yatırarak AVÖ için hastanede hazırlık yapmayı tercih edebilmektedir. Adrenal venöz örneklemede femoral venden girilerek inferior vena kava, sağ ve sol adrenal ven kateterize edilir. Adrenal ven için kanülizasyonun doğruluğunun belirlenmesinde selektivite indeksi kullanılır. Sağ ve sol adrenal venden alınan kortizol düzeyinin inferior vena kava veya periferik bir vendeki kortizole oranı selektivite indeksi (SI) olarak tanımlanır. ACTH sitümülasyonu yapılmadığında $SI >2$, ACTH ile sitümülasyonunda $SI >3$ tespit edilmesi adrenal venlerin doğru kanülizasyonunu düşündürür. Örnekleme sırasında ACTH ile stimülasyon (İşlemden 30 dakika önce başlayacak şekilde kosintropin 50 μ g/saat) selektivite indeksini artırması, stress ilişkili kortizol ve aldosteron sekresyonundaki dalgalanmaları azaltması ve APA'da aldosteron sekresyonunun artırması ile adrenal venöz örnekleme sırasında avantaj sağlamaktadır. Ancak bu uygulama merkezlerin örnekleme protokollerine göre farklılık gösterebilir. ACTH sitümülasyonu yapılmadan da örnekleme yapılabilir. Zamanlama ile ilişkili faktörlerin en aza indirgenebilmesi için bilateral eş zamanlı örnekleme yapılması ön planda önerilmektedir. Ancak teknik ve zamanlama ile ilgili detaylar AVÖ yapılan merkezin protokolüne göre ve örnekleme yapan radyoloğun klinik deneyimine göre değişiklik gösterebilir. Önemli olan zamanlamadaki farklılıklar nedeniyle aldosteron sekresyonunda oluşan değişikliklerin örnekleme sonuçlarına etki etmemesinin sağlanmasıdır. Sonuçların yorumlanmasında, adrenal venlerdeki aldosteron konsantrasyonunun kortizole oranı belirlenir. Sağ ve sol adrenal bezlerin kortizole göre doğrulanmış oranı tespit edilerek, lateralizasyon indeksi (LI) hesaplanır. $LI \geq 4$ olduğunda tek taraflı aldosteron sekresyonu düşünülürken, ≤ 3 olduğunda bilateral aldosteron sekresyonuna işaret eder.

Tedavi

Tedavide amaç, hipertansiyonun kontrolü, hipokaleminin düzeltilmesi ve aldosteron artışından kaynaklanan kardiyovasküler ve renal hasar ile ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesi ve azaltılmasıdır.

Tek taraflı adrenal hiperplazi ve APA tespit edildiğinde tek taraflı adrenalektomi önerilmektedir. Operasyon öncesi hipokalemi düzeltilmeli, kan basıncı regülasyonu sağlanmalıdır. Tek taraflı adrenalektomi yapılan hastaların %50-60'ında hipertansiyonda kür tespit edilmiştir. Ancak kür sağlanmasa dahi kan basıncı düzeyinde azalma ve biyokimyasal olarak aldosteron düzeyinde azalma sağlanması uzun vadede hipertansiyon ve komplikasyonları önleme açısından önem arz etmektedir. Uzun süreli hipertansiyon olması, kreatin düzeyinde artış, ailede birinci derece yakınlarında hipertansiyon bulunması, preoperatif dönemde iki ve daha fazla antihipertansif tedavi alıyor olmak post-operatif dönemde hipertansiyonun devam etme ihtimalini artırmaktadır. Post-operatif dönemde hastalar hiperkalemi ve renal fonksiyonlar açısından en azından bir ay süreyle haftalık takip edilmelidir. Tek taraflı hastalıkta hasta cerrahi istemiyorsa ve/veya uygun değilse mineralokortikoid reseptör antagonistleri önerilebilir.

Bilateral hiperaldosteronizm de ise tedavi seçeneği mineralokortikoid reseptör antagonistleridir. Çoğunlukla spironolakton 12.5- 25 mg başlanıp tedavi yanıtı, potasyum ve kan basıncı düzeyine göre titre edilir. 400 mg/güne kadar doz artımı yapılabilir. Spironolaktonun mineralokortikoid reseptörler için selektif olmaması ve androjen reseptörleri üzerine antagonistik etkisi ile erkeklerde jinekomasti, libidoda azalma, erektil disfonksiyon; kadınlarda progesteron reseptörleri üzerine agonistik etkisi ile menstrual düzensizlik gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle tedavi başlangıcında hiperkalemi ve renal fonksiyonlar açısından hastalar takip edilmelidir.

Eplerenon selektif mineralokortikoid reseptör inhibitörüdür ve selektif olduğu için seksüel yan etki profili spironolaktona göre daha güvenlidir. Günde 2 kez 25 mg olarak başlanır, potasyum ve kan basıncına göre titre edilir. Hipertansiyon için önerilen maksimum kullanım dozu 100 mg/gün iken, PHA'de 200-300 mg /gün kullanımı gerekebilir. Ancak spironolakton tedavisinde de olduğu gibi özellikle tedavi başlangıcında ilk 4-6 hafta potasyum, kreatinin düzeyi ve kan basıncı takip edilmelidir. Baş dönmesi, baş ağrısı, halsizlik, karaciğer enzimlerinde artış izlenebilir. Ciddi hepatik yetmezlikte kullanımı kontraendikedir.

PHA'de anti-mineralokortikoid tedavi ile potasyum için yüksek-normal potasyum düzeyleri ve kan basıncının önerilen hedefte sağlanması planlanılır. Kan basıncı kontrolü anti-mineralokortikoid tedavi ile yeterince sağlanmamışsa tedaviye diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri, α ve β blokerler gibi diğer antihipertansif ilaçlar eklenebilir. PHA'de plazma volum artışı olması sebebi ile diüretikler ön planda düşünülebilir ancak hipokalemi açısından dikkatli olunmalıdır.

Familiyal Hiperaldosteronizm (FH)

20 yaşın altında hiperaldosteronizm tanısı konulduğunda, birden fazla aile üyesinde hiperaldosteronizm mevcutsa, ailede erken serebrovasküler olay öyküsü varsa ailesel hiperaldosteronizm açısından değerlendirme yapılmalıdır. Genetik değerlendirme doğrultusunda tespit edilen mutasyon ve tiplendirme ile uygun tedavi protokolü belirlenmelidir.

FH tip 1 (Glukokortikoid ile düzeltilebilir hiperaldosteronizm)

FH Tip 1 otozomal dominant geçiş gösterir. Aldosteron sentetaz enzimini kodlayan gen ile 11 β hidroksilaz enzimini kodlayan genin füzyonu sebebi ile ortaya çıkar. Bu hibrid gen ile aldosteron sekresyonu ACTH kontrolünde olur ve hastalarda erken başlangıçlı hiperaldosteronizm, dirençli

hipertansiyon ve serebrovasküler olaylar görülebilir. Tedavide düşük doz deksametazon kullanılır. Deksametazon ile hipertansiyon ve hipokalemi kontrol altına alınabilir. Ancak iyatrojenik Cushing Sendromu açısından dikkatli olunmalıdır.

FH Tip 2 (CLCN2 mutasyonu ilişkili hiperaldosteronizm)

PHA hastaları arasında en sık görülen familial hiperaldosteronizm alt tipidir. Primer hiperaldosteronizm vakaları arasında ise sıklığının %5'lere vardığını belirten kaynaklar mevcuttur. Otozomal dominant geçiş gösterir. CLCN2 geni CLC-2 klorür kanalını kodlar ve bu gendeki mutasyon sonucu klorür kanalında fonksiyon artışı sonrası hücre dışına klorür çıkışı olur. Depolarizasyon sonucu CYP11B2 aktivitesinde ve aldosteron sentezinde artışa sebep olur. Erken başlangıçlı PHA görülür. Tedavide mineralokortikoid reseptör antagonistleri kullanılır.

FH Tip 3 (KCNJ5 mutasyonu ile ilişkili hiperaldosteronizm)

KCNJ5 mutasyonu sonucu Kir 3.4 potasyum kanallarında potasyum/sodyum selektivitesi kaybolur ve hücre içine sodyum girişi olur. Depolarizasyonu takiben anjiyotensin II'den bağımsız otonom aldosteron sekresyonu gerçekleşir. Tip A ve Tip B formları mevcuttur. Tip A'da bilateral masif adrenal hiperplazi ve erken başlangıçlı dirençli hipertansiyon olur. Tip B de ise daha ılımlı seyirli hiperaldosteronizm ve hipertansiyon görülür. Tip A da bilateral adrenalectomi önerilirken, tip B'de mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile tedavi önerilir. FH tip 3 düşünülen hastalarda BT bulguları, hiperaldosteronizmin düzeyi ve hipertansiyonun ciddiyeti, genetik değerlendirme sonucu bir bütün olarak değerlendirilip tedavi planı çizilmelidir.

FH tip 4 (CACNA1H mutasyonu ile ilişkili hiperaldosteronizm)

CACNA1H geni L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının (CaV 3.2) α altbirimini kodlar. Otozomal dominant kalıtım gösterir. Mutasyonu sonucu erken başlangıçlı hiperaldosteronizm görülür. Mental retardasyon, gelişimsel bozukluklar eşlik edebilir. Tedavide mineralokortikoid reseptör antagonistleri kullanılır.

FH Tip 5 (CACNA1D mutasyonu ile ilişkili hiperaldosteronizm)

CACNA1D geni L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalında (Cav 1.3) mutasyona sebep olur. Hücre içine kontrolsüz kalsiyum girişi, depolarizasyon ve otonom aldosteron sentezi olur. Erken başlangıçlı hiperaldosteronizm, nörolojik anomaliler ve nöbetler eşlik edebilir. Tedavide kalsiyum kanal blokerleri kullanılır.

Kaynaklar

1. Mulatero P, Monticone S, Deinum J, Amar L, Prejbisz A, Zennaro MC, Beuschlein F, Rossi GP, Nishikawa T, Morganti A, Seccia TM, Lin YH, Fallo F, Widimsky J. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. J Hypertens. 2020;38:1919-1928.
2. Young WF Jr. Endocrine hypertension In: Shlomo Melmed, Ronald Koenig, Clifford Rosen, Richard Auchus, Allison Goldfine eds. Williams Textbook of Endocrinology (14th Edition), Elsevier; 2020: 543-572.
3. Rossi GP. Primary Aldosteronism: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019 3;74:2799-2811.
4. Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. J Intern Med. 2019;285:126-148.
5. Mulatero P, Monticone S, Burrello J, Veglio F, Williams TA, Funder J. Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians in Europe. J Hypertens. 2016 ;34:2253-7.
6. Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. Nat Rev Nephrol. 2010; 6:261-73.

7. William F. Young, Jr., David A. Calhoun, Jacques W.M. Lenders, Michael Stowasser, Stephen C. Textor, Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement, *Endocrine Reviews*, 2017;38: 103–122.
8. de Silva T, Cosentino G, Ganji S, Riera-Gonzalez A, Hsia DS. Endocrine Causes of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(11):97.
9. Lee FT, Elaraj D. Evaluation and Management of Primary Hyperaldosteronism. *Surg Clin North Am*. 2019;99:731-745.
10. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1889-916.
11. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135:258-61.
12. Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Pasini B, Mulatero P. Genetics in endocrinology: the expanding genetic horizon of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2018;178: R101–R111.
13. Rossi GP, Maiolino G, Seccia TM. Adrenal Venous Sampling: Where Do We Stand? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 ;48:843-858.
14. Wolley M, Thuzar M, Stowasser M. Controversies and advances in adrenal venous sampling in the diagnostic workup of primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 ;34:101400.
15. Lenzini L, Prisco S, Caroccia B, Rossi GP. Saga of Familial Hyperaldosteronism: Yet a New Channel. *Hypertension*. 2018 ;71:1010-1014.
16. Pons Fernández N, Moreno F, Morata J, Moriano A, León S, De Mingo C, Zuñiga Á, Calvo F. Familial hyperaldosteronism type III a novel case and review of literature. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019 ;20:27-36.

4.4.1.2. Feokromositoma / Paraganglioma

Feokromositoma, adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden köken alan bir nöroendokrin tümördür. Bu tümör eğer adrenal medulladan kaynaklanıyor ise feokromositoma, adrenal medulla dışındaki embriyonal nöral krest kaynaklı sempatik ve parasempatik sinir sistemi hücrelerinden kaynaklanıyor ise paraganglioma olarak adlandırılır. Paragangliomalar, batin, pelvis, toraks, baş ve boyun bölgelerinde; sempatik veya parasempatik kökenli olarak ortaya çıkabilirler. Feokromositoma / Paraganglioma (FPGL) genellikle sempatik sistem kökenlidir. Sempatik sistem kökenli paragangliomalar genellikle katekolamin metabolitleri üretirken, parasempatik kökenli paragangliomalar genellikle katekolamin üretmezler. Paragangliomalar, feokromositomalara göre çok daha az sıklıkta görülmektedirler ve katekolamin salgılayanların oluşturdukları klinik tablolar feokromositoma ile benzerlik göstermektedir. Üretilen katekolamin hormonlar; noradrenalin, adrenalin ve dopamindir. Adrenal medulla dışı dokularda noradrenalin adrenalinine çeviren feniletanolamin-N-metil transferaz enzimi bulunmadığı için paragangliomalarda adrenalin sentezi beklenmez. FPGL %95'inde HT görülürken, %5 kadarı normotansif seyredebilir. FPGL farkına varılmaz ve tedavi edilmezse ölümcül sonuçları olabilir.

FPGL sporadik veya otozomal dominant geçişli hereditör bir sendromun bir parçası olabilir. Her yaşta gözlenebilmekle birlikte, sıklıkla 40'lı ve 50'li yaşlarda gözlenmektedir. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. FPGL, HT sebeplerinin %0.05'inden daha azında ve hatta dirençli HT sebepleri arasında bile %5'den daha az sıklıkta gözlenir.

Kimlerde FPGL düşünülüp, araştırılmalıdır?

- Sürekli veya paroksizmal hipertansiyonu bulunan hastalar: Noradrenalin salgılayanlarda sürekli hipertansiyon daha sık görülürken, adrenalin salgılayanlarda ise daha sıklıkla labil ve paroksizmal hipertansiyon gözlenmektedir.
- Baş ağrısı, terleme ve palpitasyon üçlüsüne hipertansiyonun da eşlik ettiği hastalar,
- Egzersiz, postural değişiklik veya kitlenin olduğu vücut bölgesine yapılan muayene veya masaj sonrası hipertansiyon atakları ortaya çıkan hastalar,
- Postüral taşikardi ile seyreden veya seyretmeyen ortostatik hipotansiyonu olan hastalar,
- Beta blokerler gibi bazı antihipertansif ilaçlara karşı gelişen paradoksal kan basıncı yanıtı veya anestezi indüksiyonu esnasında ortaya çıkan paroksizmal hipertansiyonu olanlar,
- İnsidental adrenal kitlesi tespit edilen tüm hastalar: Görüntülemeler esnasında insidental olarak saptanan adrenal kitlelerin yaklaşık %5 kadarı feokromositoma çıkabilmektedir,
- 40 yaş altında hipertansiyonu olup, sekonder hipertansiyon sebepleri araştırılan hastalar,
- Feokromositoma ile ilişkili aşağıda verilen sendromlara sahip olan hastalar:
 - 1) Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2 (MEN2)
 - 2) von Hippel-Lindau Sendromu (VHL)
 - 3) Neurofibromatosis Tip 1 (NF1)

Feokromositoma düşünülen hastada hangi testler istenmelidir?

24 saatlik idrar metanefrin düzeyi veya plazma serbest metanefrin düzeyi ilk aşamada istenmesi gereken laboratuvar testleridir. Plazma metanefrin ölçümü için sırtüstü yatarken kan alınması önerilmektedir. Ölçüm yöntemi olarak da kitle spektrofotometrilik likid kromatografi veya elektrokimyasal ölçümlerin kullanılması önerilmektedir. Plazma metanefrin düzeyinin idrar metanefrin düzeyine göre daha üstün olduğu belirtilmekle birlikte idrar metanefrin düzeyinde yalancı

pozitiflik daha azdır. Literatürde plazma metanefrin ölçümünün duyarlılığı %89.5-100 arasında değişmekteyken, özgüllüğü ise %79.4-97.6'dır. İdrar metanefrin testinin duyarlılığı %85.7-97.1 ve özgüllüğü %68.6-95.1 arasında değişmektedir. Plazma metanefrini normalin 3-4 katından fazla bulunması yüksek olasılıkla feokromasitoma/paraganglioma varlığına işaret etmektedir. Bu durumda ilave bir laboratuvar testine gerek duyulmaksızın görüntüleme ile FPGL yeri aranmalıdır. Metanefrin düzeyi normalin 3 katının altında bulunan hastalar için klonidin testi gibi ileri testler planlanabilir.

Klonidin Testi: Klonidin bir α -2 adrenoreseptör agonistidir. FPGL olmayan bireylerdeki nöronal norepinefrin salınımını inhibe ederken, FPGL sebebiyle otonom katekolamin salgısını inhibe edemez. Test sonuçlarında artmış plazma norepinefrin düzeyleri bulunan hastalar için FPGL ayırıcı tanısı için kullanılır. Test öncesinde sempatotik aktivitesi olabilecek beta-bloker gibi ilaçlar (en az 48 saat önce) kesilir. Test için birey sırtüstü yatırılır. Eğer tansiyon değerleri 110/60 mm Hg altındaysa veya volüm kaybı bulunuyorsa test yapılmaz. Kan basıncı ve kalp hızı test öncesinde ve test esnasında düzenli olarak ölçülür. Klonidin verildikten 3 saat sonra 2. kan örneği alınır. Üçüncü saatin sonunda alınan normetanefrin düzeyi başlangıç düzeyine göre %40'dan daha az azalmış ise, FPGL ile uyumlu olduğu düşünülür.

Feokromositomada görüntüleme

Eğer laboratuvar testleri feokromositoma ile uyumlu bulunursa mutlaka görüntüleme yöntemlerinin (Adrenal BT veya MR) istenmesi gerekir.

Adrenal BT ve MR görüntülemesi ile tipik bulguları olmayan, malign veya metastatik FPGL düşünülen olgularda fonksiyonel nükleer tıp görüntüleme yöntemleri de kullanılabilir. I^{131} ve I^{123} -Metaiodobenzilguanidin (MIBG), In^{111} -Pentetreotid Sintigrafileri ve 18F-Fluorodopamin, 18F-dihidroksi fenilalanin (DOPA) ve 18F-Fluorodeoksiglukoz (FDG) ve I^{131} ve I^{123} Metaiodobenzilguanidin PET görüntülemeler istenebilir.

Feokromositoma / paraganglioma tedavi

FPGL asıl tedavi, kitlenin cerrahi ile çıkartılmasıdır. Ancak hem cerrahiye hazırlık esnasında hem de cerrahi çeşitli sebeplerle geciken veya cerrahi yapılamayan hastalarda ilaç tedavisi verilmektedir. Akut hipertansif krizde ve metastaz yapmış feokromositomalı hastalarda da ilaç tedavisi kullanılmaktadır.

FPGL tedavisinde cerrahiye hazırlık: Feokromositomada cerrahiye hazırlık yaparken hedef, kan basıncı ve kalp hızının kontrol altına alınmasıdır. Hipertansif bir atak sırasında kalp ve beyin gibi diğer organlarda olabilecek herhangi bir hasar gelişmemesi için hasta uygun bir biçimde tedavi edilmelidir. Cerrahiye uygun bir şekilde hazırlanmış olan hastada anestezi ve cerrahi prosedür esnasında ortaya çıkabilecek akut ketokolamin deşarjına bağlı gelişebilecek feokromositoma krizi daha az karşımıza çıkar.

Feokromositoma cerrahisi öncesinde başka bir sebeple işlem yapılacak veya başka bir cerrahi geçirecek ise de hastanın işlem öncesi ilaç tedavisi ile hazırlanması gereklidir.

FPGL tedavisinde cerrahiye hazırlık aşamasındaki hedefler

1- Kan basıncı kontrolü: Kan basıncını kontrol altına alıp, bireyi hipertansif krizden korumak amaçlı aşağıdaki ilaçlar tercih edilebilir:

a) Seçici olmayan α adrenoreseptör blokerleri (fentolamin, fenoksibenzamin, tolazalin): Hem α -1 hem α -2 adrenerejik reseptörleri beraber bloke ederler. Damar düz kaslarında gevşeme, vasodilatasyon ve periferik dirençte düşme sağlayarak kalp hızını ve debisini arttıırırlar. Seçici olmayan α blokerler α -2 reseptörünü de bloke ederler. Bu sebeple taşikardi, hipertansif atak gibi sempatik aktiviteye ait semptomlara yol açabilirler.

Fentolamin mesilat (Regitine, OraVerse): Seçici olmayan, α -adrenerejik reseptör bloke edici bir ilaçtır, geçici ve tam olmayan α -adrenerejik blokaj yapar. Bu ilaç sıklıkla cerrahiye hazırlık ve cerrahi işlemi sırasında katekolamin deşarjını önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Cerrahiden 1-2 saat öncesinde 5 mg dozunda intravenöz veya intramüsküler uygulanır, gerekirse 4 saatte 1 tekrarlanır.

Fenoksibenzamin hidroklorid (Dibenzylin): Uzun etkili, geri dönüşsüz, seçici olmayan, α -adrenerejik reseptör bloke edici bir ilaçtır. Kimyasal sempatektomi yaparak etki gösterir. Fenoksibenzaminin parasempatik sinir sistemi üzerine etkisi yoktur. Oturur ve yatar durumda kan basıncını düşürür.

Fenoksibenzamin, oral olarak 2x10 mg dozunda başlanır. Kan basıncı izlemine göre 2-3 günde bir 10-20 mg olarak doz artışı yapılır. Günlük kullanılan ortalama doz 20-100 mg'dır. Maksimum doz, günde 3 kez bölünmüş dozlarda verilmek üzere 1 mg/kg'dır.

Tedaviye cerrahiden 7-10 gün kadar önce başlanır. Ancak yeni akut miyokard infarktüsü geçirmiş, kardiyomiyopatisi, bağırsak hareket disfonksiyonu ve vaskülitli olan hastalarda tedaviye daha önce başlanmalıdır.

Gelişebilecek ortostatik hipotansiyon ve refleks taşikardi açısından dikkatli olunmalıdır. Doz ayarlamaları esnasında bu tablolar göz önünde tutulmalıdır. Eğer refleks taşikardi gelişirse tedaviye β bloker eklemek gerekir. Ortostatik hipotansiyondan kaçınmak için de, eğer hastanın kalp ve böbrek yetmezliği yok ise, fenoksibenzamin başladıktan sonra günlük > 5 gr oral tuz tüketmesi önerilir.

Fenoksibenzamin kullanımıyla oluşabilecek diğer yan etkiler: yorgunluk, nazal konjesyon, diya-re, miyozis ve ejekülasyon sorunlarıdır. Bu yan etkiler konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

b) Seçici -1 blokerleri [Prazosin (Minipress, Prazin, Prazo), Doksazosin (Cardura), Terazosin (Hytrin)]: Prazosin, doksazosin, terazosin birer kinazolin bileşiği olup, seçici olarak α -1 adrenerejik antagonist etki gösterir. Postsinaptik α adrenerejik reseptörleri inhibe etmek suretiyle, venlerde ve arteriyollerde vasodilatasyon oluşturarak, total periferik direnci azaltırlar ve kan basıncını düşürürler. Etki sürelerinin daha kısa olması sebebi ile hızlı doz ayarı yapılabilir. Daha az refleks taşikardi ve cerrahi sonrası daha az hipotansiyona neden olurlar. Bu da daha etkili tansiyon regülasyonu için önemlidir. Günde tek doz kullanılırlar. İlk doz hipotansiyon etkisinden kaçınmak için tedaviye gece başlanır. Daha az ve hafif yan etkileri olması sebebiyle metastatik feokromositoma gibi uzun süreli kullanım gerektiren durumlarda tercih edilebilirler.

c) Kombine α ve β adrenoreseptör antagonistleri: Bu grupta bulunan Labotolol ve karvedilol paradoksal hipertansif krize yol açabilmeleri nedeniyle zorunlu haller dışında, cerrahi öncesi hazırlık için tercih edilmezler.

d) Kalsiyum kanal blokerleri (KKB): Kan basıncı regülasyonu yeterli olmayan hastalarda ya tekli ya da seçici -1 blokerleri ile kombine kullanılırlar. Katekolaminlerin neden olduğu koroner vazospazmı da engellemekte etkilidirler. Cerrahi öncesi hazırlıkta bu grupta en sık kullanılan dihidropiridin grubu 2. kuşak KKB'lerden nikardipindir. Nikardipinin başlangıç dozu 2x30

mg'dır. Ayrıca, 3. kuşak KKB'lerden amlodipin 10-20 mg/gün, 1. kuşak KKB nifedipin 30-90 mg/gün ve dihidropiridin grubu içermeyen verapamil 180-540 mg/gün dozlarında kullanılabilir.

e) Katekolamin sentez inhibitörü- α - Metiltirozin Metirozin, (Demser): Adrenal medullada tirozin aminoasitinden katekolaminlerin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan "tirozin hidroksilaz" enzimini bloke ederek katekolamin sentezini inhibe ederler. Metirozin verildikten sonra idrar katekolamin atılımının %35-80 oranında azaldığı gösterilmiştir.

Yeterli α ve β blokaj yapılamadığında bu ilaç kullanılabilir. α ve β bloker tedaviyle yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamaz ya da yan etki gelişirse, veyahut cerrahi sırasında tümörün çıkartılması güç ve uğraş gerektirebilecek ve bu sebeple katekolamin deşarjı olabilecek ise α - metiltirozin verilebilir.

Ayrıca tümörün rezeksiyonunun zor olabileceği malign feokromositoma gibi durumlar ya da feokromositomanın karaciğer metastazlarına yapılabilecek girişimsel işlemler gibi durumlarda α ve β bloker tedavi kombine edilebilir.

Cerrahiye hazırlık için: 1. gün: 4x250 mg, 2. gün 4x500 mg, 3. gün: 4x750 mg, 4. gün (ameliyattan önceki gün): 4x1000 mg ve 5. gün (ameliyat sabahı) son doz olarak 1000 mg α - metiltirozin verilir.

α - Metiltirozin kan-beyin bariyerini geçebildiği için sedasyon, somnolans, korkulu rüyalar, ekstrapiramidal belirtiler, anksiyete ve depresyon gibi semptomlara yol açabilir. Bu tedavinin görülebilecek bir yan etkisi aşırı uyuklama halidir. Ayrıca diyare, galaktore, kristalüri ve ürolitiazis de gözlenebilir.

f) β Blokerler: β blokerler feokromositomaya bağlı hipertansiyonda ilk tercih edilecek ilaç grubu değildirler. Yeterli α blokaj sağlandıktan sonra, taşikardi gelişirse β bloker başlanır. Aksi halde vazokonstriktif α blokajdan önce vazodilatör β -2 reseptörleri bloke edilirse, α blokerler çok hassaslaşır ve norepinefrin yüksekliğine bağlı olarak hipertansif kriz başlayabilir.

Propranolol (Dideral): Seçici olmayan bir -adrenerjik reseptör blokeridir. Bu ilacın membran stabilize edici ve kontraksiyonların otomatisitesini azaltıcı etkisi vardır. Bir α -bloker ile tedavi başlandıktan sonra taşikardiyi azaltmak için propranolol ilave edilebilir. İnoperabl metastatik feokromositomalarda artmış β reseptör uyarımının etkilerini gidermek için kullanılabilir. Propranolol hipertansiyonun acil tedavisi için uygun bir ilaç olmayıp, hipertansif acillerde intravenöz kullanımı da önerilmemektedir.

Atenolol (Tensinor): Seçici olarak β -1 (kardiyoselektif) reseptörlerini bloke ederken β -2 reseptörleri üzerine neredeyse hiç etkisi yoktur. Taşikardiyi düzeltmek amacıyla cerrahi öncesi ve cerrahi sırasında kullanılabilir.

Metoprolol (Beloc): Bu ilaç da seçici olarak β -1 (kardiyoselektif) reseptörlerini bloke ederken β -2 reseptörleri üzerine düşük dozlarda neredeyse hiç etkisi yoktur. Ama yüksek dozlarda ayrıca β -2 reseptörlerini de bloke edebilir. Bir α -bloker ile tedavi başlandıktan sonra cerrahi öncesi cerrahi sırasında taşikardiyi azaltmak için ilave edilebilir.

Esmolol (Brevibloc): Kısa etkili, seçici β -1 blokerdir. Sürekli intravenöz infüzyon yolu ile uygulanır. Düşük dozlarda esmolol kalp ve vasküler düz kaslardaki β -1 reseptörlerini bloke eder. Çok kısa etki süresi olması sebebiyle hipertansiyon ve bazı supraventriküler aritmilerin acil tedavisinde tercih edilirler.

g) Anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB'ler): Feokromositomada hipertansiyon kontrol altına alınamadığında, ACE inhibitörleri veya ARB'ler tedaviye ilave edilebilir.

2- Hidrasyon: Katekolamin artışına bağlı olarak, hastalar hipovolemik durumdadırlar. Serum fizyolojik ile hidrasyon sağlanır. Katekolaminlere bağlı ortaya çıkan adrenerjik vazokonstriksiyonun α -bloker ile tedavisi de volüm kaybını düzeltir. Hidrasyonla volüm kaybı giderildikten sonra, α -blokerlere bağlı ortaya çıkabilecek ortostatik hipotansiyon önlenir. Cerrahi sonrası dönemde de hasta hipovolemi ve hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir.

3- Taşikardi ve aritmi tedavisi: Feokromositomada taşikardi ve aritmi de mevcutsa yeterli α blokaj sonrasında (2. veya 3. günde) β bloker tedavisi başlanır. Yeterli α blokaj yapılmadan bloker tedavisi başlarsa hipertansif kriz ortaya çıkabilir. Astım veya kalp yetmezliği olan hastalarda β bloker tedavisi dikkatle verilmelidir.

Katekolamin fazlalığına uzun süre maruz kalındığında kardiyomiyopati ortaya çıkabilir. Bu hastalara verilecek β bloker tedavisi ile akut pulmoner ödem gelişebilir. Bu sebeple eğer kullanım gerekli ise çok düşük dozlarla tedaviye başlanmalıdır.

Örneğin uygun süre α bloker tedavisinden sonra propranolol 3-4x10 mg dozunda başlanır ve günlük 60 mg doza kadar çıkılır. Bu tedavide hedef kalp hızı: 60-80 vuru/dk'dır.

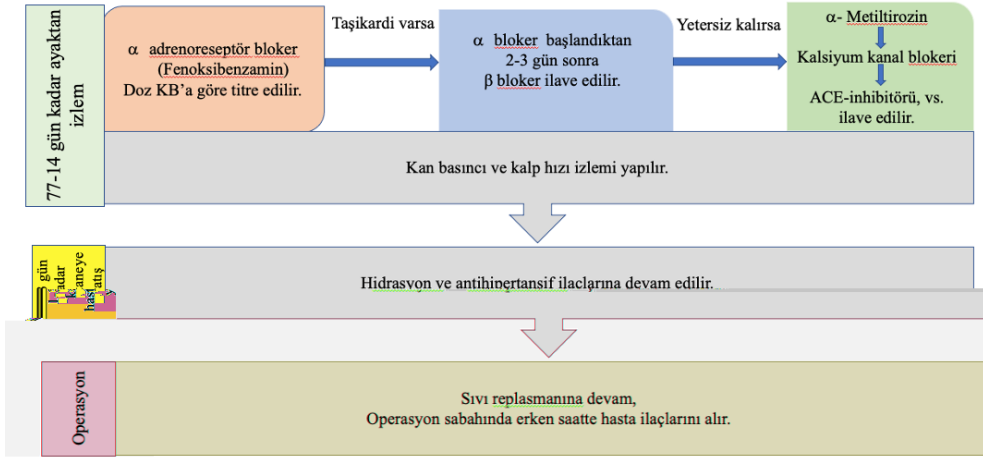
Aritmisi olan hastalarda anti aritmik ajanlardan lidokain (50-100 mg dozunda, intravenöz) veya esmolol (50-200 mg/kg/dk dozunda, intravenöz) tercih edilebilir.

4- Hipergliseminin tedavisi: Katekolamin fazlalığının neden olabileceği hiperglisemi açısından cerrahi öncesi ve ameliyat esnasında glukoz izlemi yapılmalı ve eğer glukoz düzeyleri beslenme düzenlenmesi ile kontrol altına alınamazsa, antidiyabetik tedavi başlanmalıdır. Cerrahi sonrasında da hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır.

5- Hipertansif kriz tedavisi: Cerrahi öncesi anestezi indüksiyonu ve cerrahi sırasında hem anestetiklere bağlı, hem de tümöre dokunulması ile katekolamin deşarjına bağlı hipertansif kriz olabilir.

- a) **Fentolamin($\alpha 1 + \alpha 2$ adrenerjik bloker) (Regitine ampül):** Seçici olmayan, kısa etkili α adrenerjik blokerdir. Test dozu olarak 1 mg yapıldıktan sonra, 2.5-5 mg intravenöz bolus uygulanır. Yarı ömrü kısa olduğu için hipertansiyon kontrol altına alınana kadar, anılan doz 5 dakikada bir tekrarlanır. Bolus enjeksiyonundan sonra ilaca maksimum yanıt 2-3 dk içinde görülür. 500 ml %5 dekstroz içine 100 mg fentolamin konarak intravenöz sürekli infüzyon yapılır ve kan basıncına göre infüzyon dozu düzenlenir.
- b) **Sodyum-nitroprussid:** Nitroprussid doğrudan vazodilatör olup, ateryel damarlar ve venöz düz kasları gevşeterek etki gösterir. Kısa etki süresi vardır ve bu sebeple sürekli intravenöz infüzyon olarak uygulanır. İnfüzyon kesildikten 5 dk içinde de etkisi ortadan kalkar. Fentolamin yoksa veya yeterli gelmez ise, sodyum-nitroprussid alternatif olarak kullanılabilir. 500 ml %5 dekstroz içine 100 mg konarak 0.5-5 $\mu\text{g/kg/dk}$ intravenöz infüzyonla verilebilir. Sodyum-nitroprussid içerisindeki tiyosiyanat sebebiyle toksisite riski mevcuttur. Eğer infüzyon süresi uzayacak ise, sodyum-nitroprussid dozu 3 $\mu\text{g/kg/dk}$ 'dan fazla olmamalıdır.

- c) **Nikardipin:** Feokromositoma hipertansif kriz durumunda intravenöz infüzyonla verilebilir. İnfüzyon hızı 5 mg/saat olarak başlanır ve 15 dakikada bir doz 2.5 mg/saat dozunda artırılır. Maksimum doz 15 mg/saat'tir.



Şekil 4.1 Feokromositomalı hastanın cerrahiye hazırlanması

Gebelerde feokromositomaya bağlı hipertansiyon ve hipertansif kriz tedavisi:

Gebelerde sodyum-nitroprussid kontrendikedir. Fenoksibenzamin genel olarak fetus için güvenli kabul edilir. Farklı görüşlere rağmen, feokromositoma 1. ve 2. trimesterde tespit edilmişse, cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Medikal tedavi tercih edilmişse ve hasta 3. trimesterde ise sezaryen ve adrenal kitlenin çıkarıldığı tek operasyon uygulanır. Spontan vaginal doğum feokromositoma krizini tetikleyebileceğinden dolayı önerilmemektedir.

Kaynaklar

1. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al.; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014;99:1915-1942.
2. Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. Clinical Chemistry. 2014;60:1486-1499.
3. Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. Endocr Regul 2017; 51:168-181.
4. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. Endocr Regul. 2019;53:191-212.
5. Eisenhofer G, Kopin IJU, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. Pharmacol Rev 2004; 56: 331-349.
6. Gunawardane PTK, Grossman A. Pheochromocytoma and Paraganglioma. Adv Exp Med Biol. 2017;956:239-259.
7. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, 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.
8. Chernova I, Krishnan N. Resistant Hypertension Updated Guidelines. Curr Cardiol Rep. 2019 Aug 30;21(10):117.
9. Ito Y, Fujimoto Y and Obara T. The role of epinephrine, norepinephrine, and DP in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma. World J Surg 1992; 16: 759-763.

10. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25:309–340.
11. Davison AS, Jones DM, Ruthven S, Helliwell T, Shore SL. Ann Clin Biochem. Clinical evaluation and treatment of pheochromocytoma. 2018;55(1):34-48.
12. Burnichon N, Buffet A, Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytoma and paraganglioma: molecular testing and personalized medicine. *Curr Opin Oncol.* 2016 ;28(1):5-10.
13. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287: 1427–1434.
14. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017;32(2):152-161.
15. Eisenhofer G, Lenders JWM. Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma, a Rediscovered Catecholamine-Metabolizing Tumor. *Clin Chem.* 2018 Dec;64(12):1780-1781.
16. Hickman PE, Leong M, Chang J, Wilson SR, McWhinney B. Plasma free metanephrines are superior to urine and plasma catecholamines and urine catecholamine metabolites for the investigation of phaeochromocytoma. *Pathology* 2009; 41: 173–177.
17. Unger N, Pitt C, Schmidt IL, Walz MK, Schmid KW, Philipp T, et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of phaeochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 409–417.
18. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):G1-G34.
19. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):479-91.
20. Shulkin BL, Ilias I, Sisson JC, Pacak K. Current trends in functional imaging of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1073:374-82.
21. Havekes B, Pacak K. Pheochromocytoma. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008 ;5(2):E1.
22. Ilias I, Yu J, Carrasquillo JA, Chen CC, Eisenhofer G, Whately M, et al. Superiority of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography versus [131I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4083-7.
23. Butz JJ, Weingarten TN, Cavalcante AN, Bancos I, Young WF, McKenzie TJ, et al. Perioperative hemodynamics and outcomes of patients on metyrosine undergoing resection of pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Surg.* 2017; 46:1-6.
24. Brouwers FM, Lenders JW, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as an endocrine emergency. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003;4:121–8.
25. Wong C, Yu R. Preoperative preparation for pheochromocytoma resection: physician survey and clinical practice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010; 118(7):400-4.
26. Kwon SY, Lee KS, Lee JN, Ha SY, Choi SH, Kim HT, et al. Risk factors for hypertensive attack during pheochromocytoma resection. *Investig Clin Urol.* 2016; 57 (3):184-90.
27. Scholten A, Cisco RM, Vriens MR, Cohen JK, Mitmaker EJ, Liu C, et al. Pheochromocytoma crisis is not a surgical emergency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):581-91.
28. Därr R, Lenders JWM, Hofbauer LC, Naumann B, Bornstein SR, Eisenhofer G. Pheochromocytoma: Update on Disease Management. *Ther Adv in Endo and Metab.* 2012;3(1):11-26.
29. Hull CJ. Pheochromocytoma: Diagnosis, pre-operative preparation, and anesthetic management. *Br J Anaesth.* 1986;58:1453–68.
30. Mazza A, Armigliato M, Marzola MC, Schiavon L, Montemurro D, Vescovo G, et al. Anti-hypertensive treatment in pheochromocytoma and paraganglioma: current management and therapeutic features. *Endocrine.* 2014;45(3):469-78.
31. Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma. *J Hypertens.* 2011 Nov. 29(11):2049-60.
32. Ferreira VM, Marcelino M, Piechnik SK, Marini C, Karamitsos TD, Ntusi NAB, et al. Pheochromocytoma Is Characterized by Catecholamine-Mediated Myocarditis, Focal and Diffuse Myocardial Fibrosis, and Myocardial Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (20):2364-74.
33. Cubeddu LX. New alpha 1-adrenergic receptor antagonists for the treatment of hypertension: Role of vascular alpha receptors in control of peripheral resistance. *Am Heart J.* 1988;116:133–62.
34. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4069–79.

35. Bravo EL. Pheochromocytoma. *Cardiol Rev.* 2001;10:44–50.
36. Perry RR, Keiser HR, Norton JA, Wall RT, Robertson CN, Travis W, et al. Surgical management of pheochromocytoma with the use of metyrosine. *Ann Surg.* 1990 Nov;212(5):621-8.
37. Young WF Jr. Endocrine hypertension. In:Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Laresen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th ed. Philadelphia:Saunders Elsevier; 2016:559-573.
38. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev.* 2003; 24: 539-553.
39. Prys-Roberts C. Phaeochromocytoma-recent progress and its management. *Br J Anaesth.* 2000; 85: 44-57.
40. Elenkova A, Matrozoza J, Zacharieva S, Kirilov G, Kalinov K. Adiponectin - A possible factor in the pathogenesis of carbohydrate metabolism disturbances in patients with pheochromocytoma. *Cytokine.* 2010 Jun; 50:306-10.
41. Joris J, Rebeix JP, Meurisse M, Collignon M, Lamy M. Management of pheochromocytoma with nicardpine. *Anesthesiology.* 1992;77:3A:A79.
42. Lenders JW. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection.*Eur J Endocrinol.* 2012 Feb;166(2):143-50. Epub 2011 Sep 2.
43. Donatini G, Kraimps JL, Caillard C, Mirallie E, Pierre F, Calan LD, et al. Pheochromocytoma diagnosed during pregnancy: lessons learned from a series of ten patients. *Surg Endosc* 2018 Sep;32(9):3890-3900.

4.4.1.3. Cushing Sendromu ve Konjenital Adrenal Hiperplazi

Cushing sendromu sekonder hipertansiyon etiyolojisinde akla mutlaka getirilmesi gereken önemli bir hastalıktır. Hipertansiyonun en sık ve şiddetli görüldüğü tip ektopik Cushing sendromu olmakla birlikte hipofizer ve adrenal kökenli Cushing hastalarının da büyük çoğunluğuna hipertansiyon eşlik etmektedir. Cushing sendromu ve hipertansiyon ilişkisi Bölüm 4.4.1.6'da Hipofiz Hastalıkları ve Hipertansiyon bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Konjenital adrenal hiperplazi pediatrik yaş grubunda daha sık karşılaşılan ancak yetişkin hastalarda da hipertansiyonun sekonder nedenleri arasında akılda bulundurulması gereken nadir ancak önemli bir hastalık grubudur. Konjenital adrenal hiperplazilerden 17- α hidroksilaz ve 11- β hidroksilaz eksikliğinde fazla miktarda mineralokortikoid üretimine bağlı olarak hipertansiyon görülmektedir.

17- α hidroksilaz enzimi eksikliğinde adrenal bezlerden kortizol ve androjen sentezi azalmakta, deoksikortikosteron (DOC) ve kortikosteron yapımı ise artmaktadır. Kortizol ve androjen eksikliğine bağlı olarak ACTH, LH ve FSH oldukça yüksektir. Kortikosteronun glukokortikoid aktivitesi olduğundan bu hastalarda kortizol düzeyi oldukça düşük olmasına karşın adrenal yetmezlik kliniği görülmez. Androjen sentezi yapılamadığından dış genitaler karyotipe bakılmaksızın kadının yönünde gelişmektedir. Özellikle genç erişkin yaşta hipertansiyon ile karşımıza çıkan hastalarda primer amenore, aksiller ve pubik kıllarda azalma ve hipokalemi gibi bulgular saptanması durumunda 17- α hidroksilaz eksikliği akla getirilmelidir.

11- β hidroksilaz enzimi aldosteron ve kortizol sentezinin son basamağında rol aldığından kortizol ve aldosteron sentezi azalırken androjenlerin ve mineralokortikoid öncül maddelerinin (DOC, 11- deoksikortizol) yapımı artmaktadır. 17- α hidroksilaz eksikliğinin tam tersi şekilde bu hastalarda artan androjen sentezine bağlı olarak hirsutizm, ambigius genitale ve puberte prekoks görülebilmektedir. 11- β hidroksilaz eksikliği vakalarının 2/3'ünden fazlasında klasik tipte konjenital adrenal hiperplazi görülmektedir. Klasik olmayan KAH vakaları ise daha hafif derecede hirsutizm görülmesi nedeniyle PKOS ile karışabilmektedir. Her iki hastalığın da tedavisinde uygun vakalarda glukokortikoid replasmanı ile mineralokortikoid öncüllerinin azaltılarak kan basıncının normal değerlere ulaştırılması hedeflenmektedir. Glukokortikoid replasmanına rağmen hipertansif seyreden vakalarda tedaviye mineralokortikoid reseptör antagonistleri (spironolakton veya eplerenon) veya kalsiyum kanal blokörlerinin eklenmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Barbot M, Ceccato F, Scaroni C. The Pathophysiology and Treatment of Hypertension in Patients With Cushing's Syndrome. *Front. Endocrinol* 2019; 10: 321.
2. Hirsch D, Shimon I, Manisterski Y, Aviran-Barak N, Amitai O, Nadler V, Alboim S, Kopel V, Tsvetov G. Cushing's syndrome: comparison between Cushing's disease and adrenal Cushing's. *Endocrine* 2018; 62(3): 712-720.
3. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2017; 390: 2194-2210.
4. Hinz L, Pacaud D, Kline G. Congenital adrenal hyperplasia causing hypertension: an illustrative review. *Journal of Human Hypertension* 2018; 32: 150-157.

4.4.1.4. Hipertiroidi ve Hipotiroidi

Hipertiroidizm

Taşikardi ve artmış nabız basıncı saptanan hipertansif vakalarda sekonder sebepler arasında hipertiroidi özellikle akla gelmelidir. Hipertiroidizmde kalp kası hücrelerinde; α -miyozin hafif zinciri, sarkoplazmik retikulum Ca-ATPaz, β -1 adrenerjik reseptör, atriyal natriüretik reseptör ve voltaj bağımlı potasyum kanallarının aktivitelerini düzenleyen genlerin ekspresyonunda artış olmaktadır. Tirosinin (sT3) kardiyomiyositler üzerine direkt uyarıcı etkisi de mevcuttur. Tüm bu etkiler sonucunda artmış kronotropik etki ve kardiyak debi artışı sonucunda hipertansiyon oluşmaktadır. Ayrıca arteriyel komplians artışı ve vazodilatasyon sonucu nabız basıncı artmaktadır. Tiroid hormonlarının böbrekler üzerindeki etkisine bağlı olarak gelişen renin-anjiyotensin aldosteron sistemi aktivastonu artışı nedeniyle sodyum geri emilimi artışı da hipertansiyona katkı sağlamaktadır.

Hipertiroidizme bağlı gelişen hipertansiyon tedavisinde; antitiroid tedavilerle ötiroidizmin sağlanması ilk hedef olmalıdır. Tiroid fonksiyon testlerinde normalizasyon sağlanıncaya kadar, periferik T4'ten T3'e dönüşümü de bloke etmek amacıyla öncelikle selektif olmayan beta-bloker ajanlar tercih edilmelidir. Hastanın nabız ve tansiyon değerine göre ilaç dozunun ayarlanması önerilir (örn. propranolol 40 mg tb 2x20-40 mg). Hipertansiyonun kontrol altına alınmadığı vakalarda KKB, ACEİ, ARB ve diüretikler gibi diğer ajanlar tedaviye eklenebilir. Tiroid krizine bağlı hipertansiyon tedavisinde propranolol; 60-80 mg, 6 saatte bir (po) veya atenolol; 50-200 mg/gün (po) veya metoprolol; 100-200 mg/gün (po) veya nadolol; 40-80 mg/gün (po) veya Esmolol; 50-100 µg/kg/dak iv. kullanılabilir.

Hipotiroidizm

Hipotiroidizmde hafif hipertansiyon ve daralmış nabız basıncının eşlik ettiği ve en yaygın bulgunun bradikardi olmasıyla birlikte klinik belirtiler daha az belirgindir. Aşık hipotiroidizmi olan hastaların ~%30'unda yüksek diyastolik kan basıncı mevcuttur. Bradikardi, azalmış ventriküler dolum ve kardiyak kontraktile ile birlikte düşük kalp debisine neden olur. Sistemik vasküler dirençte bir artış ve yavaşlamış ventriküler diyastolik gevşeme mevcuttur. Kardiyak kontraktile ve debi azalması nabız basıncının daralmasına neden olur.

Hipotiroidizme bağlı gelişen hipertansiyon tedavisinde temel strateji; tiroid hormon replasman tedavisi ile ötiroidizmin sağlanması olmalıdır. Hastanın durumuna uygun KKB, ACEİ, ARB gibi ajanlar tedaviye eklenebilir. Bradikardi riski nedeniyle tedavi edilmemiş aşık hipotiroidizmi olan vakalarda beta-bloker tedavi (mutlak endikasyon gerektiren başka tıbbi durumlar haricinde) tercih edilmemelidir. Hipotiroidizmi kontrol altında olmayan, tiroid hormon replasman tedavisine uyumsuz özellikle yaşlı hastalarda, hipotiroidi komasını tetikleyebileceğinden zorunlu olmadıkça diüretik tedavilerden kaçınılmalıdır.

Kaynaklar

1. Berta E, Lengyel I, Halmi S, Zrínyi M, Erdei A, Harangi M, Páll D, Nagy EV, Bodor M. Hypertension in Thyroid Disorders. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:482.
2. Danzi S, Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014;43:517-28.
3. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. Med Clin North Am. 2012;96:257-68.

4.4.1.5. Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizm (PHPT); hipertansiyon ve ateroskleroz, miyokard enfarktüsü ve artmış ölüm riski de dahil olmak üzere diğer birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilendirilmiştir. PHPT'li hastalarda hipertansiyon prevalansı %40-65 arasında değişmektedir. Olası mekanizmalar arasında, parathormonun doğrudan etkileri, yükselmiş serum kalsiyum seviyelerinin etkisi ve hiperkalsemiye bağlı olası nefrolojik etkiler sayılabilir. Yüksek parathormon seviyeleri dolaşımdaki daha yüksek renin, anjiyotensin, aldosteron ve norepinefrin seviyeleri ile ilişkilidir. Ayrıca endotel hücreleri pressör hormonlara karşı daha duyarlı hale gelmekte ve daha güçlü bir vazokonstriksiyon cevabı oluşturmaktadır. Damar endotel hücrelerindeki yapısal değişiklikler de hipertansiyon oluşumunda rol oynayabilir.

Hipertansiyonu bulunan PHPT vakalarında, antihipertansif tedavide dikkat edilmesi gereken en önemli nokta tedavide tiyazid grubu diüretiklerin tercih edilmemesidir. Çünkü tiyazid diüretikleri böbrekte proksimal ve distal tübüllerde kalsiyum geri emilimini artırarak hiperkalsemi derecesini ağırlaştırabilmektedir. Antihipertansif tedavi alan PHPT vakalarında tedavide eğer kullanıyor ise tiyazid diüretikler kesilmelidir.

Primer hiperparatiroidizm vakalarında paratiroidektomi sonrası yaklaşık %25-30 vakada hipertansiyonda iyileşme gözlenmektedir. Paratiroidektomi endikasyonu olan uygun hastalarda, paratiroidektominin kan basıncı kontrolüne de olumlu etkisi dikkate alınarak paratiroidektomi önerilebilir. Paratiroidektomiye uygun olmayan vakalarda ve paratiroidektomiye kadar geçen süreçte ise serum kalsiyum seviyelerini düşürücü etkileri nedeniyle loop diüretikler (yeterli hidrasyonla beraber) başta olmak üzere, KKB, ACEİ, ARB, beta-blokerler gibi hastanın klinik durumuna uygun bir ilaç tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2003 6;327:530-4.
2. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:R297-R308.
3. Nelson JA, Alsayed M, Milas M. The role of parathyroidectomy in treating hypertension and other cardiac manifestations of primary hyperparathyroidism. *Gland Surg*. 2020 ;9:136-141.
4. Schiff H, Lang SM. Hypertension Secondary to PHPT: Cause or Coincidence? *Int J Endocrinol*. 2011;2011:974647.

4.4.1.6. Hipofiz Hastalıkları ve Hipertansiyon

Pitüiter hastalıklar arasında akromegali ve Cushing hastalığı seyrinde hipertansiyon görülebilmektedir, aşağıda sırasıyla bu hastalıklardan bahsedilecektir.

a) Akromegali ve hipertansiyon: Hipertansiyon, akromegalinin en sık görülen komplikasyonlarından biri olup akromegali kohortlarında sıklığı %15-60 arasında bildirilmiştir. Akromegali ile ilişkili hipertansiyon, yüksek diyastolik kan basıncı ve yüksek non dipper hipertansiyon sıklığı ile karakterizedir.

Patogenez tam olarak aydınlatılamamış olsa da hücre dışı sıvı hacminin genişlemesi, periferik vasküler dirençte artma, anjiyotensin II'ye artmış vasküler yanıt, uyku apne sendromu gelişimi, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi etmenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu etkenler hipertansiyonun şiddeti ile de ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalarda büyüme hormonu (BH) infüzyonu sonrası aldosteron düzeyinde artış gözlenmiştir. BH'nun antinatriüretik etkisi renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS) aktivasyonu ile gerçekleşir. Bu durum BH'nun insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)'den bağımsız bir etkidir. Natriürezin azalmasının diğer bir sebebi BH'nun atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı üzerine inhibitör etkidir. Sodyum kısıtlaması yapılan akromegali hastalarında kontrol grubuna kıyasla aldosteron duyarlılığında azalma ve anjiyotensin II'ye tepki olarak kan basıncında artış gözlenmiştir.

BH uygulanması ile renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon hızı (muhtemelen IGF-1 aracılığıyla) artar. Artmış insülin direnci sıklığı nedeniyle bozulmuş nitrik oksit üretimi ve vazodilasyon gelişebilir. Birkaç çalışma GH / IGF-1'in normale indirilmesinin mortaliteyi azalttığı hatta neredeyse normale geriletildiğini doğrulamıştır. Ancak henüz yeterli kanıt bulunmadığı için hastalığın spesifik tedavisi ve biyokimyasal kontrol düzeyine bakılmaksızın, hipertansiyonun erken ve acil tedavisi şiddetle tavsiye edilmektedir.

Tablo 4.5. Akromegali tedavi seçenekleri ile hipertansiyon ilişkisi (1)

Operasyon	Sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerinde çelişkili veriler
Somatostatin analogları	Tansiyon kontrolünde muhtemelen iyi etkili
Pegvisomant	Uzun dönem regülasyonda iyileşme
Kabergolin ve radyoterapi	Veriler mevcut değil

Acrostudy çalışması, normotansif akromegali hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) sıklığının genel normotansif popülasyondan daha yüksek olmadığını; hipertansif hasta grubunda ise optimal tedavi verilen hastalarda KVH sıklığının genel popülasyon ile benzer olduğunu göstermiştir.

IGF-I ve Anjiyotensin II'nin kardiyak fibroblast proliferasyonunda önemli roller oynadığı gösterilmiştir. IGF-I'in kardiyak miyositlerde RAAS aktivasyonunu arttırabileceği bildirilmiştir. Akromegali hipertansiyon orta düzeydedir. Tiyazid tipi diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI), anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB), kalsiyum kanal blokerleri ve hatta amilorid gibi antihipertansif ajanlarla standart tedavi genellikle önerilir. Akromegali tedavisinde kullanılan somatostatin analogları kalsiyum kanal blokörü, beta blokör ve sıvı elektrolit dengesini düzenleyen ajanların absorpsiyonunda değişiklik meydana getirir. Bu nedenle bu ilaçların birlikte kullanıldığı durumlarda dikkatli olunmalı ve yakın takip altında doz ayarının yapılması gerekmektedir.

b) Cushing Hastalığı ve hipertansiyon: Tüm Cushing hastalığı formlarında yaygın olarak görülen hipertansiyon, hastalığın kilo alımından sonra en sık görülen ikinci klinik bulgusudur. Cushing hastalığı tanısı alan erişkinlerin %85'inde hipertansiyon gözlenmektedir. Kortizolün sirkadiyen ritminde bozulma fizyolojik noktürnal dipping de bozulma ile ilişkilidir. Cushing hastalığında hipertansiyon; yüksek kortizol seviyelerinin süresi ve yoğunluğu, yaş, artmış VKİ ile ilişkilidir.

Cinsiyete bağlı farklılıklar ve kortizol seviyeleri ile belirgin korelasyon bildirilmemiştir. Hızlı tanı ve tedavi hiperkortizolizmin sonuçlarını azaltmak /geciktirmek için önemlidir.

Cushing hastalığında hipertansiyon mekanizması olarak ileri sürülen durumlar şu şekildedir:

- Kortizolün mineralokortikoid aktivitesi
- Renin anjiyotensin sistem aktivasyonu
- Vazokonstriktör maddelere (katekolaminler, vazopressin, anjiyotensin 2) karşı kardiyovasküler reaktivite
- Katekolaminlere artmış β adrenerjik reseptör duyarlılığında artış
- Vazodilatör sistem baskılanması (NO sentaz, prostasiklin ve kinin-kallikrein)
- Kardiyak output artışı, total periferik rezistans ve renovasküler rezistans
- İnsülin direnci, uyku apnesi
- Endotelial büyüme faktörü artışı
- Renovasküler direnç değişikliği

Hastalara (sigara ve alkol tüketiminin azaltılması, kilo verilmesi gibi) yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir. Kilo vermek ve aerobik fiziksel aktivite programı gibi yaşam tarzı değişiklikleri, kas miyopatisi nedeniyle Cushing hastalarında başarması zorlaşabilir, teşvik edilmelidir.

Cushing hastalarında hipertansiyona kortizol fazlalığı neden olduğu için, altta yatan patolojinin tedavisi kan basıncı (BP) seviyelerinin düşmesine genellikle katkıda bulunur.

Cushing hastalığı için, ACTH salgılayan hipofiz adenomlarının transsfenoidal rezeksiyonu, ilk tedavi seçeneğidir. 'Küratif' cerrahiden sonra sistolik ve diyastolik kan basıncı düşer; ancak yetişkin hastaların kabaca üçte birinde sistolik, dörtte üçünde diyastolik hipertansiyon devam eder. Ameliyat öncesi hipertansiyonun süresi ile ameliyat sonrası hipertansiyonun kalıcılığı arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu muhtemelen uzun süredir devam eden hipertansiyon nedeniyle vasküler yatakta geri dönüşü olmayan yeniden şekillenmeyi kaynaklıdır. Daha genç yaş ve preoperatif daha düşük VKİ hipertansiyon remisyonunu öngörür.

Dopamin agonisti kabergolin ve somatostatin analogu pasireotidin hipertansiyonu anlamlı derecede iyileştirdiği gösterilmiştir.

Cushing hastalığında renin anjiyotensin sisteminde bozulma sebebiyle, bazı otörler kardiyoprotektif etkiden yararlanabilmek için ilk basamak tedavi ACE inhibitörleri ve sartanları önermişlerdir. Kalsiyum antagonistlerinin karotis aterosklerozunun ilerlemesini geciktirme, sol ventrikül hipertrofisi, proteinüri ve inme sıklığı azaltmada beta blokerlere göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

ACE inhibitörü / kalsiyum kanal antagonist kombinasyonunun, kardiyovasküler olayları azaltmada beta2 bloker ve diüretiklere göre daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Beta blokerlerin, glukoz metabolizması ve kalp hızı üzerinde potansiyel olumsuz etkileri nedeniyle ilk tercihi olarak önerilmese de miyokard enfarktüs öyküsü olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumda Labetalol, nebivolol, seliprolol ve karvedilol gibi vazodilatör beta blokerleri; seçici olmayan beta blokerlere göre daha az yan etkiye sahip oldukları için tercih edilmelidir. Bu grup aynı zamanda yeni başlangıçlı diyabet ve cinsel işlev bozuklukları üzerinde daha az yan etkiye sahiptir. Cinsel fonksiyonlar genellikle erkek hastalarında zaten bozulmuştur.

Kalp yetmezliği hastaları üzerinde faydalı etkileri bulunan spironolakton, hipokalemiyi kontrol etmek ve kan basıncını düşürmek için üçüncü basamak bir ilaç olarak tercih edilebilir. Tiyazid ve furosemid grubundan kaçınılmalıdır. Doksazosinin, dirençli hipertansiyonda spironolaktondan daha az etkili olmasına rağmen, üçüncü basamak tedavi olarak Anglo-İskandinav Kardiyak Sonuçları Çalışması (ASCOT) tarafından etkin bulunmuştur.

Glukokortikoid reseptör antagonisti mifepriston, serotonin inhibitörleri siproheptadin ve ritanserin, valproik asit, dopamin agonistleri, somatostatin analogları gibi nöromodülatör ajanlar ve ayrıca ketokonazol ve aminoglutetimid gibi doğrudan adrenal seviyelerde etki gösteren ilaçlar tansiyon kontrolünde etkili olabilir.

Kaynaklar

1. Puglisi S., Terzolo M. Hypertension and Acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2019;48: 779-793
2. Vila G., Luger A., Jan A., Neggers S. J. C. M. M., Webb S. M., Biller B. M. K., Valluri S., Hadavi J.H. Hypertension in Acromegaly in Relationship to Biochemical Control and Mortality: Global ACROSTUDY Outcomes. 2020; 11: 577173.
3. Ramos-Leví A. M., Marazuela M. Bringing Cardiovascular Comorbidities in Acromegaly to an Update. How Should We Diagnose and Manage Them? 2019
4. Gadelha M. R., Kasuki L., Lim D. S. T., Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. 2019; 40: 268-332
5. Eickels M. V., Vetter H., Grohé C. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition attenuates insulin-like growth factor I (IGF-I) induced cardiac fibroblast proliferation. 2019
6. Gökçe C., Rızaoğlu H., Aras M., Sefil F., Üstün İ. Hipofizer Hipertansiyonlar. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2013;6(3):69-73
7. Barbot M., Ceccato F., Scaroni C. The Pathophysiology and Treatment of Hypertension in Patients With Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10: 321.
8. Lynnette K. Nieman. Hypertension and Cardiovascular Mortality in Patients with Cushing Syndrome. *Endocrinology & Metabolism Clinics*. 2019; 48: 717-725
9. Cicala M.V., Mantero F. Hypertension in Cushing's Syndrome: From Pathogenesis to Treatment. 2010; 92: 44-49
10. Schneider W., Kettritz R., Luft F. C. Cushing's disease, hypertension, and other sequels. *Hypertension*. 2008; 52:1001-1005
11. Jha S., Sinaii N., McGlotten R. N., Nieman L. K. Remission of hypertension after surgical cure of Cushing's syndrome. 2020; 92: 124-130
12. Isidori A. M., Graziadio C., Paragliola R. M., Cozzolino A., Ambrogio A. G., Colao A., Corsello S. M., Pivonello R., ABC Study Group. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J Hypertens*. 2015; 33: 44-60

4.4.2. İlaçlara ve Uyuşturucu Madde Kullanımına Bağlı Hipertansiyon

Sekonder hipertansiyon nedenleri arasında, ilaçlara ve/veya uyuşturucu madde kullanımına bağlı hipertansiyon; renovasküler sebepler, renal parankimal sebepler, obstruktif uyku apnesi vb. sebeplere bağlı ortaya çıkan hipertansiyona göre daha küçük bir bölümü oluşturmaktadır (-%2-4). Yaygın olarak kullanılan glukokortikoidler (GC) ya da steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlara (NSAİİ) bağlı hipertansiyon gelişebildiği gibi halihazırda antihipertansif ilaç kullanımı ile kan basıncı dengesi sağlanmış hastalarda antihipertansif ilacın etkisi antagoneze olabilmektedir. Sodyum içeren antiasitler, kafein, nikotin (sigara içmek), alkol, oral kontraseptifler, siklosporin, takrolimus, sempatomimetikler (dekonjestanlar, anorektikler), kokain, amfetaminler ve diğer yasadışı uyuşturucular, nöropsikiyatrik ajanlar gibi birçok örnek verilebilecek hipertansiyona sebep olan ilaç ve/veya uyuşturucu madde bulunmaktadır. İlaç ve/veya uyuşturucu madde kullanımına bağlı hipertansiyonu teşhis etmek hem nedenin ortaya konulması hem de olası etkenin kesilmesi veya değiştirilmesi ile tedavi olanağının sağlanması açısından önem arz etmektedir .

Hipertansiyonun klinik değerlendirmesinde hem reçeteli ilaçlara hem de reçetesiz satılan maddelere, yasadışı uyuşturuculara ve bitkisel ürünlere de yakından dikkat edilerek kan basıncı kontrolünü bozabilecek maddelerle ilgili dikkatli bir öykü alınmalıdır. Mümkün olduğunca, artmış kan basıncıyla ilişkili ilaçlar azaltılmalı veya kesilmeli ve alternatif ajanlar kullanılmalıdır.

İlaçla bağlı hipertansiyonda kan basıncının yükselmesine sebep olan çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Bunlardan en önemlileri; sodyum ve sıvı retansiyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu, vasküler tonusda değişiklik veya bunların kombinasyonlarıdır. İlaçla bağlı hipertansiyona neden olan yaygın ilaçların tanınması kan basıncını etkili bir şekilde kontrol etmek için önemlidir (bkz. Bölüm 4, Tablo 4.2).

1. Steroid Olmayan Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

Kronik NSAİİ kullanımının önemli dezavantajlarından birisi kan basıncı yükseltici etkisidir. Kan basıncındaki yükselme birincil olarak volüm retansiyonu nedeni ile gelişmektedir. Volüm retansiyonuna neden olan yollar karmaşık ve çok faktörlüdür. NSAİİ'lar prostaglandin sentezini azaltan siklooksijenazı (COX-1 ve COX-2) inhibe etmektedirler. Azalmış prostoglandin E2 ve prostoglandin I2 üretimi renal vazodilatasyon eksikliğine ve artan sodyum tutulmasına neden olmaktadır. NSAİİ kullanımının sistolik kan basıncını ortalama 5 mmHg, hipertansiyonu olanlarda 14 mm Hg'ye kadar artırdığı gösterilmiştir. NSAİİ kaynaklı hipertansiyon sağlıklı bireylerde ortaya çıkabilmesine rağmen, kan basıncındaki yükselme altta bulunan kronik böbrek hastalığı olanlarda bozulmuş olan sodyum dengesi nedeni ile daha şiddetli olabilmektedir. Bu durumda; hipertansiyon, ödem ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonlara yol açabilir .

NSAİİ'lara bağlı hipertansiyon yönetiminde temel soruların cevaplanması gereklidir:

- NSAİİ kullanımı mutlak gerekli mi?
- NSAİİ kullanım endikasyonunun yerine geçebilecek alternatif bir ilaç var mı?
- NSAİİ'nın akut olarak kısa süreli mi yoksa kronik bir durum için uzun süreli mi kullanılması gerekiyor?

NSAİİ ilişkili hipertansiyon tedavisinin en etkili yöntemi NSAİİ alımının kesilmesidir. Eğer hasta NSAİİ kullanımından açıkça fayda görüyorsa ya da NSAİİ kesilmesinin mümkün olmadığı durumlarda ve NSAİİ yerine geçebilecek alternatif bir ilaç yoksa mümkün olan en düşük dozda ve en kısa sürede NSAİİ kullanmak akılcı olacaktır. Kronik NSAİİ tedavisinin gerekli olduğu durumlarda nabumeton, selekoksib, sulindak, diklofenak gibi hipertansiyona neden olma ihtimalinin daha düşük olan NSAİİ'ler seçilebilir. NSAİİ ilişkili hipertansiyonda hacim genişlemesi ön planda olduğundan kardiyovasküler sistemdeki volüm yükünü azaltmak için diüretik tedavi (hidrokloritiazid veya klortalidon) uygun olabilir. Ancak bu kombinasyonun olası hipoperfüzyon nedeni ile renal hasar yapabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. NSAİİ maruziyeti kronikse ve hastanın kan basıncı kontrolünü bozuyorsa kalsiyum kanal blokörleri (KKB) veya alfa 2 agonistler gibi merkezi etkili antihipertansifler birer seçenek olarak hastaya verilebilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve β blokerler de birer seçenek olmakla birlikte NSAİİ'lerin bu ilaçların etkilerini azaltabileceği akılda tutulmalıdır.

2. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler(GK) kullanan hastaların yaklaşık %20'sinde hipertansiyon gelişmektedir. GK kullanım doz ve süresi arttıkça hipertansiyon görülme oranı da artmaktadır. Yaklaşık yetmiş sekiz bin hastanın dahil edildiği bir Amerikan kohortunda 60 günden uzun GK kullanımının hipertansiyon gelişim riskini belirgin olarak arttırdığı görülmüştür. GK ilişkili hipertansiyon iyi bilinmesine rağmen günümüzde bu nedenselliği açıkça ortaya koyan bir mekanizma gösterilememiştir. Ancak birtakım hipotezler daha ağırlıklı olarak patofizyolojiyi anlamamızda yol göstericidir. Mineralokortikoid reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla sodyum ve sıvı tutulması, GK kullanımına bağlı hipertansiyon için önemli bir mekanizmadır. GK ilişkili kan basıncı yükselmesini gösteren bir diğer önemli mekanizma ise artan reaktif oksijen radikalleri ve azalan nitrik oksit (NO) etkisi nedeni olan endotel hücre disfonksiyonudur. GK'lerin GK reseptörü ile birçok farklı dokuda çoklu etkileşimlerin hipertansiyon gelişmesine ortam hazırladığı düşünülmektedir.

GK kullanımına bağlı hipertansiyon gelişiminde rol oynayan çok sayıda farklı yolak göz önüne alındığında, optimal antihipertansif rejim belirsizdir. GK kullanımında hipertansiyon erken ortaya çıkarsa, dihidropiridin dışı KKB'leri kan basıncı regülasyonu için kullanılabilir. Hipertansiyon devam ederse, volüm retansiyonunu azaltmak için diüretik veya RAAS antagonisti mevcut tedaviye eklenebilir.

3. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) İnhibitörleri

Bevasizumab 2004 yılında kanser tedavisinde kullanım için ilk onaylanan VEGF inhibitörü olmuştur. Sonraki yıllarda tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) (sorafenib, sunitinib, pazopanib, lenvatinib gibi) solid tümörler için tedavide yerlerini almışlardır. İlk kullanıma giren VEGF inhibitörleri ile ilişkili hipertansiyon görülme oranları %17-36 arası iken daha yeni kullanıma giren ilaçlarda muhtemelen artan ilaç gücü nedeni ile hipertansiyon görülme oranı %70-90 gibi yüksek oranlara çıkmıştır .

VEGF inhibisyonu ile NO üretiminde azalma, vazokonstriksiyon artışı VEGF ilişkili hipertansiyonun başlıca nedenleridir.

VEGF kullanımına bağlı hipertansiyon yönetimi için Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından ilk tedavi döngüsünde haftalık, sonraki döngülerde ise 2-3 haftada 1 kan basıncı izlenmesini önermiştir. Hedef kan basıncı <140/90 mmHg olarak belirlenmiştir. Yeni başlayan ya da kötüleşen hipertansiyon saptanması durumunda tedavinin devam gerekliliği değerlendirilmelidir. Tedavi devamı gerekli ise mümkün olan en kısa süre ve en düşük dozda VEGF inhibitörü kullanımı uygun bulunmaktadır. Özellikle albuminüri varlığında ACEI ve ARB grubu antihipertansifler önerilen tedavi rejimlerinin başında gelmektedir. TKİ kullanımının CYP3A4 inhibisyonu nedeniyle non DHP-KKB (verapamil ve diltiazem) kullanımı önlenmelidir. Nifedipin VEGF sekresyonunu indükleyebilir, bu nedenle amlodipin veya felodipin gibi DHP-KKB'lerin tercih edilmesinde yarar bulunmaktadır.

4. Kalsinörin İnhibitörleri (Kİ)

Organ nakli sonrası rejeksiyonu engellemek ve otoimmün hastalığı tedavi etmede kullanılan Kİ'lerin (Silosporin ve Takrolimus) güçlü immunsupresif etkileri yanında kan basıncını yükseltici etkileri de bulunmaktadır. Siklosporin sonrası hipertansiyon yaklaşık %65-100 arası değişen oranda görülmektedir. Birçok çalışma siklosporin kullanan hastaların takrolimus kullananlara göre hipertansiyon geliştirme olasılığının %5-21 daha fazla olduğunu göstermiştir. Siklosporin kullanımının doza bağımlı olarak kan basıncını 5-11 mmHg arttırıcı etkisi mevcuttur. Böbrek nakli sonrası siklosporin kullanımının %32 oranında hipertansiyon gelişimine sebep olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nakil türü ile de hipertansiyon gelişme oranının farklılık gösterdiği ve bu farklılığın kullanılan Kİ dozu nedeni ile olduğu ileri sürülmektedir.

Siklosporin ve Takrolimus birçok karışık mekanizma ile kan basıncında artışa sebep olmaktadır. NO üretiminin azalması, böylece vazodilatasyonun engellenmesi, sistemik ve renal vazokonstriksiyon, renal sodyum tutulumunda artış neden olan mekanizmalardan önde gelenleridir.

Renal vasküler direnci azaltması nedeni ile DHP-KKB'leri Kİ ilişkili hipertansiyon tedavisinde öncelikli olarak tercih edilmektedir. Ancak diğer antihipertansif ilaç gruplarına göre belirgin üstünlükleri gösterilememiştir. Nakil sonrası çoğu hasta kan basıncı kontrolü için genellikle çoklu antihipertansif ilaç gereksinimine sahiptir. Hasta özelinde risk faktörleri göz önüne alınarak ACEI, ARB ve diüretik grubu ilaçlar bu hasta grubu için antihipertansif alternatifi olabilirler.

5. Oral Kontraseptif İlaçlar (OKS)

Kombine OKS kullanımı hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında artışla ilişkilendirilmiştir. Kombine OKS kullanan kadınlarda hipertansiyon görülme oranı %0,6-8,5 arasındadır. OKS kullanım süresi arttıkça hipertansiyon görülme oranı da artmaktadır. Özellikle 2-3 yılın üzerinde OKS kullananlarda bu risk artışı daha belirgin saptanmıştır. Diğer OKS ilişkili hipertansiyon gelişimi için risk faktörleri; ailede hipertansiyon öyküsü, renal hastalık, >35 yaş olarak sıralanabilir. Kan basıncındaki yükselmeler tipik olarak daha eski, daha yüksek dozlu östrojen içeren OKS'lerle ilişkilidir. Bununla birlikte, yalnızca 20-35 mcg östrojen içeren daha yeni, daha düşük dozlu kombinasyon ürünleri bile kan basıncında yükselmeye neden olabilir. Sadece progestin içeren preparatların Kombine OKS'lere kıyasla hipertansiyon riski açısından güvenli olarak atfedilmektedirler. Hipertansif kadınlarda kombine OKS kullanımının kontraendike olduğunu da unutmamak gerekmektedir.

OKS'lerin östrojenik bileşeni, reninini artırır ve RAAS'ın uyarılmasına yol açar, böylece artmış sodyum, su tutulumu ve vazokonstriksiyona aracılık eder. Kadınlarda doğal olarak üretilen progesteron östrojenin bu etkilerine karşı antagonistlik eder. Ancak OKS'lerin içinde bulunan sentetik progesteron bu antagonistik etkiden yoksundur. OKS'ye bağlı kilo artışı bildirilmesine rağmen bu kilo artışının kan basıncı artışı ile ilişkisi netlik kazanmamıştır. Son yıllarda kullanılan progestojen türevi olan Drospirenon, doğal progesterona benzer antialdosteron aktivitesine sahiptir. Klinik çalışmalar, drospirenonun hipertansif postmenopozal kadınlarda kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir.

OKS ilişkili hipertansiyon yönetiminde patofizyolojide artan anjiotensin II olması sebebiyle ACEI ve ARB grubu antihipertansif seçimi akılcı bulunmaktadır. Ancak OKS başarısızlığı sonucu gebelik yaşanması durumunda ACEI ve ARB'lerin fetal zararı olabileceği göz önünde bulundurularak fertil çağıdaki kadınlara bu grup antihipertansiflerin uygun danışmanlık ile verilmesi önerilmektedir .

6. Eritropoez Uyarıcı Ajanlar

Eritropoetin (EPO), normal eritropoez için gerekli ve hipoksiye duyarlı olarak salgılanan bir hormondur. Rekombinant insan eritropoetini (RhuEPO) kronik böbrek hastalığı veya malignitelere bağlı aneminin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir moleküldür. RhuEPO'nun kan basıncını artırıcı etkisi uzun zamandır bilinmektedir. RhuEPO tedavisi başlanan hastaların yaklaşık %20-30'unda 2 hafta ile 4 ay için hipertansiyon ortaya çıkmakta veya var olan hipertansiyon şiddetlenmektedir.

RhuEPO ilişkili hipertansiyon; artmış kan viskozitesi, lokal RAAS sisteminin aktivasyonu, artmış endotelin -1 üretimi, azalmış NO sentezi ve artmış vazokonstriksiyon mekanizmaları nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Hipoksiye bağlı vazodilatasyon, EPO ile indüklenen hipertansiyonu olanlarda bozulabilir. EPO'nun doğrudan vazokonstriksiyon yaptığına yönelik yetersiz kanıt bulunmaktadır. EPO ile indüklen hipertansiyonun hemoglobin artışından bağımsız görünmektedir. Demir eksikliği durumunda EPO ile hemoglobin artmayabilirken kan basıncında artış görülebilir.

EPO kullanımı ilişkili hipertansiyon tedavisi; mümkün olduğunca EPO dozları arasındaki zaman aralığını arttırmak, hastanın kullandığı antihipertansiflerin dozunda uygun titrasyonu yapmak ve eğer hasta almıyorsa diüretik tedavi eklemek veya diyalize tedavisi alan hastalarda ultrafiltrasyon yapmaktan oluşmaktadır.

Kontrolsüz hipertansiyonu olan erişkinlerde EPO tedavisi başlamak kontraendikedir. Ek olarak EPO tedavisi ile hedeflenen hedef hemoglobin düzeyi 11g/dl'den az olmalıdır. Renal kaynaklı anemisi olan hastalarda bu düzeyin üzerindeki hedeflerde ciddi kardiyovasküler olaylar ve tromboz gelişim riski olduğu bildirilmiştir.

7. Uyuşturucu Maddeler

Sık hipertansif epizotlarla karışımıza çıkan yasadışı uyuşturucu kullanımı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ne yazık ki hiç de azımsanmayacak oranda bulunmaktadır. Hipertansiyona neden olabilen bu uyuşturucu maddelere; eroin, amfetamin, metamfetamin, ecstasy (MDMA), fensiklidin ve kokain başlıca örneklerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nin 2017 yılında yayınlanan ulusal uyuşturucu suistimali ve sağlık araştırma raporuna göre ecstasy kullanan hastaların

%33'ünde 10 mmHg üzeri sistolik kan basıncı belirtilmiştir. Kokain kullanımının ise sistolik kan basıncının 8 mmHg kadar arttırabildiği, kan basıncı arttırıcı etkisinin intravenöz uygulamaya kıyasla, intranasal kullanımda daha belirgin olduğu saptanmıştır. Metamfetamininde hipertansiyon başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi ortaya konmuştur.

Uyuşturucu maddelere bağlı hipertansiyonun madde cinsine göre patofizyolojik gelişim yolları farklıdır. Fensiklidin nöronal dopamin ve norepinepinefirin geri alımını engellerken, kokain presinaptik nöronlarda katekolamin geri alımını blok ederek ve sempatik aktivite artışı ile hipertansiyona neden olmaktadır. MDMA ve metamfetamininde benzer yollarla kan basıncı artışı yapabilirler.

Uyuşturucu maddelere bağlı hipertansiyon yönetimini birinci basamağı uyuşturucunun alımının kesilmesidir. Bu ilaçları kullanıp akut hipertansiyon ile başvuran hastalarda sedasyon ile kan basıncı kontrol altına alınamazsa KKB veya nitratlar tedaviye yardımcı olabilir. Hem alfa hem de beta adrenerejik reseptör blokerleri kullanımının taşikardi ve artmış kan basıncına neden olabileceğine dair endişeler vardır. Ayrıca β bloker tedavinin ise bu hastalara verilmesinde miyokard enfarktüsü tetiklenmesi endişesi bulunmaktadır. Her ne kadar son metaanalizler özellikle kokain kullanan hastalarda bu endişenin ortadan kalktığını savunsa da, dikkatli antihipertansif ilaç kullanımında fayda bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Torlasco C, Faini A, Makil E, Ferri C, Borghi C, Veglio F, Desideri G, et al. Council of the Italian Society of Hypertension. Cardiovascular risk and hypertension control in Italy. Data from the 2015 World Hypertension Day. *Int J Cardiol.* 2017;243:529-532.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017ACC/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. *Hypertension.* 2018;71:e13-e115.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 ;39:3021-3104
4. Lovell AR, Ernst ME. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19:39.
5. Foy MC, Vaishnav J, Sperati CJ. Drug-Induced Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48:859-873.
6. Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf.* 1997;17:277-289.
7. White WB. Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors. *Hypertension.* 2007;49:408-418.
8. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1159-1172.
9. Palmer R, Weiss R, Zusman RM, Haig A, Flavin S, MacDonald B. Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens.* 2003;16:135-139.
10. 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.
11. Morgan T, Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003;5:53-57.
12. Rice JB, White AG, Johnson M, Wagh A, Qin Y, Bartels-Peculis L, Ciepielewska G, Nelson WW. Quantitative characterization of the relationship between levels of extended corticosteroid use and related adverse events in a US population. *Curr Med Res Opin.* 2018 ;34:1519-1527.

13. Anwar MA, Saleh AI, Al Olabi R, Al Shehabi TS, Eid AH. Glucocorticoid-induced fetal origins of adult hypertension: Association with epigenetic events. *Vascul Pharmacol*. 2016;82:41-50.
14. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:1059- 1066.
15. Williamson PM, Kelly JJ, Whitworth JA. Dose-response relationships and mineralocorticoid activity in cortisol-induced hypertension in humans. *J Hypertens Suppl*. 1996;14:37-41.
16. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335-42.
17. Maitland ML, Kasza KE, Karrison T, Moshier K, Sit L, Black HR, Undevia SD, Stadler WM, Elliott WJ, Ratain MJ. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin Cancer Res*. 2009;15:6250-7.
18. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:621-30.
19. Katsi V, Magkas N, Georgiopoulos G, Athanasiadi E, Virdis A, Masi S, Kliridis P, Hatziyanni A, Tsioufis C, Tousoulis D. Arterial hypertension in patients under antineoplastic therapy: a systematic review. *J Hypertens*. 2019;37:884-901.
20. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ, Ivy SP, et al. Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:596-604.
21. Hayman SR, Leung N, Grande JP, Garovic VD. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr Oncol Rep*. 2012;14:285-294.
22. Miura S, Fujino M, Matsuo Y, Tanigawa H, Saku K. Nifedipine-induced vascular endothelial growth factor secretion from coronary smooth muscle cells promotes endothelial tube formation via the kinase insert domain-containing receptor/fetal liver kinase-1/NO pathway. *Hypertens Res*. 2005;28:147-153.
23. Cifková R, Hallen H. Cyclosporin-induced hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:2283-2285.
24. Gojowy D, Adamczak M, Dudzicz S, Gazda M, Karkoszka H, Wiecek A. High Frequency of Arterial Hypertension in Patients After Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2016;48:1721-1724.
25. Jardine AG. Assessing the relative risk of cardiovascular disease among renal transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine. *Transpl Int*. 2005;18:379-384.
26. Sánchez-Lázaro IJ, Almenar L, Martínez-Dolz L, Buendía-Fuentes F, Agüero J, Navarro-Manchón J, Vicente JL, Salvador A. A prospective randomized study comparing cyclosporine versus tacrolimus combined with daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids in heart transplantation. *Clin Transplant*. 2011 Jul;25:606-613.
27. Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD007893.
28. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Zietse R, Unwin RJ, Ellison DH. Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J Nephrol*. 2012;25:269-275.
29. Pisano A, Bolognani D, Mallamaci F, D'Arrigo G, Halimi JM, Persu A, Wuerzner G, Sarafidis P, Watschinger B, Burnier M, Zoccali C. Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 ;35:878-887.
30. Igho Pemu P, Ofili E. Hypertension in women: part I. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:406-410.
31. Liu H, Yao J, Wang W, Zhang D. Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19:1032-1041.
32. Perol S, Hugon-Rodin J, Plu-Bureau G. Hypertension artérielle et contraception [Hypertension and contraception]. *Presse Med*. 2019;48:1269-1283.
33. Boldo A, White WB. Blood pressure effects of the oral contraceptive and postmenopausal hormone therapies. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40:419-432.
34. Cardoso F, Polónia J, Santos A, Silva-Carvalho J, Ferreira-de-Almeida J. Low- dose oral contraceptives and 24-hour ambulatory blood pressure. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997;59:237-243.
35. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation*. 2005;112:1979-1984.
36. Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, Sane DC. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res*. 2003;59:538-548.

37. Brar SK, Perveen S, Chaudhry MR, AlBabtain S, Amreen S, Khan S. Erythropoietin-Induced Hypertension: A Review of Pathogenesis, Treatment, and Role of Blood Viscosity. *Cureus*. 2021;13:e12804.
38. Krapf R, Hulter HN. Arterial hypertension induced by erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents (ESA). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:470-480.
39. Agarwal R. Mechanisms and mediators of hypertension induced by erythropoietin and related molecules. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1690-1698.
40. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension—An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol*. 2015;763:15-22.
41. Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. How the Target Hemoglobin of Renal Anemia Should Be. *Nephron*. 2015;131:202-209.
42. Daglioglu N, Guzel EY, Atasoy A, Gören İE. Comparison of community illicit drug use in 11 cities of Turkey through wastewater-based epidemiology. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28:15076-15089.
43. Vizeli P, Liechti ME. Safety pharmacology of acute MDMA administration in healthy subjects. *J Psychopharmacol*. 2017;31:576-588.
44. Kozor R, Grieve SM, Buchholz S, Kaye S, Darke S, Bhindi R, Figtree GA. Regular cocaine use is associated with increased systolic blood pressure, aortic stiffness and left ventricular mass in young otherwise healthy individuals. *PLoS One*. 2014;9:e89710.
45. Foltin RW, Ward AS, Haney M, Hart CL, Collins ED. The effects of escalating doses of smoked cocaine in humans. *Drug Alcohol Depend*. 2003;70:149-157.
46. Schwarzbach V, Lenk K, Laufs U. Methamphetamine-related cardiovascular diseases. *ESC Heart Fail*. 2020;7:407-414.
47. Akasaki Y, Ohishi M. Cerebrovascular and cardiovascular diseases caused by drugs of abuse. *Hypertens Res*. 2020;43:363-371.
48. Pham D, Addison D, Kayani W, Misra A, Jneid H, Resar J, Lakkis N, Alam M. Outcomes of beta blocker use in cocaine-associated chest pain: a meta-analysis. *Emerg Med J*. 2018;35:559-563.
49. Shin D, Lee ES, Bohra C, Kongpakpaisarn K. In-Hospital and Long-Term Outcomes of Beta-Blocker Treatment in Cocaine Users: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiol Res*. 2019;10:40-47.
50. Humbert X, Fedrizzi S, Chrétien B, Sassier M, Bagheri H, Combret S, Drici MD, Le Bas F, Puddu PE, Alexandre J. Hypertension induced by serotonin reuptake inhibitors: analysis of two pharmacovigilance databases. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019; 33: 296-302.
51. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016;85: 270-88.

4.4.3. Renovasküler Hipertansiyon

Hipertansif ve özellikle yaşlı hipertansif hastalarda renal arter stenozu göreceli olarak sık rastlanan bir patolojidir. Her renal arter stenozu her zaman renovasküler hipertansiyona neden olmaz, renal arterde darlık görüntülemeye rastlantısal bir bulgu da olabilir. Sadece bir taraf renal arterde stenoz var, diğer böbrek arteri normal ise, bu durum unilateral hastalık olarak adlandırılır. Her iki böbrek arterinde stenoz varsa veya tek fonksiyonel böbreği olan bir hastanın fonksiyonel böbreğe giden renal arterinde tıkanıklık varsa bu durum bilateral hastalık olarak adlandırılır. Renovasküler hipertansiyon vakalarının %80'e kadar varan büyük çoğunluğunu unilateral hastalık oluşturur. Hafif hipertansiyonlu hastalarda renovasküler hipertansiyon görülme sıklığı %1'den az iken, akut, ağır veya refrakter hipertansiyonu olan olgularda renovasküler hipertansiyon %10 civarında görülür.

Etiyoloji

Renal arter stenozunun iki ana sebebi vardır.

1. Ateroskleroz: Renal arter darlığı diffüz bir ateroskleroz belirtisi olabileceği gibi izole renal arter darlıkları da renovasküler hipertansiyona neden olabilir. Atheroskleroza bağlı renal arter darlığı 45 yaş üstü hastalarda, özellikle erkeklerde daha sıktır. Tıkanıklık lokasyonu genelde renal arterin aort çıkışında veya proksimal ana renal arterdedir.
2. Fibromusküler displazi: Fibromusküler displazi 50 yaş altı kadınlarda daha sık görülür ve distal renal arteri veya intrarenal dallarını tutar.

Tanı

Renovasküler hipertansiyon olasılığı aşağıdaki klinik durumlarda düşünülmelidir:

1. Kan basıncı yüksekliğinin kısa bir süre önce, örneğin birkaç hafta veya birkaç ay gibi kısa bir zaman önce başlaması, akut klinik tablo ile baş göstermesi ve kan basıncı değerlerinin hasta için alışlagelmiş değerlerin çok üzerinde olması
2. Optimal antihipertansif tedavinin kan basıncını kontrol etmede yetersiz kalması ve hastada renovasküler hipertansiyonu düşürecek klinik veya laboratuvar bulguları olması
3. Başka bir neden bağlanamayan kreatinin artışı, örneğin ACE inhibitörü veya ARB II reseptör blokleri ile serum kreatinin düzeyinde klinik olarak anlamlı artış olması (örneğin bazal değerlere göre en az %30 kreatinin artışı)
4. Genç hipertansif hastalarda fibromusküler displazi şüphesi
5. Hipertansif hastada tekrarlayan akciğer ödemi veya tedaviye dirençli kalp yetmezliği
6. Hipertansiyon ve atheroskleroza olan hastada tek taraflı unilateral küçülmüş böbrek varlığı veya başka bir nedenle açıklanamayan her iki böbrek boyutları arasında en az 1,5 cm boyut farkı olması, renal asimetri
7. 55 yaş sonrası yeni başlayan evre II hipertansiyon
8. Sistolik veya diastolik abdominal thrill (bruit) veya üfürüm

Hipertansiyon tedaviye dirençli bir şekilde, aile hikâyesi olmadan genç yaşta ilk defa başlıyorsa, 55 yaş sonrasında nispeten ağır bir şekilde yani çok yüksek kan basıncı değerleri ile ilk defa başlıyorsa veya tansiyonu stabil giden bir hipertansiyon hastasında yeni başlayan akut kan basıncı yükselmeleri görülmeye başlanmış ise sekonder hipertansiyon ve sekonder hipertansiyonun önemli bir sebebi olan renovasküler hipertansiyondan şüphe etmek gerekir. Bu şüphe doğrultusunda klinik muayene ve rutin laboratuvar tetkiklerden sonra ileri tetkiklere geçilmelidir. İleri

tetkikleri uygulamaya karar vermede klinisyenin seçici düşünmesi gerekir. Hastada kronik böbrek yetmezliği varsa tetkik ve tedavi edici girişimlerin kreatinin düzeyini daha da yükseltmesi olasıdır. Klinik faydanın zarardan yüksek olduğunda bir sonraki adıma geçmek gerekir. Eğer hastada renal arter stenozu tanısı doğrulandığında, invazif tedavi edici bir girişim yapılması, invazif girişim ile hipertansiyonun tamamen veya büyük ölçüde düzelmesi klinik olarak ön görülüyorsa renovasküler hipertansiyon ileri tetkik ile araştırılmalıdır.

Bilateral renal arter stenozu unilateral hastalığa göre daha yaygın atherosklerotik hastalık, daha yüksek kreatinin düzeyi ve daha fazla mortalite ile seyir eder. Bilateral renal arter stenozu olan hastalarda ACE inhibitörü ve ARB II reseptör blokleri tedavisi akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Sistemik kan basıncının düşmesi renal perfüzyon basıncını düşürür, intraglomerüler basıncı otoregulation sınırının altına düşürür ve GFR düzeyine olumsuz etki ederek akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Bu durumda normal fizyolojik cevap, yani otoregulation mekanizması angiotensin II ile efferent (postkapiller) arteriolde direnç artışıdır. Böylelikle ile GFR korunması hedeflenir. Ancak ACE inhibitörleri ve ARB II reseptör blokleri angiotensin II etkisini bloke edip, otoregulationu bozarlar ve sonuçta GFR düşer, ardından kanda kreatinin yükselir.

Laboratuvar Bulguları

Hastalarda rutin laboratuvar bulguları başlangıçta normal olabilir de daha ileri dönemde hipokalemi, üre ve kreatinin yüksekliği olabilir. Plazma renin aktivitesi (PRA) renovasküler hipertansiyon olgularının %50 ile %80'inde yüksektir. PRA yüksek sodyum alımı, bilateral renal arter hastalığı, volüm ekspansiyonu ve çeşitli antihipertansif ilaçların kullanımı neticesinde baskılı olabilir. Renal arter stenozu olan hastaların 25-50 mg kaptopril uygulanmasından sonra normale göre kandaki PRA cevabı artmıştır. Bu durumun nedeni stenotik böbrekte angiotensin II renin üzerindeki baskılayıcı etkisinin kalkması olabilir. Kaptopril renal sintigrafisi her iki böbrekte kan akımı ve filtrasyonu gösteren fonksiyonel bir testtir. Kaptopril stenotik böbrekte GFR değerini düşürür, angiotensin II ile indüklenen vazokonstriksiyonun kalkması kontralateral böbrekte GFR artışına neden olur. Her iki böbrek arasındaki radyonükleid tutulumu farkı tanı konulmasına yardımcı olur.

Taniya yaklaşımda ilk önerilen renal doppler ultrasonografidir. Renal arter stenozu tanısında altın standart test renal anjiyografidir. Renal doppler ultrasonografi, spiral komputerize tomografi ile yapılan renal anjiyografi (BTA) ve manyetik rezonans renal anjiyografi (MRA) ilk basamak görüntüleme yöntemleridir. İlk hangi testin seçileceği mevcut klinik tecrübe, radyolojik cihaz varlığı ve hasta faktörlerine bağlıdır. Örneğin aşırı obezite veya fazla miktarda bağırsak gazı sorunu olan hastalarda renal doppler başarılı değildir, çünkü yeterli görüntüleme yapılamaz. Böbrek yetmezliği olan vakalarda BTA ile verilen kontrast madde böbrek yetmezliğini kötüleştirebilir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalara MRA uygulaması esnasında kullanılan gadolinium nefrojenik sistemik fibroz yapabilir. Hastada renal arter stenozuna bağlı renovasküler hipertansiyon klinik şüphesi çok kuvvetli ve renal doppler, BTA, MRA gibi ön görüntüleme yöntemleri bilgi vermiyorsa veya sağlıklı yapılamıyorsa, doğrudan renal anjiyografi yapılabilir. Renal doppler ultrasonografide 200 cm/saniye üzeri pik sistolik velosite değeri renal arterde %60 üzeri darlığı düşündürür. Bazı yazarlar 300 cm/saniye üzeri pik sistolik velositeyi hemodinamik açıdan önemli bir eşik değer olarak kabul ederler. BTA veya MRA 'da bir veya her iki renal arterde %75 veya üzeri darlık görülmesi veya en az %50 darlık ile beraber post-stenotik dilatasyon görülmesi renovasküler hipertansiyon varlığını düşündürür.

Renal doppler ultrasonografi anatomik bilgi yanında arterler hakkında fonksiyonel bilgi de verir. Renovasküler hipertansiyon teşhisinde pik sistolik velosite değerinin tanı duyarlılığı %85, özgüllüğü %92'dir. Rezistif indeks pik sistolik velositeden diyastol sonu velosite değerinin çıkarılması ve sonucun pik sistolik velositeye bölünmesi ile bulunur. Yüksek rezistif indeks değeri intrinsik böbrek hasarının (irreversibl intrarenal vasküler hastalık veya arterioskleroz) fazla olduğunu ve revaskülarizasyon sonrası klinik düzelmenin sınırlı olacağını veya olmayacağını gösterir. Renal rezistif indeks revaskülarizasyon sonrası klinik cevabı tahmin etmekte kullanılan bir parametredir. Renal rezistif indeks değeri %80 ve üzeri olan hastalarda prognoz böbrek fonksiyonunun bozulması, kan basıncının düşmesi ve diyaliz gereksinimi yönünden rezistif indeksi %80 altında olan hastalara göre daha kötüdür. BTA ve MRA de sensitivite %22-28 arasındadır, bu yüzden stenotik lezyonların renal parenkim içinde yerleşik olduğu olgularda bu yöntemler yalancı negatif sonuç verebilir. Fibromusküler displazi distal renal arterleri tuttuğu için renal doppler güvenli bilgi vermeyebilir, bu tip olgularda renal anjiyografi yapılması düşünülmelidir.

Risk Faktörlerinin Kontrol Altına Alınması

Aterosklerotik renovasküler hipertansiyon bir sistemik ateroskleroz belirtisidir ve koroner kalp hastalığı eşdeğeridir. Sekonder koruma prensipleri olan kan basıncı kontrolü, hiperlipidemi tedavisi, sigaranın bırakılması, diyabet mevcut ise kan şekeri kontrolü ve hayat tarzı değişiklikleri aterosklerotik renovasküler hipertansiyon sorunu olan hastalara tavsiye edilmelidir.

Tedavi

Renovasküler hipertansiyon tanısı olan bir hasta için 3 tedavi seçeneği vardır.

- 1- Medikal antihipertansif tedavi
- 2- Perkütan anjioplasti veya perkütan anjioplasti ile beraber stent uygulaması
- 3- Cerrahi revaskülarizasyon yapıcı girişimler

Medikal antihipertansif tedavi ister cerrahi ister revaskülarizasyon yapılacak olsun, ister girişim yapılmadan takip edilen olsun, tansiyonu yüksek tüm hastalarda endikedir. Unilateral renovasküler hipertansiyonda ACE inhibitörleri ve ARB II reseptör blokerleri ilk seçilecek ilaçlardır. Kan basıncı bu tedavi ile düzelmez ise tiazid grubu diüretik, uzun etkili kalsiyum kanal blokeri, spironolakton ve beta bloker grubu bir ilaç tek başına veya kombine olarak tedaviye eklenebilir. Antihipertansif tedavinin renal arterdeki darlığı açıcı etkisi yoktur. Medikal tedavinin sakıncaları vasküler oklüzyonun ve renal arter stenozunun zamanla ilerlemesi, angiotensin inhibisyonu ile böbrek fonksiyonunun bozulması, stenozlu atar damarı olan böbrekte uzun vadede iskemik hasar oluşmasıdır. Bilateral hastalığı olan yani her iki renal arterde stenoz veya soliter fonksiyonel böbrek renal arterinde stenoz olan renovasküler hipertansiyon olgularında ACE inhibitörleri ve ARB II reseptör blokerleri akut böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Revaskülarizasyon

Revaskülarizasyon fibromusküler displazide perkütan anjioplasti, aterosklerotik renovasküler hipertansiyonda perkütan anjioplasti ve stent uygulanması olarak tercih edilir. Bilateral renal arter stenozunda perkütan renal anjioplasti ve stent uygulaması revaskülarizasyon indikasyonu olan hastalarda tercih edilecek yöntemdir. Revaskülarizasyon aşağıdaki özelliklere sahip hastalarda başarılı bulunmuştur.

- 1- Renovasküler hipertansiyon tanısı öncesi tansiyon yüksekliğinin kısa süreli olması, haftalar veya birkaç ay öncesinden beri yeni çıkan yüksek tansiyon sorunu olması veya tansiyonu stabil giden hipertansif hastada ani kan basıncı yükselmesinin görülmesi

- 2- Optimal medikal tedavinin kan basıncını kontrol etmede başarısız kalması
- 3- Medikal tedaviye intolerans, örneğin ACE inhibitörleri veya ARB II reseptör blokerleri ile akut böbrek yetmezliği gelişimi
- 4- Rekürren akciğer ödemi ve/veya refrakter kalp yetmezliği
- 5- Bilateral renal arter stenozu, veya soliter fonksiyone böbrekte unilateral stenozu olan hastada progressif renal yetmezlik
- 6- Çocukluk çağında renovasküler hipertansiyon

Yukarıdaki risk faktörleri olmayan, düşük riskli hastaların çoğunlukta olduğu medikal tedavi ile revaskülarizasyonun karşılaştırıldığı çalışmalarda primer kardiyovasküler sonlanım noktaları (kardiyovasküler veya renal sebeplerle ölüm, felç, myokard infarktüsü, kalp yetmezliği için hospitalizasyon, takipte GFR'nin %30'dan fazla düşmesi veya son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi) her iki grupta benzer bulunmuştur. Bu tür çalışmalarda hem revaskülarizasyon hem de medikal tedavi grubuna antihipertansif ilaçlar verilmiştir. Revaskülarizasyon işlemi geçirenlerde, medikal tedavi olanlara göre ortalama sistolik kan basıncı sadece 2 mmHg düşük bulunmuştur. Renal arter diseksiyonu gibi ciddi yan etkiler revaskülarizasyon grubunda daha fazla görülmüştür. Bu yüzden perkütan girişim veya cerrahi olmaksızın medikal tedavi ile takip akılda tutulması gerekli bir tedavi stratejisidir. Perkütan renal arter anjioplasti %8-20 olguda kan basıncını tamamen normalleştirir (antihipertansif ilaçların bırakılması), %50-60 olguda kan basıncında düzelmeye sağlar, %20-30 olguda ise başarısızdır. Perkütan renal arter anjioplasti ile iki yılda restenoz oranı %8-30 arasındadır. Stent uygulamasının anjioplasti ile karşılaştırıldığı bir çalışmada sadece anjioplasti olanlarda başarı %57 iken, anjioplasti ve stent olanlarda %88 başarı sağlanmıştır.

Cerrahi

Atherosklerozla bağlı renal arter stenozunda aşağıdaki durumlarda cerrahi indikasyonu mevcuttur:

- 1- Multipl ufak renal arterler veya kompleks anatomik lezyonlar
- 2- Ana renal arterin erken primer dallanması
- 3- Anevrizma veya ağır aort tıkaçıcı hastalık nedeni ile renal arter yakınındaki aort bölümüne rekonstrüksiyon yapılma ihtiyacı
- 4- İleri derecede atherosklerotik aort damarında komplikasyon yaratma potansiyeli olan riskli perkütan anjioplasti manipülasyonlarından kaçınmak için
- 5- Daha önce başarısız perkütan renal anjioplasti veya stent

Cerrahi girişimler perkütan girişimlerden genelde daha başarılıdır. Cerrahi girişim ile hipertansiyon %80 ile 95 olguda kısmi düzelmeye gösterir veya tamamen düzelir, yani antihipertansifler bırakılır. Cerrahi girişim splenorenal, ileorenal, hepatorenal bypass, hipogastrik arter veya safen veni ile by-pass veya sentetik materyal ile greftleme veya nonfonksiyone stenotik böbreğe nefrektomi şeklinde olabilir. Cerrahi girişim öncesi semptomlu koroner veya serebrovasküler atherosklerotik hastalık varsa teşhis edilip, ameliyattan önce medikal veya cerrahi olarak tedavi edilmelidir.

Kaynaklar

1. Textor S. Establishing the diagnosis of renovascular hypertension. In: Bakris GL, Forman JP eds. UpToDate: Wolters Kluwer; 2021:1-14.
2. Textor S. Treatment of unilateral atherosclerotic renal artery stenosis. In: Bakris GL, Elliott WJ, Forman JP eds. UpToDate: Wolters Kluwer; 2021:1-20.

4.4.4. Kardiyak Nedenler

Sekonder hipertansiyonun önemli nedenlerinden birisi de aort koarktasyonudur.

Aort Koarktasyonu

Aort koarktasyonu (AK), tipik olarak desendan aortanın sol subklavyen arterin hemen distalindeki duktus arteriyozusun giriş yerindeki daralmasıdır. Bu durum genellikle sol ventrikül basıncında aşırı yüklenmeye neden olmaktadır. AK, çocukluk çağından itibaren ortaya çıkan sekonder hipertansiyonun başlıca nedenlerinden biridir; ancak ilk olarak yetişkinlik çağında da tespit edilebilir. Tüm konjenital kalp hastalıklarının %4-6 kadarını oluşturmakta ve prevalansı 4/10000 olarak bildirilmektedir. Hastalarda sıklıkla eşlik eden başka kardiyak lezyonlar da olabilir ve yetişkinlerde AK en sık olarak biküspid aort kapağı ile birliktelik göstermektedir. AK tanılı kadınların yaklaşık %5-15'inde alta yatan Turner sendromu (konjenital lenfödem, boy kısalığı, pterigium colli veya perdeli boyun, büyüme-gelişme geriliği ve böbrek anomalileri eşlik edebilir; ancak mozaik Turner sendromunda başka klinik bulgu olmayabilir) vardır. Bu nedenle AK teşhisi konan kadın hastalarda Turner sendromu açısından karyotip analizi yapılmalıdır. Turner sendromlu hastaların ise yaklaşık %30'unda AK saptanabilir.

Çoğu hasta asemptomatiktir ancak şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda baş ağrısı, burun kanaması, kalp yetmezliği veya aort diseksiyonu ortaya çıkabilir. En sık görülen komplikasyonlar sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme, aort diseksiyonu ve kalp yetmezliğidir. Bazı hastalarda alt ekstremitelerde azalmış kan akımı nedeniyle özellikle artmış fizik aktivite sonrası ortaya çıkan klaudikasyon izlenebilir. Aort koarktasyonunun tipik bulguları; üst ekstremitelerde hipertansiyon, alt ekstremitelerde kan basıncının düşük ya da ölçülemiyor olması ve palpasyon ile femoral nabızlarda azalma ya da gecikme ("brakiyo-femoral gecikme") olmasıdır. Hipertansif hastalarda bilateral üst (bilateral brakiyal arter) ve alt ekstremitelerde (popliteal ya da tibialis posterior) kan basıncı ölçümü yapılarak kan basınçları arasında fark olup olmadığı araştırılmalıdır. Brakiyal ve femoral nabızların eş zamanlı olarak palpe edilerek nabız şiddeti ve zamanlamasına bakılarak brakiyo-femoral gecikme değerlendirilmelidir. Ek olarak, göğüs arka duvarı üzerinde sol interskapular alanda belirgin bir sürekli sistolik üfürüm "makine üfürümü" duyulabilir. Klinik bulgular; hastanın yaşı, koarktasyonun derecesi ve sol subklavyen arterin anatomik çıkış noktasına göre değişkenlik gösterebilir. Özellikle ileri yaştaki hipertansif AK hastalarında eşlik eden intrakraniyal anevrizma ve subaraknoid kanama riski daha yüksektir. Olguların çoğunda, sol subklavyen arterin çıkış noktası koarktasyonun proksimalinde yer aldığından her iki üst ekstremitede hipertansiyon ortaya çıkar. Sol subklavyen arterin çıkış noktasının aort koarktasyonunun hemen distalinde yer aldığı daha az sayıda hastada ise sol brakiyal nabız da azalır ve femoral nabız ile aynı şiddette palpe edilir. Böyle bir durumda alt ekstremitede kan basıncının sadece sol koldaki kan basıncı ile karşılaştırılması tanıda yanıltıcı olacaktır. Vakaların yaklaşık %3-4'ünde ise, hem sağ hem de sol subklavyen arterler koarktasyon alanının distalinden kaynaklanır, bu da dört ekstremitede de kan basıncı ve nabız şiddetinin eşit derecede azalmış olmasıyla sonuçlanır. Ayrıca koarktasyon ile birlikte eşlik eden kollateral yapıların bulunması halinde alt ve üst ekstremitede arasındaki kan basıncı ve nabız şiddeti arasındaki farkın daha az belirgin olabileceği de akıld tutulmalıdır.

Tanı

Aort koarktasyonunun klinik tanısı, karakteristik olarak üst ekstremitelerde sistolik kan basıncı yüksek iken femoral nabızların azalmış veya gecikmiş olması (brakiyo-femoral gecikme) ve alt ekstremitelerde sistolik kan basıncının düşük olması ya da hiç alınamıyor olmasına dayanır. Tanı, ekokardiyografi, kardiyovasküler manyetik rezonans görüntüleme (KMR) ve bilgisayarlı tomografi ile anjiyografi (BTA) gibi noninvazif görüntüleme yöntemleri ile doğrulanır. Çocuklarda ekokardiyografi ile yeterli anatomik ve hemodinamik bilgi edinilmesi mümkün olurken yetişkinlerde AK'nun tanı ve takibi sırasında KMR veya BTA yapılması önerilir. Radyasyon maruziyetini ortadan kaldırmak için KMR tercih edilebilir. MR kontrendike olan hastalarda ise BTA yapılabilir. Yetişkinlerde ayrıca intrakraniyal anevrizmaların araştırılması için kraniyal MR anjiyografi (ya da BTA) yapılması da uygundur. Eşlik eden koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalarda kardiyak kateterizasyon yapılması da önerilmektedir.

Tedavi

Aşağıdakilerden herhangi birine sahip AK'lı hastalarda koarktasyona yönelik düzeltici girişim yöntemleri (cerrahi veya transkateter stent) uygulanmalıdır:

- AK gradyanı >20 mmHg (üst ve alt ekstremiteler arasındaki sistolik kan basıncı farkı olarak hesaplanabilir ya da ekokardiyografik olarak ölçülebilir),
- Radyolojik incelemelerde klinik olarak belirgin kollateral dolaşım tespit edilmesi,
- AK varlığına atfedilebilen sistemik hipertansiyon varlığı,
- AK varlığına atfedilebilen kalp yetmezliği varlığı.

Uzun vadeli morbiditeyi azaltmak ve sağkalımı iyileştirmek için koarktasyonun düzeltilmesi mümkün olduğu kadar erken (optimal olarak erken çocukluk döneminde) yapılmalıdır. Aort koarktasyonunun anatomik yapısına göre transkateter stent uygulanması ya da cerrahi (rezeksiyon ve uç uca anastomoz ya da bypass greftleme) yöntemlerinden biri tercih edilebilir. Aort koarktasyonu tanısı alan hastalar düzeltici girişim yöntemleri uygulandıktan sonra da hipertansiyon, rekoarktasyon, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, intrakraniyal anevrizmalar açısından yılda en az bir kez olmak üzere düzenli olarak takip edilmeli ve her vizitte mutlaka kan basıncı ölçümü yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Textor S. Evaluation of secondary hypertension. In: Bakris LG, Elliott WJ, Forman JP, eds. UpToDate. Retrieved March, 2021.
2. Textor S. Establishing the diagnosis of renovascular hypertension. In: Bakris LG, Forman JP, eds. UpToDate. Retrieved March, 2021.
3. Textor S. Treatment of unilateral atherosclerotic renal artery stenosis. In: Bakris LG, Elliott WJ, Forman JP, eds. UpToDate. Retrieved March, 2021.
4. Textor S. Treatment of bilateral atherosclerotic renal artery stenosis or stenosis to a solitary functioning kidney. In: Bakris LG, Forman JP, eds. UpToDate. Retrieved March, 2021.
5. Hijazi ZM. Clinical manifestations and diagnosis of coarctation of the aorta. In: Fulton D, Connolly HM, Armsby C, Yeon SB, eds. UpToDate. Retrieved March, 2021.
6. Bacha E, Hijazi ZM. Management of coarctation of the aorta. In: Fulton D, Connolly HM, Armsby C, Yeon SB, eds. UpToDate. Retrieved March, 2021.
7. Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Renovasküler Hipertansiyon. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019, Ankara. ISBN: 978-605-4011-34-6

4.4.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apne (OSA), uyku sırasında tekrarlayan üst hava yolu inspiratuar kollaps atakları olarak tanımlanan ve geçici hipoksemi -hiperkapniye neden olan hipopne (solunum azalması) veya apne (solunum durması) ataklarına yol açan bir durum olarak tanımlanır. Uyku sırasında saat başına apne / hipopne ataklarının sayısı ile belirlenen apne / hipopne indeksi (AHI) ile OSA tanısı konur ve şiddeti sınıflandırılır. OSA tanısı konabilmesi için AHI>5 olmalıdır. AHI değerlerine göre OSA; hafif (5-15), orta (15-30) ve şiddetli (30 veya daha fazla); olarak sınıflandırılır. OSA oldukça sık rastlanan bir uyku hastalığı olup erişkinlerde çok sayıda tanı konmamış hastanın olduğu bilinmekte ve tahmini prevalansının %15-24 arasında olduğu bildirilmektedir. 2017 yılında yapılan bir değerlendirmede genel prevalansı %9-38 (Erkelerde %13-33, Kadınlarda %6-19) olarak bildirilmiştir.

Hipertansiyon (HT) ve OSA sıklıkla birliktelik göstermektedir. Son yıllarda HT ve OSA arasındaki etkileşimin giderek artan oranda tespit edildiğini ve araştırıldığını görmekteyiz. OSA'nın hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olarak rolünü değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yaş ve kan basıncı profilindeki bazı tipik özellikler hipertansiyonun altında yatan uyku apnesine ikincil olma olasılığını arttırmıştır. Uyku sırasında yükselen kan basıncı ve kan basıncında olması gereken dip noktaların azalması, normotansif hastalarda bile altında yatan OSA olasılığının daha yüksek olduğunu gösterir. OSA hastalarının yaklaşık %50'sinde HT mevcut olup özellikle dirençli HT olan hastalarda OSA sıklığının %85'e kadar arttığı bilinmektedir. Kesitsel çalışmalar OSA'nın yaş, obezite gibi HT üzerine etkili diğer faktörlerden bağımsız olarak HT sıklığını arttırdığını göstermektedir. Bu çift yönlü birlikteliğin nedensel ve patofizyolojik mekanizmalara dayandığını gösteren çok sayıda veri bulunmaktadır. 2003 yılında "Joint National Committee" JNC-VII raporunda, OSA, sekonder HT nedenleri arasında gösterilmiştir. 2019 yılında ise, Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafında meta analiz sonucu değerlendirilerek şiddetli OSA'nın (apne / hipopne indeksi ≥ 30), kardiyovasküler mortalite riskini 2.73 kat arttığı bildirilmiştir [3-4]. Dirençli HT olan 125 hastalık bir kohort çalışmasında, OSA'nun %65 ile en sık sekonder HT nedeni olarak saptandığı ve primer hiperaldosteronizm (%5,6), renal arter darlığı (%2,4), renal parankim hastalığı (%1,6), oral kontraseptifler (%1,6) ve tiroid bozuklukları (%0,8)'nin saptanan diğer nedenler olduğu belirtilmiştir.

OSA – Kan Basıncı Yüksekliği; “Non-Dipping Patern”

OSA ilişkili HT'nin klinik özelliği uyku döneminde görülmesi gereken dip değerlerin görülmesi ve takip eden gün boyu (daha çok sabah saatlerinde) kan basıncı yüksekliğinin görülmesi ile karakterize edilebilir. Neden olan durum uyku sırasında hipoksemi, hiperkapni, akciğerlerin yetersiz havalanması ve apne sonrası mikrouyarılar nedeniyle artan sempatik aktivitedir (bknz: patofizyoloji). Ancak gün boyunca kan basıncı normal olsa dahi OSA hastalarında apne sonrası sempatik aktivite nedeniyle gece olması gereken TA düşüklükleri görülmez ve bu durum bu hastalarda bağımsız olarak artmış olan kardiyovasküler riskten sorumlu tutulmaktadır.

Patofizyoloji

Her iki hastalık da multifaktöryel hastalıklardır ve obezite, erkek cinsiyet ileri yaş gibi ortak risk faktörleri söz konusudur. Bununla birlikte patofizyolojik birçok mekanizmada OSA ile HT etkileşimi bulunmaktadır ve her ikisinin de ortak sonucu olarak artan kardiyovasküler risk ile ilişkileri daha dikkatli değerlendirmeyi gerekli kılmaktadır.

a. Uyku süresi ve kalitesi

OSA hastalarında sık gece uyanmalarına bağlı olarak uyku kalitesi azalır. NREM uykusu, uyku süresinin çoğunu içerir ve azalmış sempatik ve artmış parasempatik aktivite ile gece hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında dip noktalara yol açan normal sirkadiyen kan basıncına katkıda bulunur. NREM uykusunu REM uykusu izler ve bu uykuda geçici kan basıncı dalgalanmalarına yol açan artan sempatik aktivite vardır. REM uykusu özellikle OSA hastalarında hava yolu kol-lapsına neden olan generalize iskelet kası atonisi ile apne ataklarının şiddetlenmesine yol açar ve hastanın gece sempatik hiperaktivitesini yoğunlaştırır. Uyku süresinin hipertansiyon üzerindeki etkileri, “National Health and Nutrition Examination Survey” araştırmasında geniş bir hasta ko-hortunda araştırılmış ve gecelik <5 saat uyku süresinin, obezite ve diyabeti kontrol ettikten sonra bile, 60 yaşın altındaki hastalarda hipertansiyon riskini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. “Sleep Heart Healty” çalışmasında da gece başına ortalama 7 ila 8 saatin üzerinde veya altında uyku sürelerinin HT prevalansını artırdığını öne sürmüştür. Bu nedenle, OSA hastalarında uyku süresinin ve kalitesinin iyileştirilmesi hipertansiyon gelişme riskini azaltmaya yardımcı olabilir.

b. Noktürnal sıvı dağılımı

Gündüz bacaklarda göllenmiş olan sıvı gece boyunca tekrar boyuna doğru dağılır. Buna bağlı olarak üst hava yollarında kesit alanlarındaki azalma, hipopne / apne epizotlarını ve hipoksiyi artırarak geçici KB dalgalanmalarına yol açar.

c. Sempatik aktivite artışı

Normal uykunun hâkim olduğu durumda artmış parasempatik aktivite ile birlikte azalan sempatik aktivite, gece boyunca görülen dip kan basıncı ve kalp hızı değerlerini sağlamaktadır. OSA'da, çeşitli patofizyolojik mekanizmalar sempatik sistem aktivasyonunda kalıcı bir artışa neden olur. Tıkanmaya karşı negatif basıncın ve tekrarlayan aralıklı hipoksinin renal, adrenal ve periferik kemoreseptör aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Bu, katekolaminler, renin, anjiyotensin II ve enthotelin-1 gibi dolaşımdaki hormonlarda artış ve nitrik oksit sentezinin azalmasına neden olarak sempatik sinir sistemi aktivitesini artırır. Artan sempatik sistem aktivasyonu, katekolamin seviyelerinde yükselmeye yol açar ve bunun sonucunda kalp atım hızı ve kan basıncında artışa neden olur. Bu artış apne sonrası hiperventilasyon sırasında 240/130 mm Hg'ye kadar çıkacak şekilde belirginleşebilir. Sempatik hiperaktivasyon, hipoksik uyarının geri çekilmesinden sonra bile devam eder; artmış idrar katekolamin seviyeleri OSA şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Sempatik uyarıdaki tekrarlayan veya uzun süreli artış nihayetinde vasküler direnç ve remodeling artışına yol açar ve bu da kan basıncında gözlenen artışa katkıda bulunur.

d. İnflamatuar yanıt ve sitokinler

Aralıklı hipoksemi ve hiperkapni oksidatif stres ve inflamasyon cevabına neden olur. Reaktif oksijen ürünleri ve salgılanan sitokinler (hs-CRP, IL-1, IL-8, IL-6, TNF- α , INCAM-1, VCAM-1) endotelinde artış ve nitrik oksid seviyelerinde azalmaya yol açar. Endotel disfonksiyonu ve vazokonstriksiyon kan basıncında artışa ve kardiyovasküler risk artışına neden olur.

e. Negatif intratorasik basınç

OSA aralıklı olarak negatif intratorasik basınçta artışa yol açar, bunun kalp üzerine oluşturduğu mekanik stres sol ventrikül hipertrofisine ve atrial remodelinge katkıda bulunur. Oluşan yapsal değişikliklerin etkisiyle kan basıncı artışı ile birlikte kalp yetmezliği ve aritmilere de zemin hazırlanmış olur.

f. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS)

OSA'nın neden olduğu hipoksi RAAS aktivasyonuna yol açar ve RAAS aracılı kan basınç artışına neden olur. Yapılan bir metaanalizde OSA olan hastalarda anjiyotensin II düzeylerinin arttığı ve hipertansif OSA hastalarında aldosteron seviyelerinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca OSA'nın CPAP ile tedavi edilmesi durumunda RAAS aktivasyonunun azaldığı, aldosteron düzeylerinin düştüğü ve kan basıncında azalma olduğu gösterilmiştir. Buna ilave olarak OSA'lı hastalarda artmış aldosteron düzeyleri vücutta sıvı tutulumunun artmasına ve gece sıvıdaki yeniden dağılım sonucunda üst hava yolu obstrüksiyonunda artışa ve OSA da şiddetlenmeye yol açmakta ve organizma bir kısır döngüye girmektedir.

g. Metabolik Disregülasyon

"The Sleep Heart Health" çalışmasında; OSA ile bozulmuş açlık glukozu, glukoz toleransı ve diyabet arasında bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin obeziteden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Yapılan metaanalizler OSA hastalarında total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol seviyelerinin yüksek, HDL kolesterol seviyelerinin düşük olduğunu, OSA'nın non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile de ilişkili olduğunu göstermektedir.

Tedavi Yaklaşımı

Hedef hastanın mevcut etkileniminin ve kür şansını sağlayabilecek olası diğer nedenlerin iyi bir şekilde belirlenmesi ve hastanın ihtiyaçlarına en uygun tedavinin sağlanması olmalıdır. Bunun için başlangıçta dikkatli ayrıntılı bir klinik değerlendirme çok önemlidir. Ayrıca, OSA'nın erken teşhisi ve tedavisi hipertansif hastaların yönetiminde, özellikle kötü kontrollü hipertansiyonu olanlarda faydalı olabilir.

OSA'nın neden olduğu hipertansiyon için birinci basamak tedavi, OSA'nın tedavisi ve endike olduğunda antihipertansif ilaçların kullanılmasıdır. OSA'nın en etkili tedavi yöntemleri arasında CPAP, postüral ayarlamalar ve kilo kontrolü bulunur. Ağız içi aparatlar ve üst solunum yoluna yönelik girişimler de alternatif tedavi yöntemleri olarak bazı OSA hastalarında önerilmektedir.

a. Sürekli pozitif havayolu basıncı "CPAP"

OSA hastalarında başlıca tedavi, uyku sırasında bir yüz maskesi veya burun maskesi ile üst hava yoluna uygulanan pozitif basınç; "CPAP" dir. Bu tedavi ile OSA hastalarında görülen enflamasyon, endorelial ve metabolik disfonksiyon dâhil olmak üzere hipertansiyonun gelişmesinden sorumlu olduğuna inanılan birçok mekanizma hafifletilebilir. Bununla birlikte gündüz kan basıncı kontrolü üzerine kısa süreli CPAP tedavisi çalışmaları tutarlı sonuç vermemektedir. Ancak fikir birliği CPAP ile uzun süreli tedavinin kan basıncını düşürmeye yardımcı olabileceği gibi görünmektedir. Randomize çalışmalar, OSA'nın pozitif hava basıncı ile etkili bir şekilde tedavi edilmesi ile kan basıncının hafif düzeyde düştüğünü göstermektedir. 2014 yılında yayınlanan bir metaanalizde 30 çalışma değerlendirilmiş ve CPAP tedavisinin kan basıncını ortalama 2.6 mmHg düşürdüğü tesbit edilmiştir. Bu düşüş 1-2 mmHg kan basıncı düşüşü ile ortaya konan olumlu kardiyovasküler, kalp yetmezliği ve inme önleyici etkileri nedeniyle önem arz etmektedir. Başka bir metaanalizde ise dirençli HT olan OSA hastalarında CPAP tedavisinin 24 saatlik ortalama kan basıncını 3.1 mmHg düşürdüğü gösterilmiştir.

Obezite, hem OSA hem de HT'de yaygın olarak görülen birkaç risk faktöründen biridir. Yapılan bir kohort çalışması, %10'luk bir kilo artışının AHI'de %32'lik bir artışa yol açtığı ve şiddetli OSA gelişim riskini 6 kat arttırdığını göstermiştir. Ayrıca, %10'luk bir kilo kaybının AHI'nde %26'lık bir düşüş sağladığı gösterilmiştir. OSA, HT'nin en yaygın ikincil nedeni olduğu için, şiddetindeki herhangi bir azalma HT şiddetini veya gelişimini doğrudan etkileyecektir.

Hafif-orta dereceli OSA'da ağız içi aparatlar CPAP'a alternatif bir tedavi olarak önerilebilir. Bir metaanalizde ağız içi aparatlarla yapılan tedavinin KB azalmasında CPAP tedavisine göre daha faydalı olduğunu ileri sürmüştür. Bu analizde sistolik ve diyastolik KB'deki ortalama 2.7 mmHg düşme sağlandığı raporlanmıştır. Üst hava yolu cerrahisi de OSA hastalarında önerilen diğer bir tedavi yöntemidir ve yapılan bir randomize çalışmada modifiye uvulopalatofaringioplasti ile uykululuk, gece solunum ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiğini ve ayrıca orta-şiddetli OSA'sı bulunan bir grupta kan basıncını azalttığı belirtilmiştir.

b. Antihipertansif Tedavi

OSA'sı olan hipertansif hastalarda antihipertansif seçimi açısından hangi grup ilacın tercih edilmesine yönelik klinik veriler yetersizdir. OSA ilişkili HT'da sempatik sistem ve RAAS sistemi aktivasyonu önemli mekanizmalar olduğundan katekolamin artışına karşı beta blokerler ve hiperaldosteronizme karşı aldosteron antagonistleri, en iyi tedavi seçenekleri olabilir. Aldosteron antagonisti spironolaktonun OSA şiddetini azaltmada da etkili olduğu düşünülmektedir.

Özet olarak, OSA sıklığı son yıllarda artmakta ve OSA hastalarında artmış olan HT sıklığı ve kardiyovasküler komplikasyon riski hastalarda her iki durumun birlikteliğini dikkatli bir şekilde değerlendirmeyi gerektirmektedir. OSA'da HT'a neden olan mekanizmalar çeşitlidir; RAAS ve sempatik aktivasyon, endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve metabolik disregülasyonu içermektedir. Özellikle dirençli HT veya gece "nondipping" kan basıncı paterni olan hastalarda sekonder HT nedeni olarak OSA önemli yer tutmaktadır. OSA'nın etkin tedavisi HT ve kardiyovasküler riskler açısından olumlu katkılar sunabilir.

TEMED Önerileri

- Hipertansiyon altta yatan tespit edilebilir bir nedene bağlı olarak ortaya çıktığında sekonder hipertansiyon olarak tanımlanır.
- Sekonder hipertansiyonun tespit edilmesi etyolojik faktör ortadan kaldırıldığında tedavi edilebilmesi ve uzun dönemde daha iyi kan basıncı kontrolünü sağlaması açısından oldukça önemlidir.
- Tüm hipertansiyon hastaları anamnez ve fizik muayene, laboratuvar bulguları ile sekonder hipertansiyona işaret edebilecek nedenler açısından değerlendirilmelidir.
- Sekonder hipertansiyon varlığında etyolojik nedenin erken tespit edilmesi ve kontrol altına alınması kardiyovasküler olayların ve hipertansiyon ilişkili hedef organ hasarının önlenmesi açısından oldukça önemlidir.
- Anamnez ve fizik muayene sonrası sekonder hipertansiyona işaret eden bir semptom veya bulgu tespit edildiğinde etyolojik nedene yönelik laboratuvar tetkikleri ve gerekirse görüntüleme yöntemleri planlanmalıdır.
- Primer hiperaldosteronizm, sekonder hipertansiyonun en sık nedenlerindendir ve endokrin hipertansiyonun da en sık nedenidir.
- Hiperaldosteronizmin hipertansiyon etkisinin ötesinde kalp ve böbrekler için olumsuz etkileri gözönüne alındığında hipertansiyon hastalarının gerekli durumlarda erken dönemde primer hiperaldosteronizm açısından taranması oldukça önemlidir.
- Feokromasitoma/Paraganglioma klinik bulguları olan veya feokromasitoma/paraganglioma ilişkili sendromu olan hastalarda gerekli tetkikler planlanmalı, tespit edilmesi durumunda uygun cerrahi hazırlık sonrası deneyimli merkezlerde multidisipliner yaklaşımla tedavileri planlanmalıdır.
- Tiroid- Paratiroid hastalıkları hipertansiyonun tespit edilebilir sebebi olabilir. Altta yatan hastalık tedavi edilmelidir.
- Akromegalide remisyon sağlanmasını beklemeden standart antihipertansiflerle tansiyon kontrol edilmelidir; mümkünse ilk basamak tedavi ACEI/ARB'den oluşmalıdır.
- Cushing'de hiperkortizolemi nedeniyle gelişen metabolik değişiklikler hipertansiyonun kontrolünü zorlaştırmaktadır. Bu nedenle öncelikle altta yatan hastalığın tedavisi ve bu süreçte tiyazid ve loop diüretikleri dışındaki antihipertansifler ivedilikle başlanmalıdır.
- OSA açısından risk faktörü olan hastalarda gerekli erken OSA tanısı için değerlendirmeler yapılmalıdır.
- Dirençli hipertansiyonu olan hastalarda OSA olasılığı yüksektir ve bu hastalar OSA tanısı açısından değerlendirilmelidir,
- OSA'da görülen kan basıncı paterni olan gece kan basıncı yüksek veya dip seviyelerin görülmediği HT hastaları OSA açısından değerlendirilmelidir.
- İlaçlar ve madde kullanımı sekonder hipertansiyonun önemli sebeplerindendir. Mutlaka sorgulanmalıdır.
- Renovasküler hipertansiyon dirençli hipertansiyonu olan ve renovasküler hastalığa işaret edebilecek bulguları olan hastalarda mutlaka düşünülmelidir.
- Üst ekstremitelerde hipertansiyon, alt ekstremitelerde kan basıncının düşük olduğu ya da ölçülemeyen hastalarda, palpasyon ile femoral nabızlarda azalma ya da gecikme olan hastalarda aort koarktasyonu akla gelmelidir.

Kaynaklar

1. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81.
2. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possibly contributing factor to resistant hypertension. *Sleep.* 2001;24:721-725
3. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension.* 2003, 41:1178-9.
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e56-e528.
5. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58:811-7.
6. Pickering TG, Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001;10:611-616
7. Ahmad M, Makati D, Akbar S: Review of and updates on hypertension in obstructive sleep apnea. *Int J Hypertens.* 2017, 2017:1-13
8. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Maspasina D. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension.* 2006;47:833-9.
9. Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, Baldwin CM, Newman AB, Resnick HE, Punjabi NM. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2006;29:1009-1014
10. Kapa S, Sert Kuniyoshi FH, Somers VK. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management. *Hypertension.* 2008;51(3):605-608
11. Friedman O, Bradley TD, Logan AG. Influence of lower body positive pressure on upper airway cross-sectional area in drug-resistant hypertension. *Hypertension.* 2013, 61:240-5
12. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2003;26(1):15-9
13. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(2):6
14. Lam JC, Yan CS, Lai AY, Tam S, Fong DY, Lam B, Ip MS. Determinants of daytime blood pressure in relation to obstructive sleep apnea in men. *Lung.* 2009;187(5):291-8).
15. Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, Jelic S. Endothelial function in obstructive sleep apnea . *Prog Cardiovasc Dis.* 2009, 51:351-62
16. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences . *Lancet.* 2009, 373:82-93
17. Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin aldosterone system. *J Geriatr Cardiol.* 2016, 13:333-43
18. Nicholl DD, Hanly PJ, Poulin MJ, Handley GB, Hemmelgarn BR, Sola DY, Ahmed SB. Evaluation of continuous positive airway pressure therapy on renin-angiotensin system activity in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014, 190:572-80
19. Seicean S, Kirchner HL, Gottlieb DJ, Punjabi NM, Resnick H, Sanders M, Budhiraja R, Singer M, Redline S. Sleep-disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal-weight and overweight/obese individuals: the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care.* 2008;31:1001-6
20. Nadeem R, Singh M, Nida M, et al. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(5):475-89
21. Jin S, Jiang S, Hu A. Association between obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and metaanalysis. *Sleep Breath.* 2018;22(3):841-51
22. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdts S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007, 167:757-64
23. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2003;362:1527-35
24. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000, 284:3015-21
25. Ifitkhar IH, Hays ER, Iverson MA, Magalang UJ, Maas AK. Effect of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2013, 9:165-74
26. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens.* 2010, 24:532-7.

HİPOTANSİYON

5.1. Giriş ve Tanım

Düşük kan basıncı veya başka bir deyişle hipotansiyon en sık olarak yaşlılarda ve otonomik reflekslerinde belirgin bozulma olan hastalarda görülmektedir. Hangi değerlerin hipotansiyon olarak kabul edilmesi gerektiğine dair ortak bir görüş mevcut değildir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) diyastolik kan basıncından (DKB) bağımsız olarak sistolik kan basıncının (SKB) erkeklerde 110 mmHg'nın altında ve kadınlarda 100 mmHg'nın altında olmasını hipotansiyon olarak kabul etmiştir. Ancak hipotansiyon, arteriyel kan basıncının (AKB) 90/60 mmHg'nin altına düşmesi şeklinde de tanımlanmıştır. Herhangi bir nedenle SKB'da ≥ 40 mmHg düşüş meydana gelmesi de rölatif olarak hipotansiyon kabul edilir. Ortostatik hipotansiyon ise çok daha iyi tanımlanmış olup ayağa kalktıktan sonraki 3 dakika içinde SKB'da en az 20 mmHg ve/veya DKB'da en az 10 mmHg azalma olarak tarif edilmektedir.

Konstitüsyonel (yapısal) hipotansiyon genel toplumda hiç de azımsanmayacak sıklıkta bulunmaktadır. Üç ayrı toplum üzerinde yapılan ve DSÖ kriterlerinin kullanıldığı bir çalışmada hipotansiyon sıklığının erkeklerde %1.6 ile %2.7, kadınlarda ise %0.3 ile %3.6 arasında değişen sıklıklarda görüldüğü gösterilmiştir. Alman toplumunda DSÖ kriterleri ile yapılan ve 7000 kişinin alındığı bir çalışmada ise hipotansiyon sıklığı %3 bulunmuştur. Yapısal hipotansiyonun azalmış sıvı alımı ve düşük vücut ağırlığı ile ilgili olabileceği, ayrıca sempatik tonusun azalıp parasempatik tonusun öne geçtiği bir tür otonomik disfonksiyonun ve arteriyel baroreseptör sistemin artmış hassasiyetin etyolojik neden olabileceği ileri sürülmüştür.

Her ne kadar hipotansif olmak kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak değerlendirilmiyor olsa da epidemiyolojik çalışmalarda hayat kalitesi ve kişisel olarak kendini iyi hissetme üzerine önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Hipotansiyonu fiziksel ve mental sağlığı olumsuz etkilediği, yaşam kalitesini bozduğunu, artmış depresyon şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Kronik düşük tansiyona tipik olarak yorgunluk, dürtülerde azalma, baş dönmesi, baş ağrısı, artmış uyku isteği, baygınlık, ağrıya hassasiyet ve bacaklarda soğukluk gibi semptomlar eşlik eder. Tüm bunlara ilaveten kronik düşük kan basıncının özellikle dikkat ve hafızayı içeren kognitif fonksiyonları olumsuz etkilediği de gösterilmiştir. İlginç olarak, Kore'de yapılan bir çalışmada düşük SKB (<100 mmHg) ile intihar düşüncesi arasında bir ilişki olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca yaşlılarda yapılan çalışmalarda düşük kan basıncı ile demans prevalansı ve insidansı arasında ilişki olduğu bulunmuştur.

Yapısal hipotansiyon çoğu kez bir hastalık olarak düşünülmesine de göreceli olarak sık görülmekte ve bir takım olumsuzluklara neden olabilmektedir. Bunun dışında hipotansiyon ilaç kullanımı, nörolojik, kardiyolojik ve endokrin kökenli birçok etyolojik nedene bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Ortostatik hipotansiyon ise ayrı bir başlık olarak değerlendirilmeli ve incelenmelidir.

5.2. Hipotansiyon Nedenleri

5.2.1. Endokrin Nedenler

a) Adrenal yetmezlik

Adrenal yetmezlik, adrenal korteksin kortizol üretme fonksiyonunu yerine getirememesidir. Adrenal yetmezlik başta otoimmün adrenalitin (Addison hastalığı) neden olduğu birincil adrenal yetmezlikten veya hipotalamik-hipofiz bozukluğa bağlı ikincil nedenlerden dolayı ortaya çıkmaktadır. Adrenal yetmezlik halsizlik, kilo kaybı, baş dönmesi, iştahsızlık, myalji, artralji, bulantı ve kusma gibi belirtiler ile ortaya çıkarken hiperpigmentasyon brincil adrenal yetmezlik için oldukça spesifik bir bulgudur. Bazen de ayağa kalkınca daha belirgin hale gelen düşük kan basıncı görülebilmektedir. Akut adrenal kriz sırasında ise sıvı ve inotropik ajanlar ile tedaviye yanıt vermeyen ve şok tablosuna yol açan hipotansiyon ortaya çıkmaktadır. Adrenal steroid hormonları, çeşitli yollarla kan basıncının sürdürülmesini desteklemektedirler. İlk olarak aldosteron, distal nefronda sodyumun emilimini ve böylece intravasküler hacmi artırır. Glukokortikoidler ise katekolamin reseptör yoğunluğunu artırabilir. Ayrıca adrenal medulladan salgılanan glukokortikoidlerin parakrin etkisi ile katekolamin üretimi için gerekli adrenal enzimler indüklenir. Bu nedenle, bu hormonların eksikliğinde hipovolemi ve hipotansiyon oluşabilmektedir.

b) Feokromasitoma

Feokromositoma, adrenomedüller kromaffin hücrelerinden kaynaklanan ve epinefrin, norepinefrin ve dopamin gibi katekolaminlerin bir veya birkaçını üreten sempatik sinir kökenli bir tümördür. Klasik olarak feokromasitoma baş ağrısı, çarpıntı ve terleme triadi, hipertansiyon atakları, hipertansiyon, solukluk, titreme ve terleme artışı gibi bulgular ile ortaya çıkmaktadır. Feokromasitomali hastalarda çoğu kez paroksizmal veya devamlı hipertansiyon görülse de nadiren hipotansiyon ile ortaya çıkan vakalar da mevcuttur. Feokromasitomaya eşlik edebilen hipotansiyon genellikle ortostatik hipotansiyon şeklindedir ve vasküler tonustaki dalgalanma ve onu izleyen baroseptör sinyalinde bozulmanın, adrenerjik reseptörlerin down-regülasyonunun ve bunlara eşlik edebilen hipovoleminin sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca fazla üretilen katekolaminlerden plazma epinefrin/norepinefrin oranı yükseldiği zaman, epinefrin ilişkili vazodilatasyon da görülebilmektedir. Yine çok nadir görülen ve dopamin salgılayan feokromasitomada da hipotansiyon görülebilmektedir. Dopamin salgılayan feokromasitoma çok nadir görülür ve çeşitli yollarla hipotansiyona neden olabilir. Öncelikle, dopaminin α reseptörüne afinitesi yoktur. İkinci olarak dopamin kan damarlarındaki düz kasları gevşeten D1 reseptörüne ve postganglionik sempatik nöronlardan noradrenalin salınımını engelleyen D2 reseptörüne bağlanması tansiyon düşüklüğü ile sonuçlanabilmektedir.

c) Nöroendokrin tümörler (Karsinoid sendrom)

Karsinoid tümörler, nadir görülen iyi farklılaşmış nöroendokrin tümörler olup sıklıkla orta bağırsak (ince bağırsak, apendiks, ve proksimal kolon) ve daha az olarak da akciğer ve pankreastaki enterokromaffin hücrelerden kaynaklanırlar. Bu tümörler serotonin, histamin, taşikininler ve bradikinin gibi bir dizi hormon salgılayabilmektedirler ve bu hormonların salgılanması sonucu ortaya çıkan klinik tabloya karsinoid sendrom ismi verilmektedir. Karsinoid sendromun esas semptomları, hipotansiyon, taşikardi, diyare, bronkokonstriksiyon, venöz telenjektazi ve dispnenin eşlik ettiği epizodik fasyal flushingdir. Ayrıca mezenterik ve retroperitoneal fibroz ve karsinoid kalp hastalığı gibi fibrotik komplikasyonlar da bu sendroma bağlı olarak gelişebilmektedir.

Daha çok anestezi gibi stresli prosedürler veya ameliyat anında tümör manipülasyonu sırasında ortaya çıkan ve anafilaktoid reaksiyonu taklit eden karsinoid kriz ise akut ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Karsinoid kriz karsinoid tümör hücrelerinde depolanan vazoaaktif maddelerin hızlı salınımının bir sonucu olarak şiddetli kızarıklık, bronkospazm ve hemodinamik dengesizlik ve aritmiler nedeniyle oluşan derin hipotansiyon şeklinde ortaya çıkar.

d) Diyabetik otonom nöropati

Diyabetle ilişkili kardiyovasküler otonomik nöropati, kalp ve kan damarlarını innerve eden otonom sinir liflerinin zarar görmesi sonucu kalp atış hızı ve vasküler dinamiklerde anormallikler oluşmasıdır. Ortostatik hipotansiyon kardiyovasküler otonomik nöropatinin ileri dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Ortostatik hipotansiyonun diyabetli hastaların %6 ila %32'sinde mevcut olduğu tahmin edilmektedir. Sistolik kan basıncında 20 mm Hg veya diyastolik kan basıncında 10 mm Hg düşme gibi objektif kriterlerin yanı sıra, sempatik tonusun paradoksal artışına bağlı olarak baş dönmesi, senkop, görmede bulanıklık, sık düşmeler ve gece hipertansiyonu gibi yaşam kalitesini düşüren veya ciddi yaralanmalara neden olan semptomlar da görülebilir. Bu semptomlar vazodilatörler, diüretikler, fenotiyazinler, insülin (endoteliyuma bağlı vazodilatasyon yoluyla) ve trisiklik antidepresanlar dahil olmak üzere bir dizi ilaçla şiddetlenebilir.

5.2.2. Antihipertansif Kullanımı

Antihipertansif kullanan hastalarda ortostatik hipotansiyon gelişebileceği gibi ilacın gereğinden fazla kullanılmasına bağlı başta DKB düşüklüğü olmak üzere devamlı hipotansiyon da olabilir. Yaşın ilerlemesiyle hipertansiyon insidansı artmakta, aynı zamanda otonomik ve baroreflaks fonksiyonundaki azalmaya bağlı olarak bu kişilerde ortostatik hipotansiyon görülme ihtimali de artmaktadır. Ortostatik hipotansiyon hastalarının yaklaşık %70'inde hipertansiyon bulunurken, hipertansiflerin ise %10'unda ortostatik hipotansiyon görülmektedir. Ayrıca toplum çalışmaları da, bu iki durumun güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Ortostatik hipotansiyon görülen hipertansif hastalarda SKB düşüşünün daha yüksek inme, DKB düşüşünün ise daha yüksek miyokard infarktüsü riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İlk defa 1979 yılında yayınlanan bir çalışmada hipertansif hastalarda DKB'nin 90 mmHg'nin altına düşürülmesinin 100–109 mmHg aralığında bir kan basıncına kıyasla miyokard infarktüs riskini beş kat artırdığı gösterilmiştir. Bu gözlem daha sonraki çalışmalar ile de desteklenince kardiyovasküler olay riskinin hem çok yüksek hem de çok düşük kan basıncı seviyelerinde artabileceği görülmüş ve buna “J-eğrisi fenomeni” denilmiştir. Üstelik hedef değerden daha düşük kan basıncının inme ve artmış mortalite ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda üç taneden fazla antihipertansif ilaç kullanımı, ileri yaş, kardiyovasküler hastalık ve diyabet öyküsü hipotansiyonun eşlik etme ihtimalini arttırmaktadır.

5.2.3. Diğer Nedenler

a) Postprandial hipotansiyon

Postprandial hipotansiyon, yemekten sonraki 2 saat içinde SKB'de 20 mm Hg'lik bir azalma veya SKB 100 mm Hg'nin üzerinde olanlarda 90 mm Hg'nin altına düşmesi olarak tanımlanmıştır. Yemek sonrası kan basıncında gelişen bu ani düşüş senkop ve düşmenin yanı sıra koroner olaylar ve inme gibi ciddi sonuçlara neden olabilir. Yemek sonrası fizyolojik olarak splenik havuzda oluşan göllenmenin körelmiş sempatik yanıt nedeniyle kompanse edilememesi sonucu

postprandial hipotansiyon geliştiği düşünülmektedir . Diüretik kullanımı, üç taneden fazla ilaç kullanımı, karbonhidrat ağırlıklı beslenme, sıcak yemekler ve kahvaltı öğünü riski artırmaktadır. Ayrıca eşlik eden diabetes mellitus, otonom disfonksiyon, hipertansiyon, Parkinson hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği ve Frajil X sendromu postprandial hipotansiyon görülme olasılığını artırmaktadır .

b) Karotis sinüs sendromu (KSS)

Karotis sinüs arter duvarındaki gerilmeye yanıt veren bir baroreseptör olup, buradaki gerginlik baroreseptörleri uyarak vagal aktivitenin artmasına ve sempatik aktivitenin azalmasına yol açar. KSS ise karotis sinüs stimülasyonuna abartılı yanıt oluşması sonucu bradikardi ve/veya hipotansiyon gelişmesidir. KSS'de oluşan bu aşırı duyarlılıktan sorumlu mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. KSS'nin ileri yaş ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ateroskleroz karotis sinüs uyumunu azaltarak barorefleksi yolundaki afferent uyarılarda bir azalmaya neden olabilir. KSS'nin beyin sapı postsinaptik alfa-2 adrenoseptörlerinin upregülasyonundaki anormallikten kaynaklandığı ve dolayısıyla merkezi sinir sistemi kökenli olabileceği de düşünülmüştür. Başka bir teori, elektromiyografi ile gösterilebilen sternokleidomastoid kasın periferik denervasyonunun bir rolü olabileceğini öne sürmüştür. Son olarak, jeneralize bir otonomik bozukluğun neticesi olarak yüksek istirahat sempatik aktivitesi ve artmış baroreseptör duyarlılığın mevcut olduğu düşünülmektedir. KSS'nin vazodepresör formunda belirgin bradikardi yokluğunda kan basıncında en az 50 mmHg düşüş gözlenirken, karışık tipte olanda ise sistolik kan basıncında en az 50 mmHg azalma ile kalp atımında 3 saniyelik bir duraklama mevcuttur. En yaygın semptomlar başın döndürülmesi, tıraş olma veya sıkı boyunlu giysi giyme gibi manevralar ile ortaya çıkan baş dönmesi (presenkop) ve senkoptur. Semptomların başlangıcı ani, kısa süreli ve hızlı iyileşme eğilimindedir. Belirgin hipotansiyon meydana geldiğinde semptomlar daha uzun sürebilir. Şüphe edilen durumlarda KSS tanısı hem sırtüstü hem dik pozisyonlarda krikoid kıkırdak seviyesinde sternokleidomastoid kasın ön kenarında 5 ila 10 saniye süreyle karotis masajı yapılarak konulur. İşlem sırasında devamlı elektrokardiyografik izlem ve düzenli kan basıncı ölçümleri yapılmalıdır ve ilgili semptomların ortaya çıkışı gözlemlenir.

c) Vazovagal senkop

Refleks senkoplar kardiyovasküler sistemde dolaşımı kontrol eden reflekslerin zaman zaman uygunsuz davranmasına bağlı oluşan hipotansiyon ve/veya bradikardi ile meydana gelir. Vazovagal senkop (VVS) ise emosyonel veya ortostatik stresin aracılık ettiği bir refleks senkop türüdür. Tipik olarak öncesinde terleme, solukluk ve mide bulantısı gibi otonomik aktivasyonu gösteren belirtiler ortaya çıkmaktadır. Yetişkinlerde geçici bilinç kaybının en yaygın nedeni olup hayatlarının bir döneminde bireylerin en az %20'sini etkilemektedir. İyi huylu seyrine rağmen, tekrarlayan refleks senkop hastaların yaklaşık üçte birinde oldukça semptomatik olabilir ve bu da psikolojik, ekonomik olumsuz sonuçlara ve araba kullanma gibi günlük işlerin aksamasına yol açarak yaşam kalitesinde önemli bir bozulmaya yol açabilir. Hipotansiyonun sempatik sistemin geçici inhibisyonuna ve parasempatik aktivitenin ön plana geçmesine, bradikardinin ise vagal tonustaki geçici bir artışa ikincil olarak meydana geldiği bilinmektedir. Hipotansiyon ve bradikardi sonucu oluşan global serebral hipoperfüzyon ise geçici bilinç kaybından sorumludur. Tanı için kapsamlı bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalı ve ilk aşamada ortostatik intoleransı ortaya çıkarabilen yatarken ve ayakta kan basıncı ölçümleri yapılmalıdır. Yapısal bir kalp hastalığı yokluğunda vakaların çoğunda bu aşamada tanı konulabilir. Ancak elektrokardiyografi anormallikleri

olan, aile öyküsünde açıklanamayan ani ölüm olan, sırtüstü veya oturmuş pozisyonda, egzersiz sırasında veya sürüş sırasında senkop gelişen, senkoptan önce çarpıntısı olan, eşlik eden göğüs ağrısı veya nefes darlığı olan ve tetkiklerinde anemi veya elektrolit dengesizlikleri olanlarda daha fazla araştırma yapılması gerekebilir.

5.3. Ortostatik hipotansiyon

Ortostatik hipotansiyon (OH) özellikle yaşlılarda sık görülen bir durumdur. 65 yaşından büyük hastalarda sıklığı %20'lere kadar çıkmaktadır, ancak bunların sadece %2'si semptomatiktir. Klasik olarak OH semptom olsun veya olmasın, ayakta durma veya baş yukarı pozisyonda 60 derecelik eğim sırasında 3 dakika içinde SKB'nın en az 20 mmHg, DKB'nın en az 10 mmHg düşmesi olarak tanımlanır. Hipertansiyonu olanlarda ise yatay pozisyonda SKB ≥ 160 mmHg ölçülmüş ise 30 mmHg düşüş veya başlangıçta düşük kan basıncı olanlarda ayakta ölçülen SKB < 90 mmHg olması OH tanısı için uygun olabilir. Erken OH ayağa kalkınca ilk 15 saniye içinde SKB'de 40 mmHg veya DKB'de 20 mmHg geçici bir düşüş olarak tanımlanır. Gecikmiş OH ise ayağa kalktıktan 3 dakika sonra hemodinamik değişikliklerin meydana gelmesidir ve bu durum hafif veya erken bir otonomik disfonksiyonu temsil edebilir ve vazodepresif tip nöral aracılı senkop ile karıştırılabilir.

Postural değişikliklere normal bir hemodinamik yanıt için kardiyovasküler ve otonom sinir sistemlerinin normal işlevini yerine getirebiliyor olması gerekmektedir. Ayakta durma yaklaşık 0.5 ila 1 L kanın alt ekstremitelerde ve splanknik dolaşımında birikmesi ile sonuçlanır. Bu durum azalmış venöz dönüş ve kardiyak outputa yol açar. Bu değişiklikler baroreseptör aracılı otonomik, dolaşımsal ve humoral yanıtları tetikler. Otonom yanıt, sempatik aktivasyon ve parasempatik inhibisyonla sonuçlanır. Humoral yanıtlar arasında ise renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu, antidiüretik hormon salgılanması ve serum atriyal natriüretik peptidde azalma yer alır. Böylece kalp atış hızı, periferik direnç ve venöz dönüşte artar.

Bu kompanse edilebilir mekanizmalar, SKB'de 5 ila 10 mmHg'lık bir düşüş, DKB'de 5 ila 10 mmHg'lık bir artışa yol açar. Bununla birlikte, yetersiz intravasküler hacim, otonomik sinir sistemi disfonksiyonu, azalmış venöz dönüş veya postüral değişikliklere yanıt olarak kalp debisini artıramama durumunda ortostatik hipotansiyon ortaya çıkabilir. Azalmış serebral perfüzyon ise ortostatik hipotansiyonun nörolojik semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur.

OH akut veya kronik olabilir. Baş dönmesi, bulanık görme, baş dönmesi, halsizlik, yorgunluk ve senkop sık görülen semptomlar iken, daha seyrek olarak boyun ve omuz ağrısı, ortostatik dispne ve göğüs ağrısı görülebilir. Bu semptomlar genellikle sabahları ayakta durma, fiziksel aktivite ve sıcak havalarda daha kötüleşir, sıcak duş ve yemekler alkol genellikle semptomları şiddetlendirir. Bununla birlikte, yaşlı hastalarda konfüzyon, yorgunluk veya elbise askısı tarzında ağrı gibi atipik semptomlar görülebilir. OH'a yol açan nedenler Tablo 5.1'de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. Ortostatik Hipotansiyona yol açan nedenler

Kardiyovasküler nedenler	Anemi Kardiyak aritmiler Konjestif kalp yetmezliği Miyokard infarktüsü Miyokardit Perikardit Kalp kapak hastalıkları Venöz yetmezlik
İlaçlar	Alkol Antiadrenerjikler Antianjinaler Antiaritmikler Antikolinerjikler Antidepresanlar Antihipertansifler Antiparkinson ajanlar Diüretikler Narkotik ajanlar Nöroleptikler Sedatifler
Endokrin nedenler	Adrenal yetmezlik Diabetes insipidus Akut Hiperglisemi Hipoaldosteronizm Hipokalemi Hipothyroidizm Feokromasitoma
Damar içi volüm kaybı	Kan kaybı Dehidratasyon Gebelik ve postpartum dönem Şok
Diğer nedenler	AIDS Anksiyete veya panik bozukluklar Yeme bozuklukları Uzamış yatak istirahati

OH için ilk değerlendirme, hasta sırtüstü yattıktan sonra en az 5 dakika sonra aynı pozisyondayken ve ayağa kalktıktan sonraki 1. ve 3. dakikalarda kan basıncı ve kalp hızı ölçümünü içermelidir. Baş yukarda $>60^\circ$ pasif tilt table (eğik masa) testi de OH'yi tespit eder, ancak özellikle yaşlı hastalarda vazovagal reaksiyonlar nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar verebileceği unutulmamalıdır. Özellikle ayaktan başvuran hastalarda yatar pozisyonunda ölçüm almak çok pratik değildir. Bu nedenle oturma ve ayakta durma pozisyonlarında ölçüm alınması alternatif bir yaklaşım olabilir. Bu şekilde yapılan ayakta durma testinde yer çekimsel stres daha az olup depresör etkisi azalacağından, tanısal eşik olarak SKB'de 15 mmHg'dan veya DKB'de 7 mmHg'dan daha çok azalma olması kullanılmalıdır. Gece basınç natriüresi nedeniyle hastaların en semptomatik olduğu sabah erken saatler ölçüm için en hassas ve tutarlı zamanlardır. Bazen anlık olarak tespit edilemeyen yüksek şüpheli hastalarda OH tespiti için birkaç gün boyunca günün farklı saatlerinde ve ilaç alma, yemek yeme, egzersiz sonrası gibi farklı stres faktörlerinden sonra ve bunların da kayıt

altına alındığı kan basıncı ölçüm takibi yapılması gerekebilir ve hastanın böyle bir günlük tutması istenir. Serebral otonöregülasyonu sağlam kişilerde asemptomatik OH görülebilir, ancak bu hastalar yine de düşme ve senkop riski altındadır. Bu nedenle her şeye rağmen özellikle postüral değişiklikleri kaydedebilecek hastalarda ambulator kan basıncı takibi gerekebilir.

5.4. Hipotansif Hastaya Yaklaşım

Hipotansiyon veya OH tanısı konulduğunda altta yatan nedenleri, komorbiditeleri ve semptomları ortaya koyabilmek için ayrıntılı bir öykü alınmalı ve özellikle nörolojik ve kardiyak açıdan detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Öyküde anormal kanama odakları, göğüs ağrısı, çarpıntı ve nefes darlığı gibi kardiyak belirtiler, ani körlük, afazi, duyu ve motor güç kayıpları, hareketlerde yavaşlama ve ellerde titreme gibi nörolojik belirtiler, bulantı, kusma, ateş, aşırı terleme ve semptomların yemekle ilişkisi sorgulanmalıdır. Akut veya subakut başlangıcı ve şiddetli presenkop semptomların eşlik ettiği durumlarda hastalar otoimmün veya paraneoplastik sendromlar açısından değerlendirilmelidir. Nadir durumlarda çoklu sistem atrofisi, saf otonomik yetmezlik, Lewy cisimcikli demans gibi nörodejeneratif bozukluklar olabilir; bu durumda hastalar genellikle şiddetli OH ile başvurulur ve ayakta durma ile kompensatuvar kalp hızı artışı (dakikada 15'den fazla) görülmez. Şüphe edildiği durumlarda karotis masajı ile hipotansiyon aigre edilecek karotis sinüs sendromu varlığı araştırılmalıdır. Hipotansiyon tanısı konulan hastalarda kan glukoz, üre, kreatinin, elektrolitler ve tam kan sayımı istenmelidir. Gerekli durumlarda kortizol ve vitamin B12 çalışılmalıdır. Ayrıca her hastadan elektrokardiyogram istenmeli, şüpheli durumlarda ekokardiyografi ile kalp, manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi ile serebral bölge görüntülenmelidir. Altta bir neden bulanamadığı durumlarda konstitusyonel hipotansiyon veya idiyopatik OH tanısı konulur. İdiyopatik OH arteriyel sertlikte artma ve baroreseptör refleksi duyarlılığında, kas pompası aktivitesinde ve α 1-adrenerjik vazokonstriksiyonda azalma nedeniyle ileri yaşlarda daha yaygın olarak görülmektedir.

5.5. Hipotansiyon Tedavisi

Tedavi kararı vermeden önce varsa altta yatan neden saptanmalı ve ona yönelik olarak tedavi yapılmalıdır. Etiyolojiye yönelik olarak şu tedaviler uygulanabilir:

1. Adrenal yetmezlikte mineralokortikoid ve glukokortikoid replasmanı yapılmalıdır.
2. Feokromasitoma ve diğer nöroendokrin tümörlerde başta cerrahi yöntemler olmak üzere tümöre yönelik tedaviler kullanılır.
3. Diyabetik otonom nöropatide kan şekeri regülasyonu sağlanmalı, ayrıca farmakolojik olmayan birtakım önerilerde bulunulmalı, gerekirse farmakolojik ajanlar kullanılmalıdır.
4. Antihipertansif ilaç kullananlarda ise tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.
5. Postprandial hipotansiyonda yemeklerden önce bol su içme, karbonhidrat alımını azaltma, sık sık ve daha küçük öğünler yeme, yemekten sonra bir müddet oturma gibi tedbirler alınmalı. Farmakolojik olarak kafein, alfa glukozidaz inhibitörleri, Guar sakızı ve okterotid kullanılabilir, ancak bu ilaçların postprandial hipotansiyonda kullanımına ait geniş çalışmalar mevcut değildir.

6. KSS'nin seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), fludrokortizon ve midodrin (periferik alfa-1 adrenerjik reseptör agonisti) ile tedavi edilebileceğine dair yayınlar mevcuttur. Ayrıca kardiyak pacemaker ve karotid sinüs denervasyonu da tedavide kullanılan diğer yöntemlerdir.
7. VVS'de karşı basınç manevraları, tilt eğitimi ve tuz-sıvı alımı gibi farmakolojik olmayan yöntemler genellikle başarılıdır. Dirençli vakalarda tedavi VVS'nin fizyopatolojisine dayalı olarak farmakolojik tedavi (beta-blokör, SSRI'lar, fludrokortizon ve midodrin) ve nadir durumlarda kalıcı kalp pili ile tedavi yapılır.

OH tedavisinde ise öncelikle bu durumu ortaya çıkaran ilaç varsa kesilmelidir. Hastaya gerekli bilgiler anlatılarak hastanın bilinçlendirilmesi gerekir. Semptomatik vakalarda farmakolojik olmayan tedbirler ile semptomların önüne geçilmeye çalışılmalıdır. Ancak şiddetli olan durumlarda bu tedbirler yetersiz kalmakta ve çoğu kez farmakolojik tedavi gerekmektedir.

a. Farmakolojik olmayan tedbirler

1. Hareketsizliğin önlemesi ve uzun süreli yaslanarak oturma, sırt üstü uzanma gibi pozisyonlardan kaçınma
2. Sabahları, yemeklerden sonra, idrara çıkma ve dışkılama sonrasında kademeli olarak kalkma
3. Az az ve sık öğünler
4. Uzun süre ayakta durma ve yüksek ortam sıcaklığı ve nemli ortamdan kaçınma
5. Semptomlar ortaya çıktığı anda bacak çaprazlama, kas gerilmesi, çömelme gibi fiziksel karşı manevralar

b. Farmakolojik ajanlar

- Midodrin: Direkt alfa1-adrenoseptör agonistidir. Bu konuda plasebo kontrollü çalışma ile tansiyon artışı etkinliği gösterilen nadir ilaçlardan biri olmasına rağmen semptomları giderme üzerine etkinliği sınırlıdır.
- Droksidopa: Norepinefrin prekürsörüdür. FDA (Food and Drug Administration/ Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından Parkinson hastalığı, çoklu sistem atrofisi, saf otonomik bozukluk ve diyabetik olmayan otonom nöropati ile ilişkili semptomatik nörojenik ortostatik hipotansiyonun tedavisi için onaylanmıştır ancak supin hipertansiyon ortaya çıkabileceğine dair bir uyarı da yapılmıştır.
- Piridostigmin: Asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Yalnızca nörojenik OH için önerilir ancak etkisi sınırlıdır.
- Fludrokortizon: Mineralokortikoiddir. Hacim genişletici olarak kullanılır. Supin hipertansiyon ve hipokalemi yapma potansiyeli vardır.
- Desmopressin: Vazopressin analogudur. Hacim genişletici olarak kullanılır. Etkisi tartışmalıdır. Hiponatremi yapma riski mevcuttur.

TEMĐ Önerileri

- Arteriyel kan basıncının 90/60 mmHg altında olması hipotansiyon kabul edilmelidir. Sistolik kan basıncının 40 mmHg'dan fazla düşmesi ise rölatif hipotansiyondur.
- Hipotansiyon tespit edilen bireylerde ilk olarak antihipertansif kullanımı sorgulanmalıdır.
- Endokrin ve yapısal nedenler anamnez, fizik muayene laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmeye çalışılmalıdır.
- Ortostatik hipotansiyon daha çok yaşlılarda görülür, çeşitli manevralar veya ambulator kan basıncı takibi ile tespit edilebilir.
- Tedavi seçimi etyolojik nedenlere uygun olarak yapılmalıdır.
- Konstitusyonel hipotansiyon veya idiyopatik ortostatik hipotansiyon gibi altta bir neden bulunamadığı durumlarda ilk olarak yaşam tarzına yönelik önerilerde bulunulmalıdır. Her şeye rağmen semptomlar devam ediyorsa ilaç önerilebilir.

Kaynaklar

1. Owens PE, Lyons SP, O'Brien ET. Arterial hypotension: prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2000 Apr;14(4):243-7. doi: 10.1038/sj.jhh.1000973.
2. WHO (1978) Arterial hypertension. Technical Report Series No. 628. World Health Organisation, Geneva
3. Oyetunji TA, Chang DC, Crompton JG, Greene WR, Efron DT, Haut ER, Cornwell EE 3rd, Haider AH. Redefining hypotension in the elderly: normotension is not reassuring. *Arch Surg*. 2011; 146:865–869.
4. Eastridge BJ, Salinas J, McManus JG, Blackburn L, Bugler EM, Cooke WH, Convertino VA, Wade CE, Holcomb JB. Hypotension begins at 110 mm Hg: redefining "hypotension" with data. *J Trauma*. 2007; 63:291–297.
5. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1795-1815. doi:10.1007/s00134-014-3525-z
6. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 46: 1470.
7. Duschek S, Schandry R. Reduced brain perfusion and cognitive performance due to constitutional hypotension. *Clin Auton Res*. 2007;17(2):69-76. doi:10.1007/s10286-006-0379-7
8. Pemberton J. Does constitutional hypotension exist? *Br Med J* 1989;298:660–662.
9. Duschek S, Schandry R. Antriebsschwäche und beeinträchtigte Hirnleistungen: neue Perspektiven zum chronisch niedrigen Blutdruck. *Deut Med Wochenschr* 2006;131:272–277
10. Pilgrim JA, Stansfeld S, Marmot M. Low blood pressure, low mood? *Brit Med J* 1992;304:75–78
11. Barrett-Connor E, Palinkas LA. Low blood pressure and depression in men: a population based study. *Brit Med J* 1994;308:446–449
12. Duschek, S., Heiss, H., Buechner, B. et al. Hemodynamic determinants of chronic hypotension and their modification through vasopressor application. *J Physiol Sci* 2009;59:105.
13. Duschek S, Matthias E, Schandry R. Essential hypotension is accompanied by deficits in attention and working memory. *Behav Med* 2005;30:149–158
14. Joung KI, Cho SI. Association of low blood pressure with suicidal ideation: a cross-sectional study of 10,708 adults with normal or low blood pressure in Korea. *BMC Public Health*. 2018;18(1):200. doi: 10.1186/s12889-018-5106-5.
15. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, et al. Blood pressure and risk of dementia. Results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001; 12:33–39.
16. Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4882-90.
17. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710

18. Saito T, Takanashi M, Gallagher E, et al: Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med* 1995;21:204–10.
19. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Endocrine Society Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915–42.
20. Ueda T, Oka N, Matsumoto A, Miyazaki H, Ohmura H, Kikuchi T, Nakayama M, Kato S, Imaizumi T. Pheochromocytoma presenting as recurrent hypotension and syncope. *Intern Med.* 2005;44(3):222-7. doi: 10.2169/internalmedicine.44.222.
21. David H.P. Streeten, Gunnar H. Anderson, Mechanisms of Orthostatic Hypotension and Tachycardia in Patients with Pheochromocytoma, *American Journal of Hypertension.* 1996; 9(8):760–769.
22. Yi JW, Oh EM, Lee KE, Choi JY, Koo do H, Kim KJ, Jung KC, Kim SY, Youn YK. An exclusively dopamine secreting paraganglioma in the retroperitoneum: a first clinical case in Korea. *J Korean Surg Soc.* 2012;82(6):389-93. doi: 10.4174/jkss.2012.82.6.389.
23. Modlin IM , Oberg K , Chung DC , Jensen RT , de Herder WW , Thakker RV , et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol .* 2008;9:61–72 . 2.
24. Mota JM, Sousa LG, Riechelmann RP. Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. *Ecancermedscience.* 2016; 10:662.
25. Kahil M, Brown H and Fred HL. The carcinoid syndrome *Arch Intern Med* 1964;114 26–8 DOI: 10.1001/archinte.1964.03860070072004
26. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2018;14(4):251-256. doi:10.14797/mdcj-14-4-251
27. Balcıoğlu AS, Müderisioğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes.* 2015;6(1):80-91. doi:10.4239/wjd.v6.i1.80
28. Di Stefano C, Milazzo V, Totaro S, Sobrero G, Ravera A, Milan A, Maule S, Veglio F. Orthostatic hypotension in a cohort of hypertensive patients referring to a hypertension clinic. *J Hum Hypertens* 2015; 29:599–603.
29. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing* 2010; 39:51–56.
30. Fedorowski A, Wahlstrand B, Hedner T, Melander O. Systolic and diastolic component of orthostatic hypotension and cardiovascular events in hypertensive patients: the Captopril Prevention Project. *J Hypertens.* 2014;32(1):75-81. doi: 10.1097/HJH.0b013e328365cd59.
31. Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet.* 1979 Apr 21;1(8121):861-5. doi: 10.1016/s0140-6736(79)91274-1.
32. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP; INDANA Project Steering Committee. Individual Data Analysis of Anti-hypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med.* 2002;136:438–448.
33. División-Garrote JA, Prieto-Díaz MÁ, Alonso-Moreno FJ, Velilla-Zancada SM, Escobar-Cervantes C, Llisterri-Caro JL, Cinza-Sanjurjo S, et al; members of the Working Group on Arterial Hypertension; Cardiovascular Disease of SEMERGEN; Members of the Working Group on Arterial Hypertension; Cardiovascular Disease of SEMERGEN. Prevalence of hypotension in hypertensive treated patients within the Primary Care setting. The PRESCAP 2010 study. *Semergen.* 2020;46(2):107-114.
34. Jansen RW, Lipsitz LA. Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Ann Intern Med.* 1995; 122:286-295.
35. Lipsitz LA, Pluchino FC, Wei JY, et al. Cardiovascular and norepinephrine responses after meal consumption in elderly (older than 75 years) persons with postprandial hypotension and syncope. *Am J Cardiol.* 1986;58:810-815.
36. Aronow WS, Ahn C. Association of postprandial hypotension with incidence of falls, syncope, coronary events, stroke, and total mortality at 29-month follow-up in 499 older nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45:1051-1053.
37. Luciano GL, Brennan MJ, Rothberg MB. Postprandial hypotension. *Am J Med.* 2010;123(3):281.e1-6. doi: 0.1016/j.amjmed.2009.06.026.
38. Luck JC, Hoover RJ, Biederman RW, et al. Observations on carotid sinus hypersensitivity from direct intraneural recordings of sympathetic nerve traffic. *Am J Cardiol.* 1996;77:1362–1365.
39. Seifer C. Carotid sinus syndrome. *Cardiol Clin.* 2013;31(1):111-21. doi: 10.1016/j.ccl.2012.10.002. PMID: 23217692.
40. O'Mahony D. Pathophysiology of carotid sinus hypersensitivity in elderly patients. *Lancet* 1995; 346:950–2.
41. Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, et al. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. *Circulation.* 1996;93:1411–1416.

42. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope—update 2004. *Europace*. 2004;6:467–537.
43. Amin V, Pavri BB. Carotid sinus syndrome. *Cardiol Rev*. 2015;23(3):130–4. doi: 10.1097/CRD.0000000000000041.
44. Armaganijan L, Morillo CA. Treatment of vasovagal syncope: an update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2010;12(5):472–88.
45. Kenny RA, McNicholas T. The management of vasovagal syncope. *QJM*. 2016;109(12):767–773. doi: 10.1093/qjmed/hcw089.
46. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension*. 1992;19(6 pt 1):508–519.
47. Chisholm P, Anpalahan M. Orthostatic hypotension: pathophysiology, assessment, treatment and the paradox of supine hypertension. *Intern Med J*. 2017;47(4):370–379. doi: 10.1111/imj.13171. PMID: 27389479.
48. Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999; 519: 1–10.
49. Nilsson D, Sutton R, Tas W, Burri P, Melander O, Fedorowski A. Orthostatic changes in hemodynamics and cardiovascular biomarkers in dysautonomic patients. *PLoS One* 2015; 10: e0128962.
50. Lanier JB, Mote MB, Clay EC. Evaluation and management of orthostatic hypotension. *Am Fam Physician*. 2011;84(5):527–36.
51. Lahrman H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol*. 2006;13(9):930–936.
52. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med*. 2008;358(6):615–624.
53. Arnold AC, Raj SR. Orthostatic Hypotension: A Practical Approach to Investigation and Management. *Can J Cardiol*. 2017;33(12):1725–1728. doi: 10.1016/j.cjca.2017.05.007.
54. Nwazue VC, Raj SR. Confounders of vasovagal syncope: orthostatic hypotension. *Cardiol Clin* 2013;31:89–100.
55. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Aug 18;66(7):848–860. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1084.
56. Bradley JG, Davis KA. Orthostatic hypotension. *Am Fam Physician*. 2003;68(12):2393–2398

HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

6.1. Önemi

Hipertansiyon en sık görülen önlenebilir ve tedavi edilebilir bir kronik hastalıktır. Erişkin insanlarda hastaneye başvurunun en sık nedenlerinden biri hipertansiyondur.

Yılda yaklaşık 10 milyon insanı hipertansiyona bağlı nedenlerle kaybediyoruz. Bunların 4.9 milyonu iskemik kalp hastalığı, 2 milyonu hemorajik stroke ve 1.5 milyonu iskemik stroka bağlı olarak gerçekleşmektedir.

2017 yılında American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/ AHA), 2018 yılında ise American College of Physicians (ACP) ve European Society of Cardiology (ESC) güncel hipertansiyon kılavuzlarını yayınlamıştır. Bu kılavuzların ve yapılan meta-analizlerin üzerinde uzlaştığı nokta ise kan basıncı kontrolünün tüm hipertansif hastalarda (genç-yaşlı, kadın-erkek) kardiyovasküler riskin azalmasıdaki en önemli belirleyici olduğudur. Hatta seçilmiş gruplarda agresif kan basıncı düşürmenin faydalarını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunların en önemlilerinden olan SPRINT çalışması başta olmak üzere çalışmalarda non-diyabetik hastalarda daha düşük kan basıncı değerleri (sistolik kan basıncı <120 mmHg) hedeflendiğinde tüm nedenlere bağlı mortalitenin, kardiyovasküler olayların ve serebrovasküler hastalıkların progresyonunun azaldığı gösterilmiştir. ACCORD-BP çalışmasının post-hoc analizlerinde diyabetik hastalarda da sıkı kan basıncı kontrolünün olumlu etkiler gösterilmiştir.

Ancak hipertansiyon tedavisinin tüm bu olumlu etkilerini gösteren kanıtlara rağmen çalışmalar hipertansif hastaların sadece yarısında hipertansiyonun kontrol altında olduğunu göstermektedir.

6.2. Hedefler

6.2.1. Farmakolojik Tedaviye Başlamak İçin Önerilen Eşik Değerler

Hipertansif hastalarda ilaç tedavisine başlamak için sadece kan basıncı değeri değil, aynı zamanda eşlik eden risk faktörleri ve eşlik eden hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır. Özel bazı durumlar dışında tedaviye başlamak için kabul ettiğimiz eşik değer klinikte/ ofiste ölçülen sistolik kan basıncı değerinin ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı değeri ≥ 90 mmHg olmasıdır. Yüksek riskli hastalarda sistolik kan basıncı 130 mmHg üzerinde olduğunda da altı aylık yaşam tarzı değişikliği uygulamasını takiben farmakolojik tedavi başlanabilir. Yüksek riskin değerlendirilmesinde ideal olanı SCORE puanlaması kullanılarak yapılmasıdır. Ancak pratik uygulamada hipertansiyon uzlaş raporunda önerilen hesaplama kullanılabilir (Tablo 6.1). Yaşı ≥ 80 olanlar hastalarda ise farmakolojik tedaviye başlamak için eşik değer sistolik kan basıncının ≥ 150 mmHg olmasıdır.

Tablo 6.1. Risk temelli yaklaşım* (<65 yaş olgularda)

Aşağıdakilerden en az 2 majör veya en az 1 majör + 2 minör kriter veya majör kriter olmaksızın 3 minör kriter bulunması durumunda hipertansiyon hastası "yüksek riskli" kabul edilir.

Majör risk kriterleri	• KBH-tGFH <60 mL/dakika • Diabetes mellitus • Koroner arter hastalığı
Minör risk kriterleri	• Sigara kullanımı • Yaş=55-65 yıl • LDL-kolesterol >130 mg/dL

KBH: Kronik böbrek hastalığı; **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein; **tGFH:** Tah- mini glomerüler filtrasyon hızı.

*Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019

6.2.2. Hedeflenen Kan Basıncı Değerleri

Hedef kan basıncı değeri 65 yaşın altındaki yüksek riskli hastalarda dahil olmak üzere 120–130/70–80 mmHg ve 65 yaşından büyük hastalarda ise 130–140/70–80 mmHg'dır.

6.3. Tedavi Stratejileri

Hipertansiyon tedavisinde başlıca yaşam biçimi değişikliklerini kapsayan non- farmakolojik ve farmakolojik tedavi yöntemleri birlikte uygulanmalıdır. Non-farmakolojik tedavinin yerini tutacak farmakolojik bir tedavi yoktur ve tedavinin her aşamasında uygulanması önemlidir. Hipertansif hastalarda düşük risk grubunda olanlarda yaşam tarzında uygun değişiklikler yapılması ilk tedavi seçeneği olmalıdır. Non-farmakolojik tedavinin ayrıntıları kılavuzumuzda ayrı bir başlık altında anlatılmaktadır. Hipertansif hastalar için yaşam tarzı önerileri Tablo 6.2'de özetlenmiştir.

Tablo 6.2. Hipertansif hastalar için yaşam tarzı önerilerinin özeti

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 kısıtlanması 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.

6.3.1 Hipertansiyon Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişikliği ve Non-Farmakolojik Tedavi

Gözleme dayanan ve bilimsel olarak yapılan birçok çalışma, kan basıncının toplumun yaşam biçimine, özellikle beslenme özelliklerine sıkıca bağlı olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla sağlıklı yaşam şekli ile yüksek kan basıncının kontrolünü sağlayarak kardiyovasküler hastalık riskini

azaltmak mümkündür. Bu nedenle hipertansif hastalarda tedavi planlanmasındaki ilk aşama yaşam tarzındaki değişikliklerin düzenlenmesidir. Hatta başlangıç evresinde tansiyon yüksekliği olan, düşük riskli bireylerde tedavi için yeterli bir seçenek olabilir. İleri evrelerde ise, medikal tedavi ile birlikte uygulanan sağlıklı yaşam önerileri kullanılan ilaç sayısının azalmasına ve hipertansiyonun daha kolay kontrolünün sağlanmasına neden olacaktır.

Tuz kısıtlaması: Fazla miktarda tuz kullanımı ile artmış arteriyel basınç arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur. Endüstriyel gıdalarda, sofrta yemeklerinde ve ekmekte kullanılan tuz miktarının azaltılması kan basıncının kontrolüne önemli katkı sağlar. Diyetle alınan sodyum miktarı optimal < 1500 mg/gün (sofrta tuzu < 6 gr/gün) olmalıdır. Günlük tüketilen tuz içeriğinin %50-65 NaCl, %25-30 KCl, %5-10 Ca-Mg sülfat olması önerilmektedir. Tuz kısıtlaması yaklaşık olarak sistolik kan basıncında 5 mmHg, diastolik kan basıncında 6 mmHg azalma sağlar.

Sağlıklı beslenme: Tansiyon kontrolünde gıda tüketiminde sebze (özellikle köklü ve yapraklı sebzeler) ve meyve, tam tahıllı gıda ürünleri ve poliansature yağlar tercih edilmelidir. Şeker ve satüre yağların kullanımı azaltılmalıdır. DASH diyeti olarak isimlendirilen bu uygulamanın prehipertansiyondan hipertansiyona geçişi de önlediği tespit edilmiştir. Ayrıca magnezyum, kalsiyum, potasyum içeren ürünlerin (3500-5000 mg/gün) tüketilmesi uygundur. Günde 2-3 fincanı geçmeyecek şekilde kafeinsiz kahve ve çay tüketilebilir. Sağlıklı beslenme ile hipertansif bireylerde sistolik kan basıncında 11 mmHg azalma sağlanabilmektedir.

Egzersiz: Düzenli aerobik, izometrik ve direnç egzersizlerinin uygulanması hipertansiyonun önlenmesinde ve kontrolünde önemlidir. Haftada en az 3 gün, maksimum kalp hızının %65-75'i sağlayacak 90-150 dakika yürüme, koşma ya da yüzme egzersizi yapılmalıdır. Yine haftada 3 kez, 4x2 dakika handgrip gibi izometrik egzersiz uygulanmalı, egzersiz araları en az bir dakika olmalıdır. Düzenli egzersiz uygulayan hipertansif hastalarda sistolik kan basıncında 5 mmHg, diastolik kan basıncında 8 mmHg azalma sağlanmaktadır.

Kilo kaybı: İdeal kiloda olma teşvik edilmelidir. Kilolu yetişkinlerde her 1 kg azalma hipertansif bireylerde sistolik kan basıncında 5 mmHg azalmaya yol açmaktadır.

Gıda takviyesi ürünleri: Randomize kontrollü çalışmalarda diyetle alınan sarımsağın kan basıncını düşürdüğü tespit edilmiştir. Ancak diğer önerilere göre kan basıncını kontrol etmedeki etkisi zayıftır. Kakao tüketimi de kan basıncını 2-8 mmHg azaltmakta olup, uzun dönem etkisi bilinmemektedir.

Stresin azaltılması: Kronik stres ile kan basıncı artışı arasında ilişki bulunmaktadır. Kan basıncının kontrolü için günlük 15 dakika yavaş ve düzenli nefes egzersizi yapılması (dakikada <10 nefes) önerilmektedir. Meditasyonun da kan basıncının kontrolünde etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. AHA kılavuzunda yoga veya akupunktur gibi yöntemler kan basıncının kontrolünde önerilmemektedir.

Sigara tüketimi: Sigara içilmesi, sempatik sinir sistemini aktive ederek miyokard oksijen ihtiyacını ve kan basıncını artırır. Bu nedenle hipertansiyonlu hastalar sigara içiyorsa, sigarayı bırakmaları tansiyonun kontrolüne katkı sağlayacaktır.

Hipertansiyonun her evresinde uyulması gereken yaşam tarzı önerileri aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo 6.3. Hipertansif olgularda yaşam tarzı önerileri

	ÖNERİ
Tuz kısıtlaması	Günde ≤6 gr (günlük 1 çay kaşığı)
Hipertansiyon diyeti (DASH)	Sebze-meyve Az yağlı süt ürünleri Yağ içeriği azaltılmış ürünler
Lif tüketimi	Günlük 20- 35 gr lif tüketilmesi
Potasyum tuzu	Sebze ve meyveden sağlanan günlük 90 mmol K kullanımı
Kilo kaybı (10 kg)	BKİ (kg/m ²): 18.5-24.9
Fiziksel aktivite	Haftada 90-150 dk yürüme (3-4 gün/hafta)
Alkol tüketimi	Erkeklerde en fazla günde 20-30 gr Kadınlarda en fazla günde 10-20 gr
Sigara	Sigaranın içilmemesi
İçecek tercihi	En fazla günde 2 kafeinsiz kahve veya çay tüketimi

Kaynaklar

1. 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. Hypertension 2018; 71:e13.
2. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, Azadbakht L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and metaanalysis on randomized controlled trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014; 24(12):1253–1261.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39: 3021-3104.
4. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from panel members appointed to the Eight Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507-520.
5. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. J Hypertens 2020;38(6):982-1004.
6. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison. J Am Coll Cardiol 2019;18;73(23):3018-3026.
7. Oza P, Garcellano M. Nonpharmacologic management of hypertension: what works? Am Fam Physician 2015;1;91(11):772-776.
8. Fu J, Liu Y, Zhang L, Zhou L, Li D, Quan H et al. Nonpharmacologic Interventions for Reducing Blood Pressure in Adults With Prehypertension to Established Hypertension J Am Heart Assoc. 2020;20;9(19):e016804.
9. Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. Trends Cardiovasc Med 2020;30(3):160-164.

6.3.2. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedaviye başlama kriterleri sistolik ve diyastolik KB düzeyleri ve total KV risk düzeyine göre belirlenir. Sigara, dislipidemi, abdominal obezite, diyabet gibi değiştirilebilir risk faktörleri belirlenmeli, birlikte olan koşullarda KB yüksekliği tedavi edilirken uygun yöntemlerle risk faktörleri de tedavi edilmelidir, TEMD hipertansiyon kılavuzunun kabul ettiği risk faktörleri ve toplam kardiyovasküler riskin nasıl hesaplanacağı kılavuzumuzun 2. bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Farmakolojik tedavinin başlatılmasının esasları ise Tablo 6.4'te özetlenmiştir.

Tablo 6.4 Farmakolojik tedavinin başlatılmasını esasları

Öneriler

- Herhangi bir KVH risk düzeyiyle 2. ve 3. derece hipertansiyonu bulunan kişilerde, yaşam tarzı değişiklikleriyle eş zamanlı olarak veya bu değişikliklerden birkaç hafta sonra olmak üzere ilaç tedavisine hemen başlanması önerilir.
- Yüksek riskli hastalarda sistolik kan basıncı 130 -140 mmHg aralığında üç-altı aylık yaşam tarzı değişikliği uygulamasını takiben farmakolojik tedavi başlanabilir.
- 1. evre HT olsa bile organ hasarı, KBH, diyabet veya KVH nedeniyle toplam KVH riskinin yüksek olduğu durumlarda YTD ile birlikte ilaçlarla KB'nın düşürülmesi önerilmektedir.
- Düşük ile orta düzeyde riskli 1. derece hipertansif hastalarda ise; KB tekrarlı ziyaretlerde bu aralıktaysa veya ambulator 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) hipertansif hastalarda ilaç tedavisi SKB >150 mmHg olduğunda önerilir.
- Yaşlılarda (>65 yaş) antihipertansif tedavinin iyi tolere edilmesi koşuluyla hedef SKB <130-140 mmHg olabilir.

Tablo 6.5 Antihipertansif Seçiminin Esasları

1. Antihipertansif tedavinin başlıca yararı direkt olarak KB düşürücü etkisine bağlıdır.
2. Dört major antihipertansif ilaç grubutiyazid diüretikler, kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri ve ARB'ler antihipertansif tedavi başlangıcı ve süresince tek ya da kombinasyon şeklinde kullanılabilir.
3. β -blokerler, metabolik sendrom, KOAH, diyabet gelişme riski yüksek olan hastalarda ve sporcu / aktif bireylerde tercih edilmemelidir.
4. Tiyazid grubu diüretikler gut hastalığı olanlarda ve gebelerde kullanılmamalıdır ve yüksek dozlarda metabolik sendrom, diyabet ve prediyabetli hastalarda glukoz tolerans bozukluğu yapabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Ülkemizdeki kombine ilaçlardaki diüretik dozlarında bu olumsuz etkileri beklenmemektedir.
5. Spesifik bir ilaç ya da ilaç kombinasyonunun seçimi ya da diğerlerinden kaçınılması gereken durumları belirlemek için aşağıdaki özellikler göz önüne alınmalıdır
 - a) Daha önce hastanın belirli bir ilaç grubu ile olumlu ya da olumsuz deneyimleri
 - b) Hastanın KV risk profili ile ilişkili olarak ilaçların KV risk faktörleri üzerine etkisi
 - c) Subklinik organ hasarının varlığı, klinik KV hastalık, böbrek hastalığı ya da diyabet gibi durumlarda bazı ilaçların diğerlerinden üstün olduğunun bilinmesi
 - d) Antihipertansif ilaç kullanımını kısıtlayacak başka hastalıkların bulunması
 - e) Hastada başka nedenlerden dolayı kullanılan ilaçlarla etkileşim ilaçların kendisine ve bağlı bulunduğu sağlık kurumuna getirdiği yük. Ancak maliyet hesapları ilaç etkinliği, tolere edilebilirliği ve bireye sağladığı yararın önüne geçmemelidir.
 - İlaçların yan etkilerine özellikle dikkat edilmelidir. Tedaviye uyumsuzluğun en önemli nedenidir. Yan etkiler her hastada aynı değildir.
 - KB düşürücü etki 24 saat devam etmelidir. Bu etki ofiste, evde ya da ambulator KB ölçülerek kontrol edilebilir.
 - Günde tek doz kullanılan ve 24 saat etkinliği olan ilaçlar tercih edilmelidir. Uyum daha kolay sağlanır.
 - İki ilaç kullanılacaksa birinin sabah diğerinin akşam alınması daha uygun olabilir

6.3.2.1. Antihipertansif Seçimi

Antihipertansif ilaç seçiminin esasları 6.4'de özetlenmiştir.

HT tedavisinde bazı ilaç grupları hastanın ko-morbid durumlarına göre göreceli/kesin endikasyon ve kontrendikasyona sahip olabilir. Bu ilaç grupları ile ilgili özet Tablo 6.6 ve 6.7'de verilmiştir.

Hipertansif hastalarda tedaviye kan basıncının düzeyine ve hedef organ hasarının olup olmamasına ve kardiyovasküler risk faktörlerine göre tedavi algoritmamızda da belirtildiği üzere tek ilaçla veya kombinasyon tedavisi ile başlanabilir.

Bazı durumlarda (gebelik laktasyon, yaşlılar vb.) ve komorbiditeleri olan hipertansif hastalarda (obezite, diyabet, kalp yetmezliği vb.) özellikle önerilen antihipertansifler bu kılavuzun ilgili bölümlerinde ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Bunun dışındaki hastalarda ilaç tedavisine dört grup ilaçtan herhangi biri ile başlanabilir. Bu dört ana grup diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri (KKB), ACE inhibitörleri ve ARB'ler dir.

Anti hipertansif seçerken ilaç kontrendikasyonları mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Yine ilacın tolere edilebilirliği göz önünde bulundurulmalıdır ve hastanın ilaca yanıtı takip edilmelidir.

Tek ilaçla tedaviye başlanan hastalarda takip sürecinde kan basıncı hedef değerlere inmez ise kombinasyon tedavisine geçmek gerekir. Hasta uyumu açısından tek tablette kombinasyon tedavisi tercih edilmesi önerilir.

Tablo 6.6. Değişik koşullarda ilaç seçimi

Subklinik Organ Hasarı	Tercih Edilen İlaç
Sol ventrikül hipertrofisi	ACEİ, KA, ARB
Asemptomatik ateroskleroz	KA, ACEİ
Mikroalbüminüri	ACEİ, ARB
Böbrek disfonksiyonu	ACEİ, ARB
Klinik Olay	
İnme geçirmesi	KBnı düşüren herhangi bir ilaç
Mİ öyküsü	BB, ACEİ, ARB
Angina pectoris	BB, KA
Kalp yetmezliği	Diüretikler, BB, ACEİ, ARB, AA
Atriyal fibrilasyon	ARB, ACEİ
Tekrarlayan	
Sürekli	BB, dihidropiridin dışı KA
Taşiaritmiler	BB
SDBY/ Proteinüri	ACEİ, ARB, loop diüretikleri
Periferik arter hastalığı	KA
Sol ventrikül disfonksiyonu	ACEİ
İSH	Diüretikler, KA
Metabolik sendrom	ACEİ, AR, KA
Diabetes Mellitus	ACEİ, ARB
Gebelik	KA, metildopa, BB
Siyah ırk	Diüretikler, KA
ACEİ: ACE inhibitörleri; KA: kalsiyum antagonistleri; ARB: angiotensin reseptörantagonistleri; BB: Beta- bloker; İSH: izole sistolik hipertansiyon	

Tablo 6.7. Antihipertansif grupların olası ve zorunlu kontraendikasyonları

	Zorunlu	Olası
Tiyazid diüretikler	Gut	Metabolik sendrom Glukoz intoleransı Gebelik
Beta blokerler	Astma AV blok (2. ya da 3. derece)	Periferik arter hastalığı Metabolik sendrom Atletler ve fiziksel olarak aktif hastalar Konik obstrüktif akciğer hastalığı Taşıaritmiler Kalp yetersizliği
Kalsiyum antagonistleri (dihidropiridinler)		
Kalsiyum antagonistleri (verapamil, diltiazem)	AV blok (2. ya da 3. derece) Kalp yetersizliği	
ACE İnhibitörleri	Gebelik Angionörotik ödem Hiperpotasemi Bilateral renal arter darlığı	
ARB	Gebelik Hiperpotasemi Bilateral renal arter darlığı	
Diüretikler (Aldosteron antagonistleri)	Böbrek yetersizliği Hiperpotasemi	

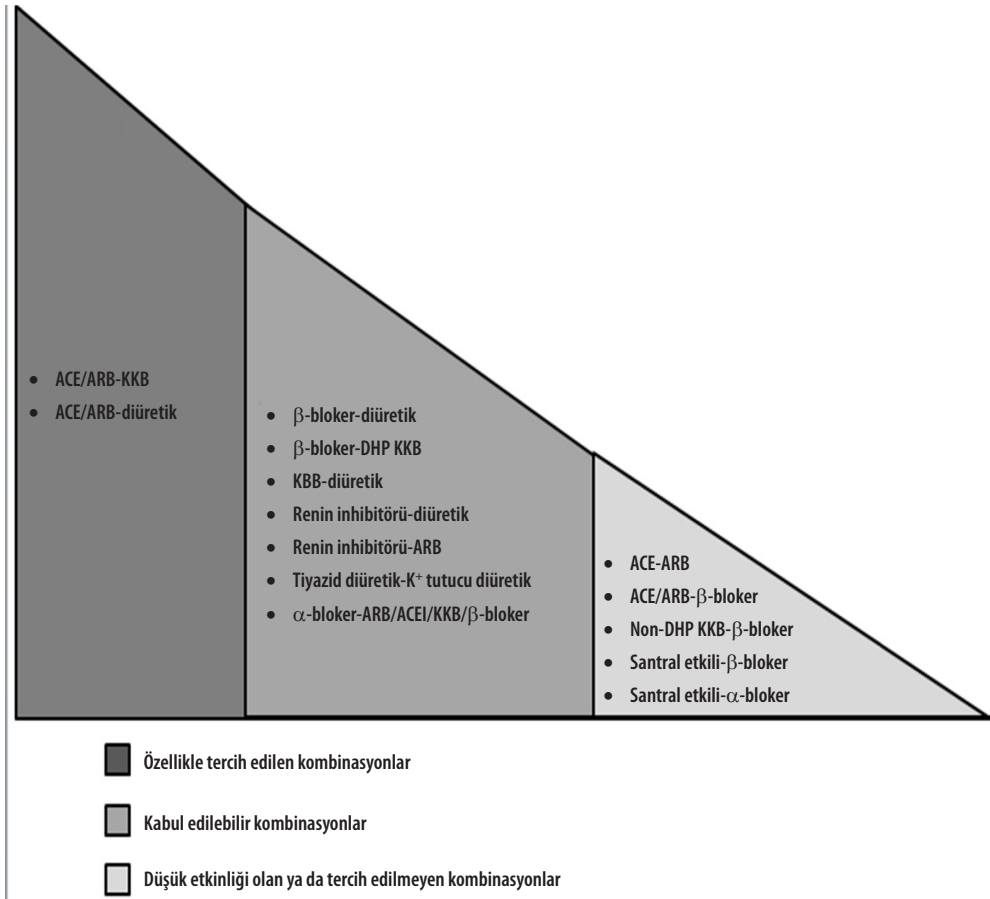
6.3.3. Kombinasyon Tedavisi

İki ya da daha fazla antihipertansif ilacın, farklı hipertansiyon gelişim mekanizmaları üzerine etkili olmak koşulu ile birlikte kullanılmasıdır. Tek bir ilacı maksimum dozda kullanmak yan etki sıklığını arttırırken, birden çok ilacın daha düşük dozlarının kombinasyonu kan basıncını daha iyi düşürürken, tek ilacın yüksek dozda kullanılmasına bağlı gelişebilecek yan etkilerin de ortaya çıkmasını önler. Bu da etkin kan basıncı kontrolü yanı sıra hasta uyumunu da arttırır. Örneğin maksimum dozda dihidropridin (DHP) grubu kalsiyum kanal blokerine (KKB) rağmen kan basıncı yüksek seyreden ve üstüne üstlük ödemi olan bir hastada, KKB dozu azaltılıp, yanına bir ACEI grubu antihipertansif eklendiğinde hem ödem yan etkisi kaybolur, hem de kan basıncı düşer. Özetle antihipertansif ilaçların kombinasyonu kan basıncı kontrolünde başarıyı arttıracak ve yan etki sıklığını da azaltacak biçimde olmalıdır.

Şu iki durumda kombinasyon tedavisi endikasyonu doğar;

- 1) Tanı anında sistolik kan basıncı (SKB) hedef kan basıncından ≥ 20 mmHg yüksek ve/veya diyastolik kan basıncı (DKB) hedef kan basıncından ≥ 10 mmHg yüksekse, ya da kan basıncı $>140/90$ mmHg ise tedaviye iki ilaç kombinasyonu ile başlanması önerilir.
- 2) Tek bir ajan kullanan hastaların %25'inde tedavinin birinci yılında, %40'ında ise beşinci yılının sonunda kan basıncı yükselmeye başlar. Bu durumda da yine kombinasyon tedavisi önerilir.

Kombinasyon tedavisi için anti-hipertansif ilaç seçiminde etkinlik, kardiyovasküler koruma, renal sorunların ilerlemesinin durması gibi önemli önceliklerin yanı sıra, yan etki sıklığını arttırmayan ilaçlar özellikle tercih edilmelidir. Bu açıdan akılcı anti-hipertansif kombinasyonları şu şekilde sınıflanabilir (Şekil 6.1):



Şekil 6.1. Hipertansiyon tedavisinde akılcı ilaç kombinasyonları (ACEI: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, KKB: kalsiyum kanal blokleri, DHP: dihidropidin, K^+ : Potasyum).

1. Özellikle tercih edilen kombinasyonlar

1.1. RAAS inhibitörü (ACEI/ARB/renin inhibitörü)-diüretik kombinasyonları: Bu kombinasyonda tiyazit tipi diüretiklerin intravasküler hacmi azaltması sonucunda RAAS aktive olarak zamanla antihipertansif etkinliğin azalmasına neden olur. Tedaviye bir RAAS inhibitörünün eklenmesi ile bu durumun önüne geçilmiş olur Böylece etkin bir kan basıncı kontrolü yanı sıra diüretik ilişkili hipokalemi riski de azalır. Özellikle ACEI-diüretik kombinasyonunun etkinlik ve güvenliği kanıtlanmıştır. Sabit doz kombinasyonlarının çoğunda hidroklorotiyazid (HKTZD) bulunmasına rağmen, klortalidonun HKTZD'den daha etkin olduğu gösterilmiştir.

1.2. RAAS inhibitörü-KKB kombinasyonu: DHP grubu KKB grubunun vazodilatasyona neden olarak sempatik sinir sistemini uyarır. RAAS inhibitörleri sempatik inhibisyon ile artan kalp hızını düşürürken KKB ilişkili ödemi de kısmen sınırlar (8). Diyabet ve geçirilmiş kardiyovasküler olay öyküsü varlığı gibi yüksek riskli olgularda ACEI ile DHP KKB kombinasyonunun kardiyovasküler riski ACEI-diüretik kombinasyonuna göre belirgin olarak azalttığı da gösterilmiştir. Bu kombinasyonda ACEI yerine ARB tercih edilmesinin de benzer sonuçları vardır. Bu nedenle en çok tercih edilen kombinasyon bicilerinden birisidir.

2. Kabul edilebilir kombinasyonlar

- 2.1. Renin inhibitörü-ARB kombinasyonu: Kısmen additif etkili, tolere edilebilir bir kombinasyon olmakla birlikte, kardiyovasküler sonlanımla ilgili verisi yoktur.
- 2.2. Diüretik-KKB kombinasyonu: Kısmen additif etkili bir kombinasyon olmakla birlikte, ilaçların yan etki sıklığı azalmaz.
- 2.3. Diüretik-beta bloker kombinasyonu: Beta-blokerlerin düşük anti-hipertansif etkinliği ve RAAS aktivasyonuna neden olması nedeniyle, diüretikli kombinasyon tedavileri akılcıdır. Ancak iki ilacın da yorgunluk, glukoz intoleransı ve seksüel disfonksiyona neden olmaları kombine kullanımlarını sınırlar.
- 2.4. TZD grubu diüretik-potasyum tutucu diüretik kombinasyonu: TZD grubu diüretiklerde izlenen hipokalemiyi sınırlamak amacıyla tiramteren, amilorid ve spironolakton gibi bir diüretikle kombine etmek kabul edilebilir görünse de, özellikle renal fonksiyonları bozuk hastalarda hiperkalemi riski açısından tercih edilmemesi gerekir. Obeziteli olgularda TZD ve spironolaktonun ayrı ayrı etkinliği ile ilgili veriler olduğundan, bu kombinasyonun düşünülebileceği en uygun grup obeziteli hastalardır .
- 2.5. KKB-beta bloker kombinasyonu: Additif etkili bir kombinasyondur . Ancak non-DHP grubu ile kombinasyon kardiyak ileti sorunlarına yol açabileceğinden tercih edilmemelidir.

3. Düşük etkinliği olan ya da tercih edilmeyen kombinasyonlar

Bu grup kombinasyonların tercih edilmesi önerilmez.

- 3.1. ACEI-ARB kombinasyonu: Tek başlarına kullanılmalarına göre kan basıncını önemli bir oranda düşürmezler. Bu kombinasyonun olumlu kardiyovasküler etkisi de yoktur.
- 3.2. RAAS inhibitörü-beta bloker kombinasyonu: Asıl hedef kan basıncı kontrolü ise tercih edilmemesi gereken bir kombinasyondur. Ancak kardiyovasküler yarar gözletilmesi gereken hastalarda tercih edilir.
- 3.3. Santral etkili ilaç-beta bloker kombinasyonu: Sempatik inhibitör etkileri olan bu iki ilacın kombinasyonun kan basıncı üzerine etkisi ile ilgili veri yoktur. Ancak kombinasyonu ciddi bradikardi ve kalp bloğu ile sonuçlanabileceğinden tercih edilmemelidir. Ani kesilmeleri durumunda ise ribaund hipertansiyona neden olurlar.

Hangi kombinasyonu öncelikle tercih edelim?

Herhangi bir risk faktörü ya da özel bir durumu olmayan hastalarda, sınırlı veriler uzun etkili bir ACEI veya ARB ile DHP KKB kombinasyon tedavisinin kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek yetmezliği gelişme riskini düşürdüğünü gösterdiğinden, tedaviye bu kombinasyonla

başlanması düşünülebilir . Obezitesi olan bir hastada ise tedaviye HCTZD'nin ACEI veya ARB ile kombinasyonuyla başlanabilir. Eğer hastanın eşlik eden özel bir riski veya hastalığı varsa, bu durum kombinasyon için seçilecek ajana yön verebilir. Örneğin hastanın konjestif kalp yetmezliği varsa ACEI veya ARB grubuna bir loop diüretik ya da bir mineralokortikoid antagonisti eklemek uygun olabilir. Yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü varsa ACEI veya ARB grubu bir ilaca beta-bloker eklenmesi düşünülebilir.

Hasta tek başına uzun etkili bir ACEI veya ARB kullanıyorsa tedaviye uzun etkili bir DHP KKB eklenmesiyle kronik böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler olay riski düşebilir (9). Benzer biçimde DHP KKB kullanan bir hastada tedaviye ACEI veya ARB eklenmesi iyi bir seçenek olabilir. Tek başında diüretik kullanan hastalarda ise diüretik kesilip DHP KKB'ye ek olarak ACEI veya ARB kombinasyonu başlamak akılcı olabilir. Özel durumları nedeniyle tek başına beta bloker kullanan hastalarda ise, beta blokerin renin sekresyonunu azaltması nedeniyle, tedaviye ACEI veya ARB eklenmesi kan basıncı kontrolünü sağlama açısından yetersiz kalacağından, ikinci ilaç olarak KKB veya tiyazit grubu bir diüretik seçmek uygun olabilir (18). Herhangi bir anti-hipertansife alfa-bloker eklenecek ise hastada benign prostat hiperplazisi gibi özel bir durum varlığında önerilebilir. Beta-blokerin verapamil veya diltiazem gibi non-DHP KKB ile kombinasyonu ciddi bradikardiye neden olabileceğinden tercih edilmemelidir.

Kan basıncı ikili kombinasyonla kontrol edilemeyen hastalarda üçlü kombinasyonla kan basıncı hedeflerine ulaşma oranı artsa da, ilaç yan etki sıklığı da artmaktadır. Üçlü kombinasyonlar için ilaç seçerken, ikili kombinasyon seçiminde gözütülen faktörlere dikkat edilmelidir.

Kombine edilen ajanların günün farklı saatlerinde kullanılmasının kan basıncı kontrolüne olan etkisi ise net değildir. Ancak gece kan basıncı yüksek giden hastalarda ilaçlardan birisinin akşam saatinde verilmesi ile 24 saatlik kan basıncı hedeflerini yakalamak mümkün olabilir.

Kombinasyon tedavisinde sabit dozlu kombine tabletlerin yeri

Kombinasyon tedavisin en önemli dezavantajı, özellikle yandaş hastalıkları nedeniyle çoklu ilaç kullanmak zorunda olan hastalardaki tedaviye uyum sorunudur. Kolay reçetelenebilir olmaları ile sabit doz ikili ilaç kombinasyonları iyi birer seçenek gibi görünse de, dozların hekim tarafından titre edilemiyor olması bir dezavantajdır.

TEMD Önerileri

- Hipertansiyon tedavisinde yaşam biçimi değişikliklerini kapsayan non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi yöntemleri birlikte uygulanmalıdır.
- Non-farmakolojik tedavinin yerini tutacak farmakolojik bir tedavi yoktur ve tedavinin her aşamasında uygulanması önemlidir.
- Yaşam biçimi önerileri; Sağlıklı ve dengeli beslenme, tuz kısıtlaması, düzenli egzersiz, sigarayı bırakma, kilo kontrolü ve stresin azaltılmasını kapsamaktadır.
- Farmakolojik tedaviye kan basıncının düzeyine ve hedef organ hasarının olup olmamasına ve kardiyovasküler risk faktörlerine göre tek ilaçla veya kombinasyon tedavisi ile başlanabilir.
- Özel bazı durumlar dışında tedaviye başlamak için kabul ettiğimiz eşik değer klinikte/ofiste ölçülen sistolik kan basıncı değerinin ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı değerinin ≥ 90 mmHg olmasıdır.
- Hedef kan basıncı değeri 65 yaşın altındaki yüksek riskli hastalarda dahil olmak üzere 120–130/70–80 mmHg ve 65 yaşından büyük hastalarda ise 130–140/70–80 mmHg.
- Bazı özel durumlarda (gebelik laktasyon, yaşlılar vb.) veya komorbiditeleri olan hipertansif hastalarda (obezite, diyabet, kalp yetmezliği vb.) önerilen antihipertansifler bu kılavuzun ilgili bölümlerinde ayrıntılı olarak anlatılmıştır.
- Bunların dışındaki hastalarda ilaç tedavisine dört grup ilaçtan herhangi biri ile başlanabilir. Bu dört önerilen grup; diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri (KKB), ACE inhibitörleri ve ARB'lerdir.
- İlaç seçiminde ilaçların etki ve yan etkilerine de dikkat edilmelidir.
- Günde tek doz kullanılan ve 24 saat etkinliği olan ilaçlar tercih edilmelidir.
- Tanı anında SKB hedef kan basıncından ≥ 20 mmHg yüksek ve/veya DKB hedef kan basıncından ≥ 10 mmHg yüksekse, ya da kan basıncı $> 140/90$ mmHg ise tedaviye iki ilaç kombinasyonu ile başlanması önerilir.
- İki ayrı ilaç kullanılacaksa birinin sabah diğerinin akşam alınması daha uygun olabilir.
- Tek bir ilacı maksimum dozda kullanmak yerine, birden çok ilacın daha düşük dozlarının kombinasyonu önerilir.

Kaynaklar

1. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.
2. Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs* 2002;62:243–62.
3. Gradman AH, Acevedo C. Evolving strategies for the use of combination therapy in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:343–9.
4. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and LipidLowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981.
5. MacKay JH, Arcuri KE, Goldberg AI, Snapinn SM, Sweet CS. Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A double-blind, placebo-controlled trial of concomitant administration compared with individual components. *Arch Intern Med* 1996;156: 278–85.
6. Ambrosioni E, Borghi C, Costa FV. Captopril and hydrochlorothiazide: rationale for their combination. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23(Suppl. 1):43S–50.

7. Ernst ME, Carter BL, Goerd CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352–8.
8. Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ, Robbins JA, Weiss RJ, Wood BC. Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997;79:431–5.
9. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–28.
10. Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Velazquez E, Gupta J, Lefkowitz M, Hester A, Shi V, Weir M, Kjeldsen S, Massie B, Nesbitt S, Ofili E, Jamerson K. Baseline characteristics in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: a hypertensive population at high cardiovascular risk. *Blood Press* 2007;16:13–9.
11. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.
12. Opail S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:221–9.
13. Weir MR, Weber MA, Punzi HA, Serfer HM, Rosenblatt S, Cady WJ. A dose escalation trial comparing the combination of diltiazem SR and hydrochlorothiazide with the monotherapies in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1992;6:133–8.
14. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–31.
15. Calhoun DA. Resistant or difficult-to-treat hypertension. *J Clin Hypertens* 2006;8:181–6.
16. Frishman WH, Hainer JW, Sugg J. M-FACT Study Group. A factorial study of combination hypertension treatment with metoprolol succinate extended release and felodipine extended release: results of the Metoprolol Succinate-Felodipine Antihypertension Combination Trial (M-FACT). *Am J Hypertens* 2006;19:38.
17. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, Zappe D, Zhang Y, Dahlof B, Velazquez EJ, Pitt B. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381:537.
18. Pickering TG. The use of angiotensin converting enzyme inhibitors in combination with other antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1991; 4:735.
19. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, Andrikou I, Aragiannis D, Dimitriadis K, Tsiachris D, Bilo G, Sideris S, Filis K, Parati G, Stefanadis C. Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study. *J Hypertens* 2015; 33:393.
20. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, Sineiro E, Castiñeira MC, Callejas PA, Pousa L, Salgado JL, Durán C, Sánchez JJ, Fernández JR, Mojón A, Ayala DE; Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2020; 41:4565.
21. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010; 27:1629.

ÖZEL DURUMLARDA HİPERTANSİYON VE TEDAVİSİ

7.1. Diyabette Hipertansiyon

Hipertansiyon diyabetli hastalarda sık görülen, makrovasküler ve mikrovasküler kronik komplikasyonların gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Diyabetlilerde hipertansiyon, diyabeti olmayanlara göre 2-3 kat daha sık görülmektedir. Tip 1 diyabetlilerde hipertansiyon prevalansı %10-30 arasında değişmekte iken, tip 2 diyabetlilerde tanı sırasında bile %40-50 arasındadır. 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans (TURDEP-II) Çalışması'nda bilinen diyabeti olan kadınların %67,8'inde ve erkeklerin %57,7'sinde hipertansiyon bulunduğu gözlenmiştir. Bu oranlar diyabeti olmayan kadın ve erkeklere göre sırası ile 3,2 ve 2,6 kat daha yüksektir. Çalışmada diyabet tanısı konulduğunda kadınların %50,4'ünde ve erkeklerin ise %47,4'ünde hipertansiyon bulunduğu saptanmıştır. 'The Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMED) Çalışması' verilerine göre ülkemizde tip 1 diyabetlilerde hipertansiyon sıklığı %25,8, tip 2 diyabetlilerde ise %67,5 bulunmuştur. Tip 2 diyabetli hipertansif hastaların %87,4'ü tedavi altında olmasına rağmen %52,7'sinde kan basıncı hedefine ulaşıldığı saptanmıştır. Çalışmada kadın cinsiyet, obezite, yaşlanma, uzun diyabet süresi ve hiperlipidemi, tip 2 diyabetli hastalarda hipertansiyon ile ilişkili en önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Pek çok çalışmada kan basıncı kontrolünün sağlanması ile kardiyovasküler olay ve mortalite riskinin azaldığı, ayrıca kalp yetersizliğinde iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Antihipertansif tedavi retinopati gelişimini, albuminüriyi ve son dönem böbrek hastalığına gidişi azaltır. Buna karşılık antihipertansif tedavinin nöropati üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak araştırılmamıştır. Birleşik Kırallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda (UKPDS) yoğun ve geleneksel kan basıncı tedavisi alan gruplar arasında sistolik kan basıncında 10 mmHg ve diyastolik kan basıncında 5 mmHg'lık fark oluşmuştur. Sıkı kan basıncı kontrolü grubunda diyabete bağlı sonlanımlarda %24, diyabete bağlı ölüm riskinde %32, inme riskinde %44 ve mikrovasküler sonlanımlarda %17 azalma sağlanmıştır.

Hipertansiyon, genellikle metabolik sendromun bileşeni olduğu için tip 2 diyabetli bireylerde sık görülür. Metabolik sendromun diğer bileşenleri olan santral obezite ve dislipidemi (özellikle aterojenik lipid profili) ve bunlara eşlik eden oksidatif stres, düşük dereceli kronik inflamasyon, endotel disfonksiyonu, insülin direnci ve hiperinsülinemi gibi faktörler tip 2 diyabette hipertansiyon gelişiminin altında yatan en önemli nedenlerdir. Albuminüri, hipervolemi, hiperürisemi, nokturnal kan basıncı düşüklüğünün kaybolması, sol ventrikül hipertrofisi ve genç yaşta koroner arter hastalığı (KAH) gibi diğer faktörler de tip 2 diyabetli hastalarda hipertansiyon gelişmesine katkıda bulunur. Bu hastalarda KAH, inme, kalp yetersizliği ve periferik arter hastalığı nedeniyle mortalite yüksektir. Tip 1 diyabetli hastalarda ise hipertansiyon, genellikle albuminüri ve böbrek hastalığının ilerlemesinin sonucu olarak ortaya çıkar ve nefropatinin daha da ilerlemesine katkıda bulunur.

Diyabetlilerde Hipertansiyon Nedenleri

Hipertansiyon testpit edilen her diyabet olgusunda anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile etiyolojik yönden değerlendirme yapılmalıdır. Diyabet hastalarında hipertansiyonun olası nedenleri aşağıda sıralanmıştır.

- 1- Primer hipertansiyon
- 2- Diyabetik böbrek hastalığı (diyabetik nefropati vb.)
- 3- Sekonder hipertansiyon nedenleri
 - a. Renal parankim hastalıkları (primer glomerulopati, piyelonefrit vb.)
 - b. Renal vasküler hastalıklar
 - c. Endokrin nedenler [obezite, metabolik sendrom, obstrüktif uyku-apne sendromu (obstructive sleep-apnea syndrome: OSAS), primer hiperaldosteronizm, Cushing sendromu, akromegali, feokromositoma vb.]
 - d. İlaçlar [kortikosteroidler, oral kontraseptifler, β -blokerler, tiyazid grubu diüretikler, semptomimetik ilaçlar, atipik antipsikotikler, bitkisel (ephedra, ginseng, meyan kökü vb.)

Hipertansif Diyabetli Hastanın Klinik Değerlendirmesi

Her poliklinik muayenesinde hastaların arteriyel kan basıncı ölçülmeli ve kaydedilmelidir. Kan basıncı yüksek bulunan hastaların evde kan basıncı takibi yapmaları istenmelidir. Hipertansiyon tanısı esas olarak kan basıncı ölçümüne dayanır. Bu nedenle hem poliklinik hem de ev ölçümlerin standartlara uygun biçimde ve dikkatli bir şekilde yapılması gerekir. Kan basıncı ölçümünden önce mesane boşaltılmalı, ölçümden önceki 30 dakika içinde sigara, çay ve kahve gibi kafeinli içecekler tüketilmemeli ve egzersiz yapılmamış olmalıdır. Ölçüm yapılacak kişi son 5 dakikadır sırtı dik tutacak bir koltukta oturmalı, her iki ayağı da yere basmalı, ölçüm yapılacak kolu kalp hizasında tutularak desteklenmelidir. Manşon boyutu kol çevresi için uygun olmalıdır. Özellikle poliklinik, muayenehane veya hastane ortamında kan basıncı ölçülecek ise 1'er dakika aralıklarla arka arkaya üç kez ölçüm yapılmalı ve son iki ölçümün ortalaması dikkate alınmalıdır. Kan basıncı yüksek bulundursa hastaya evde kan basıncı takibi yapması söylenmeli ve bir sonraki kontrole geldiğinde ev takipleri değerlendirilirken muayene odasında kan basıncı ölçümü tekrarlanmalıdır.

Evde kan basıncı takibi: Ev şartlarında kan basıncı takibinin yapılması 'beyaz önlük hipertansiyon (kan basıncı değerlerinin klinikte yüksek, ev takiplerinde normal olması)' veya 'maskeli hipertansiyon (kan basıncı değerlerinin klinikte normal, evde yüksek olması)' gibi durumların ayırıcı tanısında, tedaviye yanıtın ve tedaviye uyumun izlenmesinde yararlı bir yöntemdir. Ek olarak özellikle ileri yaştaki diyabetli hastalarda otonom nöropatiye bağlı postural değişiklikleri saptamak amacıyla yatarak ve ayakta kan basıncı ve nabız ölçümü yapılması değerli bir muayene yöntemidir.

Tekrarlanan poliklinik ve ev ölçümleriyle tanı konulup hipertansiyon evresi belirlendikten sonra, hipertansiyonun sekonder bir nedene bağlı olup olmadığı ve hipertansiyona bağlı doku ve organ hasarının gelişip gelişmediği mutlaka araştırılmalıdır. Bu araştırmalara öncelikle anamnez alınması ile (kan basıncının seviyesi, eşlik eden klinik özellikler, ataklar halinde olup olmadığı, önceki hastalıkları, ilaç öyküsü vb.) başlanmalıdır. Anamnez sırasında, kardiyovasküler risk faktörleri (sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımı, sedanter yaşam, dislipidemi, kilo fazlalığı veya obezite vb.) sorgulanmalıdır. Ardından fizik muayene kapsamında boy, vücut ağırlığı ve bel çevresi ölçümleri, kalp ve akciğer sesleri, periferik nabızlar, tiroid muayenesi, renal arter trasesinde üfürüm

ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Anamnez ve fizik muayene ile elde edilen verilere dayanılarak hipertansiyonun olası sekonder nedenleri ve komplikasyonların taranması için gerekli laboratuvar incelemeleri istenmelidir. Hipertansiyon tespit edilen diyabet olgularında yapılması gerekli laboratuvar testleri aşağıda belirtilmiştir:

- Elektrokardiyogram (EKG’de sol ventrikül hipertrofisi, iskemik değişiklikler, aritmi)
- Teleradyografi (kalp gölgesi boyutu ve sol ventrikül genişlemesi)
- Tam idrar tahlili
- Biyokimyasal analizler [üre, kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), elektrolitler, açlık lipid profili, HbA1c, ürik asit vb.]
- Albumin/kreatinin oranı (AKO; mümkünse sabah ilk idrar örneğinde veya spot idrarda)
- Göz dibi incelemesi
- Ekokardiyografi (sol ventrikül hipertrofisi, iskemiye bağlı diskinezi)
- Gerekirse ileri tetkikler [eGFR, batın ultrasonografisi, idrar katekolaminleri, aldosteron ve plazma renin aktivitesi (PRA), kortizol vb.]

Diyabetli Hastalarda Kan Basıncı Hedefleri

Diyabetik hipertansiyon konusundaki bilimsel gelişmelere paralel olarak geçtiğimiz on yıl içinde yayımlanan hipertansiyon tanı ve tedavi rehberlerinde kan basıncı hedefleri defalarca değiştirilmiştir. 1990’lı yıllarda tip 2 diyabetlilerde sistolik kan basıncını 140 mmHg civarına indirmeyi hedefleyen UKPDS çalışmasında kan basıncı kontrolünün makro ve mikrovasküler yararları görülmüş ve kılavuzlarda daha düşük kan basıncı değerlerine ulaşılması önerilmiştir. Ardından 2000-2010 yılları arasında tip 2 diyabetlilerde yapılan ve kan basıncını 120/80 mmHg’nın altına indirmeyi hedefleyen randomize kontrollü çalışmalarda sıkı kan basıncı kontrolünün fatal ve nonfatal kardiyovasküler olayları azaltmadığı görülmüştür. Düşük kan basıncının inme dışındaki kardiyovasküler riskleri azaltmadığı saptandığı için ağırlıklı olarak 2013-2016 yılları arasındaki kılavuzlarda kan basıncı hedeflerinin yükseltilmesi önerilmiştir. Örneğin Amerika’da 2014 yılında yayımlanan Birleşik Ulusal Komite 8. Raporu’nda (Joint National Committee 8th Report: JNC8) diyabetli hastalar için kan basıncı hedefi 140/90 mmHg olarak belirlenmiştir. ‘Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure (ACCORD-BP)’, onun uzun dönemli izlemine kapsayan ‘ACCORDION’ ve ‘Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)’ çalışmalarının diyabetli hastaları içeren alt analizlerinde, yoğun kan basıncı kontrolü ile kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin azaldığı gösterilmiştir. Kanıt düzeyi yüksek bu çalışmalara paralel olarak 2017 yılından beri güncellenen kılavuzlarda özellikle tip 2 diyabetli hastalarda kan basıncı hedeflerinin aşağı çekilmesi önerilmiş ve 130/80 mmHg’nin uygun olacağı yönünde bir eğilim ortaya çıkmıştır. Ancak yine de pek çok rehberde yaşlılar için daha esnek hedefler tavsiye edilmiştir. Tip 2 diyabetli hastalardaki bu gelişmelere karşılık, tip 1 diyabetli hastalar genç oldukları ve başlangıçta KVH risk faktörleri bulunmadığı için kan basıncını düşürmenin makro ve mikrovasküler yararları çok daha uzun sürede görülebilir. Aslında tip 1 diyabette de sıkı kan basıncı kontrolünün yararlı olacağı düşünülmektedir. Ancak yine de bu yararları kanıtlayacak randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyabetli hastalarda hipertansiyon tedavisinin komplikasyonları önlediği, randomize kontrollü çalışmalarda açık bir biçimde gösterilmiş olmasına rağmen kan basıncının hangi değerlere kadar güvenli bir şekilde düşürülebileceği konusu netlik kazanmamıştır. Bununla beraber diyabetli hastalarda kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması pek çok uluslararası

rehberde hipertansiyon tedavisine başlanması için eşik değer olarak genel kabul görmektedir. Türk Kardiyoloji Derneği (TKD), Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği (TİHUD), Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), Türk Nefroloji Derneği (TND) ve Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği temsilcisi uzmanlar tarafından hazırlanan ve 2019 yılında güncellenen 'Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu (THUR)'na göre erişkinlerde hekim tarafından yapılan standart ölçüm ile sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (10). 2019 yılında yayımlanan TEMD Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu ve Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan 'Ulusal Hipertansiyon Protokolü'nde de genel olarak THUR ilkeleri esas alınmıştır.

Bazı rehberlerde Amerikan Kalp ve Amerikan Kardiyoloji Cemiyetleri'nin (American Heart Association-American College of Cardiology: AHA-ACC) aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) risk skorlaması uygulaması ile diyabetli hastanın 10 yıllık ASKVH riskinin hesaplanması ve buna göre kan basıncı hedeflerinin belirlenmesi önerilmektedir.

Son yıllarda yayımlanan çeşitli kılavuzlarda diyabetli hastalarda hipertansiyon için tanımlanan eşik değerler ve önerilen kan basıncı hedefleri Tablo 7.1'de gösterilmiştir.

Tablo 7.1. Diyabetli hastalarda hipertansiyon eşik değerleri ve önerilen kan basıncı hedefleri

Kılavuz (Yazar, Yıl)	Hipertansiyon (mmHg)	Hedef kan basıncı (mmHg)
JNC8 (16) <60 yaş ≥ 60 yaş	140/90	- <140/90 <150/90
ACC/AHA (21)	140/90	<130/80
IDF (IDF, 2017)	140/90	<130-140/80
ESC/ESH (23) <65 yaş ≥ 65 yaş	140/90	- <130/80 130-139/70-790
Hypertension Canada (20)	130/80 (Yaşlı: 140/80)	<130/80
JSH (24)	140/90	<130/80
NICE (28)	140/90 (>80 yaş 150/90)	<140/90
THUR (10) <65 yaş ≥ 65 yaş	140/90 (>80 yaş: ≥ 150)	- 120-130/70-80 130-140/70-80
ISH (9) <65 yaş ≥ 65 yaş	140/90	- <130/80 <140/80
ADA (25) 10 yıllık ASKVH riski $>\%15$ 10 yıllık ASKVH riski $<\%15$	140/90	- <130/80 <140/90

JNC: Joint National Committee, **ACC:** American College of Cardiology, **AHA:** American Heart Association, **IDF:** International Diabetes Federation, **ESC:** European Society of Cardiology, **ECH:** European College of Hypertension, **JSH:** Japanese Society of Hypertension, **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence, **THUR:** Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu, **ISH:** International Society of Hypertension, **ADA:** American Diabetes Association, **ASKVH:** Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık.

'TEMED Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020'de diyabetli hastalarda hipertansiyon konusunda aşağıdaki ilkelerin dikkate alınması önerilmektedir:

- Hipertansiyonu bulunan diyabet hastalarında kan basıncı hedefi bireyselleştirilmelidir.
- Her hasta için öncelikli kan basıncı hedefinin <140/90 mmHg olması benimsenmelidir.
- Özellikle kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, eğer güvenli bir şekilde düşürülebiliyorsa; kan basıncının <130/80 mmHg düzeylerine indirilmesi ek yarar sağlayabilir.
- Ancak bu sırada hipotansiyondan kaçınılması gereklidir.
- Tedavi ile güvenli kan basıncının alt sınırı 120/70 mmHg olmalı ve bu düzeylerin altına inmekten kaçınılmalıdır.
- Benzer şekilde, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda sistolik kan basıncı'nın 130-139 mmHg olması yeterli görülmelidir.

Diyabetlilerde Hipertansiyon Tedavisi

Diyabetli hastalarda hipertansiyon, Şekil 7.1'de özetlenen algoritmaya uygun şekilde tedavi edilmelidir. Tedavide nonfarmakolojik tedavinin önemi gözardı edilmemelidir.

Nonfarmakolojik Tedavi

Tedavi sürecinde öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri planlanmalı ve her muayenede tedaviye uyum değerlendirilmelidir.

- Sistolik kan basıncı 130-139 mmHg veya diyastolik kan basıncı 80-89 mmHg ise hastalar yaşam tarzı ve davranış terapisi ile azami üç ay süreyle izlenmeli ve kan basıncı >140/90 mmHg ise farmakolojik tedaviye başlanmalıdır.
- Başlangıçtaki kan basıncı >140/90 mmHg olan hastalarda nonfarmakolojik tedavinin etkisini bekleyerek gecikilmemeli, eşzamanlı olarak farmakolojik tedaviye başlanmalıdır. Nonfarmakolojik tedaviye uyum gösteren hastaların ambulatuvar kan basıncı ve glisemi regülasyonunun çok daha iyi olacağı bilinmeli ve hasta uyumu için gayret gösterilmelidir. Ayrıca ilaç başlanmış hastalarda nonfarmakolojik tedavi ihmal edilmemelidir.
- Diyabetli hastalarda hiperglisemi ve hiperlipideminin kontrol altına alınması kan basıncı kontrolünde ilave yarar sağlar.

Nonfarmakolojik tedavinin bileşenleri aşağıda açıklanmıştır:

Vücut ağırlığının kontrolü: Ağırlık kaybı sağlamaya yönelik tedavi sağlıklı beslenme, tuz, sigara ve alkol tüketiminin kısıtlanması, düzenli fiziksel aktivite ve stresle başa çıkma programlarını içeren yaşam tarzı değişikliklerinden ibarettir.

Hipertansif diyabet hastalarında beden kütle indeksi (BKİ) >25 kg/m² ise ağırlık kaybı sağlanmalıdır. Özellikle santral obezitenin önüne geçilmelidir. Santral obezitenin tanımlanması için genellikle bel çevresi ölçümü yeterlidir. Evrensel kabul gören tanıma göre bel çevresi, erkeklerde <102 cm ve kadınlarda <88 cm olmalıdır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation: IDF), santral obezitenin belirlenmesinde topluma özgü bel çevresi kesim noktaları kullanılmasını önermektedir. Türkiye'de son iki dekada yapılmış toplum-temelli TEKHARF, TURDEP-II ve Metabolik Sendrom çalışmalarına göre Türk toplumuna özgü normal bel çevresi kesim noktaları kadınlarda <91 cm ve erkeklerde <96 cm olarak belirlenmiştir.

Ağırlık kaybı, yaşam tarzı değişiklikleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. TEMD çalışmasına göre Türkiye’de tip 2 diyabetli hastaların %90’ı fazla kilolu ya da obezdir (2). Bu hastalarda %5 kilo kaybıyla bile kan basıncı düzeylerinde düzelme görülür; %10 civarında sürdürülebilir ağırlık kaybı sağlanması farmakolojik tedavinin etkinliğini ve kan basıncı hedeflerine ulaşılmasını önemli ölçüde artırır.

Sağlıklı beslenme: Diyabette hipertansiyon obezite ve tuz alımı ile ilişkilendirilmektedir. Ağırlık kaybı ve tuz kısıtlaması ile kan basıncı düşer. Diyabetli hipertansif hastada sağlıklı beslenme ilkeleri aşağıda özetlenmiştir:

- Tip 2 diyabetli hipertansif bireyin diyetinde önerilen sodyum miktarı 2-2,4 g/gün (5-6 g/gün veya yaklaşık olarak bir slıme çay kaşığı sofra tuzu), potasyum miktarı ise 3,5-5 g/gün olmalıdır.
- Hipertansiyon hastalarına taze sebze ve meyve tüketimini artırmaları; az yağlı ve lif içeriğı zengin kurubaklagiller ile tam tahıllar gibi karbonhidrat kaynakları ve sebze kaynaklı proteinleri tercih etmeleri; ek olarak haftada en az iki porsiyon balık tüketmeleri önerilmektedir.
- Hastalar çabuk tüketilen, işlenmiş ve aşırı yağ, rafine şeker ve tuz içeren yiyeceklerden kaçınmalıdır.
- Hipertansif diyabetli hastalarda kalsiyum ve magnezyum desteğinin incelendiğı net bir çalışma yoktur.

Sigara ve alkolü bırakma: Kardiyovasküler hastalık riskini düşürmek için en etkili araçlardan biri sigara ve diğler tütün ürünlerinin kullanımı bırakmaktır. Hipertansif hastaların sigara kullanmaması, kullanıyor ise bırakması tavsiye ve teşvik edilmektedir. Hastalara tercihen alkol kullanmaması, eğer kullanıyorlarsa miktarını sınırlandırmaları (erkekler: ≤4 birim/hafta, kadınlar: ≤2 birim/hafta) tavsiye edilmektedir.

Düzenli egzersiz: Hipertansiyon hastaları yaş ve kapasitelerine uygun şekilde düzenli egzersiz yapmalıdır. Genel olarak haftada ≥4 gün, orta yoğunlukta, 30-60 dakika süreli dinamik aktiviteler (yürüyüş, yavaş tempolu koşma, bisiklet, yüzme vb.) önerilmektedir. Bu aktiviteler herkesin kendi alışkanlıklarına uygun ve sürdürülebilir olmalıdır. Ek olarak gün boyu hareketli yaşam tavsiye edilmektedir.

Stres yönetimi: Sağlıklı ve dengeli bir sosyal yaşam ve stresle mücadele, kan basıncı ve glisemi kontrolü için son derece önemlidir. Ayrıca stresle başa çıkma açısından relaksasyon tekniklerinin uygulanması önerilmektedir. Gece en az 6 saat kaliteli uyku, yüksek kan basıncının kontrol altına alınmasını kolaylaştırır. Bu hastalarda OSAS varsa tedavi edilmektedir.

Farmakolojik Tedavi

Yaşam tarzı ve davranış terapisi üç ay süre ile uygulanmasına rağmen hedef kan basıncı değerlerine ulaşamıyorsa ilaç tedavisine başlanmalıdır.

- Beyaz önlük hipertansiyonundan şüpheleniliyorsa 24 saatlik monitorizasyon yapılması önerilmektedir.
- Sistolik kan basıncı ≥140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg ise yaşam tarzı değişikliğı ile eş zamanlı olarak medikal tedaviye başlanmalıdır.
- Başlangıçta KB ≥160/100 mmHg olan hastalarda ikili kombinasyonla tedaviye başlanmalıdır.

- Antihipertansif ilaçların sabah yerine gece yatmadan önce verilmesi, diyabetli hastalarda sık görülen gece düşmeyen (nondipping) kan basıncı yüksekliğini kontrol edebileceği için daha iyi kan basıncı kontrolü sağlayabilir.

Hipertansiyon tedavisinde yararı gösterilen altı temel anti-hipertansif ilaç grubu vardır. Bunlar anjiyotensin dönüştürücü enzim blokerleri (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), diüretikler (tiyazid ve benzerleri), kalsiyum kanal blokerleri (KKB), β -blokerler ve mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA: aldosteron antagonisti) ilaçlardır. Diyabetli hipertansiyon tedavisinde kullanılacak ilaç gruplarının avantaj ve dezavantajları Tablo 7.2'de özetlenmiştir. Bu hususlar her bir vaka için dikkatle gözden geçirilmelidir.

Tablo 7.2. Diyabetik hipertansiyonda kullanılan ilaç grupları

İlaç sınıfı	Avantaj	Dezavantaj
Diüretik	Ucuz	Hiperglisemi, dislipidemi, seksüel disfonksiyon
β -bloker	Ucuz, MI sonrası yararı gösterilmiş	Hipoglisemi semptomlarının baskılaması, seksüel disfonksiyon
ACEİ	Nefropatide spesifik etkili	Öksürük, hiperkalemi
ARB	Nefropatide spesifik etkili	Pahalı
KKB	Etkili	Ödem
MRA	Albuminüriyi düşürür, KV ek yarar sağlar	Hiperpotasemi, eGFR düşmesi

MI: Miyokard infarktüsü, **ACEİ:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, **ARB:** Anjiyotensin reseptör blokeri, **KKB:** Kalsiyum kanal blokeri, **MRA:** Mineralokortikoid reseptör blokeri, **KV:** Kardiyovasküler, **eGFR:** Tahmini glomerüler filtrasyon hızı.

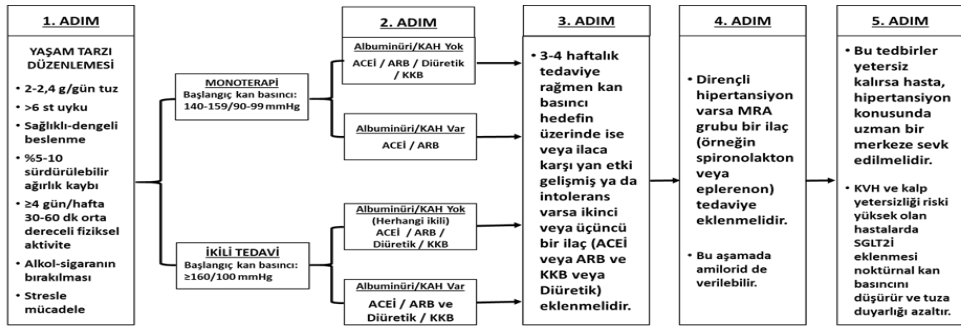
Diyabetli hastalarda hipertansiyon tedavi algoritması Şekil 7.1'de görülmektedir. Buna göre:

- I. Kan basıncı <160/100 mmHg olan hastalarda monoterapi ile tedaviye başlanır.
 - Diyabeti olan hipertansiyon hastasında hangi ilacın öncelikle seçileceğini belirleyen en önemli faktör albuminüri ve KAH varlığıdır.
 - Albuminürisi ve KAH bulunmayan hastalarda ACEİ, ARB, diüretik ya da dihidropiridin grubu KKB ilaçlardan herhangi biri ile tedaviye başlanabilir.
 - Albuminürisi ve KAH bulunan hastalarda ise renin-anjiyotensin sistemini (RAS) bloke eden ACEİ veya ARB grubu ilaçlardan birinin tercih edilmesi önerilir.
 - Tip 1 diyabetli yetişkinlerde persistan albuminüri varsa, hipertansiyon olsun olmasın, ACEİ'nin klinik nefropatiye ilerlemeyi geciktirdiği gösterilmiştir.
 - Tip 2 diyabetlilerde ise hipertansiyon varlığında, ACEİ veya ARB ile mikroalbuminüri'nin ilerlemesinin geciktirilebileceği ileri sürülmektedir.
 - Tip 2 diyabetli, makroalbuminürisi veya klinik böbrek yetersizliği (serum kreatinin >1,5 mg/dl) olan hipertansiyon hastalarında ise ARB'ler, son dönem böbrek yetersizliğine ilerlemeyi geciktirmektedir.
 - RAS sistemini bloke eden bir ilaç tolere edilemezse diğeri ile değiştirilmelidir.
- II. Başlangıçta kan basıncı $\geq 160/100$ mmHg bulunan hastalarda ACEİ ya da ARB grubu ilaçlardan birisi ile birlikte diüretik ya da KKB grubu ilaçlardan birisini içeren kombinasyon tedavisine başlanmalıdır.
 - Uygun vakalarda hazır kombinasyonlar (örn. sabit dozlarda ACEİ ya da ARB ile birlikte diüretik veya KKB içeren ilaçlar) tercih edilebilir.

III. İkili kombinasyon (örn. ACEİ + diüretik) tedavisi ile kan basıncı hedeflerine ulaşılamayan hastalarda üçüncü bir ilaç (örn. dihidropiridin grubu KKB) eklenmelidir.

- ACEİ ve ARB birlikte kullanılmamalıdır.
- β -blokerler miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş, aktif anginası ya da kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılabilir. Bu durumlar dışında β -blokerler, kan basıncı'yi düşürmek amacı ile kullanıldıklarında mortaliteyi azaltmadıkları bildirilmiştir.
- Hipertansiyon süresi uzadıkça kan basıncı kontrolünü sağlamak güçleşir. Hipertansif diyabetlilerin tedavisinde hedef değerlere ulaşmak için ortalama 3,2 çeşit ilaç kullanması gerektiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

IV. Üçüncü ilaç ile kontrol sağlanamayan vakalarda, tedaviye MRA grubu bir ilaç (örn. spironolakton, eplerenon) eklenmeli ve sekonder hipertansiyon nedenleri araştırılmalıdır.



Şekil 7.1. Diyabetli hastalarda hipertansiyon tedavi algoritması*

*Alencharry ve Laffin, 2021'den modifiye edilerek hazırlanmıştır.

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, KKB: Kalsiyum kanal blokleri, MRA: Mineralokortikoid reseptör blokleri, SGLT2i: Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri.

Dirençli hipertansiyonun tedavisi: Birisi diüretik olmak koşulu ile üç tip antihipertansif ilaç kullandığı halde kan basıncı $\geq 130/80$ mmHg olan vakalarda öncelikle tedaviye uyumsuzluk, beyaz önlük hipertansiyonu ve sekonder nedenler dışlanmalıdır. Bu durumlar dışlanmasına rağmen kan basıncı yüksekliği sebat ediyorsa dirençli hipertansiyon olarak kabul edilir.

Gece 6 saatten az uyuyan veya OSAS vb. nedenlerle uyku kalitesi bozulmuş olan hastalarda dirençli hipertansiyon daha sık görülür. Küçük çaplı çalışmalarda uyku süresinin 8 saate çıkarılmasının sistolik kan basıncını 6 ayda yaklaşık 30 mmHg düşürdüğü gösterilmiştir.

Dirençli hipertansiyon vakalarında tedaviye mineralokortikoid reseptör blokleri (MRA: spironolakton, eplerenon, finerenon) eklenmesi ile hipertansiyon kontrol altına alınabilir. Bu yaklaşım albuminüriyi azaltır, aynı zamanda ek kardiyovasküler yarar sağlayabilir. Ancak steroid yapıda MRA grubu ilaçlara (örn. spironolakton, eplerenon) başlamadan önce tarama testleri yapılarak primer hiperaldosteronizmin dışlanması uygun olur. Çünkü hiperaldosteronizme yönelik tarama testleri spironolakton tedavisi altında doğru sonuç vermez.

ACEİ ya da ARB ile birlikte steroid yapıda MRA grubu ilaç (örn. spironolakton, eplerenon) kullanıldığında hiperpotasemi ve böbrek fonksiyonunda bozulma riski artabilir. Bu sebeple

serum kreatinin ve potasyum düzeylerinin yakın takibi gerekir. Bununla beraber nonsteroid yapıda MRA grubu ilaçların (örn. finerenon) daha selektif aktiviteye sahip olması nedeniyle, kısa süreli randomize kontrollü çalışmalarda hiperpotasemi gibi yan etkilerinin daha düşük olduğu bildirilmektedir.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörü (SGLT2İ) grubu ilaçların böbrek hastalığının ilerlemesini, sekonder kardiyovasküler olay ve ölüm risklerini azaltıcıları bilinmektedir. Bu ilaç grubunun kan basıncını da bir miktar düşürdüğü kanıtlanmıştır. Kan basıncını düşürme mekanizmasının muhtemelen glukozüriden kaynaklanan ozmotik diürez ve natriüzeze üzerinden gerçekleştiği sanılmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda 24 saatlik ambulator takipte sistolik/diyastolik kan basınçlarında ortalama 3,6 /1,7 mmHg (düşük doz tiyazide yakın) azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu sebeple dirençli hipertansiyonu olan tip 2 diyabetli uygun hastalarda bu ilaç grubunun tedaviye eklenmesinin yararlı olabileceği ileri sürülmektedir. Glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonisti (GLP-1RA) grubu ilaçların da kan basıncını düşürme etkisi vardır. Ancak bu etki SGLT2İ grubuna göre antihipertansif etki daha zayıftır .

Yaşlı diyabetli hastalarda hipertansiyon tedavisi: Fonksiyonel ve mental kapasitesi uygun olan yaşlılarda kan basıncı hedefi ve tedavi yaklaşımı genç erişkinlerdeki gibi olmalıdır. Buna karşılık kırılğan, fonksiyonel ve bilişsel kapasitesi kısıtlı yaşlılarda ise kan basıncı hedefi <150/90 mmHg olmalı ve risk-yarar dengesine göre tedavi kararı verilmelidir. Bu yaklaşım JNC8; ADA 2021 ve TEMD Diyabet rehberlerine uygundur. Buna karşılık ESC/ESH, THUR, ISH ve Kanada Hipertansiyon rehberleri yaşlılarda kan basıncı hedefinin daha düşük (<140/80 mmHg) tutulmasını önermektedirler.

Diyabetik gebelikte ve laktasyon döneminde hipertansiyon tedavisi: Kronik hipertansiyonu olan diyabetli gebelerde optimal kan basıncı hedefinin 110-140/80-85 mmHg olması, anne adayını uzun dönemde yaşayabileceği sağlık sorunlarından korur ve fetusta büyüme-gelişme geriliği riskini azaltır. Kan basıncı kontrolü sağlamaya çalışırken hipotansiyona sebep olunmamalıdır. ADA 2021 yılı medikal bakım standartları rehberinde gebe diyabetlilerde kan basıncı hedefinin 110-135/85 mmHg, Kanada rehberinde ise <130/80 mmHg olması önerilmektedir. Sistolik kan basıncının ≥ 150 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 95 mmHg olduğu gebelerde antihipertansif tedaviye başlanmalıdır.

Gebelikte fetal hasara neden olabilecekleri için ACEİ ve ARB kontrendikedir. Bu nedenle yakın zamanda gebe kalmayı planlayan diyabetli kadınlarda bu ilaçlar kesilmelidir. Buna karşılık metildopa, uzun etkili nifedipin ve labetalol, diltiazem, klonidin ve prazosin gebelikte kullanımları güvenli ve etkili ilaçlardır. Gerektiğinde atenolol hariç diğer β -blokerler de kullanılabilir. Kronik diüretik kullanımı maternal plazma volümünü azaltarak utero-plasental perfüzyonu bozabilir. Hidralazin acil tedavide kullanılabilir.

Diyabetli kadınlarda antihipertansiflerin laktasyonda kullanımlarıyla ilgili çok önemli kısıtlamalar yoksa da tüm antihipertansif ilaçlar anne sütüne geçmektedir. Ancak geçiş çok düşük konsantrasyondadır. Labetolol, metildopa, uzun etkili nifedipin, enalapril ve kaptopril laktasyon döneminde kullanılabilir. Propranolol ve nifedipin, anne sütünde maternal plazma ile aynı konsantrasyondadır. Dolayısıyla bu iki ilaç laktasyonda mümkünse kullanılmamalıdır. Metildopa'nın postpartum depresyonla ilişkili olabileceği gösterildiğinden bu ilaç laktasyonda kullanılmamalıdır.

TEMD Önerileri

- Diyabetli hastaların kan basıncı her muayenede usulüne uygun olarak ölçülmeli, kan basıncı $>140/90$ mmHg ise ölçüm farklı bir günde tekrarlanmalıdır.
- Hipertansif diyabetli hastalar evde kan basıncı takibi yapmalıdır.
- Hipertansif diyabetli kişilerde sistolik kan basıncı hedefi <140 mmHg ve diyastolik kan basıncı hedefi <90 mmHg olmalıdır.
- Kardiyovasküler hastalık yönünden yüksek riskli bireylerde $130/80$ mmHg gibi daha düşük kan basıncı hedefleri belirlenebilir .
- Fonksiyonel ve bilişsel kapasitesi iyi olan diyabetli yaşlılarda kan basıncı hedefi ve tedavi seçimi genç erişkinlerdeki gibi olmalıdır. Fonksiyonel/bilişsel kapasitesi kısıtlı veya kırılgan olan diyabetli yaşlılarda kan basıncı hedefi $<150/90$ mmHg olmalı ve tedavi kararı ve seçiminde risk-yarar dengesi gözetilmelidir.
- Bilinen diyabeti ve hipertansiyonu olan gebe kadınlarda kan basıncı hedefi sistolik $110-140$ mmHg ve diyastolik $80-85$ mmHg olmasının, uzun dönemde annenin sağlığına ve bebeğin büyüme-gelişmesine olumsuz etkileri bulunmamaktadır .
- Kan basıncını düşürmek için yaşam tarzı değişimi programları (ideal vücut ağırlığına ulaşılması ve bunun sürdürülmesi, sodyum alımının kısıtlanması, potasyum alımının artırılması, sigara ve alkolün bırakılması) tanıdan itibaren başlatılmalı ve yaşam boyu sürdürülmelidir .
- Sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olan bireylerde yaşam tarzı değişimi ve farmakolojik tedavi eş zamanlı olarak başlatılmalıdır .
- Kan basıncı $\geq 160/100$ mmHg ise ikili antihipertansif tedavi başlanmalı ve hedef kan basıncı değerlerine ulaşılana kadar ilaç dozları titre edilmelidir. Uygun vakalarda sabit doz kombine ilaçla tercih edilebilir.
- Kronik böbrek hastalığı veya persistan albuminüri bulunmayan diyabetli hastalarda kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg ise tedaviye ACEi, ARB, KKB veya diüretik gruplarından birisi ile başlanabilir.
- Yaşam tarzı değişimi ve monoterapi ile 3-4 hafta içinde hedef kan basıncı değerlerine ulaşılamazsa ek antihipertansif ilaç verilmelidir.
- Persistan albuminüri bulunan diyabetli bireylerde ilk ilaç olarak ACEi veya ARB önerilir.
- Yaşam tarzı değişimi, ACEi veya ARB'ye rağmen kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg ise hedef kan basıncı değerlerine ulaşmak için ek antihipertansif ilaç(lar) kullanılmalıdır .
- Diyabetli hastalarda çoklu ilaç tedavisi sıklıkla gerekmektedir. Ancak ACEi ve ARB grubu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.
- ACEi, ARB ya da diüretiklerle tedavi edilen diyabetli hastalarda yılda bir kez serum kreatinin düzeyine dayalı tahmini eGFR değeri hesaplanmalı ve serum potasyum düzeyi ölçülmelidir.
- Üçlü antihipertansife rağmen kan basıncı hedeflerine ulaşamayan hastaların tedavisine mineralokortikoid reseptör antagonisti (örn. spironolakton) eklenebilir.
- Hipertansiyon ve diyabeti olan gebelik planlayan/gebe olan kadınlarda metildopa, nifedipin veya labetalol ile tedaviye geçilmelidir. Gebelikte ACEi ve ARB kontrendikedir.

Kaynaklar

1. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80.
2. Sonmez A, Haymana C, Bayram F, Salman S, Dizdar OS, Gurkan E, Carlioglu AK, Barcin C, Sabuncu T, Satman İ; TEMD Study Group. Turkish nationwide survEy of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMd study). *Diabetes Res Clin Pract* 2018;146:138-47.
3. Sabuncu T, Sonmez A, Eren MA, Sahin I, Çorapçıoğlu D, Üçler R, Akin Ş, Haymana C, Demirci İ, Atmaca A, Ersöz HÖ, Satman I, Bayram F; TEMD Study Group. Characteristics of patients with hypertension in a population with type 2 diabetes mellitus. Results from the Turkish Nationwide SurvEy of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMd Hypertension Study). *Prim Care Diabetes* 2021;15:332-9.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):703-13.
5. Yildiz M, Esenboga K, Oktay AA. Hypertension and diabetes mellitus: highlights of a complex relationship. *Curr Opin Cardiol* 2020;35(4):397-404.
6. Alencherry B, Laffin LJ. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus: a contemporary approach. *Curr Cardiol Rep* 2021;23(3):14.
7. Satman I, Salman S, Imamoglu S, et al.; TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. (Editör: Satman İ). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2019. 12. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMd) Yayınları, Ankara, 2019, s. 185-92. ISBN: 978-605-4011-38-4.
8. Aşık M, Aydoğdu A, Bayram F, et al. (Editör: Sabuncu T). Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMd) Yayınları, 3. Baskı, Ankara, 2019, s.37-66. ISBN: 978-605-4011-34-6.
9. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-57.
10. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, Tükek T, Sabuncu T, Arıcı M, Erdem Y, Özın B, Şahin İ, Ertürk Ş, Bitigen A, Tokgözoğlu L. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019 [2019 Turkish Hypertension Consensus Report]. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2019;47:535-46.
11. Vischer AS, Burkard T. How should we measure and deal with office blood pressure in 2021? *Diagnostics (Basel)* 2021;11:235.
12. Salman S, Satman İ, Imamoglu S, et al.; TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. (Editör: Salman S). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020. 13. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMd) Yayınları, Ankara, 2020, s. 213-21. ISBN: 978-605-4011-38-4.
13. Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med* 2020;30:160-164.
14. Patel A, ADVANCE Collaborative Group; MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grbbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
15. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 ;362:1575-85.
16. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman, WC; Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
17. Beddhu S, Chertow GM, Greene T, Whelton PK, Ambrosius WT, Cheung AK, Jeffrey Cutler J, et al. Effects of intensive systolic blood pressure lowering on cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus on standard glycemic control and in those without diabetes mellitus: reconciling results from ACCORD BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009326.
18. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF 4th, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassell BW. Effect of intensive blood pressure control in patients with type 2 diabetes mellitus over 9 years of follow-up: a subgroup analysis of high-risk ACCORDION trial participants. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1499–502.
19. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F. The 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines - key messages and clinical considerations. *Eur J Intern Med* 2020;82:1-6.

20. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol* 2020;36:596-624.
21. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, DePalma SM, 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. *Hypertension* 2018;71:e13-e115
22. International Diabetes Federation (IDF). Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. International Diabetes Federation, Brussels, 2017, pp. 23-5. ISBN: 978-2-930229-85-0. Erişim: www.idf.org/managing-type2-diabetes. Erişim tarihi: 16 Nisan 2021.
23. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
24. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, Horio T, et al. The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res* 2019;42:1235-481.
25. American Diabetes Association (ADA). 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl.1):S125-S150.
26. Bitigen A, Nazliel B, Togay Işıkcay C, Yapar Eyi EG, Tengiz İ, Ateş K, Arıcı M, et al. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı. Hipertansiyon Klinik Protokolü (Versiyon 1.0), T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1172. Ankara, 2019, ISBN: 978-975-590-774-1. Erişim: <https://shgmargestddb.saglik.gov.tr/Eklenti/38132/0/hipertansiyonkp20200723pdf.pdf>. Erişim tarihi: 17 Nisan 2021.
27. DeFilippis AP, Young R, McEvoy JW, Michos ED, Sandfort V, Kronmal RA, McClelland RL, Blaha MJ. Risk score overestimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the American Heart Association-American College of Cardiology-Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score in a modern multi-ethnic cohort. *Eur Heart J* 2017;38:598-608.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in Adults: Diagnosis and Management. NICE Guideline NG136; NICE: London, UK, Published: 28 August 2019. Erişim: www.nice.org.uk/guidance/ng136. Erişim tarihi: 16 Nisan 2021.
29. Satman İ. Türkiye'de obezite sorunu. *Türkiye Klinikleri (J Gastroenterohepatol-Special Topics)* 2016;9:1-11.
30. Altuntaş Y, Batman A, Canat M, et al. (Editör: Altuntaş Y). Tıbbi Beslenme ve Egzersiz Metabolizması Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları, 1. Baskı, Ankara, 2020, s.71-4. ISBN: 978-605-4011-43-8.
31. Carey RM. Special Article - The management of resistant hypertension: a 2020 update. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63:662-670.
32. Hermida RC, Hermida-Ayala RG, Smolensky MH, Mojon A, Crespo JJ, Otero A, Rios MT, Dominguez-Sardina M, Fernandez JR. Does timing of antihypertensive medication dosing matter? *Curr Cardiol Rep* 2020;22:118.
33. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.
34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020;98:S1-S115.
35. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, et al; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
36. Liakos CI, Papadopoulos DP, Sanidas EA, Markou MI, Hatzigelaki EE, Grassos CA, Velliou ML, Barbetseas JD. Blood pressure-lowering effect of newer antihyperglycemic agents (SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and DPP-4 inhibitors). *Am J Cardiovasc Drugs* 2021;21:123-7.

7.2. Kadınlarda Hipertansiyon

Kadınlarda ölümün en sık rastlanan nedenlerinin başında, kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerinden birisi de hipertansiyon varlığıdır. Türkiye'nin 7 farklı coğrafik bölgesinde hipertansiyonun sıklığı ve farkındalığını araştıran TEMD Hipertansiyon çalışması verilerine göre; 30 yaşından sonra ortalama sistolik kan basıncı, 40 yaşından sonra ortalama diyastolik kan basıncı, kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Seksen yaşından sonra ise, sistolik ve diyastolik kan basıncı erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hipertansiyon prevalansı ise kadınlarda daha yüksek bulunmuştur.

Tanı

Kan basıncı düzeyleri ile ilgili veriler ve hipertansiyon prevalansı klasik olarak hastanede yapılan ölçümlere dayanmaktadır. Ancak, geniş popülasyon bazlı çalışmalardan elde edilen verilere göre ambulatuvar kan basıncı ölçümü ve evde kan basıncı takiplerinin, ofis ölçümlerine göre hipertansiyon tanısını koymak ve kardiyovasküler sonuçları ön görmekte daha etkili görülmektedir. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü analizlerinin değerlendirilmesi, kadınlarda erkeklere göre daha düşük gündüz ve gece kan basıncı değerleri olduğunu göstermiştir. 2002-2006 yılları arasında, antihipertansif tedavi almayan 989 hasta ile yapılmış (%49'u kadın), ayaktan kan basıncı ölçümlerinde cinsiyet farklılığı ve vücut kitle indeksi ile korelasyonunu değerlendirilmiş hem normal kilolu hem de obez kadınların, erkeklere göre hem gündüz (<135/85 mmHg), hem de gece (<120/70 mmHg) normal kan basıncı değerlerine sahip olma oranı daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Özellikle yaşlı veya gebe kadınlarda beyaz önlük hipertansiyonunun daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Yaşlı kadınlarda daha sık görülmesi bu popülasyonda daha fazla görülen anksiyeteye, hormonal değişikliklere ve metabolik sendroma bağlanmıştır.

Maskeli hipertansiyon, ofis kan basıncı ölçümleri normalken, ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde saptanan hipertansiyondur. Risk faktörleri; erkek cinsiyet, ileri yaş, ofis ölçümlerinde prehipertansif olmak ve diyabetes mellitustur. Yapılan bir çalışmada, erkeklere göre kadınlarda maskeli hipertansiyon anlamlı derecede daha az bulunmuştur (kadınlarda %7, erkeklerde %18). Kadınlarda maskeli hipertansiyon sıklığının beden kitle indeksinde ve alkol alımının fazlalığı ile arttığı görülmüştür.

Kadın ve erkekler için hipertansiyon tedavisinde optimal kan basıncı hedefi ($\leq 140/90$ mmHg) aynıdır. SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) çalışması, antihipertansif tedavi ile düşük sistolik kan basıncı (<120 mmHg) ve standart kan basıncı hedefini (<140 mmHg) karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmada 50 yaş ve üzeri, yüksek kardiyovasküler hastalık riskine sahip 9361 hasta (%36'sı kadın), yoğun veya standart tedavi gruplarına ayrılmıştır. SPRINT çalışması, planlanandan erken sonlandırılmıştır çünkü yoğun tedavi grubunda primer birleşik son noktada (ilk nonfatal miyokard infarktüsünün gelişmesi, diğer akut koroner sendromlar, inme, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış veya kardiyovasküler nedeni ölüm) %25, mortalitede %27 azalma görülmüştür. Sonuçların alt grup analizi, kadınlarda yoğun tedaviye bağlı görülen faydanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir. Bu sonuç, kısmen tedaviye hedeflenenenden az kadın hastanın katılmasına, kısmen kadınlarda daha az oranda kardiyovasküler olay gelişmesine bağlanmıştır.

Tedavi

Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak açısından çalışmalar, antihipertansif tedavi ile kan basıncını regüle etmenin hem hipertansif kadın hem de erkeklerde faydalı olduğunu göstermiştir. 20802 kadın ve 19975 erkek hastanın dahil olduğu 7 randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizi, tedavinin faydalı etkileri açısından cinsiyet farklılığı olmadığını göstermiştir.

Bazı antihipertansif ilaçlara yanıt olarak kardiyovasküler sonuçlarda cinsiyet farklılıkları olduğunu bildiren randomize kontrollü çalışmalar vardır. ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), 15368 kadın ve 17719 erkeğin katıldığı bir çalışmadır. Kardiyovasküler sonuçları azaltmada lisinopril veya amlodipinin, klortalidona üstünlüğü olup olmadığı araştırılmıştır. Primer son nokta açısından tedaviler arasında fark bulunmamış ancak lisinopril ve amlodipini karşılaştıran post hoc analiz, 6 yıllık tedavi süresi boyunca lisinopril kullanan erkeklere göre kadınlarda daha yüksek oranda inme oranı göstermiştir. Bu farklılık, çalışma sonrası izlem döneminde devam etmemiştir. Toplam 13 yıllık ALLHAT çalışması boyunca, primer sonuçlar açısından cinsiyet farkı izlenmemiştir.

LIFE çalışmasının (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) alt grup analizinde, başlangıçta hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi olan 9193 hastada (%54'ü kadın) losartan ve atenololün cinsiyete bağlı etkileri karşılaştırılmıştır. Losartan bazlı tedavi, kadınlarda primer bileşik son noktada (kardiyovasküler mortalite, inme ve miyokard infarktüsü), erkeklerden daha fazla azalma görülmüştür. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiotensin reseptör blokerleri, direkt renin inhibitörleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri, fetal anomali riski nedeni ile gebelik planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır. Bunlara ek olarak antihipertansif ilaçların yan etkilerinde cinsiyet bazlı farklılıklar bildirilmiştir. Bazı yan etkiler kadınlarda daha sık görülmüştür. Örneğin; kadınlarda erkeklere göre, ACEİ ilişkili öksürük ve kalsiyum kanal blokeri ilişkili periferik ödem daha sık görülmektedir.

Kadınlarda Hipertansiyon Görülme Sıklığının Arttığı Özel Durumlar:

Postmenopozal dönemde, endojen östrojenin vasodilatatör etkisinin ortadan kalması, vasküler direncin artışı, endotelial nitrik oksit üretiminde azalma ve anjiotensin II reseptör ekspresyonunda artışa bağlı kan basıncında artış görülür. Peri ve postmenopozal kadınlarda sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, benzer yaştaki erkeklere göre daha fazla artış gösterirken, diyastolik kan basıncı her iki cinsiyette benzerdir. Hipertansiyon gelişimi üzerine etkili olan obezite, anksiyete, depresyon gibi diğer faktörler, postmenopozal kadınları daha fazla etkilemektedir.

Oral kontraseptif kullanımı kan basıncında artış ile ilişkilidir. İlacın kesilmesi ile etki ortadan kalkar. Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, su/tuz tutucu etki, periferik vasküler direnç artışı sorumlu tutulmaktadır. Yaş arttıkça, sigara kullanımı ve obezite varlığında sıklığı artmaktadır. Kan basıncındaki yükselme oral kontraseptif içindeki etinil estradiol konsantrasyonu ile ilişkilidir. Düşük dozda olduğu kombinasyonlarda kan basıncı üzerine etki daha azdır. Kombine oral kontraseptiflerde progesteron olarak kullanılan drospirenon'un antimineralokortikoid/diüretik etkisi, östrojenin hipertansif etkilerini minimize edebilir. İyi kontrollü, izlem altında hipertansiyonu olan kadınlarda, kullanılacaksa düşük doz kombine oral kontraseptif önerilirken, kontrolsüz hipertansiyonu olan ancak oral kontrasepsiyon planlanan hastalarda sadece progesterin içeren oral kontraseptif veya levonorgesterol salan intrauterin araç ile tedavi önerilir.

Gebelik sırasında hipertansiyon 4 şekilde görülebilir; preeklampsi/eklampsi, kronik hipertansiyon, preeklampsi eklenmiş kronik hipertansiyon ve gestasyonel hipertansiyon. Gebelik ve laktasyon döneminde hipertansiyon başlığı altında anlatılmıştır.

Sonuç olarak, hipertansiyon, tüm dünyada kadınlarda mortalitenin önemli nedenlerinden olan kardiyovasküler hastalıkların en yaygın risk faktörlerinden biridir. Genç kadınlar, endojen östrojenin etkisi ile daha düşük hipertansiyon sıklığına sahipken, menapozla birlikte sıklığı artar. Mevcut kanıtlar, kadınlarda ve erkeklerde benzer tedaviye başlama ve kan basıncı hedeflerini ve antihipertansif ilaçları (gebelik hariç) önermektedir. Ancak görüldüğü üzere kadınlarda hayatın belli dönemlerinde gelişen hipertansiyon, beyaz önlük hipertansiyonun daha sık görülmesi, bazı antihipertansif ilaçlarla daha sık yan etki görülmesi gibi konular göz önüne alındığında tüm hastalarda olduğu gibi tedavinin kadınlarda da bireyselleştirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

TEMED Önerileri

- **Hipertansiyon, kadınlarda ölümün en sık nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların en önemli risk faktörlerinden biridir.**
- **Özellikle yaşlı veya gebe kadınlarda beyaz önlük hipertansiyonunun daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Bu hastalarda beyaz önlük hipertansiyonu açısından dikkatli olunmalıdır.**
- **Kadın ve erkekler için hipertansiyon tedavisinde optimal kan basıncı hedefi ($\leq 140/90$ mm Hg) aynıdır**
- **Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak açısından antihipertansif tedavi ile kan basıncını regüle etmek hem hipertansif kadın hem de erkeklerde faydalıdır.**
- **Kadınlarda hipertansiyon tedavisi planlanırken gebelik istemi mutlaka sorgulanmalıdır.**

Kaynaklar

1. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Bastian BA. Deaths: Final Data for 2013. Natl Vital Stat Rep. 2016; 64:1–119.
2. Bayram F, Demir Ö, Sabuncu T, Eren M.A, Gedik V, Çorapçıoğlu D, Kaya A. Prevalence and Awareness of Hypertension in Seven Distinct Geographic Regions of Turkey: The SEMT HT Study. Turk J Endocrinol Metab. 2021; 25: 1-10
3. 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.
4. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. Hypertension. 2008; 51:55–61
5. Kagan A, Faibel H, Ben-Arie G, Granevitze Z, Rapoport J. Gender differences in ambulatory blood pressure monitoring profile in obese, overweight and normal subjects. J Hum Hypertens. 2007; 21:128–134.
6. Banegas JR, Segura J, de la Sierra A, Gorostidi M, Rodríguez-Artalejo F, Sobrino J, de la Cruz JJ, Vinyoles E, del Rey RH, Graciani A, Ruilope LM; Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Gender differences in office and ambulatory control of hypertension. Am J Med. 2008; 121:1078–1084.
7. Divisón-Garrote JA, Banegas JR, De la Cruz JJ, Escobar-Cervantes C, De la Sierra A, Gorostidi M, Vinyoles E, Abellán-Aleman J, Segura J, Ruilope LM. Hypotension based on office and ambulatory monitoring blood pressure. Prevalence and clinical profile among a cohort of 70,997 treated hypertensives. J Am Soc Hypertens. 2016; 10:714–723.
8. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA. White-coat hypertension: new insights from recent studies. Hypertension. 2013; 62:982–987

9. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med.* 2006; 354:2368–2374
10. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al.; for the SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015; 373:2103–2116.
11. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med.* 1997; 126:761–767.
12. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288:2981–2997.
13. Os I, Franco V, Kjeldsen SE, Manhem K, Devereux RB, Gerds E, Hille DA, Lyle PA, Okin PM, Dahlöf B, Oparil S. Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension.* 2008; 51:1103–1108.
14. Roberts JM, August PA, Bakris G, et al.; for the American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122:1122–1131.
15. Izumi Y, Matsumoto K, Ozawa Y, Kasamaki Y, Shinndo A, Ohta M, Jumabay M, Nakayama T, Yokoyama E, Shimabukuro H, Kawamura H, Cheng Z, Ma Y, Mahmut M. Effect of age at menopause on blood pressure in postmenopausal women. *Am J Hypertens.* 2007; 20:1045–1050.
16. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas.* 2008; 60:10–18.
17. Bonnama RA, McNamara MC, Spencer AL. Contraception choices in women with underlying medical conditions. *Am Fam Physician.* 2010; 82:621–628.
18. Giribela CR, Consolim-Colombo FM, Nisenbaum MG, Moraes TL, Giribela AH, Baracat EC, Melo NR. Effects of a combined oral contraceptive containing 20 mcg of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone on the blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, insulin resistance, and androgenic profile of healthy young women. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31:912–915.

7.3. Gebelikte ve Laktasyonda Hipertansiyon

Gebelikte hipertansiyon tanısı için sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg veya her ikisi birden olmalıdır. Sistolik kan basıncının ≥ 150 mmHg, diyastolik kan basıncının ≥ 95 mmHg olması ciddi hipertansiyon olarak tanımlanır.

Gebelerde 4 esas hipertansif hastalık görülebilmektedir.

Bunlar;

- 1- Kronik hipertansiyon
- 2- Preeklampsi/eklampsi/HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, düşük trombosit sayısı)
- 3- Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi
- 4- Gestasyonel hipertansiyon

1- Kronik Hipertansiyon

Gebe kadınlarda, gebelikten önce veya gebeliğin 20. haftasından önce tanı almış olan hipertansiyon kronik hipertansiyon olarak kabul edilir. Gebe kadınlarda kronik hipertansiyon prevalansının %0,6-1,5 olduğu tahmin edilmektedir. Prevalans, son yıllarda, maternal yaş ve obezitenin artışına bağlı olarak artış göstermektedir.

Kronik hipertansiyonu olan kadınlar çeşitli olumsuz maternal ve fetal sonuçlar açısından risk altındadır. Olumsuz maternal sonuçlar; akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, preeklampsi gelişimi, inme, serebrovasküler komplikasyonlar, sezeryan gereksiniminde artış, plasenta abrup-tio, postpartum hemaraji, gestasyonel diyabet, hospitalizasyon ve hastane mortalitesinde artıştır. Fetal/ neonatal risklerin sıklığı, maternal hipertansiyonun ciddiyeti, süresi, hedef organ hasarının varlığı ve preeklampsinin eklenmesi ile artar. Bunlar; perinatal mortalite, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, neonatal yoğun bakım desteği, gestasyonel yaşa göre küçük bebek, konjenital malformasyonların sıklığında artış şeklindedir.

Gebelik Öncesi Takip

İdeal olanı, kronik hipertansiyonu olan kadınların, gebelik öncesinde değerlendirilmesidir. Gebelikte karşılaşılabilecek riskler ve bu riskleri azaltmak için yapılabilecek müdahaleler hakkında danışmanlık verilmelidir. Kronik hipertansiyonu olan üreme çağındaki kadınların çoğu esansiyel hipertansiyona sahiptir ancak sekonder nedenlerin gözden kaçırılmaması, gerekli ise gebelikten önce bu konuda değerlendirilmesi önemlidir.

Klinik değerlendirmede, kan basıncı ve kalp hızı ölçümü ve genel fizik muayene yapılmalıdır. Laboratuvar incelemesinde rutin testler içerisinde, kreatinin ve idrarda protein/kreatinin oranı veya 24 saatlik idrarda protein ölçümü yapılmalıdır. Karaciğer transaminazları (aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz) ve trombosit sayısının başlangıçta ölçülmesi, gebelikte preeklampsi gelişmesi durumunda faydalı bilgi sağlayacaktır. Uzun süredir regüle olmayan hipertansiyonu olan kadınlarda transtorasik ekokardiyografi veya 24 saatlik elektrokardiyogram yapılması uygun olacaktır. Gebelik ve doğum sırasında kardiyak output ve kardiyak stresi arttığı için, kardiyak disfonksiyonu varlığında gebelikte morbidite artacaktır.

Gebelik öncesi antihipertansif tedavinin düzenlenmesi: Gebelikte güvenle kullanılabilecek antihipertansif ilaçlar ile kan basıncı regüle edilmelidir. Özellikle anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerlerinden, fetüste büyüme geriliği, oligohidroamnioz, renal disgezezi gibi fetal malformasyonlar yapabildikleri için kaçınılmalıdır. Labetalol, nifedipin ve metildopa fetüs açısından güvenli ilaçlardır.

Gebelik öncesi; aşırı kilolu ve obez hastaların kilo vermelerinin sağlanması, sigaranın bırakılması, sedanter yaşayan bireylerin egzersiz yapmalarının sağlanması, diyet değişiklikleri (tuz kısıtlaması, DASH diyeti), kan basıncını regüle etmek için uygulanabilecek nonfarmakolojik tedavilerdir.

Gebelikte Takip

Etyolojiden (kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi) bağımsız olarak, ciddi maternal hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 150 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 95 mmHg) varlığında, maternal serebrovasküler, kardiyak, renal olayları ve hatta ölümü önlemek için, derhal farmakolojik olarak tedavi edilmelidir. Genel prensip, kan basıncını ciddi şekilde yüksek aralıktan, hafif yüksek aralığa kademeli olarak düşürülmesidir. Böylece ani hipotansiyon ve uterin arterlerde akımın azalmasından kaçınılmış olur. İlaç seçimi, kan basıncının akut veya kronik kontrol altına alınması ihtiyacı kadar, güvenliğini de baz alınarak yapılmalıdır. Gebelikte kan basıncının akut olarak düşürülmesi için kullanılan ilaçlar; intravenöz labetalol, intravenöz hidralazin veya oral nifedipini içermektedir. Bir meta-analizde, bu antihipertansiflerin birinin diğerine üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, antihipertansif ajan seçimi, bulunabilirliğe, klinisyenin belirli bir ilaca olan tecrübesine ve yan etkilere bağlı olmalıdır.

Ciddi olmayan hipertansiyonu olan (sistolik kan basıncı ≥ 140 ve < 150 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 90 ve < 95 mmHg), antihipertansif tedavi almayan ve hedef organ hasarı olmayan kadınlar için, genellikle ilaç tedavisine, kan basıncı ciddi aralığa yaklaştığında, fetal maruziyeti minimize ederken ciddi maternal hipertansiyon gelişimini önlemek için başlanır. Hedef organ hasarı olmayan, güvenli bir antihipertansif tedavi ile kan basıncı kontrol altında olan kadınlar için mevcut tedaviye devam edilmesi önerilir. Bununla beraber, fetal maruziyeti en aza indirmek için ilk trimesterde ilaçları bırakmak ve kan basıncı ciddi aralığa yaklaşırsa yeniden başlamak da mümkündür. Bu yaklaşımda yakın kan basıncı takibi zorunludur.

Ciddi hipertansiyonu olmayan ancak kardiyak veya renal hastalık gibi hedef organ hasarı olan hastalarda tedaviye başladıktan sonra kan basıncı 120-140 / 80-90 mmHg düzeyinde tutulur. Kan basıncını “normal” bir düzeye (yani 120/80 mmHg) düşürmenin maternal bir fayda sağlayıp sağlamayacağı henüz çözülmemiştir. Amerikan Diyabet Derneği, diyabet ve hipertansiyonu olan gebe kadınlarda fetal gelişimde bozulmayı minimize etmek ve maternal hipertansiyonu kontrol altına almak için kan basıncı hedefini 110-135/ 85 mmHg olarak belirlemiştir.

Ciddi olmayan hipertansiyonlu kadınlarda, tedaviye labetalol, uzun etkili kalsiyum kanal blokleri (nifedipin) veya metildopa ile başlanması tercih edilir. Bu ilaçlardan hangisi ile başlanırsa başlansın maksimum doza rağmen hedef kan basıncına ulaşılamazsa, ikinci veya üçüncü ilaç eklenebilir. Antihipertansif tedavi ile kan basıncı iyi regüle edilemeyen hastaların yakın takip edilmesi önemlidir çünkü preeklampsinin işareti olabilir. Maternal izlem sırasında, kan basıncı ölçümü ve olası preeklampsi belirtileri yönünden hasta değerlendirilmelidir. Kan basıncı izlemi için, gebeliğin 28-30 haftasına kadar 4 haftada bir, 35 haftasına kadar 2 haftada bir ve daha sonra haftalık

olacak şekilde standart takip programı, kan basıncı kontrolü sağlanamamışsa veya ilaç doz titrasyonu devam ediyorsa sıklaştırılmalıdır. İkinci trimesterin sonlarında ve üçüncü trimesterde görülebilen kan basıncı yükselmesi, fizyolojik olabileceği gibi, preeklampsie de bağlı olabileceği unutulmamalıdır. Preeklampsinin belirti ve bulguları konusunda hasta bilgilendirilmeli ve ne zaman hekime başvurması gerektiği anlatılmalıdır. Isırcı ve ciddi baş ağrısı, görmeye değişiklik (skotoma, forofobi, bulanık görme veya temporal körlük, sağ üst kadran veya epigastrik ağrı, üçüncü trimesterde yeni başlayan bulantı veya kusma, yeni başlayan sık nefes alma, mental durumda değişiklik veya vajinal kanama, ileri araştırma gerektirir.

Veriler, gebelikte kronik hipertansiyonun tedavisinin, ciddi hipertansiyonun görülme sıklığını azalttığını göstermektedir. Ancak, preeklampsinin, gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığının veya erken doğum/ yeni doğan ölümü sıklığının anlamlı bir derecede azaldığı ile ilgili çelişkili yayınlar vardır.

Kronik hipertansiyonu olan gebe kadınların kan basıncı yönetimi hakkında çeşitli organizasyonların önerilerine bakıldığında; American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); gebelerde hafif kronik hipertansiyon ($>140/90$ mmHg ve $<160/110$ mmHg) nedeni ile tedaviye başlanmasının açık bir faydası olduğuna dair yeterli kanıt olmadığı için önermemektedir. Ek olarak ACOG, gebe kalan hafif hipertansiyonlu kadınlarda kullandıkları ilaç tedavisinin kesilip, yaşam tarzı modifikasyonu (diyet, egzersiz) yapılmasının göz önünde bulundurulmasını önermektedir. Farmakolojik tedavi sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg olan gebe kadınlar için önerilmektedir. Kardiyak veya renal hastalık gibi hedef organ hasarı olan kadınlarda ilaç tedavisine başlamak için daha düşük bir eşik değeri ($\geq 150/100$ mmHg) önerilmektedir. Kadınların büyük kısmı için kan basıncı hedefi; sistolik kan basıncı ≥ 120 ve <160 mmHg ve diyastolik kan basıncı ≥ 80 ve <110 mmHg olarak belirlenmiştir, ACOG hedef organ tutulumu olan kadınlar için spesifik öneride bulunmamıştır.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) rehberi, sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olanlar için tedavi önermektedir ve hedef kan basıncı olarak $<135/85$ mmHg'yi belirlemiştir.

International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP); gebelik sırasında kan basıncını $110-140$ mmHg/ $80-85$ mmHg aralığında tutacak şekilde farmakolojik tedavi önermektedir.

Türk Hipertansiyon Uzlaşısı raporu ise, sistolik kan basıncının ≥ 150 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 95 mmHg olduğu gebelerde antihipertansif tedavinin başlanmasının uygun olacağı düşüncesindedir.

2- Preeklampsi /Eklampsi/ HELLP Sendromu (Hemoliz, Karaciğer Enzimlerinde Yükselme, Düşük Trombosit Sayısı)

Yeni başlayan hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 140 ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg) ve proteinüri ($\geq 0,3$ g/24 saatlik idrarda veya spot idrarda protein/kreatinin $\geq 0,3$ mg/mg) veya hipertansiyon ile birlikte proteinüri olsun olmasın en az 1 hedef organ hasarı olan (serebral veya görme ile ilgili bozukluklar (yeni başlayan baş ağrısı, görme bulanıklığı, skotomata, gözde ışık çakması gibi), akciğer ödemi, trombosit sayısının <100 bin/microL, transaminazların üst sınırı

2 katından fazla yükselmesi, serum kreatinin > 1,1 mg/dl olması veya 2 katı artması) multisistem ilerleyici bir hastalıktır. Ciddi özellikleri olan preeklamps tanısı şu özelliklerden 1 veya birkaçının varlığında düşünülür; ciddi hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg) ve/veya ciddi hedef organ fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir .

Preeklamps, plasental ve maternal vasküler disfonksiyona neden olur ve doğumdan sonra belli bir periyot içinde düzelir. Vakaların yaklaşık %90'ı geç preterm (≥ 34 - <37 haftalar) veya term (≥ 37 - <42 haftalar) veya postpartum (≥ 42 hafta) dönemde gelişir. Preeklamps gelişmiş hastalar uzun dönemde kardiyovasküler ve renal hastalık gelişimi yönünden artmış riske sahiptir.

Eklamps: Preeklamps olan bir kadında, epileptik nöbet geçirmeye neden olacak başla bir nörolojik durum yokken gelişen grandmal nöbetin varlığında eklamps tanısı konur.

HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, düşük trombosit sayısı): Muhtemelen ciddi özellikli preeklampsinin bir alt tipini ifade etmektedir. Hastaların çoğunda (%82-88) hipertansiyon ve/veya proteinüri (%86-100) bulunmaktadır.

Önceki gebeliklerde preeklamps geçirmiş olmak, kronik hipertansiyon varlığı, gebelik öncesi diyabet varlığı, kronik böbrek hastalığı, multifetal gebelik ve bazı otoimmün hastalıklar (antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematosus), preeklamps gelişimi için en önemli risk faktörleridir.

Preeklamps ve eklamps, obstetrik komplikasyonlara bağlı maternal ölümlerin %10-15'inden sorumludur. Fetus için, büyüme geriliği, oligohidroamniyoz ve preterm doğum riskine neden olur. Uzun dönemde, gelecek gebeliklerde rekürrens ve obstetrik komplikasyonlar riski, sonraki yaşamda kardiyovasküler ve renal hastalıklar gelişme riski vardır.

3- Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklamps

Kronik hipertansiyonu olan gebede, kan basıncında ani yükselme olması veya kan basıncını kontrol altına alabilmek için antihipertansif ilaçlarda hızlı doz artışının gerekmesi, yeni başlayan veya daha önceden var olan proteinürinin ani artışı preeklampsiyi düşündürmelidir.

Preeklamps, kronik hipertansiyonu olan kadınların %13-40'ında tabloya eklenir. Uzun süredir, ciddi hipertansiyonu olanlarda veya sekonder hipertansiyon, obezite, siyah ırk, sigara içmek ve daha önce preeklamps geçirmiş olanlarda risk daha yüksektir.

Klinik

Laboratuvar sonuçları, gebeliğin erken döneminde elde edilen değerlerle karşılaştırılmalıdır. Yeni başlayan proteinüri veya protein atılımında ani bir artış, ciddi hastalık özelliklerinden bir veya birkaçı ile birlikte olduğunda tanı kuvvetle düşünülmelidir.

Tedavi

Preeklamps gelişen kadınlar başlangıçta hospitalize edilmelidir. Şayet ciddi özellikler gelişmezse ve stabil seyrederlerse ayaktan, sık vizitlerle takip edilebilirler

Ciddi aralıktaki kan basıncı yüksekliğini tedavi etmek için antihipertansif tedavinin düzenlenmesi ve preterm eylem açısından hastanın hazırlanması önemlidir. Doğum endikasyonu ve zamanlaması, gebelik yaşı, hastalığın ciddiyeti, progresyonu ve maternal ve fetal iyilik durumunun değerlendirilmesine bağlıdır.

Preeklampsia gelişmiş kadınlarda eklampsinin sıklığı %2,4 kadardır (18). Ciddi özellikleri olan preeklampsia gelişmiş kadınlarda nöbet gelişimini önlemek için profilaktik olarak magnezyum sülfat uygulanmaktadır.

Kronik hipertansiyonu olan ve daha önce preeklampsia geçirmiş kadınlarda, tablonun sonraki gebeliklerde tekrarlama riskinin 1,95 kat arttığını gösteren bir çalışma olmakla beraber preeklampsia öyküsü olmayan kronik hipertansif kadınlardan farklı olmadığını öne süren çalışma da bulunmaktadır.

4- Gestasyonel Hipertansiyon

Gebe kadınlarda görülen hipertansiyonun en sık nedenidir. Sağlıklı Nullipar kadınlarda %6-17, multipar kadınlarda %2-4 sıklığında görülmektedir. Gebeliğin ≥ 20 haftasından sonra gelişen, proteinüri veya yeni başlayan hedef organ disfonksiyonu olmayan hipertansiyondur (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg). Dolayısıyla gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon veya preeklampsia için gerekli kriterleri sağlamayan hastalarda düşünülen bir ayırıcı tanıdır.

Şayet; proteinüri veya hedef organ disfonksiyonu gelişirse tanı preeklampsia, kan basıncı doğumdan 12 hafta sonra da devam ederse tanı kronik hipertansiyon olarak değişecektir.

Yeni gelişen hipertansiyonu olan gebe kadınlarda ilk değerlendirmede preeklampsia ayırıcı tanısı yapılmalı ve ciddi hipertansiyon olup olmadığını ayırt edilmelidir. Yeni tanı hipertansiyon saptanan tüm bireylerde olduğu gibi beyaz önlük hipertansiyonu dışlanmalıdır.

İdrar protein atılımı spot idrarda veya 24 saatlik idrarda, protein/kreatinin oranı ≥ 0.3 mg protein/mg kreatinin (30 mg/mmol) ise artmış kabul edilir. Ancak çalışmalar, klinik ve/veya histolojik olarak preeklampsia olan kadınların %10'unda, eklampsia olan kadınların %20'sinde anlamlı düzeyde bir proteinüri olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, hipertansiyona hedef organ disfonksiyonu belirti ve bulguları eşlik ediyorsa, proteinüri olmasa bile preeklampsia olarak yaklaşılmalıdır.

Hastalar, preeklampsinin ciddi seyrettiğini gösteren yeni başlayan serebral veya görme ile ilgili bozukluklar veya epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı gibi durumların varlığı yönünden sorgulanmalıdır. Fizik muayenede pulmoner ödem bulguları yönünden değerlendirilmelidir. Laboratuvar incelemesinde trombositopeni, karaciğer transaminaz yüksekliği ve kreatinin artışı olup olmadığı araştırılmalıdır.

Tedavi

Kan basıncı 150/95 mmHg'nin altında olan gestasyonel hipertansiyonlu kadınlar, haftalık veya 2 haftada bir vizitlerle takip edilebilir. Anne ve fetusun iyilik hali ile ilgili değerlendirmeye ek olarak, protein atılımı, kan basıncı takibi, trombosit sayımı, serum kreatinin ve karaciğer enzimleri

ile değerlendirilir. Hastalar, preeklampsisi veya eklampsiyi düşündüren belirti ve bulgular konusunda bilgilendirilmeli ve derhal hekime başvurmaları öğütlenmelidir.

Hastalar normal fiziksel aktivitelerine devam edebilir. Uzun yatak istirahatının preeklampsisi gelişimini önlemediği aksine venöz tromboemboli riskini artırdığı görülmüştür. Düşük doz aspirin başlanması gestasyonel hipertansiyonun preeklampsie ilerlemesini önleyip önlemediği açık değildir. Başlanacaksa gebeliğin 20. haftasından önce başlanması önerilir çünkü preeklampsinin plasental gelişimi daha erken dönemde etkilediği bilinmektedir (22). Gestasyonel hipertansiyonda da, hipertansiyon ciddi olmadıkça veya hedef organ disfonksiyonu olmadıkça antihipertansif ilaçlar önerilmez. Randomize çalışma sonuçlarına göre hafif hipertansiyon için ilaç tedavisi vermenin maternal ve yenidoğan üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır.

Gestasyonel hipertansiyonu olan kadınların büyük kısmı doğumdan sonra ilk hafta içinde normotansif olurlar. Kan basıncı doğum sonrası 12 hafta içinde normale dönmezse, tanı kronik hipertansiyondur.

Preeklampsisi gelişmiş gebelerde doğum sonrası kan basıncının normale dönmesi ortalama 2 hafta sürer. Preeklampside görülen daha yavaş iyileşme, gestasyonel hipertansiyonda görülmeyen endotel hasarının düzelmesi için geçen süreyi yansıtır olabilir.

Gestasyonel hipertansiyon öyküsü olan kadınların %22'sinde, sonraki gebeliklerinde hipertansiyon geliştiği bildirilmiştir. Bunların %15'inde gestasyonel hipertansiyon, %7'sinde preeklampsisi gelişmiştir. Bu veriler doğrultusunda bu hastalara düşük doz aspirin başlanması preeklampsisi gelişme riskini azaltacaktır.

Gestasyonel hipertansiyon, sonraki yaşamda hipertansiyon ve hipertansiyon ile ilişkili hastalıkların (kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, diyabetes mellitus) gelişme riskinde artışla ilişkilidir. Gebelikte nedeni ne olursa olsun hipertansiyon öyküsü olan kadınlar, klinik izlem, risk faktörü değerlendirmesi ve erken müdahaleden fayda görebilir.

Laktasyon Döneminde Hipertansiyon

Antepartum veya intrapartum hipertansiyonun devam etmesine bağlı olabileceği gibi yeni başlamış da olabilir. Normalde gestasyonel hipertansiyon doğumdan sonra 12 hafta içerisinde düzelir. Bu dönemden daha uzun süre devam eden hipertansiyon, gebe olmayan kadınlardaki gibi değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Postpartum dönemde geçici, yeni ortaya çıkan hipertansiyon sezeryan sırasında intravenöz sıvıların fazla miktarda verilmesine, nöroaksiyel anestezide, doğum sonrası gebeliğe bağlı vazodilatasyonun ortadan kalkmasına, uygulanan nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara veya postpartum hemoraji için verilen ergot derivesi ilaçlara bağlı olabilir. Ek olarak postpartum başlayan hipertansiyonda, baş ağrısı ve/veya görme değişiklikleri varsa preeklampsisi olasılığı da unutulmamalıdır. Primer hiperaldosteronizm, postpartum hipertansiyonun nadir bir nedenidir. Gebelik sırasında progesteronun natriüretik etkisi nedeni ile tablo maskelenmiştir. Doğumdan sonra hipertansiyon ortaya çıkabilir.

Yeni başlayan postpartum hipertansiyonu olan kadınlar anamnez (ilaçlar ve sıvı tedavisi), fizik muayene ve laboratuvar (karaciğer enzimleri, trombosit sayısı, kreatinin, idrarda protein) ile değerlendirilir.

Tedavi

Özellikle akut başlayan ve semptomatik olan ciddi hipertansiyon daima tedavi gerektirir. Peripartum inme riski göz önüne alındığında, kan basıncı $\geq 150/95$ mmHg ise paranteral ajanlar labetalol, hidralazin, nikardipin veya oral kalsiyum kanal bloker ilaçlarla düşürülmesi önerilir. Nadir olarak doğumdan sonraki ilk 10 gün içerisinde görülen postpartum inmenin en önemli risk faktörü hipertansiyondur. Antihipertansif ilaçlar gebelikte kullanılanlara benzerdir ancak metildopanın postnatal depresyon riski gözönünde bulundurulmalı ve laktasyonda kullanılmamalıdır.

Postpartum tedaviye başlandığında kan basıncının, gebe olmayan hastalardaki gibi 140/90 mmHg'nin altında tutulması hedeflenir.

TEMD Önerileri

- Gebelikte hipertansiyon tanısı için sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg, diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg veya her ikisi birden olmalıdır.
- Sistolik kan basıncının ≥ 150 mmHg, diastolik kan basıncının ≥ 95 mmHg olması ciddi hipertansiyon olarak tanımlanır.
- Etiyolojiden bağımsız olarak, ciddi maternal hipertansiyon varlığında derhal farmakolojik tedavi başlanmalıdır
- Ciddi olmayan hipertansiyonu olan (sistolik kan basıncı ≥ 140 ve <150 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 90 ve <95 mmHg), antihipertansif tedavi almayan ve hedef organ hasarı olmayan kadınlar için, genellikle ilaç tedavisine, kan basıncı ciddi aralığa yaklaştığında başlanır.
- Antihipertansif ilaç olarak labetalol, uzun etkili kalsiyum kanal blokeri (nifedipin) veya metildopa ile tedaviye başlanması tercih edilir. Bu ilaçlardan hangisi ile başlanırsa başlansın maksimum doza rağmen hedef kan basıncına ulaşılamazsa, ikinci veya üçüncü ilaç eklenebilir.
- Gebelik döneminde ACEI/ARB grubu ilaçlar kullanılmamalıdır.
- Laktasyon döneminde metildopanın postnatal depresyon riski gözönünde bulundurulmalı ve mümkünse kullanılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Aydogdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Ülver D, Abacı A, Tükek T, Sabuncu T, Arıcı M, Erdem Y, Öz B, Şahin İ, Ertürk Ş, Bitigen A, Tükgözoğlu L. 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. Turk Kardiyol Dern Ars 2019;47(6):535-546
2. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2019;133(1):e26-50
3. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(2): 134.e1-8
4. Ananth CV, Duzyj CM, Yadava S, Schwebel M, Tita ATN, Joseph KS. Changes in the Prevalence of Chronic Hypertension in Pregnancy, United States, 1970 to 2010. Hypertension. 2019;74(5):1089-1095
5. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014;348:g2301.
6. Li DK, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. BMJ. 2011;343:d5931.
7. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013(7): CD001449.

8. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;100(2):369-377.
9. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1): S200
10. Magee LA, Singer J, von Dadelszen P, CHIPS Study Group. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2367-2368.
11. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC, Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019;366:15119.
12. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). 2018;72(1):24-43.
13. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291-310.
14. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 1992;326(14):927-932.
15. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5 Pt 1):981-991.
16. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753.
17. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-137.
18. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension.* 2008;51(4):1002-1009.
19. Sibai BM, Koch MA, Freire S, Pinto e Silva JL, Rudge MV, Martins-Costa S, Moore J, Santos Cde B, Cecatti JG, Costa R, Ramos JG, Moss N, Spinnato JA 2nd. The impact of prior preeclampsia on the risk of superimposed preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes in patients with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):345.e1
20. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. *Am J Med.* 2009;122(10):890-895.
21. Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):1049-1054.
22. Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One.* 2014;9(12):e113715
23. van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, Papatsonis DN, Brown MA, Byaruhanga RN, Bhattacharya S, Campbell DM, Chappell LC, Chiaffarino F, Crippa I, Facchinetti F, Ferrazzani S, Ferrazzi E, Figueiró-Filho EA, Gaugler-Senden IP, Haavaldsen C, Lykke JA, Mbah AK, Oliveira VM, Poston L, Redman CW, Salim R, Thilaganathan B, Vergani P, Zhang J, Steegers EA, Mol BW, Ganzevoort W. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):624.e1-17.
24. Pace R, Brazeau AS, Meltzer S, Rahme E, Dasgupta K. Conjoint Associations of Gestational Diabetes and Hypertension With Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease in Parents: A Retrospective Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2017;186(10):1115-1124.
25. Goel A, Maski MR, Bajracharya S, Wenger JB, Zhang D, Salahuddin S, Shahul SS, Thadhani R, Seely EW, Karumanchi SA, Rana S. Epidemiology and Mechanisms of De Novo and Persistent Hypertension in the Postpartum Period. *Circulation.* 2015;132(18):1726-1733.
26. Podymow T, Brucculeri M, August P. Primary hyperaldosteronism in pregnancy: A case series. *Hypertension in Pregnancy.* 2006;25:24.
27. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, CifkováR, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA. ESC Scientific Document Group 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165-3241.

7.4. Çocuk ve Gençlerde Hipertansiyon

Son on yılda çocuk ve ergenlerde hipertansiyona yönelik tutumlarda önemli değişiklikler olmuştur. Öncelikle, çocuk ve ergenlerde kan basıncının hafif yükselmesinin daha önce inanılandan daha yaygın olduğu kabul edilmektedir. İkincisi, artan kanıtlar, son yirmi yılda ortalama kan basıncının ve sonuç olarak çocuklarda ve ergenlerde hipertansiyon (HT) sıklığının arttığını göstermektedir. Bu yaş grubunda hipertansiyonun artması aynı zamanda obezitenin de artması ile ilgilidir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi belirli kronik hastalıkları olan çocuklar ve ergenlerde yüksek kan basıncı ve HT sıklığı artmaktadır.

Çocukluk ve ergenlik döneminde yüksek kan basıncının önemi, hem epidemiyolojik hem de klinik etkisi olan yetişkin yaşamında sıklıkla hipertansiyona ilerlemesidir. Yetişkinlerdeki primer hipertansiyonun kökeninin genellikle çocukluk ve ergenlik dönemine dayandığı görülmektedir. Esansiyel hipertansiyonun ailesel kümeleştiği ve annenin esansiyel hipertansiyon gelişiminde anahtar rolü oynadığı düşünülmektedir.

Hem Amerika hem de Avrupa kılavuzları, kan basıncı ölçümünün 3 yaşın üzerindeki tüm çocukların rutin değerlendirmesinin bir parçası olmasını önermektedir. Özellikle kardiyovasküler hastalık ve hızlanmış ateroskleroz gelişme riski yüksek olan çocuklarda, ebeveynleri hipertansif veya erken koroner kalp hastalığı olan çocuklar (baba <55 yaş veya anne <65 yaş), kilolu veya obez olanlar veya dislipidemi (özellikle obstrüktif uyku apnesi veya hareketsiz yaşam tarzı varlığında), diabetes mellitus veya nefropatisi olan çocuklar dahil olmak üzere, tercihen yılda bir kez kan basıncı kontrol edilmelidir. Son birkaç yılda, bu tavsiye edilen klinik uygulamalar şu sonuçları doğurmuştur:

1. Yüksek kan basıncının özellikle ergenlerde nadir olmadığı kabul edilmektedir.
2. Geçmişte uzun yıllar teşhis edilmemiş olan birçok hipertansiyon vakası erken teşhis edilir hale gelmiştir.
3. Kan basıncı değişkenliği, beyaz önlük ve maskeli hipertansiyon fenomenleri nedeniyle teşhis sorunları yaygındır.

Hipertansiyon Nedenleri

Çocuklarda ve ergenlerde hipertansiyonun nedenleri yetişkinlerdekine benzerdir. Bununla birlikte, sekonder hipertansiyon çocuklarda, özellikle küçük çocuklarda ve evre 2 hipertansiyonu olanlarda ergenlerden daha yaygındır. Yaş ne kadar küçükse, tedavi edilebilecek hipertansiyonun altta yatan nedenini belirleme şansı o kadar yüksek olur. 12 yaşın altındaki çocuklarda böbrek hastalığı ve renovasküler hipertansiyon en yaygın nedenlerdir, bunu aort koarktasyonu ve primer hipertansiyon izlemektedir. Feokromositoma, primer aldosteronizm, Cushing sendromu gibi endokrin nedenler nadirdir. Öte yandan, 12 yaşından sonra primer hipertansiyon en sık görülen nedendir ve sadece sistolik kan basıncının veya hem sistolik hem de diyastolik kan basıncının yükselmesi ile karakterizedir. Yaşlara göre hipertansiyon nedenleri Tablo 7.3'de gösterilmiştir.

Tablo 7.3. Yaşlara göre hipertansiyon nedenleri

Yaş	Nedenler
1-6 yaş	Renal parankimal hastalık, renal vasküler hastalık, endokrin nedenler, aort koarktasyonu, primer hipertansiyon
6-12 yaş	Renal parankimal hastalık, primer hipertansiyon, renal vasküler hastalık, endokrin nedenler, aort koarktasyonu, iyatrojenik hastalıklar
12- 18 yaş	Primer hipertansiyon, iyatrojenik hastalık, renal parankimal hastalık, renal vasküler hastalık, endokrin nedenler, aort koarktasyonu

Primer HT, çocukluk ve ergenlik döneminde daha sık görülmesine rağmen öncelikle sekonder nedenler (endokrin, renal, kardiyak) dışlanmalıdır. Primer HT, daha büyük yaşlarda, ailesinde HT öyküsü olanlarda, aşırı kilolu veya obez olanlarda ve/veya kan basıncı 95. persentile yakın evre 1 HT olanlarda daha sık bulunur.

Kan Basıncı Ölçümü ve Hipertansiyon Tanımı

Yüksek tansiyonu olan çocukların güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi ve hipertansiyonun doğru teşhisi için, ofis kan basıncı ölçümlerinin tekrarlanması ve 24 saat ambulatuvar kan basıncı takibi yapılması gerekir. Ne yazık ki, klinik uygulamada kan basıncı her zaman dikkatli bir şekilde değerlendirilmez. Bu durum yanlış bir hipertansiyon teşhisine (aşırı teşhis) ve gereksiz araştırmaya ayrıca çocuk ve ailesi için önemli rahatsızlıklara ve sağlık bakım kaynaklarının boşa harcanmasına neden olabilir. Çocuklarda kan basıncının yanlış değerlendirilmesine bağlı olarak yetersiz hipertansiyon tanısı da görülebilir. Çocuk ve ergenlerde kan basıncının değerlendirilmesinde en sık karşılaşılan sorunlar Tablo 7.4'de sunulmuştur. Ofis ve ofis dışı kan basıncı ölçümlerinin yorumlanması için çocuk ve ergenlerde yaşa, cinsiyete ve boya göre persentil kan basıncı değerlerini sağlayan normallik tablolarının kullanılması gerekmektedir.

Tablo 7.4. Çocuklarda ve ergenlerde kan basıncının değerlendirilmesinde sık karşılaşılan sorunlar

Uygun olmayan ölçüm koşulları (stres, egzersiz, birkaç dakika dinlenmeden, vb.)
Çocuğun kol çevresine göre uygun olmayan manşet boyutu
Tek bir muayenehane ziyaretinde yapılan kan basıncı ölçümüne dayalı olarak hipertansiyon teşhisi
Otomatik bir elektronik (osilometrik) cihazla elde edilen kan basıncı ölçümlerine dayalı tanı (oskültasyonla onaylanmayan)
Yaşa, cinsiyete ve boyuna göre hipertansiyon tanısı için kan basıncı eşiklerinin uygunsuz kullanımı
Ambulatuvar kan basıncı izleme ile hipertansiyon teşhisinin doğrulanmaması
Ambulatuvar kan basıncı izleme rutin okul gününde yapılmaz (yani hastanede yatarken veya çocuk evde kaldığında yapılır)

Çocuklarda kan basıncının oskültasyonlu manuel cihazlar kullanılarak değerlendirilmesi tercih edilir ve uygun pediatrik normatif verilere göre kan basıncı persentilleri/Z skorları kullanılarak yorumlanır. Çocuklar için uluslararası kabul görmüş doğrulama standartlarını geçen otomatik veya yarı otomatik cihazların kullanımı da kabul edilebilir. Otomatikleştirilmiş elektronik (osilometrik) cihazlar, gözlemci önyargısını ve hatasını ortadan kaldırma avantajına sahiptir, ancak doğru olmayabilir ve çocuklarda ayrı doğrulama gerektirebilir. Ne yazık ki, bunlardan çok azı çocuklarda yeterince test edilmiş ve doğru olduğu kanıtlanmıştır. Doğrulanmış osilometrik cihazların listeleri internette mevcuttur. Elektronik bir cihaz kullanılarak tespit edilen çocuklarda yüksek tansiyon, oskültatuar yöntemi kullanan bir cihazla ölçümler yapılarak doğrulanmalıdır. Olası hipertansiyona sahip çocuklarda, kan basıncı muayenehanede doktor veya hemşire tarafından en az 2-3 ziyarette, ziyaret başına 2-3 ölçümle dikkatlice ölçülmelidir.

Geleneksel ofis ölçümü kan basıncının değerlendirilmesinde temel olmaya devam etse de, çocuklarda ve ergenlerde hipertansiyon tanısını doğrulamak için 24 saat ayakta kan basıncı takibi zorunludur. Dirençli hipertansiyonun değerlendirilmesi, hedef organ hasarı olan çocuklarda 24 saat kan basıncı kontrolünün değerlendirilmesi ve aşırı tedaviden şüphelenildiğinde, tedaviye başladıktan sonra izlemede ambulatuvar kan basıncı yararlıdır. Ayrıca, “beyaz önlük hipertansiyonu” (yüksek ofis ve düşük ambulatuvar kan basıncı), “maskeli hipertansiyon” (düşük ofis ve yüksek ambulatuvar kan basıncı) ve “nondipping” paterninin (gece kan basıncı, gündüz seviyelerine kıyasla %10’dan daha az düşer) tanımlanması için de ambulatuvar kan basıncı ölçümü gereklidir. Çocuklarda doğrulanmış bir ambulatuvar kan basıncı monitörü, bireyin kol çevresine göre uygun büyüklükte bir manşonla birlikte seçilmelidir. Ambulatuvar kan basıncı izlemi rutin olarak, tercihen okul gününde yapılmalıdır. Sonuçlar gündüz ve gece kan basıncı ortalamaları hesaplanarak değerlendirilir. Ofis kan basıncı ölçümlerinde olduğu gibi, çocuklarda ambulatuvar kan basıncı, 5-20 yaş arası 949 çocukta yapılan bir Alman çalışmada elde edilen cinsiyet, boy veya yaşa göre persentil normallik tabloları kullanılarak değerlendirilir. 90. ve 95. persentil arasındaki gündüz ve/veya gece ambulatuvar kan basıncı değerleri sınırda kabul edilirken, 95. persentilin üzerindeki değerler hipertansiyonu düşündürür.

Doğru kan basıncı ölçümü için çocuğun kol çevresine göre uygun büyüklükte bir manşon seçimi çok önemlidir. Mesanenin uzunluğu (manşonun şişirilebilir kısmı) kol çevresinin %80-100’ünü çevrelemeli ve genişliği bunun yaklaşık %40’ı kadar olmalıdır (4×8 cm, 6×12 cm, 9×18 cm, 10×24 cm). Küçük bir kola takılan büyük bir manşon (yani çocuklarda uygulanan yetişkin manşon), kan basıncının 30 mmHg’ya kadar olduğundan daha az hesaplanmasına neden olabilir. Büyük bir kola uygulanan küçük manşon kan basıncını 30 mmHg’ya kadar fazla tahmin edebilir. Korotkoff sesi 1 (ilk ritmik ses görüldüğünde) sistolik basıncı tahmin etmek için kullanılır basınç ve ses 5 (sesler kaybolduğunda) diyastolik kan basıncı için kullanılır. Sesler 0 mmHg’ya kadar devam ettiğinde, diyastolik kan basıncını tahmin etmek için Korotkoff sesi 4 (sesler boğulduğunda) kullanılır.

Çocuklarda hipertansiyon tanısı için kriterler, kan basıncının yaş ve vücut büyüklüğü ile arttığı kavramına dayanmaktadır. Bu nedenle, tüm çocuklarda hipertansiyonu tanımlamak için aynı eşiğin kullanılması uygun değildir. Yetişkinlerde hipertansiyon için kan basıncı eşiği yaş, cinsiyet ve somatometrik özelliklerden (sistolik > 140 mmHg ve/veya diyastolik > 90 mmHg) bağımsız iken çocuklarda ve adolesanlarda tanı eşiği, bireyin yaşına, cinsiyetine ve boyuna göre farklılık

gösterir. Ofis ölçümlerinin değerlendirilmesi için, 1-17 yaşları arasındaki 63.000 çocuk ve ergenden alınan verileri içeren ABD'deki çalışmalardan elde edilen kan basıncı persentilleri kullanılır.

Hipertansiyon tanısında yetişkin kılavuzlarıyla tutarlılık sağlamak ve pediatrik hizmet sağlayıcılarından yetişkin sağlayıcılara geçişi kolaylaştırmak için, 13 yaş ve üzeri hem erkek hem de kadın ergenlere 130/80 mmHg veya 140/90 mmHg eşiği uygulanmıştır. Kan basıncı sınırlarını revize etmenin yanı sıra, yetişkinlere benzer şekilde “prehipertansiyon” (pre-HT) terimi “yüksek kan basıncı” ile değiştirilmiştir. Bu değişiklik ile ergenlerde statik eşik değerler kullanılarak yetişkin hipertansiyon kılavuzlarına daha iyi uyum sağlanması amaçlanmıştır. Amerikan Pediatri Akademisinin 2017 yılında, Avrupa Hipertansiyon Derneğinin 2016 yılında yayınlanan çocuk ve ergen hipertansiyon tanımları Tablo 7.5’de gösterilmiştir

Tablo 7.5. İki kılavuza göre çocuk ve ergende hipertansiyon tanımı

	2017 Amerikan Pediatri Akademisi Klinik Pratik Kılavuzu		2016 Avrupa Hipertansiyon Derneği Kılavuzu	
	<13 yaş	>13 yaş	<16 yaş	>16 yaş
Normal Kan Basıncı	<90 persentil	<120 mmHg/ <80 mmHg	<90 persentil	<130 mmHg/ <85 mmHg
Yüksek Kan Basıncı	≥90. ila <95. persentil veya 120–129/<80 mmHg	120-129/<80 mmHg	≥90. ila <95. persentil	130-139/85-89 mmHg
Evre 1 Hipertansiyon	≥95 ila <95 persentil + 12 mmHg veya 130/80-139/89 mmHg	130-139/80-89 mmHg	≥95 ila <95 persentil + 5 mmHg	140-159/90-99 mmHg
Evre 2 Hipertansiyon	≥95 persentil +12 mmHg veya >140/90 mmHg	>140/90 mmHg	≥99 persentil +5 mmHg	160-179/ 100-109 mmHg

Yüksek Kan Basıncı Göstergeleri

Annenin maruziyeti ve annenin çevresi çocukluk çağı kan basıncını etkilemektedir. Maternal diyabetin 10 yaşındaki çocuklarda daha yüksek kan basıncı ile ilişkili olduğu ve etkilerin başlıca çocuk vücut kütle indeksi (VKİ), doğum ağırlığı, gebelik yaşı ve doğum türüne aracılık ettiği bulunmuştur. Bebeklik ve erken çocuklukta faktörler, çocukluk ve yetişkinlikte yükselmiş kan basıncı ile ilişkilidir. Bunlar, doğum ağırlığı, mevcut VKİ ve 5 yaşında metabolik ölçümler (glukoz kontrolü, lipidler ve ürik asit) olabilir. Doğum ağırlığının hipertansiyonla ters bir ilişki içinde olduğunu ve daha yüksek doğum ağırlığının yetişkin hipertansiyon riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Aldosteron duyarlılığı, yaş yelpazesi boyunca hipertansiyonu anlamada önemli bir bileşen olabilir. Kan basıncı ayrıca sodyum alımı, uyku süresi ve çocukluk çağı stresinden etkilenir. Birden fazla ülkeden çalışmaları içeren bir meta-analizde, daha kısa bir uyku süresinin ergenlerde, özellikle erkeklerde yüksek kan basıncı riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Çocukluk çağı sıkıntıları (kötü muamele, travma veya stres gibi) hem kardiyovasküler hem de metabolik hastalık için erişkinde artmış risk ile ilişkili olabilir.

Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme

Kan basıncı düzeylerinin 90. persentilin üzerinde olduğu tespit edilen çocuklar, tekrarlayan ofis ve ofis dışı ölçümlerle değerlendirilmelidir. Tekrarlanan ölçümlerde kan basıncı 90. persentilin altındaysa, başka bir değerlendirme gerekmez. Kan basıncı 90. ve 95. persentil arasında olan çocuklar düzenli olarak izlenmeli ve yaşam tarzı değişimi uygulanmalıdır. Kan basıncı 95. persentili aşarsa, ayrıntılı değerlendirme gereklidir. Doğrulanmış hipertansiyonu olan tüm çocuk ve ergenlerde sekonder hipertansiyon olasılığı düşünülmelidir. Bununla birlikte, değerlendirmenin kapsamı her çocuk için kişiselleştirilmelidir. Kan basıncı 95. persentilin biraz üzerinde olan çocuklarda, özellikle vücut ağırlığı artmış ve ailesinde hipertansiyon öyküsü olan adolesanlarda sekonder hipertansiyon için kapsamlı değerlendirme genellikle gerekli değildir. Öte yandan, kan basıncı sürekli olarak 95. persentilin üzerine yükselen çocuklar ve kan basıncı 99. persentilin üzerinde olan veya hedef organ hasarı veya sekonder hipertansiyon belirtileri olan ergenlerde, yaşa bakılmaksızın sekonder hipertansiyonun nedenleri araştırılmalıdır.

Kan basıncı yüksek olan tüm çocuklarda, hipertansiyona ilişkin aile öyküsü hakkında ayrıntılı bilgi alınması esastır (hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, dislipidemi, obezite, kalıtsal böbrek veya endokrin hastalığı olan ebeveynler).

Hastanın öyküsünde dikkat edilecekler; endokrin etiyolojiyi düşündüren semptomlar (kilo kaybı, terleme, kızarma, ateş, çarpıntı, kas krampları, halsizlik veya kabızlık), prematüre öyküsü ve/veya umbilikal arter/ven kateteri yerleştirilmesi; doğum ağırlığı, idrar yolu enfeksiyonlarının geçirilmesi, obstruktif uyku apnesinin belirtileri (birden fazla gece uyanışı, tanıklı apne, horlama, gündüz uykusu hali), ilaçlar (steroidler, dekonjestanlar/soğuk algınlığı preparatları, oral kontraseptif haplar, nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçlar, uyarıcı ilaçlar [amfetamin ve metilfenidat preparatları], adrenerjik agonistler/teofilin, eritropoietin, siklosporin/takrolimus, trisiklik antidepresanlar, ve son zamanlarda aniden kesilen antihipertansifler), besin takviyeleri, ailede HT öyküsü, erken kardiyovasküler veya serebrovasküler olaylar, son dönem böbrek hastalıkları, diyet (kafein ve tuz), sigara, alkol ve madde kullanımı, fiziksel aktivite sorgulanmalıdır.

VKİ persentilini hesaplamak için vücut boyu ve ağırlığı kaydedilmeli ve kardiyovasküler sistem (her iki kolda ve bir bacakta kan basıncı ölçümü, kalp üfürümleri), nörolojik sistem, karın ve fundoskopik muayene de dahil ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayenede önemli ayrıntılar; dört ekstremitte nabızları ve kan basınçları, aydede yüzü, santral obezite, buffalo hump, retinopati, büyümüş tonsiller, tiromegali, deri lezyonları (café-au-lait lekeleri, nörofibromlar, adenoma sebaceum, striae, hirsutizm, kebek döküntü, palpe edilebilir purpura), bronkopulmoner displazi kanıtı, akciğer ödemi, konjestif kalp yetmezliği, karında kitle, abdominal morluklar, ödem ve hamileliktir.

Kan basıncı yüksekliği olan tüm çocuklar için önerilen rutin çalışma arasında serum üre nitrojen (BUN), kreatinin, elektrolitler, idrar tahlili, idrar kültürü, tam kan sayımı, renal ultrasonografi (USG), ekokardiyogram ve retina muayenesi bulunur. Hipertansiyon saptanan çocuklarda yapılması gereken laboratuvar bulguları Tablo 7.6'da gösterilmiştir.

Tablo 7.6. Hipertansiyon saptanan çocukta yapılması gereken laboratuvar tetkikleri

Neden	Testler	Amaç
Nedeni belirlemek	Tam kan sayımı	Kronik böbrek hastalığını işaret edebilecek anemiye saptamak
	Elektrolit, kan üre azotu, kreatinin, kalsiyum, fosfor, ürik asit	Renal hastalığı (böbrek taşı, kronik piyelonefrit) saptamak
	Renal ultrason	Renal skar, konjenital renal anomaliler, renal hipoplaziye saptamak
Eşlik eden durumları belirlemek	İlaç kullanımı	İlaç ilişkili hipertansiyonu saptamak
	Açlık lipid profili, açlık kan şekeri, insülin	Hiperlipidemi, metabolik sendrom, diyabeti saptamak
	Polisomnografi	Hipertansiyonla ilişkili uyku bozukluklarını belirlemek
Uç organ hasarını belirlemek	Ekokardiyografi	Sol ventrikül hipertrofisini saptamak
	Retinal inceleme	Retinal vasküler değişiklikleri saptamak
İleri tetkikler (klinik gereklilik halinde)	24 saatlik idrarda protein, kreatinin, kreatinin klirensi	Kronik renal hastalığı dışlamak
	İleri görüntüleme: Renal sintigrafi, renal Doppler ultrasonografi, manyetik rezonans anjiyografi, 3 boyutlu bilgisayarlı tomografi, arteriografi	Kronik renal hastalığı dışlamak
	Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu	Beyaz önlük hipertansiyonunu dışlamak
	Hormon düzeyleri (tiroid, adrenal)	Hipertiroidi, adrenal bozuklukları dışlamak
	Plazma renin düzeyleri	Mineralokortikoid ilişkili hastalığı dışlamak
	İdrar plazma katekolamin düzeyleri	Katekolamin ilişkili hipertansiyonu dışlamak

Hedef Organ Hasarı

Çocuklarda ve ergenlerde hipertansiyon masum değildir. Bununla birlikte, kardiyovasküler komplikasyonları yıllar veya on yıllar sonra ortaya çıkar ve vakaların büyük çoğunluğunda çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkmaz. Öte yandan, hipertansiyonlu çocuklarda subklinik hedef organ hasarı nadir değildir ve özel teknikler kullanılarak tespit edilebilir.

Çocuklarda hipertansiyona bağlı hedef organ hasarının değerlendirilmesi için ekokardiyografi en iyi bilinen tekniktir. Sol ventrikül kütlesi, Devereux formülü kullanılarak sol ventrikülün ekokardiyografik ölçümleri temel alınarak hesaplanır. Sol ventriküler hipertrofisi, sınırda veya sürekli primer hipertansiyonu olan çocukların ve ergenlerin yaklaşık %20-40'ında mevcut gibi görünmektedir. Sol ventrikül hipertrofisinin varlığı antihipertansif ilaç tedavisinin başlamasının bir göstergesidir. Bu nedenle, yüksek tansiyonu olan tüm çocuklar ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir.

Karotis intima-media kalınlığı ölçümünün hipertansiyonlu çocuklarda rutin kullanımı önerilmektedir. Tahmini glomerüler filtrasyon kreatinin oranı, çocuklarda böbrek hasarının güvenilir belirteçleridir. Mikroalbüminürinin primer hipertansiyonu olan çocukların değerlendirilmesindeki rolü belirsizliğini korumaktadır, ancak sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte bulunur. Fundoskopi erken arter hasarını saptamak için yararlıdır. Schwartz formülü kullanılarak ensefalopati veya ensefalopatisiz hızlandırılmış ve kötü huylu hipertansiyonda ve üriner albümin-to kreatininin ölçülmesinde büyük değer taşır.

Hipertansiyon Yönetimi

Hem Amerikan hem de Avrupa pediatrik hipertansiyon kılavuzlarına göre, tedavinin amacı bireyin cinsiyetine, yaşına ve boyuna göre kan basıncını 95. percentilin altına düşürmektir. Avrupa kılavuzları, 90-95. percentilde kan basıncının normal olarak kabul edilmediği göz önüne alındığında, “kan basıncını <90. percentilde hedeflemenin muhtemelen daha akıllıca ve daha güvenli olduğunu” öne sürmektedir. Kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus veya hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı olan çocuklarda hedef <90. percentil olmalıdır. Avrupa kılavuzlarına göre, kronik böbrek hastalığı olan çocukların kan basıncı hedefi <75. percentil ve proteinüri varlığında <50. percentil olmalıdır.

Başta diyet olmak üzere yaşam tarzı değişiklikleri yüksek kan basıncı olan çocuklarda ilk basamak olarak önerilmektedir. Klinik öncesi organ hasarı, nefropati veya diyabeti olmayan evre 1 hipertansiyonu olan çocuklarda, ilaç tedavisine başlamadan önce birkaç ay (bir yıla kadar) farmakolojik olmayan önlemlerle başlanması önerilir. Fiziksel egzersiz, çocuklarda kan basıncını ılımlı bir şekilde düşürür ve ayrıca obezite, diyabet ve dislipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetimine yardımcı olabilir. Haftada 3-5 kez en az 40 dakika süreyle orta ila yoğun fiziksel egzersiz önerilir ve obez çocuklarda kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir. Evre 2 hipertansiyonu olan çocuklarda kan basıncı düşene kadar yorucu egzersiz önerilmemelidir. Fazla kilolu çocuklarda, günde 2 saatten daha uzun süren hareketsiz aktivitelerden kaçınmak mantıklıdır. Rekabetçi sporlara katılım sadece kontrolsüz evre 2 hipertansiyon varlığında kısıtlanmalıdır.

Çocuklarda diyet değişikliklerinin kan basıncı üzerindeki etkisine ilişkin sınırlı veri vardır. Ancak yetişkin araştırmalarına göre şeker, doymuş yağ ve tuz tüketiminin azaltılması önerilmektedir. 4-8 yaşındaki çocuklarda günlük sodyum alımı 1.2 g (günlük tuz alımına karşılık gelen 3.1 g veya 53 mEq/gün) ve daha büyük çocuklarda 1.5 g (3.8 g/gün tuz alımı) olacak şekilde diyetle tuz kısıtlaması önerilir. Pratik bir yol, tuz eklenmemiş diyetle başlamaktır. Ebeveynler ve bakıcılar, hazırlanan yiyeceklerin sodyum içeriğini belirlemek ve tuz içeriği yüksek olanlardan kaçınmak için yiyecek paketi etiketlerini okumaya teşvik edilmelidir. Meyve, sebze, lif ve az yağlı süt ürünleri tüketiminde artış önerilmelidir. Eşlik eden dislipidemi etkin bir şekilde yönetilmeli ve alkolden ve sigaradan kaçınılmalıdır (pasif içicilik dahil).

Antihipertansif İlaç Tedavisi

Çocuklarda hipertansiyon için uzun süreli ilaç tedavisine başlanması zor bir karardır. Teşhisin dikkatli bir şekilde doğrulanmasının yanı sıra, ilgili tüm parametrelerin değerlendirilmesi ve farmakolojik olmayan önlemlerin potansiyelinin tüketilmesi de gereklidir. Bununla birlikte,

çocuklarda hipertansiyonun asemptomatik hedef organ hasarına neden olduğu ve bu tür bir hasar oluşana kadar tedaviye başlanmasının ertelenmemesi gerektiği belirtilmelidir.

Yüksek kan basıncı (90-95. persentil) olan çocuklar ve ergenler antihipertansif ilaç tedavisi almamalı, farmakolojik olmayan önlemlerin uygulanmasıyla düzenli olarak izlenmelidir. Kan basıncı her 3-6 ayda bir izlenmeli ve bir yıllık takipten sonra ambulator kan basıncı tekrarlanmalıdır. Hipertansiyonu (95. persentilin üzerinde kan basıncı) ve hedef organ hasarı, diyabet, nefropati, sekonder hipertansiyon veya yaşamı tehdit eden hipertansiyonu olan çocuklarda teşhisin onaylanmasından hemen sonra tedaviye başlanmalıdır. Ayrıca, birkaç ay boyunca (bir yıla kadar) yaşam tarzı değişikliğine rağmen inatçı hipertansiyonu olan tüm vakalarda ilaç tedavisine başlanması önerilir. İlaç tedavisine başladıktan sonra yaşam tarzı değişikliğine devam edilmelidir.

İlk tedavi monoterapi olmalıdır. Önerilen monoterapi seçenekleri şunlardır:

1. ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörü
2. ARB (anjiyotensin reseptör blokeri)
3. Uzun etkili bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri
4. Alternatif bir seçenek beta-blokerdir, ancak çocuklardaki yan etki profili nedeniyle daha az tercih edilirler.

Yan etkiler varsa, bu gruptan başka bir ilaç ikame edilmelidir. 6 ay boyunca standart doz monoterapi ile kan basıncı hedeflerine ulaşamazsa, çocuklar pediatrik hipertansiyonda uzman bir kişiye yönlendirilmelidir. Siyahi hastalarda ACE inhibitörleri ve ARB'ler ilk basamak ajanlar olarak önerilmemektedir. Astımlı veya diyabetli (tip 1 veya tip 2) çocuklarda ve yüksek performanslı sporcularda ilk basamak ajanlar olarak beta-blokerler önerilmemektedir. Genel olarak, antihipertansif ilaçlar çocuklarda yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle, kullanımları esas olarak yetişkinlerden elde edilen verilere dayanmaktadır. Yetişkinlerde olduğu gibi, çocuklarda ilk sıra antihipertansif ilaçlar, ACE inhibitörleri, ARB'ler, beta blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri ve tiazid diüretiklerdir. Çocuklarda ve adolesanlarda tedaviye başlamak için seçilen antihipertansif ilaçların önerilen dozları Tablo 7.7'de sunulmuştur. Şu anda FDA'nın pediatrik kullanım için onayladığı antihipertansif ajanların çoğu, 6 yaş ve üstü hastalarla sınırlıdır. Genel olarak, bu ajanların pediatrik onayı, önerilen pediatrik dozlamayı desteklemek için farmakokinetik verilerle birlikte tek bir kontrollü güvenlik ve etkinlik denemesinden elde edilen antihipertansif etkililiğin gösterilmesine dayanmaktadır. 6 yaşın altındaki hastalarda, oral kullanım için sadece 2 ilaç onaylanmıştır ve hiçbirinin yenidoğanlarda kullanımı onaylanmamıştır. Çocukluk döneminde hipertansiyon tedavisinde kullanılan FDA onaylı ilaçlar Tablo 7.8'de gösterilmiştir.

Tablo 7.7. Çocuk ve adolesanlarda kullanılan antihipertansifler ve dozları

İlaç sınıfı	İlaç	Çocuk ve adolesan (6-18 yaş)		
		Doz (mg/kg/gün)	Maksimum doz (mg/gün)	Dozlar/gün
Diüretikler	Hidroklorotiyazid	0.5-1	50 (3 mg/kg/g)	1
	Klortalidon	0.3	25 (2 mg/kg/g)	1
	Furosemid	0.5-2 mg/kg/dose	6 mg/kg/doz	1-2
	Amilorid	0.4-0.625	10	1
	Spironolakton	1.0-3.3	50	1
Kalsiyum Kanal Blokerleri	Amlodipin	Başlangıç 0.06; 0.3'e çıkılabilir Devam:2.5-5 [†]	2.5-5 10	1 1
	Felodipin	2.5 [†]	10	1
	Isradipin	ÇS başlangıç 0.05-0.15 mg/kg/ doz; 0.2 ÇS olağan 0.3-0.4 mg/kg/g GS:5-10 mg/g [†]	- 10 (0.8 mg/kg/g) 10	ÇS 3 ÇS 3 GS 1-2
	Nifedipine	0.25-0.5	60 (3 mg/kg/g)	1 GS 2, KS1
	Kaptopril	0.3-0.5 mg/kg/doz Adolesan: 12.5-25 mg/doz	0.6 mg/kg/g 100	2-3 2-3
ACE inhibitörleri	Benazepril	Başlangıç: 0.2 Devam: 0.2-0.6	10 40	1 1
	Enalapril	Başlangıç: 0.08 Devam:0.2-0.6 veya 2.5-5	5 40	1 1
	Fosinopril	>50 kg: 5-10 [†] (<50 kg belirsiz)	40	1
	Lisinopril	6-12 yaş: başlangıç 0.07 (0.6 ya artışı) Devam: 0.2-0.6 veya 5-10 [†]	40	1
	Kinapril	Başlangıç:5-10 [†]	40	1
	Ramipril	2.6-6	10	1
	Kandesartan	0.16-0.5 Devam 2-16 [†]	32	1-2 1
Angiotensin Reseptör Blokerleri	İrbesartan	6-12 yaş: başlangıç 75 [†] >12 yaş: başlangıç 150 [†]	150 300	1 1
	Losartan	Başlangıç: 0.7 Devam 25-100 [†]	25-50 100 (1.4 mg/kg/g)	1 1
	Olmesartan	20-35 kg: 10 [†] >35 kg: 20 [†]	20 40	1 1
	Valsartan	Başlangıç 1.3 Devam 2	40 160	1 1
	Atenolol	0.5-1; Devam 0.5-1.5 [†]	100 (2 mg/kg/g)	1-2 1
Beta bloker	Bisoprolol	2.5††	10	1
	Metoprolol	KS: başlangıç 1-2 GS: başlangıç 0.5-1 Devamı cevaba bağlı ayarla	- 50 100 (6 mg/kg/g)	IR2 ER1
	Propranolol	Başlangıçl 1-2; Devam 1-5	160 (4 mg/kg/g)	2-3
	Doksazosin	1 [†] (etiketsiz kullanım)	4	1
Periferik alfa-1 blokerler	Prazosin	Başla: 0.05-01	15 (0.5 mg/kg/g)	3
	Terazosin	Başla: 1 [†]	20	1
Santral alfa agonist	Klonidin†	6-12 yaş: başlangıç 5-10 mcg/ kg/g Devam: 5-25 mcg/kg/g >12 yaş: başla 0.2 [†] Devam 0.2-0.6 [†]	- 0.8 - 0.8	2-3 2-3 2 2

*Total günlük doz erişkin için önerilen maksimum dozu aşmamalı, bu da adolesanlarda uygun doz sağlamayı kolaylaştırır. [†]doz in mg/gün. ^{††}Ani kesim ciddi rebound hipertansiyona neden olur. **ÇS:** çabuk salınım; **GS:** geniş salınım; **KS:** Kontrollü salınım.

Tablo 7.8. Çocuklarda kullanılan FDA onaylı antihipertansifler preparatlar

Aktif içerik	Kullanım tipi	Pediyatrik onay (yıl)	Onay yaşı
Enalapril maleat	Oral tablet	2002	1 ay–16 y
Lisinopril	Oral tablet	2003	6–16 y
Fosinopril sodyum	Oral tablet	2003	6–16 y
Benazepril hidroklorid	Oral tablet	2004	6–16 y
Metoprolol süksinat	Acil, oral tablet	2007	≥6 y
Amlodipin besilat	Oral tablet	2004	6–17 y
Losartan potasyum	Oral tablet	2004	6–16 y
Kandesartan sileksetil	Oral tablet	2009	1–<17 y
Valsartan	Oral tablet	2007	6–16 y
Olmesartan medoksomil	Oral tablet	2010	6–16 y
Aliskiren	Oral pellet	2017	6–16 y

Hastalara aşağıdaki durumlarda farmakolojik tedavi başlatılmalıdır:

1. Semptomatik hipertansiyon
2. Hipertansif hedef organ hasarı
3. Evre 2 hipertansiyon
4. Diabetes mellitus tip 1 veya 2, kronik böbrek hastalığı veya kalp yetmezliği ile ilişkili kan basıncı 90. Persentil
5. Farmakolojik olmayan tedavi denemesine rağmen devam eden (6 ay) hedef organ hasarı olmaksızın Evre 1 hipertansiyon
6. Sekonder hipertansiyonu kanıtlanmış çocuklarda, altta yatan hastalığın spesifik tedavisi, pediyatrik hipertansiyonda uzman olan hekim tarafından başlatılmalıdır.

Beta Blokerler

Propranolol, atenolol ve metoprolol, özellikle hipertansiyon dışındaki endikasyonlar için çocuklarda en iyi çalışılan beta blokerlerdir. Genellikle %5'lik bir kesilme oranıyla iyi tolere edilirler. Aort koarktasyonunda ve kalp yetmezliğinde ilk tercih edilen ilaçlardır. Astım, kullanımları için bir kontrendikasyondur. Nispeten yaygın yan etkiler yorgunluk ve bradikardidir.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri

Kaptopril, çocuklarda bu sınıfta en çok çalışılan ilaçtır. Nefropatili çocuklarda enalapril, lisinopril, fosinopril ve son zamanlarda ramipril ile de çalışmalar vardır. Güçlü bir antiproteinürik ve nefroprotektif etkiye sahiptirler ve kronik nefropati, diabetes mellitus ve kalp yetmezliğinde ilk tercih edilen ilaçlar olarak kabul edilirler. Bilateral renal arter stenozunda, tek böbrekli olgularda tek taraflı renal arter stenozunda, şiddetli hiperkalemi ve gebelikte kontrendikedirler (çocuk doğurma potansiyeli olan kızlarda sadece etkili bir kontraseptif yöntem kullanıldığında reçete edilmelidir). En yaygın yan etki kuru öksürüktür ve en şiddetli ancak nadir görülen yan etki anjiyödemdir. Diüretiklerle tedavi edilen çocuklarda uygulandığında, hipotansif bir atığı önlemek için ikincisi 2-3 gün süreyle kesilmelidir.

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)

Son zamanlarda losartan, valsartan, irbesartan ve olmesartan ile hipertansiyonlu çocuklarda çalışmalar yapılmıştır. Bu ilaçlar, güçlü bir antiproteinürik etki gösterirler, kalsiyum kanal blokerlerinden daha güçlüdür ve kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsızdırlar. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi, kronik nefropati, diabetes mellitus ve kalp yetmezliğinde ilk tercih edilen ilaçlar olarak kabul edilirler ve bilateral renal arter stenozunda, tek böbrekli olgularda tek taraflı renal arter stenozunda, şiddetli hiperkalemi ve hamilelikte (çocuk doğurma potansiyeli olan kızlarda, yalnızca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanıldığında) reçete edilmelidir. Diüretiklerle tedavi edilen çocuklarda uygulandığında, hipotansif bir atağı önlemek için ikincisi 2-3 gün süreyle kesilmelidir.

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Amlodipin en iyi incelenen ajandır ve nifedipin, felodipin, isradipin veya verapamil için çok az veri mevcuttur. Böbrek nakli alıcılarında tercih edilen ilaçlardır ve kalp yetmezliğinde kontrendikedirler. En yaygın yan etki, vazodilatasyona bağlı olan, diüretiklere yanıt vermeyen ve ACE inhibitörlerinin veya ARB'lerin birlikte uygulanmasıyla azaltılan ayak bileği ödemidir. Ayrıca dış etki hipertrofisine neden olabilirler. Diltiazem ve verapamil bradikardi ve kabızlığa (çoğunlukla verapamil) neden olabilir ve negatif inotropik etkiye sahiptir.

İlaç Kombinasyonları

Çocuklarda, özellikle nefropatinin varlığında optimal kan basıncı kontrolünü sağlamak için sıklıkla antihipertansif ajanların bir kombinasyonu gereklidir. Düşük dozlarda iki ilacın kombinasyonu genellikle daha etkilidir ve tam dozda tek bir ilaca göre daha az yan etkiye sahiptir. Genel olarak, bireyselleştirilmiş tedavi seçimine olanak sağlamak için sabit doz yerine serbest doz kombinasyonları tercih edilir. Ancak ergenlerde tedaviye uzun dönem uyumu artırmak için sabit kombinasyonlar tercih edilmektedir. Bu konuda çalışma yoktur. İlaç kombinasyonları erişkindeki deneyimlere göre tercih edilir. Tercih edilen kombinasyonlar muhtemelen bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya bir kalsiyum kanal blokerine, anjiyotensin reseptör bloke edici veya bir tiazid eklenebilir.

Diğer İlaçlar

Tiyazid diüretikler, merkezi etkili antiadrenerjik ajanlar, α_1 -blokerleri ve direkt vazodilatörler çocuklarda uzun süredir kullanılmaktadır, ancak bu ilaçlarla, esas olarak tiyazidlerin ampirik kullanımını içeren çok az çalışma yapılmıştır. Potasyum tutucu diüretikler primer aldosteronizmde önerilir ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir. Loop diüretikleri böbrek ve kalp yetmezliğinde faydalıdır.

Uzun Süreli İzlem

Vakaların büyük çoğunluğunda tedavi ömür boyu sürer ve genellikle yılda 1-2 kez olmak üzere düzenli takip gerekir. Tedavi rejiminin basitleştirilmesi (monoterapi kan basıncını kontrol edemediğinde günde bir kez 24 saat etkili ilaçlar ve sabit doz kombinasyonları) ve evde kendi kendine kan basıncı izleme, özellikle ergenlerde tedaviye uzun vadeli uyumu artırabilir. Diğer değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin (vücut ağırlığı, dislipidemi, diabetes mellitus, sigara içme) yanı sıra beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite için de düzenli izleme gereklidir.

TEMD Önerileri

- **Çocuklarda ve ergenlerde hipertansiyonun nedenleri yetişkinlerdekine benzerdir. Sekonder hipertansiyon çocuklarda, özellikle küçük çocuklarda ve evre 2 hipertansiyonu olanlarda ergenlerden daha yaygındır.**
- **Primer hipertansiyon çocukluk ve ergenlik döneminde daha sık görülmesine rağmen öncelikle sekonder nedenler dışlanmalıdır.**
- **Çocuklarda ve adolesanlarda hipertansiyon tanı eşiği, bireyin yaşına, cinsiyetine ve boyuna göre farklılık gösterir.**
- **13 yaş ve üzeri hem erkek hem de kadın ergenlere hipertansiyon tanısında eşik değerler yetişkinler ile benzerdir.**
- **Kan basıncı düzeylerinin 90. persentilin üzerinde olduğu tespit edilen çocuklar, tekrarlayan ofis ve ofis dışı ölçümlerle değerlendirilmelidir.**
- **Kan basıncı 90. ve 95. persentil arasında olan çocuklar düzenli olarak izlenmeli ve yaşam tarzı değişimi uygulanmalıdır.**
- **Çocuklarda hipertansiyon tedavisinin amacı bireyin cinsiyetine, yaşına ve boyuna göre kan basıncını 95. persentilin altına düşürmektir.**
- **Kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus veya hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı olan çocuklarda hedef <90. persentil olmalıdır.**

Kaynaklar

1. Stergiou GS, Vazeou A, Stefanidis CJ, Kapogiannis A, Georgakopoulos D, Stabouli S, Douma S, Doumas M, Zebe-kakis P, Makris T, Tsioufis CP, Manolis A. Practical recommendations for the diagnosis, investigation and manage-ment of hypertension in children and adolescents: hellenic society of hypertension consensus document. Hellenic J Cardiol. 2013;54(3):199-211.
2. Blanchette E, Flynn JT. Implications of the 2017 AAP Clinical Practice Guidelines for Management of Hypertensi-on in Children and Adolescents: a Review. Curr Hypertens Rep. 2019 Apr 5;21(5):35.
3. Brady TM, Feld LG. Pediatric approach to hypertension. Semin Nephrol. 2009 Jul;29(4):379-88.
4. Tran AH, Urbina EM. Hypertension in children. Curr Opin Cardiol. 2020 Jul;35(4):376-380.
5. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et. al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. Can J Cardiol. 2020 May;36(5):596-624.
6. Taylor-Zapata P, Baker-Smith CM, Burckart G, Daniels SR, Flynn JT, Giacoia G, Green D, Kelly AS, Khurana M, Li JS, Pratt C, Urbina EM, Zajicek A. Research Gaps in Primary Pediatric Hypertension. Pediatrics. 2019 May;143(5): e20183517.
7. Hardy ST, Urbina EM. Blood Pressure in Childhood and Adolescence. Am J Hypertens. 2021 2;34(3):242-249.
8. Khoury M, Khoury PR, Dolan LM, Kimball TR, Urbina EM. Clinical Implications of the Revised AAP Pediatric Hypertension Guidelines. Pediatrics. 2018 Aug;142(2):e20180245

7.5. Yaşlılarda Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT) yaşlıda en sık görülen sağlık problemlerinden birisi olup sıklığı %70-80'lere ulaşmaktadır. Ülkemizdeki hipertansiyon sıklığı Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışmasında ≥ 65 yaş popülasyonda %75,1, PatenT-2 çalışmasında 60-69 yaş arasındakilerde %67,9, 70-79 yaş arasında %85,2, 80 yaş ve üzerindekilerde ise %76,3 olarak rapor edilmiştir. Türkiye'nin yedi farklı coğrafi bölgesinde yapılan TEMD HT çalışmasında, yaşla birlikte HT sıklığının arttığı, 20-29 yaş grubu ile karşılaştırıldığında HT riskinin 60-69 yaşları arasında 6.8 kat, 70-79 yaşları arasında 9.7 kat, 80 yaş ve üzerinde ise 6.4 kat arttığı bildirilmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basıncı 30-79 yaş arasında kadınlarda yüksek tespit edilirken, 80 yaş ve üzerindekilerde ise erkeklerde daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Kan basıncı yüksekliği çok ileri yaşlarda bile önemli bir kardiyovasküler (KV) risk faktörüdür.

50-60 yaşına kadar hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı tedrici olarak artar. 60 yaşından sonra ise, genelde, sistolik kan basıncı artmaya devam ederken diyastolik kan basıncı sabit kalır ve sonra da düşmeye başlar. Yaşlanmayla ortaya çıkan sistolik kan basıncındaki artış ve diyastolik kan basıncındaki azalma ve artmış nabız basıncının en önemli nedeni yaşla birlikte giderek artan arteriyel sertliktir. Arteriyel sertlik arttıkça artan nabız dalga hızı, sistolik kan basıncı artışına, diyastolik kan basıncında düşmeye ve sonuçta nabız basıncının artmasına neden olur. Yaşlanmayla ortaya çıkan sistolik kan basıncı ve nabız basıncındaki artış, diyastolik kan basıncı yüksekliğinden daha önemli bir KV risk faktörüdür.

Yaşlı bireylerde HT tedavi hedefleri aslında gençlerden farklı değildir. 85 yaş ve üzerindekilerde bile hipertansiyon tedavisine uyumun KV hastalıklar ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Ancak çok yaşlılarda (>80 yaş) HT tedavi hedefleri ile ilgili tam bir görüş birliği yoktur. 2013 Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Kalp Birliği HYVET çalışmasına dayanarak sistolik kan basıncı >160 mmHg olanlara antihipertansif tedavi başlanmasını ve tedavi hedefinin >150 mmHg olmasını önermiştir.

Ancak daha sonra özellikle SPRINT çalışması ile, antihipertansif tedavinin her hastada hedef kan basıncı düzeylerine ulaşılmasa bile özellikle KV hastalıklar (inme ve kalp yetmezliği) ve mortalitede azalma ortaya çıkardığının, kırılma ve hatta bakımevlerindeki yaşlılarda bile etkili olduğunun gösterilmesi tedavi hedeflerinde değişikliklere yol açmıştır. 2017 Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kalp Birliği 65 yaş ve üzeri için tedavi hedefini <130/80 mmHg, 2018 Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Kalp Birliği 65 yaş ve üzeri için kan basıncı hedeflerini <130-139/70-79 mmHg, 2017 Amerikan Doktorlar Birliği/Amerikan Aile Hekimleri Akademisi <150/90 mmHg olarak önermiştir. 2019 Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporunda ise 65-79 yaş arasındaki hasta gerubu için eşik kan basıncı değeri $\geq 140/90$ mmHg, önerilen kan basıncı hedefi sistolik 130-140 mmHg, diyastolik 70-80 mmHg; 80 yaş ve üzerindeki hastalar için eşik kan basıncı değeri ≥ 150 mmHg ve hedef kan basıncı değeri önermiştir sistolik 130-140 mmHg, diyastolik 70-80 mmHg olarak önerilmiştir. Kılavuzlarda yaşlı bireyler için antihipertansif tedavi başlama eşikleri ve kan basıncı hedefleri Tablo 7.9'da gösterilmiştir.

Tablo 7.9. Kılavuzlarda yaşlı bireyler için antihipertansif tedavi başlama eşikleri ve kan basıncı hedefleri

	ACC/AHA2017	ACP/AAFP2017	ESC/ESH 2018	THUR 2019
Yaşlı birey tanımı	≥65 yaş	≥60 yaş	Yaşlı: 65-79 yaş Çok yaşlı: ≥80 yaş	65-79 yaş ≥80 yaş
Antihipertansif tedavi başlanması için kan basıncı eşiği	≥130/80mm Hg	SKB≥150mm Hg	Yaşlı ≥140/90mm Hg Çok yaşlı ≥160/90mm Hg	65-79 yaş ≥140/90mm Hg ≥80 yaş ≥150 mm Hg
Hedef kan basıncı	<130/80mm Hg	SKB<150mm Hg	SKB 130-139 mm Hg DKB 70-79mm Hg	SKB 130-140 mm Hg DKB 70-80 mm Hg

ACC/AHA 2017: Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kalp Birliği 2017 yılı rehberi

ACP/AAFP 2017: Amerikan Doktorlar Birliği/Amerikan Aile Hekimleri Akademisi 2017 yılı rehberi

ESC/ESH 2018: Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Kalp Birliği 2018 yılı rehberi

THUR 2019: Türk Hipertanion Uzlaş Raporu 2019

SKB: sistolik kan basıncı; **DKB:** diyastolik kan basıncı

Yaşlı bireylerde kan basıncı hedeflerini belirleyen sadece yaş değil, genel durumu, eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar, ortostatik hipotansiyon olup olmadığı, kognitif fonksiyon bozukluğu ve kırılabilirlik olup olmadığıdır. Kırılabilirlik, bireyin bağımlılık geliştirme ve/veya ölüme karşı savunmasızlığını artıran, azalmış güç, dayanıklılık ve azalmış fizyolojik işlev ile karakterize, birden çok nedene ve katkı sağlayan faktöre bağlı bir tıbbi sendrom olarak tanımlanmıştır. Benetos ve arkadaşları 2019 yılında, Geriatri bakış açısıyla yazdıkları bir derlemede 80 yaş üstü kişilerde antihipertansif tedavi planlanırken kırılabilirlik ve fonksiyonel durumun belirlenmesi için kapsamlı geriatrik değerlendirme veya en azından kırılabilirlik testlerinin yapılması gerektiğini, hedef sistolik kan basıncının fonksiyonel durumu kötü/kırılabilir olanlarda <150 mmHg, fonksiyonel durumu iyi olanlarda ise 120-140 mmHg olmasını önermişlerdir.

Özellikle 80 yaş ve üzeridekilerde diyet önerirken, kilo verdirici diyetler sarkopeniye, tuzdan fakir diyet malnütrisyon, hiponatremi, ortostatik hipotansiyon ve düşmelere neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Egzersiz yeterince yapamamaları da önerilmelidir, alkol kısıtlaması önemlidir. İlaç seçimi gençlerle benzerdir. Düşme ve kırık riski nedeniyle loop diüretikler ve alfa blokerler gerekli olmadıkça tercih edilmemelidir. Ayrıca beta blokerler özellikle bir endikasyon olmadığı sürece, kalp bloğu, inme, depresyon ve kognitif kötüleşme riskleri sebebiyle birincil tercih olmamalıdır.

Çok yaşlılarda ve kırılabilir olanlarda her zaman tek ilaçla ve düşük dozda başlanması, yavaş titre edilmesi (düşük başla, yavaş artır) ortostatik hipotansiyon açısından dikkatli olunması önerilmektedir. Gerekli hastalarda ambulatuvar kan basıncı takibi yapılmasında fayda olabilir. Özellikle çok yaşlılarda 3'lü ilaç kullanımından mecbur kalmadıkça kaçınılmalıdır.

TEMD Önerileri

- Hipertansiyonun yaşlılarda sıklığı artmakta, %70-80'lere ulaşmaktadır.
- Yaşlı bireylerde kan basıncı hedeflerini belirlerken sadece yaşı değil, genel durumu, eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar, ortostatik hipotansiyon olup olmadığı, kognitif fonksiyon bozukluğu ve kırılabilirlik olup olmadığı mutlaka dikkate alınmalıdır.
- 80 yaş ve üzerindeki kişilerde diyet önerirken, kilo verdirici diyetler sarkopeniye, tuzdan fakir diyet malnütrisyon, hiponatremi, ortostatik hipotansiyon ve düşmelere neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.
- İlaç seçimi gençlerle benzerdir. Düşme ve kırık riski nedeniyle loop diüretikler ve alfa blokerler gerekli olmadıkça tercih edilmemelidir. Beta blokerler özellikli bir endikasyon olmadığı sürece, kalp bloğu, inme, depresyon ve kognitif kötüleşme riskleri sebebiyle birincil tercih olmamalıdır.
- Çok yaşlılarda ve kırılabilirlerde hipertansiyon tedavisine tek ilaçla ve düşük dozda başlanmalı, yavaş titre edilmeli (düşük başla, yavaş artır) ortostatik hipotansiyon açısından dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

1. 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;358:1887-1898.
2. Bayram F, Demir O, Sabuncu T, Eren MA, Gedik V, Çorapçıoğlu D, Kaya A. Prevalence and Awareness of Hypertension in Seven Distinct Geographic Regions of Turkey: The SEMT HT Study. *Türk J Endocrinol Metab*. 2021;25:1-10
3. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, et al; SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:2673-82.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, et al. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the 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.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104..
6. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, Humphrey LL, Frost J, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians and the Commission on Health of the Public and Science of the American Academy of Family Physicians. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166:430-437.
7. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, Tükek T, Sabuncu T, Arıcı M, Erdem Y, Özın B, Sahin İ, Ertürk Ş, Bitigen A, Tokgözoğlu L. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019 [2019 Turkish Hypertension Consensus Report]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019 ;47:535-546.
8. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients. *Circ Res*. 2019;24:1045-1060.

7.6. Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Olanlarda Hipertansiyon

Akut veya kronik böbrek fonksiyon bozukluğuna sıklıkla hipertansiyon eşlik eder. Bu yüksek riskli popülasyonda hem böbrek hasarının artmasına yol açan hem de kardiyovasküler hastalık için ciddi bir risk faktörü olan hipertansiyonun tedavisi önemlidir. Tedavide böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açan neden göz önünde bulundurulmalıdır. Sekonder hipertansiyonun en önemli nedenlerinden biri olan kronik böbrek hastalığında (KBH) hastaların neredeyse tamamında hipertansiyon görülür. Hipertansiyon kılavuzlarında KBH ve hipertansiyonu olan hastalarda hedef kan basıncı (KB) değerlerinde farklılıklar göze çarpmaktadır. KBH olan bir hastanın kardiyovasküler hastalıktan (KVH) dolayı ölüm riski hastalığının son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ($eGFR < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ilerleme riskinden daha yüksektir. KBH olan hastalarda yüksek kardiyovasküler risk grubundaki hastalar gibi standart hedeflerden daha düşük KB hedefleri yaşam süresi üzerine olumlu etki sağlayabilir. Birçok kılavuz hipertansif kronik böbrek hastalarında birinci seçenek antihipertansif ajan olarak renin-anjiyotensin sistemini bloke eden ajanları önermektedir. Ancak bazı kılavuzlar proteinürisi olan kronik böbrek hastalarında anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)'yi ilk seçenek olarak önerirken; proteinürisi olmayan kronik böbrek hastalarında ilk seçenek olarak tiyazid grubu diüretik veya kalsiyum kanal blokeri (KKB) veya ACE inhibitörleri/ARB önermektedir. KBH'ların çoğunda volüm ve sodyum retansiyonunun kontrolü için ikinci basamak tedavide diüretik kullanılmaktadır. ACE inhibitörleri veya ARB ile KKB'lerin kombinasyonunda antiproteinürik etkileri de dikkate alınmalıdır. β -blokerler ancak KBH'ya eşlik eden kardiyak hastalığı olan hastalarda tercih edilir.

Hipertansiyon, hem akut hem de kronik böbrek hastalıklarında, özellikle glomerüler veya vasküler bozukluklara sıklıkla eşlik etmektedir. Hipertansiyonun patogenezi ve tercih edilen hipertansiyon tedavisi, böbrek hastalığının türüne ve süresine göre değişmektedir.

Poststreptokokal glomerulonefrit gibi akut glomerüler hastalığı olan hastalarda, sıklıkla sodyum retansiyonu, volüm artışı ve ödem gelişmektedir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin baskılandığı ve atriyal natriüretik peptidin salınımının arttığı bu olgularda, volüm artışı sıklıkla hipertansiyona neden olmaktadır. Bu değişiklikler şiddetli akut glomerüler hastalığı olanlarda çok daha belirgin olmakla birlikte serum kreatinini normal olan glomerulonefritli hastalarda da görülmektedir.

Vaskülit veya skleroderma gibi akut vasküler hastalıklarda ise kan basıncındaki artış, volüm artışından ziyade renin-anjiyotensin sisteminin iskemi nedeniyle aktivasyonundan kaynaklanmaktadır.

Kronik böbrek hastalığı, sekonder hipertansiyonun sık görülen nedenlerindendir. Tüm hipertansiyonların %2-5'inden sorumludur. KBH'nın hem bir nedeni hem de bir sonucu olarak karşımıza çıkan hipertansiyon, KBH olan hastaların yaklaşık yüzde 80-85'inde mevcuttur. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azaldıkça, hipertansiyonun insidansı ve şiddeti de artmaktadır.

KBH'da hipertansiyonun nedenlerinden biri böbreğin sodyum ve su atma yeteneğinin azalmasına bağlı olarak oluşan volüm artışıdır. KBH da böbrek parankimindeki skarlanmanın yarattığı iskemiden dolayı renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olmuş; sempatik sinir sisteminin tonusu artmıştır. KBH'da artmış bir tuz duyarlılığı vardır. Sekonder hiperparatiroidizmle bağlı

hücre içi kalsiyumun artışı vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Nitrik oksit sentezi bozulmuştur. Hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunan endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlik ilerlemiş KBH'nin bir karakteristiğidir. KBH da hipertansiyon gelişmesinde yukarıda bahsedilen değişiklikler yanısıra daha bir çok faktör rol oynamaktadır.

Hipertansiyon, böbrek fonksiyon kaybını artırmaktadır. Hipertansiyon ve KBH, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörleridir. Her ikisi de kardiyovasküler hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde artırmaktadır. Hipertansiyonun tedavisi, KBH hastalarında hem ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına hem de KVH'a karşı korunmak için önemlidir.

Proteinüri ve Hipertansiyon

KBH'da hipertansiyon proteinüri ile birlikte değerlendirilmelidir. Proteinüri, böbrek hasarının önemli bir belirticidir ve hem KBH'nin ilerleyişi hem de KVH gelişimi için çok önemli bir risk faktörüdür. Proteinüri miktarının belirlenmesi, bu risklerin saptanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesine rehberlik eder. Böbrek hasarının önlenmesinde proteinürinin azaltılması en az kan basıncını düşürmek kadar önemlidir. Yüksek KB'nin normale getirilmesi, proteinüriyi de azaltarak KBH ilerleme riskini azaltmaktadır.

Proteinürisi olan hipertansif hastalarda proteinürisi olmayan hastalara göre daha etkin kan basıncı kontrolü önerilmektedir. Yüksek proteinürisi olan hastalarda (>1 g/gün; idrar protein kreatinin oranı [PCR] >100 mg/mmol, idrar albumin kreatinin oranı [ACR] >70 mg/mmol) daha düşük KB hedefleri (hedef sistolik kan basıncı <120 mmHg) proteinürisi olmayanlara göre böbrek fonksiyonlarında daha fazla koruma sağlamaktadır. Antihipertansif özelliğine ek olarak bir ilacın proteinüri üzerinde etkisinin olması KBH'da hipertansiyonun yönetiminde önemli bir özelliktir. Özellikle, renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) bloke edilmesi KB'den bağımsız olarak proteinüride önemli bir azalma sağlamaktadır. Bu nedenle proteinürik KBH'da RAAS blokajı sağlayan ilaçlar, birinci basamak tedavi ajanları olarak kabul edilmektedir.

Kronik Böbrek Hastalarında Kan Basıncı Hedefleri

Kronik böbrek hastalığında ilerlemeyi yavaşlatmanın başlıca yolları altta yatan böbrek hastalığının tedavisinin yanı sıra hipertansiyon ve proteinüri gibi sekonder faktörlerinde etkin bir şekilde tedavi edilmesidir.

Hemen hemen tüm kılavuzlar albuminüri veya proteinüri olmayan kronik böbrek hastalarında hedef KB değerini $<140/90$ mmHg olarak kabul etmektedir. Ancak bu öneri bazı kılavuzlarda albuminüri veya proteinüri varlığında $<130/80$ mmHg'ya düşmektedir. Ulusal ve uluslararası kılavuzların önerdiği tansiyon hedefleri ve birinci basamakta önerdikleri antihipertansif ilaçlar Tablo 7.10'da verilmiştir.

Tablo 7.10. Kılavuzlara göre hedef kan basıncı ve önerilen tedaviler

Kılavuz	Yıl	Proteinüri	Hedef Sistolik / Diyastolik Kan Basıncı (mm Hg)		Birinci basamak önerilen antihipertansif ilaç	
			Proteinüri varlığında	Proteinüri olmaksızın	Proteinüri varlığında	Proteinüri olmaksızın
JNC8	2014		<140 / 90	<140 / 90	ACEi veya ARB	1. Basamak ilaçlar Tiazid, ACEi, ARB, KKB
NICE	2014	ACR >30 mg/ mmol	120–139 mm Hg	120–139 mm Hg	ACEi veya ARB	Yaşa, ırka göre Tiazid, ACEi, ARB, KKB
ACC / AHA	2017	ACR ≥300 mg/d, veya ≥300 mg/g	<130 / 80	<130/80	ACEi Tolere edemezse ARB	1. Basamak ilaçlar Tiazid, ACEi, ARB, KKB
ESC / ESH	2018	Mikroalbuminuri (30–300 mg/24saat), veya ACR (30–300 mg/g; 3.4–34 mg/ mmol)	130-139 mm Hg	130-139 mm Hg	ACEi veya ARB	ACEi veya ARB + KKB veya diüretik
CHEP	2015	500 mg/24 saat veya ACR >30 mg/ mmol	<140/90mmHg	<140/90mmHg	ACEi Tolere edemezse ARB	1. Basamak ilaçlar Tiazid, ACEi, ARB, KKB
Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu	2019		Sistolik KB, >65 yaş 130–140 mmHg, ≤65 yaş 120–130 mmHg Diyastolik KB 70–80 mmHg (Tüm yaşlarda)	Sistolik KB, >65 yaş 130–140 mmHg, ≤65 yaş 120–130 mmHg Diyastolik KB 70–80 mmHg (Tüm yaşlarda)	ACEi veya ARB	ACEi veya ARB
KDIGO	2021	ACR 30-300 mg/g or 3-30 mg/mmol	<120	<120	ACEi* veya ARB*	

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

The Eighth Joint National Committee (JNC8)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension (ESC/ESH)

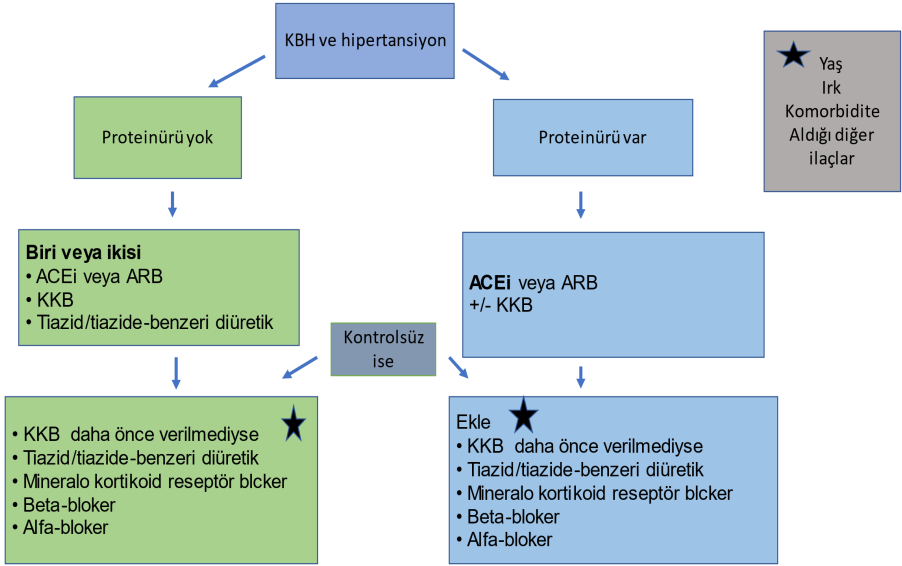
American Heart Association and American College of Cardiology (ACC / AHA)

Hypertension Education Program (CHEP)

Tedavi

KB kontrolünde yaşam şekli değişiklikleri önemlidir. Yüksek KB ve KBH olan hastalarda günde <2 g sodyum alımının (veya günde <90 mmol sodyum veya günde <5 g sodyum klorür) hedeflenmesi önerilmektedir. Haftada en az 150 dakika kümülatif bir süre boyunca kardiyovasküler ve fiziksel toleranslarıyla uyumlu bir seviyede orta yoğunlukta fiziksel aktivite yapılması tavsiye edilmektedir. En iyi çabalara rağmen, KBH da çoğu zaman tek başına farmakolojik olmayan yöntemler hipertansiyonu kontrol etmede yetersizdir. Büyük bir KBH kohortu, bu popülasyonda hastaların %60'ının üç veya daha fazla antihipertansif ilaçla, tedavi ediliyor olduğunu, yani dirençli hipertansiyonun çok yaygın olduğunu göstermiştir (31).

Ödemli akut glomerüler hastalıktaki hipertansiyon tipik olarak diüretiklerle, gerekirse diyaliz yöntemleri ile sıvının atılımı ile düzelir. Vaskülit veya sklerodermalı hastalarda ACE inhibitörleri kan basıncı kontrolünde etkilidir. Farmakolojik olmayan müdahalelerin faydalarına rağmen KBH'da KB'nin kontrolü için antihipertansif ilaçlar da genellikle gereklidir (Şekil 7.2).



Şekil 7.2. Kronik böbrek hastalığında hipertansiyon ve ilaçlar

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) Blokajı

RAAS sistemini bloke eden ACE inhibitörleri ve ARB'ler hem kardiyoprotektif hem de renoprotektif etkileri nedeniyle KBH da özellikle tercih edilmektedir. KKB ve diüretikler de KB'de benzer azalmalar sağlasa da RAAS blokerleri hem diyabetiklerde hem de diyabetik olmayan hastalarda KB kontrolü yanı sıra proteinüriyi de azaltıkları için proteinürik hastalarda ilk seçenek ilaçlardır.

Proteinürik olmayan KBH'lı hastalarda RAAS blokajının renoprotektif etkisi çok net değildir. ACE inhibitörleri ve ARB'ler proteinürik olmayan hipertansif KBH'ında birinci basamak ilaçlar olarak kullanılabilmeyle birlikte KKB, tiyazid veya tiyazid benzeri diüretikler bu popülasyonda alternatif ilk basamak ajanlar olarak kullanılabilir.

Hastaların %50'ye varan kısmında kronik ACE inhibisyonu sonrasında anjiyotensin II reaktivasyonu ve ardından RAAS blokajının etkinliğinde küntleşme görülmektedir. Bu nedenle ACE inhibisyonu üzerine bir ARB'nin eklenmesinin kardiyovasküler ve böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etki olup olmayacağı araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda ACE inhibitörü ve ARB kombinasyon tedavisi ile KVVH, MI, inme, SDBY, kalp yetmezliği ve ölüm oranlarındandıranlı bir azalma olmayıp yan etkilerin insidansında ciddi artış saptanmıştır. Bu çalışmaların ışığında ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerin kombine olarak kullanılması önerilmemektedir.

RAAS blokajı sırasında hiperkalemi ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir. RAAS blokajı sırasında intraglomerüler basınçta azalma olması nedeniyle serum kreatininde yükselme görülebilir.

Mevcut rehberler RAAS blokajının başlatılmasından sonra akut dönemde serum kreatininde %30'a varan bir artış olsa da uzun vadede renoproteksiyon sağladığını belirtmektedir. RAAS blokajının ileri dönem KBH'da (eGFR <30 mL/dk/1.73 m²) kullanımı konusunda bu grup hastalar daha önce bahsi geçen tüm çalışmalarda hariç tutulduğu için bir belirsizlik vardır.

ACE inhibitörleri ile ARB'lerin antiproteinürik etkileri benzer kabul edilmektedir. Benzer şekilde, doğrudan renin inhibitörü aliskiren antihipertansif özelliklere sahip olmasına rağmen KBH olanlarda tedavideki yeri belirsizdir. ACE inhibitörleri veya ARB tedavisine aliskiren kombinasyonunun diyabette veya kalp yetmezliğinde kardiyovasküler veya renoprotektif etkiler yönünden değerlendiren randomize çalışmalarda olumlu bir etki saptanmamış olup hiperkalemi gibi yan etkiler gözlenmiştir. Bu nedenle, doğrudan renin inhibitörü ilaçların ACE inhibitörleri veya ARB'ler ile kombine kullanılması önerilmemektedir.

Diüretikler

Volüm yüklenmesi KBH'da hipertansiyonun ana nedenlerinden biridir. Dolayısı ile hemen tüm KBH hastaları kan basıncı hedefine ulaşmak için diüretik kullanmaya gereksinim duyar. Volüm yüklenmesi, KBH ve KVH için bağımsız bir risk faktörüdür. Diüretik tedavisi KBH'daki volüm genişlemesini azaltmakta, sol ventrikül kitle indeksini ve arteriyel sertliği iyileştirmektedir. Bu nedenle diüretikler KBH'da sıklıkla kan basıncı kontrolünde kombinasyon tedavilerinin bir parçası olarak yer alır.

Proteinürik olmayan KBH'da tiyazid veya tiyazid benzeri bir diüretik (indapamid gibi) birinci basamak tedavide potansiyel bir role sahiptir. Bir diüretik tedavisi KBH'da sık görülen nokturnal dipper fizyolojik kaybını tersine çevirebilir. Bununla beraber, tiyazid diüretiklerinin GFR'si 30 mL/dk'dan düşük hastalarda etkinliği azdır. Loop diüretikler (furosemid gibi) KBH'da volüm kontrolünde oldukça değerlidir, ancak tübüler fonksiyonları azalmış, düşük eGFR'ye sahip hastalarda sıklıkla daha yüksek dozlar gereklidir. Loop diüretiğinin yanı sıra bir tiyazid diüretiğinin tedaviye eklenmesi daha güçlü bir volüm kontrolü sağlamaktadır. Ancak aşırı sıvı ve elektrolit kaybı yönünden dikkatli olunmalıdır.

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (blokerleri) (spironolakton gibi) KBH'da KB'yi etkili bir şekilde azaltırlar, ancak hiperkalemiyi şiddetlendirme riski göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ilaçların KBH erken evrelerinde sistolik ve diyastolik işlevi iyileştirdiği gösterilmiştir ve bu nedenle özellikle sol ventrikül disfonksiyonu eşlik eden erken evre hastalarda önerilmektedir.

Bir mineralokortikoid reseptör antagonisti (spironolakton veya eplerenon) genel olarak dirençli hipertansiyonun tedavisinde ve erken evre KBH hastalarında etkili bir dördüncü basamak ajandır ancak bu ilaçlar hiperkalemi riskini ciddi şekilde artırmaktadır.

Ödemi olan proteinürik olmayan KBH hastalarında, birinci basamak tedavi olarak bir diüretik başlanabilir. Ödem kontrol altına alındığında, bir ACE inhibitörü veya ARB veya dihidropiridin KKB (örn amlodipin) hipertansiyon devam ederse her iki sırada da eklenebilir.

Proteinüri olan ve ödemi olan KBH hastalarında başlangıç tedavisi genellikle hem renoprotektif etki için bir anjiyotensin inhibitörü hem de ödemi tedavi etmek için bir loop diüretiğini içerir; loop diüretiği, renin salınımını artırarak, aynı zamanda anjiyotensin inhibitörünün antihipertansif etkisini de artırabilir.

Kalsiyum Kanal Antagonistleri

Hem dihidropiridin hem de dihidropiridin olmayan KKB'ler KBH'da hipertansiyon yönetiminde faydalıdır. Dihidropiridin KKB'ler (amlodipin gibi) tek başına veya kombinasyon tedavilerinde proteinürik olmayan KBH'da tedavide birinci basamak olarak kullanılabilir. KKB'lerin proteinürik KBH'da etkileri RAAS blokerlerinden daha düşüktür. Bununla birlikte, RAAS blokajı olan proteinürik hastalara bir dihidropiridin ilavesi proteinüriyi kötüleştirmeden kan basıncı kontrolünü iyileştirmektedir. Bu, yakın zamanda güncellenen ESC/ESH'ye yansıtılmıştır. Proteinürik KBH'da ACE inhibitörü ve KKB kombinasyon tedavisi birinci basamak tedavi olarak seçilebilir. Dihidropiridin olmayan KKB'lerin (verapamil gibi) proteinürinin azalması üzerinde olumlu etkileri vardır ve kan basıncı kontrolünde dihidropiridin KKB'ler kadar etkilidir.

Bu bilgiler ışığında ödemi olmayan proteinürik KBH hastalarında, ikinci basamak olarak diüretik veya dihidropiridin olmayan bir kalsiyum kanal blokerinin, gerekirse diğerinin üçüncü seçenek olarak kullanılması uygundur. Genel olarak iyi tolere edilse de, KKB'lerin periferik ödemi kötüleştirme potansiyelinin özellikle KBH olanlar için sıkıntılı olabileceği akılda tutulmalıdır.

β -Blokerler

β-Blokerleri (β-adrenoseptör antagonistleri), KBH'da uygunsuz olan sempatik sinir sistemine etkileri nedeniyle kan basıncını etkili bir şekilde azaltırlar. Bu ilaçların bazılarının kardiyoprotektif faydaları vardır ve bu nedenle özellikle KBH hastalarda kullanımı avantajlıdır.

DeneySEL ve gözlemsel çalışmalar KBH da β-bloker tedavisinin plaseboya kıyasla hayatta kalma olasılığını artırdığını göstermiştir. Ancak klinik uygulamalarda, KBH'da KBH'sı olmayanlara göre β blokerlerin daha az sıklıkta kullanıldığı gözlenmektedir. KBH hastalarında glisemik kontrol ile ilgili endişeler, böbrekten atılımın azalması ve sistemik birikim endişeleri β-blokerlerin yetersiz kullanımına neden olmaktadır. Aslında bahsedilen problemler belirli β-bloker sınıflarıyla ilgili potansiyel riskler olup bu ilaçlar her derece böbrek yetmezliğinde güvenle kullanılabilir. Bazı β-blokerlerin kullanımı sırasında doz ayarlamaları gerekebilir ve hepatik olarak atılan β-blokerlerin ve ek vazodilatör etkili olanların (karvedilol gibi) KBH'da kullanımı daha uygundur. ACE inhibitörleri ile doğrudan karşılaştırmalar, β-blokerlerin ACE inhibitörlerinden daha düşük düzeyde renoproteksiyon sağladığını göstermiştir. Başka bir çalışmada metoprolol ile tedavi edilen KBH hastalarında amlodipin ile karşılaştırıldığında, daha düşük oranlarda SDBY gelişimi ve ölüm olduğu gösterilmiştir. β-blokerlerin özellikle KVH'ı olan KBH'lılarda RAAS blokerlerine ek olarak kullanılması yararlıdır.

α - Blokerleri

Periferik olarak etkili α-blokerleri (α-adrenoseptör antagonistleri; doksazosin gibi) CKD'de hipertansiyon tedavisinde kombine tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak ilk basamak ilaçlar değildir.

Kronoterapi

Kronik böbrek hastalarında kan basıncının günlük diüurnal ritmi bozulmuştur ve çoğu hastada normalde KB'deki gece beklenen düşme gerçekleşmez; yani hastalar non dipperdir. Bu durum

ilaçların alım zamanlamasında göz önüne alınmalıdır. İlaçların akşam alınması KBH'da görülen non dipper nokturnal KB yükselmelerini tersine çevirebilir. Yapılan bir çalışmada antihipertansif ilaçların geceleri alındığında daha iyi kan basıncı kontrolü ve daha düşük KVH ölüm insidansı, MI ve inme saptadıkları bildirilmiştir. Kronoterapi bu nedenle hipertansiyon ve KBH olanlarda önemlidir. Antihipertansif tedaviye ihtiyaç duyan KBH hastalarında, tüm ilaçları sabah almak-tansa yatmadan önce en azından bir ilaç (diüretik dışındaki) alınması daha uygun görünmektedir.

Diyaliz Hastalarında Hipertansiyon Tedavisi

Diyaliz hastalarında tedavi edilmesi gereken KB eşliğinde belirsizlikler vardır. Diyaliz hastaları için KB hedef aralıkları, diyaliz hasta popülasyonunda yapılan çalışmalardan tahmin edilmiştir. Diyaliz hastalarında KB hedefi evde ölçülen kan basıncının $<140/80$ mmHg olmasıdır. Hemodiyaliz hastalarında KB ve KVH arasındaki ilişki daha karmaşıktır. Bu hastalarda, genel popülasyonda ya da prediyaliz KBH hastalarında olduğu gibi daha düşük bir kan basıncı her zaman yaşam süresinde artış ile birlikte değildir. 125.928 hemodiyaliz hastasının diyaliz öncesi sistolik kan basınçlarına göre kategorilere ayrılıp 3 yıldan fazla süreyle gözlemlendiği bir çalışmada en çok ölümün diyaliz öncesi sistolik kan basıncı <120 mmHg olan hastalarda olduğu saptanmıştır. En düşük ölüm oranı hemodiyaliz tedavisi öncesi $160-180$ mmHg'lik sistolik KB olanlarda gözlemlenmiştir. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hem düşük hem de yüksek KB değerlerinin, daha yüksek bir mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir, yani U-şeklinde ilişki vardır.

Hemodiyalize giren hastalarda hipertansiyon, büyük ölçüde sodyum ve aşırı su yükünden kaynaklanmaktadır. Bir diyaliz hastasında KB'yi iyileştirmenin birincil stratejisi su retansiyonunu azaltmaktır. KB tedavisi övolemi durumuna ulaşmak için kuru ağırlığın azaltılması ve bazende farmakolojik müdahaleleri gerektirir. İntradiyalitik hipotansiyondan kaçınmak için antihipertansif ilaçlar tercihen gece verilir. İlaç tercihini yaparken de bu hastalarda bazı ilaçların diyalizle uzaklaştırılabileceği ve/veya doz azaltılması gerekebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca çok sayıda ilaç kullanılan bu hastalarda ilaç etkileşimi konusunda da dikkatli davranılmalıdır.

B-blokerleri diyalizin aritmojenik etkileri ve arteriyel sertlik ve sol ventrikül hipertrofisi (her ikisi de SDBY'de hızlanmış) üzerine olumlu etkileri nedeniyle bu hasta grubunda özellikle tercih edilir. KKB ve ACE inhibitörleri ve ARB'ler sıklıkla kullanılan ilaçlardır.

Böbrek Nakli Sonrası Hipertansiyonu Yönetmek

Böbrek nakli sonrası hipertansiyon, alıcı veya donör ile ilgili faktörlere, kalsinörin inhibitörleri ve steroidler gibi immünosupresif ilaçlara veya böbrek transplant alıcılarının yaklaşık %20'sinde saptanan renal arter stenozuna bağlı olabilir.

KDIGO rehberi ve CHEP rehberleri böbrek nakil hastalarında hedef KB $<130/80$ mmHg olarak önermekteyken 2018 ESC/ESH rehberi proteinürisi olan böbrek nakli hastaları için hedefin $<125/75$ mmHg olmasını tavsiye etmektedir.

Antihipertansif ilaç seçiminde, immünosupresyonda kullanılan ilaçlar, eşlik eden komorbiditeler ve nakilden itibaren geçen süre de dahil olmak üzere birçok faktör rol oynar. Nakil sonrası erken dönemde RAAS blokajından, serum kreatininde geçici artış potansiyeli nedeniyle çoğu zaman genel olarak kaçınılır. Ancak sistematik bir incelemede RAAS blokajının erken başlatılmasının

(nakilden sonraki 12 hafta içinde) eGFR'de azalışa neden olmaksızın 1 yılda sol ventrikül hi-pertrofisini ve proteinüriyi iyileştirdiğini saptamıştır. Bununla birlikte, nakil sonrası renoprotek-siyon ile ilgili belirsizlik devam etmektedir.

Nakil sonrası immünosupresyonun ana dayanak noktasını oluşturan takrolimus gibi kalsinö-rin inhibitörleri (CNI) afferent arteriolar vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Dihidropiridin KKB'lerin, afferent arteriyolar vazodilatasyon oluşturabilme özelliklerinden dolayı CNI'lerle tedavi edilenlerde özel fayda sağladığını gösteren bazı kanıtlar vardır. Dihidropiridin olmayan KKB'ler, serum siklosporin, tacrolimus, sirolimus and everolimus metabolizmasına etkiledikleri için ilaç seviyelerinin daha yakından izlenmesi gereklidir.

Sonuç olarak, hipertansiyon akut veya kronik böbrek fonksiyon bozukluğuna sıklıkla eşlik eder. Bu yüksek riskli popülasyonda hem böbrek hasarının artmasına yol açan hem de kardiyovasküler hastalık için ciddi bir risk faktörü olan hipertansiyonun tedavisi önemlidir. Tedavide böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açan altta yatan neden göz önünde bulundurulmalıdır. En sık görülen sekonder hipertansiyon nedenlerinden biri olan KBH'da proteinüri böbrek hasarını ve KVH riskini artır-maktadır. KBH'da standart hedeflerden daha düşük hedeflerin amaçlanması yaşam süresini uza-tabilir. Birçok kılavuz antihipertansif ajan olarak renin-angiyotensin sistemini bloke eden ajanları birinci seçenek olarak önermektedir. Ancak bazı kılavuzlar (NICE, ACC/AHA) proteinürisi olan kronik böbrek hastalarında ACE inhibitörü veya ARB'yi ilk seçenek olarak önerirken proteinürisi olmayan kronik böbrek hastalarında ilk seçenek olarak tiyazid grubu diüretik, KKB veya ACE inhi-bitörü/ARB önermektedir. Birçok kılavuz RAAS blokajı için ACE inhibitörü veya ARB tercihini he-kime bırakırken ACC/AHA ve CHEP kılavuzları ilk seçeneğin ACE inhibitörü olması gerektiğini eğer hasta ACE inhibitörünü tolere edemez ise ARB başlamayı önermektedir. KBH'ların çoğunda volüm ve sodyum retansiyonun kontrolü için ikinci basamak tedavide diüretik kullanılmaktadır. ACE inhibitörü veya ARB ile dihidropiridin grubu KKBlerin kombinasyonu KB kontrolünde non-dihidropiridin KKB'lerden daha başarılı olsa da kombinasyon seçiminde non-dihidropiridin KKB'lerin antiproteinürik etkileri de dikkate alınmalıdır. β-Blokerler sıklıkla KBH'ya eşlik eden kardiyak hastalığı olan hastalarda tercih edilebilirler.

TEMD Önerileri

- Akut veya kronik böbrek fonksiyon bozukluğuna hipertansiyon sıklıkla eşlik eder.
- Tedavide böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açan neden göz önünde bulundurulmalıdır.
- KBH olan hastalarda yüksek kardiyovasküler risk grubundaki hastalar gibi standart hedeflerden daha düşük KB hedefleri yaşam süresi üzerine olumlu etki sağlayabilir.
- Hipertansiyonun tedavisi, KBH hastalarında hem ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına hem de KVH'a karşı korunmak için önemlidir.
- Hipertansif proteinürik KBH'da RAAS blokajı sağlayan ilaçlar, birinci basamak tedavi ajanları olarak kabul edilmektedir
- Kronik böbrek hastalarında kan basıncının günlük diürenal ritmi bozulmuştur ve çoğu hastada normalde KB'deki gece beklenen düşme gerçekleşmez. Bu durum ilaçların alım zamanlamasında göz önüne alınmalıdır.

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. 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.
3. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:12.
4. Weir MR. Progressive renal and cardiovascular disease: optimal treatment strategies. *Kidney Int* 2002; 62:1482.
5. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 2003; 163:1417.
6. Ku E, Gassman J, Appel LJ, Smogorzewski M, Sarnak MJ, Glidden DV, et al. BP control and long-term risk of ESRD and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:671–7.
7. 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.
8. Neumann J, Ligtenberg G, Klein II, et al. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int* 2004; 65:1568.
9. Raine AE, Bedford L, Simpson AW, et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular freecalcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int* 1993; 43:700.
10. Passauer J, Pistrosch F, Büsselmeier 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.
11. London G, Guerin A, Pannier B, et al. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992; 20:10.
12. 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.
13. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339–52.
14. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:489–95.
15. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861–9.
16. Ku E, Glidden DV, Johansen KL, Sarnak M, Tighiouart H, Grimes B, et al. Association between strict blood pressure management of Hypertension in Chronic Kidney Disease 377 control during chronic kidney disease and lower mortality after onset of end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2015;87:1055–60.
17. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:244–52.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021. PMID: 33637192
19. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith Jr. SC, Svetkey LB, Taler SJ, Townsend RR, Wright Jr. JT, Narva AS, Ortiz E. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 311: 507–520, 2014
20. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. London: NICE; 2014.
21. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, 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: 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.
22. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison-Himmelfarb C, 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;71:e127–248.
23. Sinan Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici U, Abacı A, Tükek T, Sabuncu T, Arıcı M, Erdem Y, Özın B, Şahin I, Ertürk S, Atilla Bitigen A, Tokgözoğlu L. 2019 Turkish Hypertension Consensus Report *Türk Kardiyol Dern Ars* 2019 Sep;47(6):535–546

24. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol.* 2015 May;31(5):549-68.
25. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, O'Connor A, Perumal K, Rahman M, Steigerwalt S, Teal V, Townsend R, Weir M, Wright Jr. JT; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators: Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis* 55: 441-451, 2010
26. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
27. Lesogor A, Cohn JN, Latini R, Tognoni G, Krum H, Massie B, et al. Interaction between baseline and early worsening of renal function and efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with heart failure: insights from the Val-HeFT study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1236-44.
28. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, Dickstein K, Køber LV, Desai AS, Solomon SD, Greenlaw N, Ali MA, Chiang Y, Shao Q, Tarnesby G, Massie BM; ATMOSPHERE Committees Investigators: Aliskiren, enalapril, or aliskiren and enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 374: 1521-1532, 2016
29. Zambola P, De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Crivaro M, Tassinario S, et al. Effect of furosemide on left ventricular mass in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1575-83.
30. Currie G, Taylor AH, Fujita T, Ohtsu H, Lindhardt M, Rossing P, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016;17:127.
31. Edwards NC, Ferro CJ, Kirkwood H, Chue CD, Young AA, Stewart PM, et al. Effect of spironolactone on left ventricular systolic and diastolic function in patients with early stage chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2010;106:1505-11.
32. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.* 2004;65:1991-2002.
33. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1438-44.
34. Salplachta J, Bartosikova L, Necas J. Effects of carvedilol and BL-443 on kidney of rats with cyclosporine nephropathy. *Gen Physiol Biophys.* 2002;21:189-95.
35. Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;70:1905-13.
36. Apperloo AJ, de Zeeuw D, Sluiter HE, de Jong PE. Differential effects of enalapril and atenolol on proteinuria and renal haemodynamics in non-diabetic renal disease. *BMJ.* 1991;303:821-4.
37. Mori Y, Matsubara H, Nose A, Shibasaki Y, Masaki H, Kosaki A, et al. Safety and availability of doxazosin in treating hypertensive patients with chronic renal failure. *Hypertens Res.* 2001;24:359-63.
38. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Bed time dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:2313-21.
39. Li Z, Lacson E Jr, Lowrie EG, Ofsthun NJ, Kuhlmann MK, Lazarus JM, et al. The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:606-15.
40. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:672-81.
41. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation.* 2006;82:603-11.
42. Jennings DL, Taber DJ. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors within the first eight to twelve weeks after renal transplantation. *Ann Pharmacother.* 2008;42:116-20.
43. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayer WC, Curhan GC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:889-99.
44. Midvedt K, Hartmann A, Foss A, Fauchald P, Nordal KP, Rootwelt K, et al. Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril. *Transplantation.* 2001;72:1787-92.
45. Kovarik JM, Beyer D, Bizot MN, Jiang Q, Allison MJ, Schmouder RL. Pharmacokinetic interaction between verapamil and everolimus in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60:434-7.

7.7. Serebrovasküler Hastalıklarda Hipertansiyon

Serebral kan akımı, serebral otoregülasyon ile kontrol altında tutulur; vasküler tonus ve kalp debisi ile sürdürülür. Normotansif kişilerde dinlenme sırasında ortalama arteriyel basıncı (OAB) 90 mmHg olup alt sınırı 60 mmHg'dır. Bu sınırın altına düştüğünde iskemik beyin zedelenmesi meydana gelmeye başlar. Hipertansif kişilerde genelde serebral otoregülasyon bozulur.

Serebrovasküler hastalık (SVH)'lar, beyin damarlarında ve/veya bu damarlardan akan kanın özelliklerinde ortaya çıkan bozukluklar sonucu damarların tıkanması ya da kanamayla ortaya çıkan merkezi sinir sistemi hastalıklarıdır. SVH, kardiyovasküler hastalık (KVH)'lardan sonra dünyada ikinci sıklıkta karşılaşılan ölüm nedeni olup sakatlık ve işgücü kaybının ise birinci nedenidir. Ülkemizde ölüme neden olan ilk 10 hastalık içerisinde KVH'lar %21.7'lik oranla birinci sırada, SVH'lar ise %15'lik oranla ikinci sırada yer almaktadırlar.

SVH'lar, kabaca iskemik ve hemorajik tip olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılabilirler. İskemik tipte SVH'lar akut iskemik inme ve geçici iskemik atak (GİA) olarak gruplandırılabilirler. hemorajik tipteki SVH'lar ise intraserebral kanama (İSK), subaraknoid kanama (SAK), beyin damarlarındaki anevrizmalar ve beyin damarlarındaki arteriovenoz malformasyonlar (AVM) olarak sınıflandırılabilirler .

Hipertansiyon (HT) [(Kan basıncı (KB) $\geq$ 140/90 mmHg)] inme için göreceli riski erkeklerde 3.8, kadınlarda 2.6 kat artırmaktadır. HT inmede %75 oranında saptanan bir risk faktörüdür. KB kontrolü, SVH insidansı ve mortalitesinde azalma sağlar.

I. İskemik Nedenli İnmeler

Akut İskemik İnme

İskemik inme, akut gelişen inme sebeplerinin en sık görülen tipi olup, tüm inmelerin %80-90'nı oluşturur ve en önemli risk faktörü HT'dur. İskemik inmeler için ileri yaş (>65), yüksek sistolik kan basıncı (SKB), düşük HDL-kolesterol, sigara kullanımı, diyabet, geçici iskemik ataklar önemli risk faktörlerini oluşturmaktadırlar. HT'a bağlı ventrikül hipertrofisinin de iskemik inmede önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir. SHEP çalışmasının verilerine göre antihipertansif tedavi ile iskemik inme insidansı %36 oranında azalmaktadır.

HT aterosklerotik süreci hızlandırarak, beyinde küçük damar hastalığı veya büyük damar hastalıklarına (karotis, vertebrobaziler arterlerde) yol açar. Hipertansif bir hastada iskemik inme geliştiğinde iskemik alanda otoregülasyon bozulur. Bunun sonucunda iskemik alandan normal alanlara doğru kan akımı artar (çalma fenomeni). Bu nedenle, iskemik inmede kan basıncının hızla düşürülmesi iskemiyi arttırır ve nörolojik hasarın büyümesine neden olabilir.

Beyin iskemisinin trombotik inme, embolik inme ve sistemik hipotansiyon olarak üç ana alt tipi vardır. Akut iskemik inmede tıkanmış damarın distalinde kan basıncı düşmüş, distal damarlar genişlemiştir. Akut inmeli hastalarda beyin perfüzyonunun korunabilmesi amacıyla arteriyel kan basıncı yükselmektedir. Çoğu hastada iske mi sınırlarındaki beyin alanlarında perfüzyonu sağlayabilmek için akut olarak artmış KB gereklidir. Bu hipertansif etki geçici olup, KB 10 gün içinde 10-20 mmHg kadar düşmektedir.

Akut iskemik inmede tedaviyle KB'nı düzenlemek akut İSK'dan farklılık göstermektedir. İnmenin akut veya kronik dönemine göre de tedavide farklılıklar vardır. İnme geçiren hastalarda kan basıncı tedavisini düzenlemek için, beynin bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) inceleme ile görüntülenmesi gerekmektedir.

Akut İskemik İnmeli Hastalarda Hipertansiyon Tedavi İlkeleri

- 1- Trombolitik tedavi için uygun olan akut iskemik inmeli hastalarda, trombolitik tedavi uygulamasından önce antihipertansif tedavi, SKB ≤ 185 ve diyastolik kan basıncı (DKB) ≤ 110 mmHg olacak şekilde yapılmalıdır. Bu hastalarda trombolitik tedaviden sonra, en az 24 saat KB 185/105 mmHg ve altında tutulmalıdır. Trombolitik tedavi verilmesi planlanan hastalarda KB'nı düşürmek için intravenöz nitrogliserin tercih edilmelidir.
- 2- Trombolitik tedavi verilmesi planlanan hastalarda HT tedavisinde esmolol, furosemid, kaptopril seçilebilir.
- 3- Trombolitik tedavi için uygun olmayan ya da trombolitik tedavi verilemeyecek olan akut iskemik inmeli hastalarda, SKB 220 mmHg, DKB 120 mmHg'nın üzerinde olmadıkça veya hastanın aktif iskemik koroner hastalığı, kalp yetmezliği, aort diseksiyonu, hipertansif ensefalopati, akut böbrek yetmezliği veya preeklampsi/eklampsisi olmadıkça tedavi önerilmemektedir.
- 4- Trombolitik tedavi verilmeyecek hasta grubunda DKB ≥ 140 mmHg ise labetalol, nikardipin veya nitroprussid tedavisi önerilir.
- 5- KB'nı düşürmek için tedavi başlanan hastalarda, akut inme gelişmesinden sonraki ilk 24 saatte KB'nı dikkatli bir şekilde %15 oranında düşürmek gereklidir.
- 6- İnme öncesinde HT'ü olan hastalar nörolojik açıdan stabil ise ve tedavi için yeni bir risk yoksa, inmeden 24 saat sonra antihipertansif tedavinin yeniden başlatılması önerilir.
- 7- Ekstra ve intrakraniyal büyük arter tıkanıklığı olan hastalarda ise, beyin perfüzyonunun korunabilmesi için, KB'nın yavaş bir şekilde (inmeden sonra 7-10 gün içinde) düşürülmesi önerilir.
- 8- Eğer hızlı KB düşürücü tedavi gerekli ise intravenöz antihipertansif ajanlar tercih edilmelidir.
- 9- Akut iskemik inmeli hastalara rutin olarak KB yükseltici tedavi verilmesi önerilmemektedir. Ancak sistemik hipotansiyona bağlı nörolojik bozulma izlenen hastalarda serebral kan akımını arttırmak için yakın nörolojik ve kardiyak izlem ile vazopressör ajanlar (Norepinefrin, epinefrin, fenilefrin, vazopressin) da kullanılabilir.

Akut Olmayan İnme ve Geçici İskemik Ataklı Hastalarda Hipertansiyon Tedavi İlkeleri

Akut olmayan inme ve GİA'lı hastalarda etkin KB kontrolü sağlayan bütün tedaviler önerilebilir. KB $\geq 140/90$ mmHg ise 130/80 mmHg'nın altına (yaşlı hastalarda 140/80 mmHg altına) indirmek hedeflenmelidir. Hastanın KB ile hedeflenen KB arasındaki fark 20/10 mmHg'den az ise monoterapi, fazla ise kombinasyon tedavileri önerilir. Kalsiyum kanal blokerleri (KKB), Anjiyotensin converting enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve bunların diüretikli formları ile yapılmış çalışmalarda da serebrovasküler koruyucu etkiler bildirilmiş olup tedavide ilk seçenekler olmalıdırlar. Kombinasyon tedavisi olarak ACE inhibitörleri ile uzun etkili dihidropiridin grubu KKB'leri birlikte kullanılması önerilmektedir.

II. Hemorajik İnmeler

İntraserebral Kanama

Çoğunlukla HT'a bağlı olarak küçük arterlerin hasarı sonucu beyin dokusu içine kanama şeklinde meydana gelen inme tipidir. İSK'lar inmelerin ikinci en sık sebebi olup, yaklaşık %10-15'ini oluştururlar. İSK'nın morbidite ve mortalitesi oldukça yüksektir.

İSK'da OAB genellikle artmıştır. KB'ndaki aşırı yükseklikler kanamanın devam etmesi ve beyinde daha fazla alana yayılmasına yol açarak İSK'da klinik bulguların kötüleşmesine sebep olabilmektedir. Diğer yandan ise bazı hastalarda beyin perfüzyonunun sağlanabilmesi için yükselmiş OAB'na gereksinim vardır. İSK'lı hastalarda SKB'nı 130 mmHg'nın altına düşürmek iskemiyi sebep olarak nörolojik hasarı arttırabilmektedir. Bu hastalarda HT'un tedavisinde, beraberindeki riskler ve tedavinin oluşturacağı faydaların dikkate alınması gereklidir. Başlıca tedavi beyin içindeki kanamanın yayılmasının engellenmesi, diğer nörolojik ve tıbbi komplikasyonların gelişmesine engel olunmasıyla birlikte intrakranyal basıncın dengelenmesini sağlamaktır.

İntraserebral Kanamada Hipertansiyon Tedavisi

Bu hastalarda serebral kan akımını bozmadan KB'nı düşürmek amaçlanmalıdır.

1. SKB >200 mmHg veya OAB >150 mmHg olan hastalarda agresif KB düşürülmesi hedeflenmelidir. Devamlı intravenöz infüzyon ile KB düşürücü ilaçlar kullanılmalı ve her 5-15 dakikada bir kan basıncı ölçümü yapılarak tedavi düzenlenmelidir. Tedavide intravenöz nitrogliserin ve/veya nitroprussid kullanılmalıdır. İntravenöz nitrogliserinin KB düşürücü etkisi yanında anti iskemik özelliği de vardır.
2. SKB >180 mmHg veya OAB >130 mmHg ve artmış intakraniyal basınç bulgusu veya şüphesi olan hastalarda aralıklı veya devamlı intravenöz infüzyon tedavisi ile serebral perfüzyon 61-80 mmHg arasında tutulmaya çalışılmalıdır.
3. SKB >180 mmHg veya OAB >130 mmHg ve artmış intakraniyal basınç bulgusu olmayan hastalarda KB daha ılımlı düşürülmelidir. OAB 110 mmHg veya hedef KB 160/90 mmHg olacak şekilde devamlı veya aralıklı intravenöz infüzyon tedavisi verilebilir.
4. Nikardipin, esmolol, labetalol, enalapril, hidralazin, nitroprussid ve nitrogliserin KB'nı kontrol etmek için intravenöz olarak kullanılabilen ilaçlardır. Nifedipinin sublingual hızlı etkili formları gibi uzamış ve ani KB düşüşleri yapan ilaçlardan kaçınılmalıdır.
5. SKB 160-200 mmHg ve DKB 105-120 mmHg arasında ise tedavide intravenöz furosemid veya oral kaptopril kullanılabilir.
6. KB 160/90 mmHg'nın altında ise tedavisiz izlem önerilir.

Subaraknoid Kanama

SAK, kanın subaraknoid aralığa dağıldığı patolojik bir durumdur ve orta-ileri yaş grubunda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Subaraknoid Kanamada Hipertansiyon Tedavisi

1. HT varsa KB normal sınırlara indirilmelidir. KB kontrolü sırasında tedavinin potansiyel yarar (kanamanın ilerlemesini azaltmak) ve zararlarına (serebral perfüzyonu azaltmak) dikkat etmek gerekir.
2. Hipotansif durumlarda beyin perfüzyonunu sağlamak için KB normal düzeye çıkarılmalıdır.

III. Hipertansif Ensefalopati

Beyinde yüksek KB sonucunda ortaya çıkan geçici değişiklikler hipertansif ensefalopati olarak tanımlanmaktadır. Bu tablonun, serebral otonöregülasyonun bozulmasıyla damarların aşırı yük altına girmesi sonucunda kan beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulması nedeniyle oluştuğu kabul edilmektedir. Sonuçta, fokal veya jeneralize beyin ödemi, beyinde oligodendrositlerde şişme, nöronlarda iskemik değişiklikler meydana gelmektedir. Klinik olarak semptomlar KB'nın yükselmesinden 12-48 saat sonrasında ortaya çıkar. KB'nın artmasıyla birlikte, halsizlik, apati, baş ağrısı, kusma ve fokal veya yaygın konvülsyonlar, geçici paraliziler, afaziler, ense sertliği ve koma görülebilir. Bu klinik tablonun önemli bulgularından birisi de görme kayıplarıdır. Gözdibi muayenesinde papilla ödemi ve hipertansif retinopati bulgusu olmayan olgularda, görme kaybı genellikle oksipital lobda meydana gelen ödeme bağlıdır. Beyin omurilik sıvısı basıncı genellikle artmış, ancak mikroskopik incelemesi normaldir.

Klinik olarak, bilincin hızla kapanması ve mortalite riski olsa da, uygun tedavi ile klinik tablo hızla geriler ve iyileşmeyle sonuçlanır. Hipertansif ensefalopati tablosu özellikle, arteriyel tıkanmaya bağlı infarktlardan, intraserebral kanamadan, subaraknoid kanamadan, serebral abse veya beyin tümörlerinden ayırt edilmelidir. Ayırıcı tanıda EEG'de çeşitli aktivite bozuklukları saptanması önemlidir. Bilgisayarlı BT'nde lateral ventriküllerin kompresyonu beyin ödemeine işaret eder. MR görüntülemeye ise periventriküler ve subkortikal hiperdens alanlar saptanır.

Hipertansif ensefalopati tedavisinde ACE inhibitörleri, diazoksid, labetalol ve sodyum nitroprusid kullanılabilir.

TEMD önerileri

1. Trombolitik tedavi için uygun olan akut iskemik inmeli hastalarda, trombolitik tedavi uygulamasından önce antihipertansif tedavi, SKB ≤ 185 ve diyastolik kan basıncı (DKB) ≤ 110 mmHg olacak şekilde yapılmalı, KB'nı düşürmek için intravenöz nitroglicerine, esmolol, furosemid, kaptopril seçilebilir.
2. Trombolitik tedavi için uygun olmayan ya da trombolitik tedavi verilemeyecek olan akut iskemik inmeli hastalarda, SKB 220 mmHg, DKB 120 mmHg'nin üzerinde olmadıkça veya hastanın aktif komorbiditesi olmadıkça tedavi verilmemelidir. Bu hastalarda DKB ≥ 140 mmHg ise labetalol, nikardipin veya nitroprusid tedavisi önerilir.
3. KB'nı düşürmek için tedavi başlanan hastalarda, akut inme gelişmesinden sonraki ilk 24 saatte KB dikkatli bir şekilde %15 oranında düşürülmelidir. Büyük arter tıkanıklığı olan hastalarda ise, beyin perfüzyonunun korunabilmesi için, KB'nın yavaş bir şekilde (inmeden sonra 7-10 gün içinde) düşürülmesi önerilir.
4. İnme öncesinde HT'ü olan hastalar nörolojik açıdan stabil ise ve tedavi için yeni bir risk yoksa, inmeden 24 saat sonra antihipertansif tedavinin yeniden başlatılması önerilir.
5. İntraserebral kanaması olan hastalarda SKB >200 mmHg veya OAB >150 mmHg olan hastalarda agresif KB düşürülmesi hedeflenmelidir. Tedavide intravenöz nitroglicerine ve/veya nitroprusid kullanılmalıdır.
6. İntraserebral kanaması olan, SKB >180 mmHg veya OAB >130 mmHg ve artmış intrakraniyal basınç bulgusu olmayan hastalarda KB daha ılımlı düşürülmelidir. OAB 110 mmHg veya hedef KB 160/90 mmHg olacak şekilde devamlı veya aralıklı intravenöz infüzyon tedavisi verilebilir. KB 160/90 mmHg'nin altında ise tedavisiz izlem önerilir.

Kaynaklar

- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:493–501.
- Ozturk Ş. Serebrovasküler Hastalık Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri- Dünya ve Türkiye Perspektifi. *Türk Geriatri Derg* 2009;13:51-8.
- Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999;30:2513.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765.
- GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392:1923.
- Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371:1513.
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571.
- 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.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) *JAMA* 1991; 265:3255–64.
- Davis BR, Vogt T, Frost PH ve ark: Risk factor for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. *Stroke* 1998;1333–40.
- Bogousslavsky J, Castillo V, Kumral E, Henriques I, Melle GV. Stroke subtypes and hypertension. Primary hemorrhage vs infarction, large vs small-artery disease. *Arch Neurol* 1996;53: 265-9.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344.
- Groot AE, Vermeij JM, Westendorp WF, et al. Continuation or Discontinuation of Anticoagulation in the Early Phase After Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2018; 49:1762.
- Berge E. Should high blood pressure be lowered in the acute stroke? *J Hypertens* 2011; 29:1478.
- Aiyagari V, Gorelick PB. Management of blood pressure for acute and recurrent stroke. *Stroke* 2009; 40:2251.
- Bath PM. How to manage blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2005; 23:1135.
- 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. *Hypertension* 2018; 71:e13.
- van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, Mahfoud F, Amraoui F, Persu A, Kahan T, Agabiti Rosei E, de Simone G, Gosse P, Williams B. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(1):37–46.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, et al. Authors/Task Force Members:. 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: 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(10):1953–2041.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357.
- Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, Tükek T, Sabuncu T, Arıcı M, Erdem Y, Özın B, Sahin İ, Ertürk Ş, Bitigen A, Tokgözoğlu L. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019 [2019 Turkish Hypertension Consensus Report]. *Türk Kardiyo Derg Ars*. 2019;47:535–546.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:2160.

23. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033.
24. Lee M, Saver JL, Hong KS, Hao Q, Chow J, Ovbiagele B. Renin-Angiotensin system modulators modestly reduce vascular risk in persons with prior stroke. *Stroke*. 2012 ;43:113-9.
25. Chen GJ, Yang MS. The effects of calcium channel blockers in the prevention of stroke in adults with hypertension: a meta-analysis of data from 273,543 participants in 31 randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e57854.
26. Wang WT, You LK, Chiang CE, et al. Comparative Effectiveness of Blood Pressure-lowering Drugs in Patients who have Already Suffered From Stroke: Traditional and Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e3302.
27. Adebayo O, Rogers RL. Hypertensive Emergencies in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* 2015; 33:539.
28. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000; 356:411.
29. Kaplan NM, Victor RG. Hypertensive emergencies. In: Kaplan's Clinical Hypertension, 11th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2015. p.263.
30. Angeli P, Chiesa M, Caregaro L, Merkel C, Sacerdoti D, Rondana M, Gatta A. Comparison of sublingual captopril and nifedipine in immediate treatment of hypertensive emergencies. A randomized, single-blind clinical trial. *Arch Intern Med*. 1991;151:678-82.

7.8. Kardiyovasküler Hastalıklarda Hipertansiyon

Koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyon (HT) arasında kuvvetli bir epidemiyolojik ilişki vardır. HT KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Sistolik kan basıncında (SKB) her 20 mmHg ve diastolik kan basıncında (DKB) her 10 mmHg'lık artış koroner olay riskini iki kat artırır. Elli yaş altında DKB, 60 yaş üstünde ise SKB KAH için daha belirleyicidir. MacMahon ve arkadaşlarının yaptığı ve 420000 kişinin uzun süreli izlendiği metaanalizde 105 mmHg üzeri DKB olanlarda KAH riski dört kat yüksek bulunmuştur. MRFIT çalışmasında SKB değerleri arttıkça KAH, inme ve mortalite oranlarının yükseldiği saptanmıştır.

Koroner olaylar HT tedavisi ile önlenabilir. SKB'nda her 10 mmHg, DKB'nda ise her 5 mmHg'lık düşme, kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riskini %40-50 oranında azaltır.

Kardiyovasküler risk faktörleri değiştirilebilir veya değiştirilemeyen risk faktörleri olmak üzere iki grupta incelenir. Yaş, cinsiyet, etnik-genetik yatkınlık ve aile öyküsü değiştirilemeyen risk faktörleridir. HT, dislipidemi, diyabet, sigara, obezite, kronik böbrek hastalıkları ve periferik arter hastalığı ise değiştirilebilir risk faktörlerindendir.

HT koroner aterosklerozun gelişimini hızlandırır. Koroner ateroskleroz gelişmiş hastalarda HT miyokardın oksijen ihtiyacını artırır. HT'a bağlı sol ventrikül hipertrofisi gelişen hastalarda iskemi riski artar. Sol ventrikül hipertrofisi olan bir hasta miyokard infarktüsü (MI) geçirirse, MI daha yaygın olur ve infarktün ilerleme hızı daha fazladır. Hipertansif hastalarda iskemiye yanıt olarak daha fazla elektrofizyolojik bozukluk ve ani ölüm görülür.

HT'da görülen KAH'ndan başlıca dört mekanizma sorumludur.

1.Genetik yatkınlık: Anjiotensin dönüştürücü enzim, anjiotensin II reseptör tip I, anjiotensinojen ve matriks metalloproteinaz genlerindeki bazı polimorfizmler KAH için yatkınlık oluştururlar.

2.Hemodinamik değişiklikler: SKB arttığı zaman sol ventrikül output ve miyokard duvar gerilimi artar. Bu olay miyokard oksijen ihtiyacını artırır. Öte yandan yaşlanma ile beraber vasküler elastinin incilmesi arter sertliğinin artması ve elastisitenin azalmasına yol açarak, SKB'nı artırır. Yaşlı hastalarda özellikle hipertansiflerde arter sertliğinin artmasına bağlı olarak nabız dalga hızı artar. Bu değişiklikler SKB'nın artmasına, DKB'nın ise azalmasına neden olur.

3.Endotel disfonksiyonu: Endotel disfonksiyonu nitrik oksit vb. vazodilatatör ve endotelin vb. vazokonstriktörler arasındaki dengenin bozulması ile ilişkili olup, HT'un en önemli belirleyicisidir. Hasarlanmış endotelin vazodilatatör kapasitesi bozulur, tromboz ve vasküler oklüzyon riski artar. Mononükleer hücreler hasarlanmış endotelden salınan adhezyon moleküllerine bağlanarak damar duvarına yapışır. Bu durum ateroskleroz ile sonuçlanır. Düz kas hücre proliferasyonu ve subintimal göç ateroskleroze bağlı olarak gelişir. Dislipideminin de varlığında damar duvarında mevcut monositlerde okside olmuş LDL-kolesterol birikir. Makrofajlardan salınan katepsin ve metalloproteinazlar aterosklerotik plağın fibroz başlığının yırtılmasına neden olarak tromboz, koroner oklüzyon ve akut MI'a neden olur.

4.Oksidatif stres ilişkili değişimler: Oksidatif stres HT ve aterosklerozun en önemli özelliğidir. Vasküler dokuda oksidatif hasarın temel ögesi NADPH oksidazdır. NADPH oksidaz aktivasyonu

superoksid anyon oluşumunu artırır. Süperoksit anyon nitrik oksit ile birleşerek, oksidan peroksinitriti oluşturur. Bu durum oksidatif strese yol açar. NADPH oksidaz aktivasyonu LDL-kolesterolün de okside olmasına, monosit kemoatraktan proteini-1 ve vasküler hücre adhezyon moleküllerinin artmasına, renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktive olmasına neden olarak da HT'a yol açar.

HT'a neden olan mekanizmalar hedef organlarda da zarara neden olur. Anjiyotensin II kan basıncını (KB) yükselterek ateroskleroza neden olur. Anjiyotensin II, anjiyotensin II Tip I reseptörlerini aktive ederek direkt yoldan, büyüme faktörleri-sitokinleri uyarak indirekt yoldan kardiyak ve düz kas hücre hipertrofisine neden olur. RAAS aktivasyonu ve fibrinoliz arasında direkt ilişki mevcuttur. Anjiyotensin II, Plazminojen aktivator inhibitör-1 sentezini artırır.

Öte yandan vasküler düz kas kontraksiyonu, kalbin inotropik ve kronotropik fonksiyonlarının önemli düzenleyicisi kalsiyum elementidir. Kalsiyum voltaj bağımlı L ve T tip kalsiyum kanalları ile vasküler düz kas, kardiomyosit ve kalp atışını düzenleyici hücrelere girer. Hücre içi artmış kalsiyum ateroskleroza da artırır.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda (KVH) primer korunma hastalık riski yüksek, fakat hastalığın hiçbir belirtisinin olmadığı bireylerde yaşam tarzını ve risk faktörlerini değiştirerek hastalığın oluşmasını önlemeyi amaçlar. MI geçiren hastalarda sekonder korumanın amacı; yeni bir infarktüs riskini önlemek, infarktüse bağlı anjiyoplasti, bypass cerrahisi gibi girişimlere olan gereksinimi ve MI'ne bağlı ölüm oranını azaltmaktır. Hipertansif olan hastalarda antihipertansif tedavi ile KVH için hem primer hem de sekonder korunma sağlanmakta, KB kontrolü mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır.

Koroner Arter Hastalığı Olanlarda Sekonder Korunma için Hipertansiyon Tedavisi

Antihipertansif tedavide primer amaç; morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. KAH olan bireylerde düşük KB güvenilir kabul edilmektedir. SKB'nın <120 mmHg olması miyokardial iş yükünü azaltırken, DKB'nın çok düşük olmasının koroner perfüzyonu bozabileceği dikkate alınmalıdır. Perfüzyon basıncında düşme koroner vazodilasyona neden olarak, düşük perfüzyonu kompanse etmeye çalışılır. DKB düşerse ya da koroner damarlarda patoloji olursa, koroner vazodilasyon gerçekleşmeyeceği için koroner kan akımı düşecektir. Bundan dolayı da DKB'nın çok düşürülmesi kardiyovasküler sonuçları olumsuz yönde etkileyebilir.

KAH olan hastalarda etkin sekonder korunma amacıyla KB'nı kontrol altına almak gerekmektedir. KB $\geq 140/90$ mmHg olan hastalarda tedavinin hedefi KB'nı 130/80 mmHg'nın altına (yaşlılarda 140/80 mmHg'nın altına) düşürmek olmalıdır. KB'nı düşürmenin inme riskini %38 azalttığı, KAH riskini ise %16 azalttığı 47000 kişiyi içeren 17 randomize çalışmanın sonucunda gösterilmiştir. 60 yaş üstü ve diyabeti olan hastalarda DKB 65 mmHg'nın altına düşürülmemelidir. Özellikle yaşlı hastalarda geniş nabız basıncından dolayı SKB düşürülürken, DKB da düşerse miyokard iskemisi gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilir.

HT'la birlikte angina pectorisi olan kişilerde tedavide özellikle tercih edilebilecek ajanlar beta blokerler ve KKB'leridir. Ancak kısa etkili ve dihidropiridin grubu KKB'leri KAH olanlarda koroner olayları arttırabileceğinden kullanılmamalıdır. İki farklı meta analizde, kısa etkili dihidropiridin grubu KKB'lerinin özellikle de yüksek dozlarda kullanıldığında MI riskini arttırdığı

görülmüştür. Bu risk artışının nedeni, kesin bilinmemekle birlikte, sempatik aktivitede refleks artış, proaritmik, koroner çalma fenomenine bağlı gelişen iskemi veya hemorajiyi arttırıcı etki olabilir.

KAH olan hastalarda antihipertansif olarak ilk tercih edilecek ilaçlar beta bloker, RAS blokerleri, KKB'leri olmalıdır. MI geçirmiş hastalarda antihipertansif tedavide öncelikle intrensek semptomimetik aktivitesi olmayan beta blokerler kullanılmalıdır. Bu tedavi ile ani kardiyak ölüm ve tekrar MI geçirme riskini önemli ölçüde azaltmanın mümkün olduğu kanıtlanmıştır. Rezistans damar ve kalbin ileti-kasılma fonksiyonları üzerine etki ederek antihipertansif etki gösterirler. Anjina pectoris, akut MI, sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği (KY) olan hastalarda kontraendikasyon yoksa etkilidir.

Beta blokerlerin yetersiz kaldığı veya kontrendike olduğu durumlarda ise uzun etkili KKB'leri kullanılabilir. Sol ventrikül fonksiyonu normal olan MI geçirmiş hastalarla, Q dalgasız MI geçiren hastalarda verapamil ve diltiazemin koroner olayları ve mortaliteyi bir miktar azalttığı gösterilmiştir. Kardiyak ileti ve kontraktilete üzerine etki ederek KB'nı düşürür. Anjina pectorisin tedavisinde beta bloker ilaçlara alternatif olarak kullanılır.

Dihidropiridin KKB'leri, arterial/arteriolar doku ve koroner arterler için spesifik olup; L tipi kanalların alfa alt grubuna bağlanarak vazodilatör etki gösterirler. Nondihidropiridin KKB'leri ise, alfa alt grubunun farklı bölgelerine bağlandıkları için, vasküler dokuda daha az etkindirler. Bu grup ilaçlar sinoatrial ve atrioventrikül düğümlere etki ederek; negatif kronotropik ve inotropik etki gösterirler. Nondihidropiridin KKB'leri, atrioventriküler düğüm üzerine etkisi sinoatriyal düğümden daha fazladır. Bu yüzden daha önce atrioventrikül hastalığı olanlarda ve özellikle beta bloker ile beraber kullanıldıklarında atrioventriküler düğüm baskılanabilir. KKB ilaçlar art yükü düşürüp, koroner vazodilatasyon yaparak kalp hızını düşürerek, hipertansiyon ve angina pectoris tedavisinde etkili olurlar. Koroner spazma bağlı olarak gelişen anjinaların tedavisinde KKB ilaçlar etkindir.

MI sonrası sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ise, KY ve mortaliteyi azalttığı gösterildiğinden renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokerleri tercih edilen antihipertansif ajanlar olmalıdır. ACEİ'leri akut MI sonrası tüm hastalarda erken dönemde iskemik bulguları düzeltir, KY'ni önler ve iyileştirir. ARB'ler iskemik kalp hastalığı sıklığını azaltır, ilerlemesini ise yavaşlatır. KVH olup, ACEİ'lerini tolere edemeyen hastalarda ARB'ler etkindir.

Tiazid ve tiazid grubu diüretikler KB'nı düşürmede ileri derecede etkindir .

Aldosteron antagonistleri spironolakton ve eplaronon da KB'nı düşürür.

Kronik Koroner Arter Hastalığı ve Stabil Anjinası Olan Hastalarda Hipertansiyon Tedavisi

Kronik KAH ve stabil anjinası olanlarda KB hedefi <130/80 mmHg kabul edilmelidir. Kronik KAH ve stabil anjinası olan hastalarda antihipertansif tedavi ile; mortalite, MI ve inmenin engellenmesi, miyokard iskemi sıklığı ve süresinin azaltılması ve semptomların iyileştirilmesi amaçlanmaktadır.

HT ve kronik stabil anjinası olan hastalarda beta bloker, ACEİ-ARB'leri, tiazid diüretik içeren tedaviler uygulanmalıdır.

Beta blokerler stabil anjinası olan ve MI öyküsü olan hastalarda birinci basamak tedavidir. Negatif inotropik ve kronotropik etkileri nedeniyle, iskemi ve anjinayı düzeltir. Kalp hızının düşürülmesi diyastolik dolum süresini uzatarak, koroner perfüzyonu artırır. Renin salınımını azaltır. Daha önce geçirilmiş MI veya KY olan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) $\leq 40\%$ olan hastalarda özellikle karvediol, metoprolol ve bisoprolol tercih edilir. MI ve akut koroner sendrom (AKS) sonrası sol ventrikül fonksiyonları normal olanlarda, beta bloker başlanmalı ve 3 yıl devam edilmelidir.

ACEİ'leri özellikle stabil anjinası ve KAH olan hastalarda HT, diyabet ve LVEF $\leq 40\%$ varlığında önerilmelidir. ARB'leri stabil anjinası ve KAH olan hastalarda HT, diyabet ve LVEF $\leq 40\%$ varlığında ya da kronik böbrek hasarı olup ACEİ'lerini alamayanlarda önerilmelidir. ARB'ler ACEİ'lerini alamayan MI hastalarında hastanede ya da hastane çıkışında verilmelidir.

Beta bloker kontraendike olduğunda ve sol ventrikül fonksiyonları normal olan hastalarda nondihidropiridin grubu KKB (Diltizem ve Verapamil) başlanmalıdır. Anjina ve HT kontrol edilemezse dihidropiridin grubu KKB'leri ile beta bloker, ACEİ veya ARB'ler ve tiazid diüretikler kombinasyon şeklinde kullanılabilirler. KKB'leri periferik vasküler direnci azaltarak KB'nı düşürürler. Miyokard oksijen ihtiyacını koroner vazodilatasyon yaparak azaltırlar. Nondihidropiridin KKB'lerinden diltizem ve verapamil aynı zamanda sinus düğüm deşarjını düşürerek ve atriyo-ventriküler düğüm iletimini yavaşlatarak da etkili olurlar.

Bradikardi ve atriyoventriküler blok yapabileceğinden nondihidropiridin ilaçlar beta bloker ile birlikte verilmemelidir. Bu grup ilaçlar sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozulmuş hastalarda da verilmemelidir.

Uzun etkili nitratlar ise stabil anjinası olan hastalarda beta bloker kontraendike olduğunda ya da yan etkilere neden olduğunda verilebilir.

Akut Koroner Sendromda Antihipertansif Tedavi

HT akut koroner sendrom (AKS) için bir risk faktörüdür. AKS'lu hastaların %57.2'sinde HT saptanmıştır. AKS'da miyokard oksijen arzı ve oksijen ihtiyacı arasında dengesizlik vardır. İhtiyacın artması veya arzın azalması sonucunda AKS oluşur. AKS sonrası hastalar instabil olduğu için bu hastalarda öncelikle ağrı kontrolü yapılmalı, klinik stabilizasyon sağlanmalı ve KB yavaş olarak azaltılmalıdır. AKS'lu hastalarda hedef KB $<130/140/80$ mmHg olmalıdır ve DKB <60 mmHg altına indirilmemelidir.

AKS'lu hastalarda kontraendikasyon yok ise beta bloker verilmelidir. Sempatomimetik etkisi olmayan kısa etkili oral beta 1 selektif bloker (Metoprolol veya Bisoprolol) hastanın başvurusunda 24 saat içinde başlanmalıdır. Şiddetli HT'ü olan veya devam eden iskemisi olan hastalarda intravenöz beta bloker (esmolol) düşünülmelidir. Beta blokerler kalp hızı, KB ve miyokard oksijen ihtiyacını azaltıp, enfarkt alanını azaltır. MI sonrası ani ölüm riskini azaltır. Hastalarda birinci, ikinci ve üçüncü derece kalp bloğu varsa, şiddetli bronkospastik hastalık varsa, dekompanse KY ile beraber hipotansiyon mevcutsa beta bloker kullanılmamalıdır.

AKS'lu hastalarda nitratlar KB, iskemi veya pulmoner konjesyonu azaltır. AKS ve HT olan hastalarda nitroglicerinin tedavisi temel tedavilerden biridir. Nitroglicerinin iskemik ağrıyı geriletir, akut HT'ü düzeltir ve pulmoner konjesyonu geriletebilir. Sublingual veya intravenöz nitroglicerinin ilk tedavi olarak tercih edilir, daha sonra da uzun etkili preparatlara geçilir. Sağ ventrikül disfonksiyonu olan veya hemodinamisi bozuk olan hastalarda nitratlar verilmemelidir. İnferior MI olan hastalarda nitratlar dikkatli kullanılmalıdır. Nitratlar ön yükü düşürerek, klinik tabloyu ağırlaştırabilir. Nitrat alan hastalar özellikle hipotansiyon açısından izlenmelidir. Özellikle sildefanil kullananlarda ve yaşlı hastalarda daha dikkatli olunmalıdır.

Beta bloker tedavisine kontraendikasyon varsa veya yan etkileri tolere edilemiyorsa, KY olmaması kaydıyla devam eden iskemilerde nondihidropiridin KKB'leri (Verapamil veya Diltizem) kullanılabilir. Eğer anjina ve HT beta bloker ile kontrol edilemiyorsa uzun etkili dihidropiridin KKB'leri, ACEİ'lerin optimal kullanımından sonra eklenebilir (10-14-16). KKB'leri hipotansiyon yapabilir ve nondihidropiridin grubu KKB'leri ise beta bloker ile kullanıldığında ileti sorunlarına yol açabilir.

ACEİ veya ARB'ler ise anterior MI, sol ventrikül disfonksiyonu, diyabet varsa ve HT devam ediyorsa eklenmelidir. KY ve diyabeti olmayan AKS hastalarda riski düşürmek amacı ile ACEİ'ler birinci seçenek olarak kullanılabilir. ACEİ'leri sol ventrikül disfonksiyonu olan MI hastalarında geç dönemde başlanmalı ve uzun süreli devam edilmelidir. Bu ilaçlar enfarktın büyümesini geriletir, sol ventrikül remodelingi düzeltir, ventriküler aritmi, KY ve miyokard hasarlanmasını önler. ACEİ'leri için kontraendikasyon ya da intolerans varsa ARB'ler kullanılabilir.

Aldosteron antagonistleri, beta bloker ve ACEİ'leri altında MI sonrası KY veya diyabeti olanlarda kullanılabilir. Aldosteron antagonistleri, MI sonrası ventrikül remodelingi düzeltir ve miyokard fibrozunu azaltır. Serum potasyum ve böbrek fonksiyonu takibi yapılmalıdır. Serum kreatinin düzeyi kadınlarda $\geq 2\text{mg/dl}$, erkeklerde ise $\geq 2.5\text{ mg/dl}$ ve serum potasyum $\geq 5\text{ mEq/L}$ olduğu durumlarda dikkatli olunmalıdır.

Dirençli HT'ü olan ve beta bloker, ACEİ'leri, aldosteron antagonisti alan hastalarda tiazid diüretikler tedaviye eklenebilir. Tiazid grubu diüretikler AKS'da KB'nın kontrolünde uzun dönemde etkin ilaçlardır. Loop diüretikler ise ön yükü yüksek olan, pulmoner venöz konjesyonu fazla olan, kronik böbrek hastalığı (GFR $<30\text{ ml/dak}$) olan veya KY olan hastalarda önemli bir rol oynamaktadır.

İskemik Kökenli Kalp Yetmezliğinde Hipertansiyon Tedavisi

HT hem azalmış hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY için risk faktörüdür. Uzun süreli HT tedavisi KY riskini azaltır. KB $\geq 140/90\text{ mmHg}$ ise düşürülmeli ve hedef KB $<130/80\text{ mmHg}$ olmalıdır. Yaşlı hastalarda nabız basıncı geniş olduğundan, antihipertansif tedavi ile SKB'nın düşürülmesi, DKB'nı daha da düşürebilir. Bu durum miyokard iskemisini daha da ağırlaştırabilir. Seksen yaş üstündekiler de ise ortostatik hipotansiyona dikkat edilmeli ve KB $120/70\text{ mmHg}$ üzerinde tutulmalıdır.

KY olan hipertansif hastalarda; dislipidemi, obezite, diyabet, sigara gibi risk faktörleri düzeltilmelidir. Diyet ile alınan sodyum miktarı azaltılmalı ve egzersiz programı düzenlenmelidir. KB kontrolü bu hastalarda KY ve mortaliteyi azaltmaktadır.

KY'ni düzeltten ilaçlar aynı zamanda KB'nı da düzeltir. Hastalara ACEİ'leri (veya ARB'leri), Beta bloker (karvediol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol) ve aldosteron reseptor antagonistleri verilmelidir.

KY olan hastalarda ACEİ'ler ve ARB'ler KB'nı düşürmede etkilidir ve etkinlikleri benzerdir. Bu ilaçlar MI sonrası remodelingi düzeltir, anjiotensin II'nin uyardığı vazokonstrüksiyon ve inotropiyi düzeltir, nitrik oksit sentezini ve doku plazminojen aktivatörünü artırır, koagülasyonu azaltır.

Beta blokerler (karvediol, metaprolol, bisoprolol veya nebivolol) KB'nı düşürür ve negatif inotropik ve kronotropik etkisi ile iskemi ve anjina semptomlarını da düzeltir.

Aldosteron antagonistlerinden spironolakton ve eplerone tedavileri LVEF <%40 olan ve evre II-IV KY olan hastalarda yararlıdır. Potasyum tutucu bir ajan ihtiyacı olduğunda, aldosteron antagonisti tiazid yerine kullanılabilir. Eğer aldosteron antagonisti ACEİ'ler veya ARB'ler ile beraber verilirse, serum potasyumu ve böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Serum kreatinin düzeyi kadınlarda ≥ 2 mg/dl, erkeklerde ise ≥ 2.5 mg/dl ve serum potasyum ≥ 5 mEq /L durumlarında dikkatli olunmalıdır.

Diüretikler beta bloker, ACEİ'leri veya ARB'leri ile birlikte verilebilir. Bu ilaçlar sağ ventrikül dolum basıncını ve kardiak debiyi düşürüp, RAAS ve sempatik sistem aktivasyonunu inhibe ederler. Böylelikle volüm yüklenmesi ve ilgili semptomlar düzelir. KB kontrolü için ve hafif KY durumlarında tiyazid diüretikler kullanılabilir. Şiddetli KY olan (evre III ve IV) veya renal yetmezlik (<30 ml) olanlarda volüm kontrolü için loop diüretikler tercih edilir. Natriürez ve diüretik etki loop diüretiklerde daha fazla olduğu için yetmezlik tedavisinde daha etkilidir.

KY olan ancak ejeksiyon fraksiyonu normal olan hipertansif hastalarda beta bloker, ACEİ'leri, ARB'ler veya KKB'leri KY semptomlarının azaltılmasını sağlayabilir.

TEMD Önerileri

1. **KAH olan hastalarda KB $\geq 140/90$ mmHg ise tedavinin hedefi KB'nı $130/80$ mmHg'nın altına (yaşlılarda $140/80$ mmHg'nın altına) düşürmek olmalıdır. Bu hastalarda antihipertansif olarak ilk tercih edilecek ilaçlar beta bloker, RAS blokerleri, KKB'leri olmalıdır.**
2. **Akut koroner sendromlu hastalarda hedef KB $<130/80$ mmHg olmalıdır ve DKB <60 mmHg altına indirilmemelidir. Bu hastalarda kontraendikasyon yok ise beta bloker, nitratlar, nondihidropiridin KKB'leri, ACEİ veya ARB'leri kullanılabilir.**
3. **Özellikle kalp yetmezliği olan hastalarda aldosteron antagonistleri ve diüretik tedavilerden yararlanılabilir.**

Kaynaklar

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937-52.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335: 765-74.
3. Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes and mortality results. JAMA 1982; 248: 1465-77.

4. Wang JG. and Staessen JA. Benefits of antihypertensive pharmacologic therapy and blood pressure reduction in outcome trials. *Journal of Clinical Hypertension*. 2003;5(1):66-75.
5. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr, Kaplan NM, O'Connor CM, O'Gara PT, Oparil S. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115:2761-2788.
6. Izzo JL Jr, Gradman AH. Mechanisms and management of hypertensive heart disease: from left ventricular hypertrophy to heart failure. *Med Clin North Am*. 2004;88:1257-1271.
7. Acelajado MC, Calhoun DA, Oparil S. Pathogenesis of hypertension. In: Black H, Elliott W, eds. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Sanders; 2012:12-26.
8. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, Short term reduction in blood pressure overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-39.
9. Yusuf S. Calcium antagonists in coronary artery disease and hypertension-time for reevaluation? *Circulation* 1995; 92:1079-82.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, et al. Authors/Task Force Members: 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: 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(10):1953-2041.
11. Frishman WH, Cheng A. Secondary prevention of myocardial infarction: role of β -adrenegic blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors. *American Heart Journal*, 1999;137:S25-S34.
12. Olafiranye O, Zizi F, Brimah P, Jean-Louis G, Makaryus AN, McFarlane S, Ogedegbe G. Management of Hypertension among Patients with Coronary Heart Disease. *Int J Hypertens*. 2011;2011:653903.
13. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357.
14. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, Cannon CP, et al. American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(6):453-98.
15. Joseph P, Swedberg K, Leong DP, Yusuf S. The Evolution of beta-Blockers in Coronary Artery Disease and Heart Failure (Part 1/5). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(5):672-682.
16. Cruz Rodriguez JB, Alkhateeb H. Beta-Blockers, Calcium Channel Blockers, and Mortality in Stable Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(3):12.
17. Persson S. Calcium antagonists in secondary prevention after myocardial infarction. *Drugs*. 1991;42 Suppl 2:54-60.
18. Zwadlo C, Bauersachs J. Mineralocorticoid receptor antagonists for therapy of coronary artery disease and related complications. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(2):280-6.
19. Ge J, Li J, Yu H, Hou B. Hypertension Is an Independent Predictor of Multivessel Coronary Artery Disease in Young Adults with Acute Coronary Syndrome. *Int J Hypertens*. 2018;2018:7623639.
20. Di Palo KE, Barone NJ. Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment. *Heart Fail Clin*. 2020;16(1):99-106.
21. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
22. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-83.
23. Miller SE, Alvarez RJ Jr. Aldosterone antagonists in heart failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2013;28(6):E47-54.
24. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):137-155.

Atriyal Fibrilasyonda Hipertansiyon Tedavisi

Atriyal fibrilasyon (AF) en sık görülen aritmilerdendir. AF dünya çapında yaygın bir sağlık sorunudur. ABD’de yaklaşık halkın %2’sinde bu sorun saptanmaktadır. AF artmış morbidite, mortalite, inme, tromboembolik olay, kalp yetmezliği (KY) riski ile seyreden bir sağlık sorunudur.

Artmış kan basıncı (KB) AF gelişme riski için kuvvetli belirteçlerden biridir. Hipertansiyon (HT) yeni gelişen AF için riski 1.8 kat arttırmakta, AF’lu hastaların da yaklaşık %60’ında HT saptanmaktadır. Kronik HT’nun yol açtığı sol ventrikül hipertrofisi ve ön yükte artış, atrial ve ventriküler yeniden yapılanma değişimlerine yol açar. Bu da diyastolik disfonksiyona ve beraberinde atrial büyüme ve fibrozise neden olur. Bütün bu değişiklikler AF gelişimi riskinde artış ile sonuçlanır.

AF iletimsel ve yapısal yeniden yapılanma değişiklikleri, otonom düzensizlik, bozulmuş miyokardiyal mekanik, genetik ve çevresel faktörler nedeniyle oluşur. Atrial yapıda bozulma AF’ye yatkınlığa yol açar. AF ile renin anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) arasında güçlü bir bağlantı vardır. Anjiyotensin II’nin aritmojenik etkisi ile RAAS aktivasyonu AF oluşumunu uyarır. Anjiyotensin II AF oluşumunu hem iyon kanallarının yapı, fonksiyonu ve dağılımını etkileyerek hem de proinflatuar etkisi ile kolaylaştırır. AF hastalarında yüksek anjiyotensin II ve ACE düzeyi saptanmıştır. Ayrıca AF hastalarında dolaşımda aldosteron düzeyinde artış ve kardiyak mineralokortikoid reseptör düzeyinde artış bulunmuştur. Aldosteron matriks metalloproteinazları artırarak ve iyon kanallarının dağılım ve fonksiyonlarını etkileyerek fibrozis gelişimini uyarır. Bu etkiler HT şiddetinden bağımsız olup, primer hiperaldosteronizmlı hastalarda diğer HT’lu hastalara göre AF sıklığının daha fazla olması da bunu doğrulamaktadır. Bu nedenle bazı uzmanlar tarafından ACEİ ve ARB’lerin HT’lu hastalarda AF gelişimi ve nüksünü önlemede kullanılabileceği ileri sürülmektedir.

HT ve AF arasındaki doğrudan ilişki dışında HT’un yol açtığı KAH, KY, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı ve uyku apnesi gibi patolojiler aracılığı ile dolaylı bir bağlantı da vardır. Yüksek nabız basıncı AF için doğrudan risk faktörüdür. “Framingham Heart Study and Offsprings Participants” çalışmasında, 20 yıllık izlemde, nabız basıncında 20 mmHg artışın AF riskini %24 arttırdığı gösterilmiştir.

AF her ne kadar ablatif yöntemler ve ilaçlar ile tedavi edilse de kür sağlanamamaktadır. KB kontrolü ile AF sıklığının azaltılması mümkündür. Antihipertansif tedavi atrial yeniden yapılanmayı azaltarak AF için umut vaat eden bir tedavi seçeneği olabilir. Özellikle RAAS’ne etki eden antihipertansif tedavi ventriküler dolum basıncındaki artışa bağlı atrial gerilme, atrial fibrozis ve ekstrasellüler kollejen birikimi ve birçok diğer yolak üzerinden AF gelişimini önleyebilmektedir.

AF’nin primer ve sekonder önlenmesinde optimal KB kontrolü sağlamak önemlidir. KB kontrolü ile atrial ve ventriküler gerilme, miyokardiyal fibrozis, atrial sertlik ve yapısal yeniden yapılanma düzelebilir. Hedef KB <130/80 mmHg olmalıdır. Sistolik KB <115 mmHg altına düşürülmeye çalışılmalıdır.

Yüksek ventrikül hızlı AF hastalarında antihipertansif tedavi için beta bloker ve/veya nondihidropiridin grubu KKB’leri önerilmektedir. Beta blokerler AF’nin akut ve kronik hız kontrolünde faydalıdır. KY olan 12000 hastanın değerlendirilmesinde beta bloker tedavi ile AF riskinde %27’lik azalma gösterilmiştir.

KKB'leri de beta blokerler gibi hızlı ventrikül yanıtı AF'nin tedavisinde tercih edilirler. KKB'lerinin nabız basıncını düşürdükleri için AF sıklığını azaltabilirler. Nondihidropiridin grubu KKB sol ventrikül sistolik fonksiyonları azalmış KY hastalarında kontraendikedir. Bu hastalarda beta bloker ile digoxin kombinasyonu kullanılabilir.

ACEİ'leri ve ARB'ler ile AF sıklığında azalma gözlenmiştir. Sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar en fazla bu grup ilaçlardan fayda görmektedir. ACEİ'leri KKB'leri ile karşılaştırıldığında AF sıklığında %15'ten fazla azalması sağlamıştır. LIFE çalışmasında losartan gerek primer gerekse sekonder AF önlenmesinde atenolol grubuna göre %33 üstün bulunmuştur. Bu etkinin antihipertansif etkiden bağımsız olarak RAAS ile ilgili olduğu öne sürülmüştür. Amerikan Kalp Cemiyeti/Kalp Ritim Derneği kılavuzunda sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda AF önlenmesinde ACEİ'leri ve ARB'leri önermektedir.

Aldosteron antagonistleri de AF önlenmesinde etkilidirler. Aldosteron antagonistlerinin KY ve azalmış sistolik fonksiyon gibi yüksek riskli gruplarda faydalı etkileri olacağı belirtilmektedir.

TEMD Önerileri

1. **AF'nin primer ve sekonder önlenmesinde optimal KB kontrolü sağlamak önemlidir. Hedef KB <130/80 mmHg olmalıdır.**
2. **Yüksek ventrikül hızlı AF hastalarında antihipertansif tedavi için beta bloker ve/veya nondihidropiridin grubu KKB'leri önerilir.**

Kaynaklar

1. Afzal MR, Savona S, Mohamed O, Mohamed-Osman A, Kalbfleisch SJ. Hypertension and Arrhythmias. Heart Fail Clin. 2019;15(4):543-550.
2. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. Int J Cardiol. 2013;167(5):1807-24.
3. Dzeshka MS, Shahid F, Shantsila A, Lip GYH. Hypertension and Atrial Fibrillation: An Intimate Association of Epidemiology, Pathophysiology, and Outcomes. Am J Hypertens. 2017;30(8):733-755.
4. Lau YF, Yiu KH, Siu CW, Tse HF. Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. J Hum Hypertens. 2012;26(10):563-9.
5. Gumprecht J, Domek M, Lip GYH, Shantsila A. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management. J Hum Hypertens. 2019;33(12):824-836.
6. Mayet J, Chapman N, Shahi M, Poulter NR, Cunningham DA, Dave S, Kooner J, Sever PS, Foale RA, Thom SA. The effects on cardiac arrhythmias of antihypertensive therapy causing regression of left ventricular hypertrophy. Am J Hypertens. 1997;10(6):611-8.
7. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. J Am Coll Cardiol. 2015;65(20):2239-51.
8. Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, et al. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. Hypertension 1995;25:1155-60.
9. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Hypertension. Hypertension. 2017;70(5):854-861.
10. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. J Am Coll Cardiol. 2015;66(8):943-59.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104.

12. Vemulapalli S, Hellkamp AS, Jones WS, Piccini JP, Mahaffey KW, Becker RC, Hankey GJ, et al. Blood pressure control and stroke or bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: Results from the ROCKET AF Trial. *Am Heart J*. 2016;178:74-84.
13. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(4):457-62.
14. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388(10046):806-17.
15. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, Yu H, Guertin MC, Tardif JC. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):159-64.
16. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, et al; CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J*. 2006;152(1):86-92.
17. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneštam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):712-9.
18. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA; VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens*. 2008;26(3):403-11.
19. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):78-84.
20. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:e1-76.
21. Neefs J, van den Berg NW, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P, de Groot JR. Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol*. 2017;231:155-161.

7.9. Dislipidemide Hipertansiyon

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) batı toplumlarında en sık ölüm sebebidir. KVH'da en sık karşılaşılan risk faktörleri arasında hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı, obezite, erkek cinsiyet ve koroner arter hastalığı (KAH) için aile öyküsü bulunmaktadır.

KVH risk faktörleri ile ilgili önemli bir nokta da birden fazla risk faktörünün bir arada olması durumunda risk katlanarak artmaktadır. KVH risk faktörlerinden birliktelikleri en sık görülenler olan dislipidemi ve hipertansiyondur. Bu iki hastalığın bu kadar sık beraber görülmesinde, her ikisinin de farklı şekillerde de olsa ateroskleroza yol açmaları önemli bir etmendir. Dislipidemi; apolipoprotein (a) seviyesinde değişiklikler ve peroksizom proliferatör-aktive reseptörlerdeki defektlere bağlı olarak endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza yol açarken, hipertansiyonda ise oksidatif stres, vasküler remodeling, fibrozis ve endotel disfonksiyonu aracılığıyla ateroskleroza yol açmaktadır. Önemli bir diğer nokta da hipertansiyon ateroskleroza yol açtığı gibi, ateroskleroz da hipertansiyona yol açmaktadır.

Türkiye'de yapılan ICEBERG (Intensive/Initial Cardiovascular Examination regarding Blood Pressure levels, Evaluation of Risk Groups) çalışması da kan basıncı ile kolesterol seviyeleri arasındaki doğrusal ilişkiyi bize göstermiştir. Yüksek serum total kolesterol (TK) ve düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) seviyesine ek olarak, düşük serum yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-C) seviyelerinin de hipertansiyon gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak yüksek apolipoprotein B seviyelerinin, normotansif bireylerde obezite ve insülin direncinden bağımsız olarak ileride hipertansiyon gelişimini predikte edebileceği de çalışmalarda saptanmıştır.

Hipertansiyon ve dislipidemi arasındaki ilişki hem etiyopatogenez hem de sonuç düzeyinde net bir şekilde gösterilmiş olsa da ne yazık ki aynı netlik tedavi başarısına yansıtılamamıştır. Bu çoklu risk faktörlerinin eş zamanlı tedavi edildiğinde anlamlı şekilde sağ kalım avantajı elde edildiği pek çok farklı çalışmada gösterilmiş olsa da ne yazık ki tedavi başarısı çoğu zaman yüzde 50'nin dahi altında kalmaktadır. 2864 erişkin hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %18'inde hipertansiyon ve dislipideminin eş zamanlı bulunduğu, ancak sadece %9'unun etkin şekilde tedavi edilebildiği görülmüştür. 40000'in üzerinde yeni saptanan hipertansiyon ve dislipidemisi olan hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada ise özellikle diyabeti olmayan ve asemptomatik olan hasta grubunda hipertansiyon için tedavi almayan hasta oranının yüzde 50'nin üzerinde iken, dislipidemi için neredeyse %70'e vardığı görülmüştür. Tedavi alanlarda hedef değerlere ulaşma oranlarına bakıldığında ise, asemptomatik diyabetik olmayan hastaların %24'ü, diyabetik hastaların ise ancak %15'inin hem kan basıncı (KB) hem de lipid değerleri açısından hedef tedavi değerlerine ulaşabildiği görülmüştür. Semptomatik hastalarda ise bu oran her iki grupta da yaklaşık %13'tür. Dislipidemisi olan hastalarda kullanılacak anti-hipertansif ilaçlar için spesifik bir öneri bulunmadığı gibi, bu grup hastalarda mutlak kontrendike olan bir ilaç da bulunmamaktadır. Bunun yanında, anti-hipertansif tedavide kullanılan ilaçların lipid profili üzerine etkileri de araştırılmış olup, ilaçlar bu etkilerine göre serum lipid seviyesini artıranlar (Tiyazidler ve beta blokörler), azaltanlar (alfa blokörler) ve nötral etki (kalsiyum kanal blokörleri (KKB), ACEİ, ARB ve) gösterenler olarak göre 3 gruba ayrılmıştır.

Hastalarda ilaç seçimi yaparken önemli olan hastanın risk grubunu belirlemektir. Türk hipertansiyon uzlaşma raporunda da belirtildiği üzere hastada dislipidemi varlığı minör kriterlerden birisidir. Majör kriterler arasında KAH, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve diyabet varlığı sayılırken, dislipidemi dışında sigara kullanımı, 55-65 yaş grubu olması da minör kriterlerdir. Hastada aynı anda 2 majör, 1 majör ile 2 minör veya 3 minör kriterin beraber olması durumunda hasta yüksek riskli kategorisine girmektedir. Genel popülasyonda hedef kan basıncı 140/90 mm-Hg'dir. Yüksek riskli olgulara bakıldığında ise, hedef kan basıncı 18-64 yaş grubu için 120-130/70-80 mm-Hg, 65-79 yaş için 130-140/70-80 mm-Hg ve 80 yaş üstü içinse 130-140/70-80 mm-Hg olarak belirlenmiştir. Genel popülasyonda tedaviye başlarken 4 grup da (Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) veya anjiotensin reseptör blokörü (ARB), KKB, diüretikler) tercih edilebilmektedir. Ancak hastada dislipidemiye eşlik eden diyabet ve/veya KBH olması durumunda tek ilaç kullanılacaksa ilk tercih olarak ACEİ veya ARB olması önerilmektedir. KAH öyküsü olanlarda ise tek ilaçla başlanacaksa ACEİ, ARB veya beta blokörler seçilebilmektedir. Dislipidemi ve hipertansiyonun bir arada bulunduğu hastalarda tedaviye uyumu artırabilmek açısından RAS blokörleri ile statinlerin kombine edildiği tedavilere dair de literatürde çalışmalar mevcuttur.

Burada antihipertansif ilaçların dışında bahsedilmesi gereken ilaç grubu dislipidemi tedavisinde en önemli grubu oluşturan statinlerdir. Başlıca etkilerini 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz enzim inhibisyonuyla kolesterol seviyesini düşürerek gösteren statinlerin ek olarak anti-hipertansif etkileri bulunmaktadır. Statinlerin bu olumlu etkisi meta-analizde gösterilmiş olup, buna sebep olarak çok farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar arasında endotelial nitrik oksit sentaz enziminin up-regülasyonunu, hiperkolesterolemik hastalarda fazla eksprese olan anjiotensin II Tip-1 reseptörünün down-regülasyonunu sağlaması, büyük arter sertliğini azaltması, sistemik arteriyel kompiyansı iyileştirmesi ve bu sayede endotelial fonksiyonu düzeltmesi vardır.

Sonuç olarak, tüm toplumlarda hem tek başlarına hem de birlikte çok sık görülen bu iki hastalıkla mücadelede de ciddi sıkıntılar vardır. Tedavi başarısının ve uyumun artmasıyla bu hastalıkların ortaya çıkardığı morbidite ve mortalitenin azalması sağlanabilecektir.

TEMED Önerileri

- Hipertansiyon etiyojisinde önemli bir rolü olan dislipidemi geri dönüşümlü bir risk faktörü olup, kan basıncı yüküklüğü olan hastalarda mutlaka uygun yöntemlerle tedavi edilmelidir.
- Anti-hipertansif tedavi seçimi öncesinde, mutlaka hastanın risk durumu ve yaşı değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme hem farmakoterapi seçimini hem de kan basıncının tutulması gereken seviyeyi belirlemede son derece önemlidir.
- Genel popülasyon için kan basıncı hedefi 140/90 mm-Hg iken, yüksek riskli olgularda hedef yaşı göre (18-64 yaş grubu için 120-130/70-80 mm-Hg, 65-79 yaş için 130-140/70-80 mm-Hg ve 80 yaş üstü içinse 130-140/70-80 mm-Hg) değişkenlik göstermektedir.
- İlaç seçiminde genel popülasyon için dört grup da (ACEİ, ARB, KKB ve diüretik) tercih edilebilirken, hastanın eşlik eden DM ve/veya KBH'si olması durumunda ACEİ/ARB ön plana çıkmaktadır. Hastanın KAH'ı olması durumunda ise ilk sıraya ACEİ/ARB veya beta blokörleri yükselmektedir.

Kaynaklar

1. Ferdinand KC, Klempeter MA. Management of hypertension and dyslipidemia. *Curr Hypertens Rep*, 2006. 8(6): p. 489-96.
2. Borghi C. Interactions between hypercholesterolemia and hypertension: implications for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002. 11(5): p. 489-96.
3. Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ. Prevalence of comorbid hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. *Am J Manag Care*, 2004. 10(12): p. 926-32.
4. Hurtubise J, McLellan K, Durr K, Onasanya O, Nwabuko D, Ndisang JF. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 2016. 18(12): p. 82.
5. Pan WH, Bai CH, Chen JR, Chiu HC. Associations between carotid atherosclerosis and high factor VIII activity, dyslipidemia, and hypertension. *Stroke*, 1997. 28(1): p. 88-94.
6. Kabakci G, Koylan N, Ilerigelen B, Kozan O, Buyukozturk K. Impact of dyslipidemia on cardiovascular risk stratification of hypertensive patients and association of lipid profile with other cardiovascular risk factors: results from the ICEBERG study. *Integr Blood Press Control*, 2008. 1: p. 5-13.
7. Cho KH, Park HJ, Kim JR. Decrease in Serum HDL-C Level Is Associated with Elevation of Blood Pressure: Correlation Analysis from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2017. *Int J Environ Res Public Health*, 2020. 17(3).
8. Han SJ, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL, Boyko EJ. Apolipoprotein B Levels Predict Future Development of Hypertension Independent of Visceral Adiposity and Insulin Sensitivity. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2020. 35(2): p. 351-358.
9. Wong ND, Lopez V, Tang S, Williams GR. Prevalence, treatment, and control of combined hypertension and hypercholesterolemia in the United States. *Am J Cardiol*, 2006. 98(2): p. 204-8.
10. Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ. Therapeutic goal attainment in patients with hypertension and dyslipidemia. *Med Care*, 2006. 44(1): p. 39-46.
11. Papadakis JA, Mikhailidis DP, Vrentzos GE, Kalikaki A, Kazakou I, Ganotakis ES. Effect of antihypertensive treatment on plasma fibrinogen and serum HDL levels in patients with essential hypertension. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2005. 11(2): p. 139-46.
12. Aydogdu S, Guler K, Bayram F, Altun B, Derici U, Abaci A, Tukek T, Sabuncu T, Arici M, Erdem Y, Ozin B, Sahin I, Erturk S, Bitigen A, Tokgozoglu L. [2019 Turkish Hypertension Consensus Report]. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2019. 47(6): p. 535-546.
13. Naydenov S, Margaritov N, Ivanov M, Georgieva T, Torbova-Gigova S. Efficacy and Safety of a Single-Pill Combination of Atorvastatin/Amlodipine in Patients with Arterial Hypertension and Dyslipidemia. *Acta Clin Croat*, 2018. 57(3): p. 464-472.
14. Lee SJ, Oh J, Hong SJ, Cho IJ, Kim SR, Uhm JS, Shim CY, Chang HJ, Ahn CM, Kim JS, Kim BK, Park S, Lee SH, Hong GR, Ko YG, Choi D. Effectiveness of Fimasartan and Rosuvastatin Combination Treatment in Hypertensive Patients With Dyslipidemia. *Clin Ther*, 2020. 42(6): p. 1058-1066 e3.
15. Ikeda T, Sakurai J, Nakayama D, Takahashi Y, Matsuo K, Shibuya Y, Gomi T, Moriya H, Kobayashi S. Pravastatin has an additional depressor effect in patients undergoing long-term treatment with antihypertensive drugs. *Am J Hypertens*, 2004. 17(6): p. 502-6.
16. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, Versiero M, D'elia L, Cappuccio FP. Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*, 2007. 49(4): p. 792-8.

7.10. Obezite ve Hipertansiyon

Obezitesi olan bireylerde hipertansiyona (HT) olan yatkınlık artmış olup, daha çok sayıda antihipertansif ilaç gereksinimi bulunmakta ve daha fazla tedaviye dirençli HT görülmektedir. Obezitenin yol açtığı nörohümorale aktivasyonun ana rolü oynadığı öne sürülmekte ve ağırlık kaybının kan basıncında düşüşe neden olması da etyopatogenez hakkındaki bulguları desteklemektedir.

Epidemioloji

Almanya'da yapılmış bir ankette aile hekimleri veya iç hastalıkları uzmanlarına başvurmuş HT tanısı olan hastaların %75'inin fazla kilolu veya obez olduğu sonucuna varılmıştır. 40-79 yaş arasındaki normotansif Japon erkek ve kadınlar on üç yıl izlenmiş ve sonuç olarak HT riskiyle başlangıç beden kütle indeksinin ilişkili olduğu ve kilo kaybının bu kişilerde HT riskini azalttığı gösterilmiştir. ABD'de yapılmış olan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III'te obezitesi olan erkeklerde hipertansiyon prevalansının %41.9, kadınlarda ise %37.8 olduğu göstermiştir (bu çalışmada hipertansiyon kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak ile tanımlanmıştır). Framingham çalışmasında %5'lik bir kilo artışı hipertansiyon insidansında %20-30'luk bir artışa yol açmıştır.

Fizyopatoloji

Obezitesi olan bireylerde hipertansiyon sıklığının araştırıldığı çalışmalarda obez bireylerin yaşının, cinsiyetinin, etnisitesinin, hipertansiyon ve obezite tanı kriterlerinin değişkenlik göstermesine karşın obezite hipertansiyon ilişkisinin yadsınamaz olduğu belirtilmektedir. Başka bir çalışmada Arizona'daki normotansif Pima yerlileriyle normotansif beyaz ırk arasında yapılan kıyaslamada Pima yerlilerinde artan adipozite ve insülinemi karşısında sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmadığı gösterilmiştir. Pima yerlileri dünyadaki en yüksek obezite prevalansına sahip oldukları halde düşük hipertansiyon ve ateroskleroz riski taşımaları genetik mekanizmaların ırklar ve hatta kişiler arasındaki farklılıklar olabileceği savını desteklemektedir. Bu bilgiye dayanarak yağ dokusuna duyarlı olan ve olmayan HT'dan söz etmek mümkündür.

Obezitesi olan bireylerde artmış Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) aktivasyonu sodyum ve su retansiyonuna neden olarak kardiyak debide artışa yol açar. Bununla birlikte obezitede uygunsuz bir aldosteron yüksekliği bulunmaktadır. Hipertansif hastalarda kardiyak output'taki artışın bir başka nedeni hem renal hem de kardiyak sempatik aktivitenin artmış olmasıdır. Hipertansif olmayan obez bireylerde renal sempatik tonus artmış fakat kardiyak tonus azalmıştır. Barorefleks disfonksiyonu ve obstrüktif uyku apnesi obezlerde sempatik aktivitenin artmasının nedenlerindenidir. Hayvan çalışmalarında leptinin hipotalamik melanokortin yolağı üzerinden sempatik aktiviteyi arttırdığı ve melanokortin-4 reseptörü eksikliği olan insanlarda da hipertansiyon riski, kan basıncı ve üriner katekolamin düzeylerinin azalmış olduğu görülmüştür. Leptin eksikliği olan insanlarda ise sempatik aktivitenin düşük olduğu gözlenmiştir. Abdominal obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemiye bağlı olarak görülen sodyum ve sıvı retansiyonu ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu obezitesi olan bireylerde hipertansiyonun başlıca nedenleri olarak bilinmektedir.

Obez hayvanlarda böbrekteki yapısal değişikliklerin sodyum retansiyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Obezitesi olan insanlarda renal sinüste ki yağ dokusu artışı (yağlı böbrek) arteriyel hipertansiyon riskini arttırmaktadır.

Tanı

Obezitesi olan bireylerde tansiyon aletinin manşonunun genişliği çok önemlidir. Normal ağırlıktaki insanlarda kullanılan manşonlar obezlerde kan basıncını daha yüksek gösterir. Birinci bölümde kan basıncı ölçümü ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

Tedavi

Obezite tedavisi ve hipertansiyon

Postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada obezitesi olanların olmayanlara göre daha yüksek bir RAAS aktivitesi bulunduğu, obez kadınlarda on üç haftalık bir yaşam tarzı değişikliği tedavisi sonrası başlangıç ağırlıklarının %5'ini kaybetmeleriyle plazma ve adipoz dokuda RAAS aktivitesinin anlamlı derecede azaldığı ve sistolik ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde 7 mmHg'lık bir azalışın olduğunu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada 9.6 yıllık izlem sonunda yoğun yaşam tarzı eğitimi uygulanan fazla kilolu veya obez tip 2 diyabetli hastalarda çalışma grubunda her beden kütle indeksi seviyesinde kilo kaybı gözlenmiş olup kontrol grubuyla kıyaslandığında kan basıncı değerlerinde daha fazla düşüş görülmüştür.

Avrupa ve A.B.D.'nde yapılmış beş adet randomize plasebo kontrollü multisentrik çalışmanın metanalizinde orlistat'ın anlamlı derecede kilo kaybı ve yine anlamlı derecede kan basıncında düşüşe yol açtığı ortaya konmuştur. Obezitesi olan hipertansif bireylerde yapılan çalışmalarda fentermin/topiramet kombinasyonunun kan basıncını düşürdüğü, naltrekson/ bupropion'un ise düşürmediği gösterilmiştir. SCALE çalışmalarında deneklerin %70'inde hipertansiyon bulunmasına karşın hiçbir çalışmada bir hipertansiyon alt grubuna ait sonuç bildirilmemiştir. Tüm dört çalışmada sistolik kan basıncı plaseboyla kıyaslandığında liraglutid kullananlarda anlamlı derecede azalmış (–3 mm Hg), bunun yanında diyastolik kan basıncında liraglutid ve plasebo arasında yalnızca bir çalışmada anlamlı farklılık (–1 mm Hg) ortaya konmuştur (SCALE obesity and prediabetes 2014). Swedish Obesity Subjects çalışmasında bariyatrik cerrahi geçirmiş 2010 kişi ve 2037 cerrahi tedavi uygulanmamış kontrol grubu yirmi yıl takip edilmiş olup bariyatrik cerrahi uygulanmış olan grupta sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir.

Obezitesi olan bireylerde antihipertansif ilaç kullanımı

Antihipertansif tedavi seçiminde hem etiopatogeneze yönelik hem de kardiyometabolik kazanımlar sağlayan ilaçların tercih edilmesi önerilmektedir. Bu perspektiften bakıldığında RAAS aktivasyonunu azaltan ilaçlar (ACEİ/ARB) birinci tercihtir. Plazma volümünü azaltan hidroklortiyazid diüretikler ACEİ veya ARB ile kombine edilerek kullanılabilir ve hiperkalemiyi önlemek açısından faydalı olabilir, beta blokerler ise kardiyak debiyi ve renin aktivitesini azaltmaları sebebiyle tercih edilebilir. Metabolik yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda hem beta hem alfa bloker olan karvedilol en uygun seçenektir. Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin etkili olduğu gözlenmiş ve özellikle ACEİ ile kombinasyonları arteriyel hipertansiyonu tedavi etmede daha başarılı bulunmuştur. Dirençli hipertansiyonda özellikle hiperkalemi yan etkisi göz önünde bulundurularak spironolakton başlamak uygun olabilir. Hipertansif obez bireylerde yapılan bir çalışmada tek başına tiyazid (25 mg) ile kontrol edilemeyen hastalarda tedaviye bir renin inhibitörü olan aliskiren (150 mg) eklendiğinde kan basıncı regülasyonunda bu kombinasyonun tiyazid-irbesertan (150 mg) ve tiyazid-amlodipin (5 mg) kombinasyonları kadar başarılı olduğu gösterilmiştir.

Antihipertansif ilaç seçiminde, kullanılacak olan ilaçların hem fizyopatolojiye yönelik olmasını hem de metabolik yan etki profilini dikkate almamız gerekmektedir; obezite ilaçlarının ise hipertansiyon riskini azaltıp azaltmadığını, hipertansiyon tedavisinde etkili olup olmadığını bilmek

gerekmektedir. Uygulanan tüm tedavilerin kardiyometabolik riskler üzerindeki etkilerini gösteren sonlanım çalışmaları varsa bunların verilerini göz önünde bulundurmak ve bireyselleştirilmiş tedaviler uygulamak çok önemlidir.

TEMD Önerileri

- **Obezitesi olan bireylerde hipertansiyona olan yatkınlık artmıştır, daha çok sayıda antihipertansif ilaç gereksinimi bulunmaktadır ve daha fazla dirençli HT görülmektedir.**
- **Obezitesi olan bireylerde tansiyon aletinin manşonunun genişliği çok önemlidir. Normal ağırlıktaki insanlarda kullanılan manşonlar obezlerde kan basıncını daha yüksek gösterir. Bu duruma dikkat edilmelidir.**
- **Obezitesi olan hastalarda obezitenin tedavisi ile anlamlı kan basıncı gözlenmektedir. Hipertansiyon tedavisinin yanı sıra obezitenin tedavisi de sağlanmalıdır.**
- **Antihipertansif ilaç seçiminde, kullanılacak olan ilaçların hem fizyopatolojiye yönelik olmasını hem de metabolik yan etki profilininin dikkate alınması gerekmektedir.**

Kaynaklar

1. Jordan J, Yumuk V, Shclaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, Schmieder RE, Engeli S, Finer N. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and European Society of Hypertension: Obesity and difficult to treat arterial hypertension. J Hypertens 2012; 30: 1047-1055.
2. Takehiko Tsujimoto, Toshimi Sairenchia, Hiroyasu Iso, Fujiko Irie, Kazumasa Yamagishi, Kiyoji Tanaka, Takashi Muto, and Hitoshi Ota. Impact of obesity on incident hypertension independent of weight gain among nonhypertensive Japanese: The Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS). J Hypertens 2012; 30:1122-1128.
3. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, Ernst ND, Horan M. Body Mass Index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. Obes Res 2000; 8: 605-619.
4. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet 2001; 358:1682-1686.
5. Landsberg L. Diet, Obesity and hypertension: An hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system and adaptive thermogenesis. Quarterly J Medicine 1986; 236: 1081-1090.
6. Christian Weyer, Richard E. Pratley, Soren Snitker, Maximilian Spraul, Eric Ravussin, P. Antonio Tataranni. Ethnic Differences in Insulinemia and Sympathetic Tone as Links Between Obesity and Blood Pressure. Hypertension 2000; 36: 531-537.
7. Theodore A. Kotchen. Obesity-Related Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Am J Hypertension 2010; 23 (11): 1170-1178.
8. Lewis Landsberg, Louis J. Aronne, Lawrence J. Beilin, Valerie Burke, Leon I. Igel, Donald Lloyd-Jones, James Sowers. Obesity-Related Hypertension: Pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment. A position paper of the Obesity Society and the American Society of Hypertension. J Hypertension 2013; 15 (1): 14-33.
9. Thomas Unger, Claudio Borghi, Fadi Charchar, Nadia A. Khan, Neil R. Poulter, Dorairaj Prabhakaran, Agustin Ramirez, Markus Schlaich, George S. Stergiou, Maciej Tomaszewski, Richard D. Wainford, Bryan Williams, Aletta E. Schutte. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. J Hypertension 2020; 38 (6): 982-1004.
10. Stefan Engeli, Jana Bohnke, Kerstin Gorzelniak, Jurgen Janke, Petra Schling, Michael Bader, Friedrich C. Luft and Arya M. Sharma. Weight loss and Renin Angiotensin Aldosterone System. Hypertension 2005; 45: 356-362.
11. Xavier Pi-Sunyer. The Look AHEAD Trial: A Review and Discussion Of Its Outcomes. Curr Nutr Rep 2014; 3(4): 387-391.
12. Arya M. Sharma, Alain Golay. Effect of orlistat-induced weight loss on blood pressure and heart rate in obese patients with hypertension. J Hypertension 2002; 20:1873-1878.
13. Siebenhofer A, Winterholer S, Jettler K, Horvath K, Berghold A, Krenn C, Semlitsch T. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 1. Art. No.: CD007654.DOI: 10.1002/14651858. CD007654.pub5.
14. Jordana B. Cohen, Kishore M. Gadde. Weight loss medications in the treatment of obesity and hypertension. Curr Hypertens Rep 2020; 21(2): 1-9.
15. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial- a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Internal Medicine 2013; 273: 219-234.
16. Jens Jordan, Stefan Engeli, Sam W. Boyle, Stephanie Le Breton, and Deborah L. Keefe. Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. Hypertension 2007; 49 (5): 1047-1055.

7.11. Covid-19 Pandemisinde Hipertansiyon

Covid-19 virüsü yani diğer adıyla SARS-CoV-2 (severe acute respiratory coronavirus 2), tek sarmallı, pozitif yönelimli RNA'dan oluşan yeni bir koronavirüstür. Reseptör bağlayan gen bölgesinin yapısı, SARS koronavirüsünün yapısına çok benzer olup, virüsün, hücre girişi için aynı reseptörü anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullandığı gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tüm dünyayı etkisine alan Covid-19 hastalığını 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19 "Pandemi" olarak ilan etmiştir. Hastalık asemptomatik seyirden, ölümlerle sonlanabilen ağır tablolara kadar geniş bir yelpazede seyreder. Özellikle akciğer tutulumu sonrası gelişen bilateral viral pnömoni hastaneye yatışı, özellikle yoğun bakıma yatış oranını artırmıştır. Hastalarda komorbidite varlığı mortaliteyi belirgin artıran faktörlerin başında gelmektedir. DSÖ komorbiditesi olmayan hastalarda mortalite oranını %1.4 olarak belirtirken, kardiyovasküler hastalıkta %13.2, diabetes mellitusta %9.2, hipertansiyonda %8.4, kronik solunum hastalığında %8, kanser varlığında %7.6 olarak bildirmiştir.

Özellikle hastalığın ilk kez görüldüğü günlerde İtalya Sağlık Enstitüsü'nün ölen ilk 1200 hasta için yaptığı açıklamada komorbidite olarak %76 oranında hipertansiyon görülmesi, Çin'den gelen verilerde hipertansiyonun önde gelen komorbiditelerden olması, Covid-19 ve hipertansiyon birlikteliğinin sorgulanmasına yol açmıştır. Hipertansiyon ve Covid-19 için 3 önemli soru gündeme gelmiştir; "hipertansiyonlu bireyler Covid-19'a daha mı fazla yakalanıyor", "hipertansiyonlu bireylerde Covid-19 daha mı ağır seyrediyor", "hipertansiyon ilaçları Covid-19 seyrini nasıl etkiliyor".

Covid-19 tespit edilen hastalarda hipertansiyon prevalansı ortalama %25 olarak bildirilmiştir ve bu genel toplumda görülen hipertansiyon oranıyla genel olarak benzerdir. Yine yaşla orantılı olarak hipertansiyon prevalansı arttığı için Covid-19 hastalığı tespit edilen ileri yaştaki hastalarda hipertansiyon sıklığı artmaktadır. Ancak güncel veriler ışığında hipertansiyonun, COVID-19 riskini artırdığı yönünde kesin bir kanıt mevcut değildir. Bu biraz da medya tarafından güçlendirilen ve hipertansiyonun COVID-19 enfeksiyonuna duyarlılığı artırdığını öne süren spekülasyonlardan kaynaklanmaktadır. TEMD olarak görüşümüz hipertansiyonlu bireylerin Covid-19'a karşı alınan genel önlemler dışında yaşam tarzında ek bir değişiklik yapmasına gerek olmadığı yönündedir.

Bununla birlikte Covid-19'a karşı alınan önlemler çerçevesinde oluşan kısıtlamalar sonucu hareketsizliğin ve sağlıksız beslenmenin artışı ve sosyal faktörlere bağlı stresin yükselmesi hipertansiyon prevalansını artırmaktadır. Ayrıca hipertansiyonu bulunan hastalar Covid-19'a yakalandıkları zaman klinik seyir daha şiddetli olmakta, prognoz da daha kötü seyredebilmektedir.

Hipertansiyonlu hastalarda Covid-19'a bağlı mortalite insidansı da artmaktadır. Çin'den yapılan 44 binden fazla hastayı içeren bir seride Covid-19 fatalite oranı %2.3 olarak bulunmuş, yaşa bağlı düzeltme yapmaksızın bu oran hipertansiyonu olan hastalarda %6 olarak bulunurken yaş ilerledikçe oran artmış ve %8'in üstüne çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda tansiyonu kontrol altına alınamayan Covid-19'a yakalanmış hastalarda prognozun daha kötü seyrettiği gösterilmiştir. TEMD olarak görüşümüz; hipertansiyonlu bireylerin Covid-19'a yakalanmaları durumunda kan basıncının hedef değerlerde tutulmasıdır. Bunu yaparken bireylerin hipotansif hale gelmemesine dikkat edilmelidir. Sistolik ve diastolik normotansif değerler uygun hedeftir.

Hipertansiyon tedavisinde başlangıçta, klinik pratikte yaygın olarak kullanılan Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS) Blokörü iki kan basıncı düşürücü ajan sınıfının Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEi) ve Anjiyotensin Reseptör Blokörleri (ARB), COVID-19 ile enfekte olanlar için sonucu kötüleştirebileceği ileri sürülmüştür. Bunun nedeni olarak; SARS-CoV-2 virüsünün

ACE2 reseptörüne bağlanarak hücreye girmesi nedeniyle bir ACEi veya ARB eklenmesinin, ACE2 miktarını artırabileceği ve böylece viral girişin artabileceği öngörülmüştür. Ancak diğer bir hipoteze göre de RAS sisteminde ACE 1 blokajı sonrasında ACE2 yolağının devreye girmesinin, ACE2 aracılığıyla Anjiyotensin 1-7 üretiminin artmasına; bunun sonucunda inflamasyonu ve fibrozisi azaltan Mas reseptörünün aktivasyonunun artmasına yol açtığı ve bu nedenle akciğerde olası hasarın bu grup ajanlarca önlenebileceği de öne sürülmüştür.

Yapılan çalışmalarda ACEi/ARB kullanımının COVID-19 için bir risk yaratmadığı ortaya konulmuştur. Hatta özellikle antiinflamatuvar etkileri nedeniyle olumlu etkilediği yönünde veriler de elde edilmiştir. TEMD olarak görüşümüz bu ilaçların kesilmeden aynen tedaviye devam edilmesinin uygun olduğu şeklindedir. Yine kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler, diüretikler ve diğer antihipertansiflerin de özel bir durum olmadıkça kesilmesine ihtiyaç duyulmamaktadır.

Covid-19 pandemisi sırasında hipertansiyon tedavisi alan bireylerin devam eden tedavisinin değiştirilmesine gerek yoktur. Hipertansif bireyler için TEMD'in pandemi dışı zamanlar için önerdiği kılavuz bilgilerini aynen uygulamak yeterlidir. Eğer hipertansif birey Covid-19'a yakalanmış ve evde tedavi ediliyorsa öncelikle tedavisi değiştirilmez ve yakın kan basıncı takibine alınır. Gereklik halinde dijital iletişim sistemleri veya telefon ile iletişim kurularak klinik seyrin takip edilir. Takip sırasında hedef tansiyon değerlerinde kalınmalı ve hastaların hipertansif veya hipotansif olarak kalmamasına dikkat edilmelidir.

TEMD Önerileri

- Covid-19 tespit edilen hastalarda hipertansiyon prevalansı genel toplumda görülen hipertansiyon oranıyla genel olarak benzerdir. Hipertansiyonlu bireylerin Covid-19'a karşı alınan genel önlemler dışında yaşam tarzında ek bir değişiklik yapmasına gerek yoktur.
- Hipertansiyonlu bireyler Covid-19'a yakalandıkları zaman kan basıncı hedef değerlerde tutulmalıdır. Bunu yaparken bireylerin hipotansif hale gelmemesine dikkat edilmelidir.
- Antihipertansif ilaç kullanan hastaların mevcut tedavilerine devamı uygundur, herhangi bir ilacın kesilmesine veya ilaç değişikliğine gerek yoktur.
- Hipertansif bireyler için TEMD'in pandemi dışı zamanlar için önerdiği kılavuz bilgilerini aynen uygulamak yeterlidir. Eğer hipertansif birey Covid-19'a yakalanmış ve evde tedavi ediliyorsa öncelikle tedavisi değiştirilmeden, yakın kan basıncı takibi ile izlenmesi uygundur.

Kaynaklar

1. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
2. Ferdinand KC, Vo TN, Echols MR. State-of-the-Art review: Hypertension practice guidelines in the era of COVID-19. *Am J Prev Cardiol.* 2020; 2:100038. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100038. Epub 2020 Jul 15.
3. Ren L, Yu S, Xu W, Overton JL, Chiamvimonvat N, Thai PN. Lack of association of antihypertensive drugs with the risk and severity of COVID-19: A meta-analysis. *J Cardiol.* 2020 Nov 2;77(5):482-91. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.10.015.
4. Yan F, Huang F, Xu J, Yang P, Qin Y, Lv J, Zhang S, Ye L, Gong M, Liu Z, Wei J, Xie T, Xu KF, Gao GF, Wang FS, Cai L, Jiang C. Antihypertensive drugs are associated with reduced fatal outcomes and improved clinical characteristics in elderly COVID-19 patients. *Cell Discov.* 2020 29;6(1):77. doi: 10.1038/s41421-020-00221-6.

ACIL, MALİGN VE DİRENÇLİ HİPERTANSİYON VE TEDAVİSİ

8.1. Hipertansif Aciller

Akut hedef organ hasarı ile birlikte kan basıncının yüksek bulunduğu durumlar hipertansif aciller olarak adlandırılmaktadır. Hipertansif acil durum; bilinen hipertansiyonu olan hastalarda gelişebileceği gibi daha önce normotansif olan hastalarda da gelişebilir. Sıklıkla hastaların kan basıncı sistolik ≥ 180 mm/Hg ve/veya diastolik ≥ 120 mm/Hg üzerinde bulunsa da tanı için belirli bir kan basıncı sınırı yoktur. Daha önce normotansif olan hastanın kan basıncında oluşan ani yükseklik ile birlikte hedef organ hasarı saptanması da hipertansif acil olay kapsamında değerlendirilmelidir. Hipertansif acil durumlarda görülebilecek hedef organ hasarları Tablo 8.1’de verilmiştir. Kan basıncı $\geq 180/120$ mm/Hg olmasına rağmen akut hedef organ hasarı yoksa, bu durum ciddi asemptomatik hipertansiyon ya da hipertansif ivedi durum olarak adlandırılmaktadır. Ciddi kan basıncı yüksekliği ile başvuran hastalar akut organ hasarına ait yakınma ve bulgular açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu yakınma ve bulgular arasında intrakraniyal basınç artışı ile ilişkili olabilecek bulantı, kusma, bilinç değişikliği; iskemik veya hemorajik inme; ait nörolojik belirti-bulgular; miyokard iskemisi veya aort diseksiyonu ile ilişkili olabilecek göğüs ağrısı, veya akut akciğer ödemi düşünölebilecek dispne sayılabilir. Bu olgularda hipertansif retinopati açısından göz dibi muayenesi ve ayrıntılı bir fizik muayene mutlaka yapılmalı, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolit düzeyleri, kardiyak enzim düzeyleri ve tam idrar testi istenilmelidir. Bu biyokimyasal testlere ek olarak hedef organ hasarını değerlendirmek için akciğer grafisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, kraniyal ya da toraks Manyetik rezonans görüntöleme veya bilgisayarlı tomografi (BT) gibi incelemeler yapılmalıdır.

Tablo 8.1. Hipertansif acil durumlarda görülebilecek hedef organ hasarları

Uç Organ	Hasar tipi
Beyin	Konvülsiyon, Geçici iskemik atak, serebral enfarktüs, intraserebral veya subaraknoid kanama, hipertansif ensefalopati
Kalp	Akut pulmoner ödem, Akut konjestif kalp yetmezliği, Akut koroner sendrom
Damar	Aort diseksiyonu, Mikroanjiopatik hemorajik anemi
Böbrek	Akut böbrek hasarı
Retina	Papilödem, Kanama, Retinal ödem
Uterus	Eklampsi

Tedavi

Hipertansif acil bir durumda temel amaç hipertansif organ hasarı gelişmeden önce kan basıncını en uygun düzeye düşürmek ve bu sırada hipotansiyona neden olmamaktır. Hipertansif acil durum mutlaka yoğun bakım şartlarında takip edilmeli ve kan basıncı monitorizasyonu yapılmalıdır. Tedavide intravenöz (iv) ajanlar tercih edilmelidir. Oral ajanların iv verilen ajanlara göre kan basıncı üzerine olan etkisi daha yavaştır. Bu nedenle hipertansif acil durum tedavisinde oral ajanlar tercih edilmezler. Ancak kullanılması uygun görülen preparatın yokluğunda ya da hedef

organ hasarı bulunmayan hipertansif ivedi durumların tedavisinde kullanılabilirler. Hipertansif acil durumda kan basıncının ne hızla, ne kadar düşürülmesi gerektiğini gösteren randomize klinik bir çalışma yoktur. Elde edilen bilgiler klinik deneyime bağlıdır. Hastada seçilecek tedavi ve hedef kan basıncı hipertansif acile bağlı olarak değişebilmektedir. Kan basıncının çok hızlı düşürülmesi renal, serebral ve koroner iskemiye yol açarak organ hasarını artırabilir. Pek çok hipertansif acilde ilk bir saatte kan basıncında %10-20'lik bir düşüş planlanması takiben 24 saat içinde %5-15'lik ek bir düşüş planlanması uygundur. Hedef değerlere ulaşılmasını takiben 8-24 saat içinde oral tedaviye geçilmesi planlanmalıdır. Ancak akut aort disseksiyonu ve akciğer ödeminde kan basıncında daha hızlı ve yüksek bir düşüş sağlanmalıdır. Aort disseksiyonunda sistolik kan basıncının hızla 100-120 mm/Hg altına indirilmesi önerilmektedir. Akut nörolojik semptom ve bulgularla başvuran ciddi hipertansif olgularda ise seçilecek hedef kan basıncı nörolojik tabloya göre değişmektedir. Örneğin iskemik inmelere hasta reperfüzyon tedavisine adaysa kan basıncı $\geq 185/110$ mm/Hg olduğunda antihipertansif tedavi başlanması önerilmekteyken konvansiyonel tedavi ile izlenecek hastalar için bu değer $\geq 220/120$ mm/Hg'dir (Tablo 8.2).

Tablo 8.2. Hipertansif acil durumda kan basıncı hedefleri

Klinik durum	Zaman ve hedef KB	Birinci basamak tedavi	İkinci basamak tedavi
TMA yada ABY'li olsun ya da olmasın malign HT	Birkaç saat, OAB %20- 25	Labetolol, nikardipin	Nitroprussid, urapidil
Hipertansif ensefalopati	Hemen, OAB %20-25	Labetolol, nikardipin	Nitroprussid
Akut iskemik inme (SKB >220 mmHg ya da DKB >110 mmHg)	1 saat, OAB %15	Labetolol, nikardipin	Nitroprussid
Trombolitik tedavi endikasyonu olan akut iskemik inme (SKB >185 mmHg ya da DKB >110 mmHg)	1 saat, OAB %15	Labetolol, nikardipin	Nitroprussid
Akut hemorajik inme ve SKB >180 mmHg	Acil, $130<SKB<180$ mmHg	Labetolol, nikardipin	Urapidil
Akut koroner olay	Acil, SKB <140 mmHg	Nitrogliserin, labetolol	Urapidil
Akut kardiyojenik pulmoner ödem	Acil, SKB >140 mmHg	Loop diüretigi ile beraber nitrogliserin ya da nitroprussid	Loop diüretigi ile beraber urapidil
Akut aort hastalığı	Acil, SKB <120 mmHg ve kalp hızı <60 /dakika	Esmolol ve nitroprussid ya da nitrogliserin ya da nikardipin	Loop diüretigi ile beraber urapidil
Eklampsi ve ağır preeklampsi/HELLP sendromu	Acil, SKB <160 mmHg ve DKB >105 mmHg	Labetolol ya da nikardipin ve magnezyum sülfat	

TMA: Trombotik Mikroanjyopati, **OAB:** Ortalama Arter Basıncı, **HT:** Hipertansiyon, **SKB:** Sistolik Kan bAsıncı,

DKB: Diastolik Kan Basıncı

Hipertansif acil bir olayda kullanılabilecek antihipertansif ajanlar şunlardır:

Nitratlar

Nitroprussid: Nitroprussid nitrik oksit sağlayıcısı olarak arter ve venlerde siklik GMP aracılı vazodilatasyona neden olarak kan basıncı düşürücü etki gösterir. Etkisi iv verilmeye başlandıktan dakikalar sonra başlar, infüzyon durdurulduktan sonra 10 dakika içinde sona erer. Hızlı ve dramatik bir kan basıncı düşüşüne yol açar. Bu nedenle hasta uygulama sırasında monitörize edilmelidir. Önerilen başlangıç dozu 0,25-0,5 mcg/kg/dk'dır. Maksimum doz 8-10 mcg/kg/dk olmalıdır. Metabolitleri olan siyanid ve tiyosiyanat toksik olup, toksisiteden kaçınmak amacıyla etkin olan en düşük dozda 24-48 saati aşmayacak şekilde kullanılmalıdır. Gebelerde ve eklampside kullanımı uygun değildir. Koroner kalp akımını azalttığından akut koroner sendromlarda, intrakraniyal basıncı arttırabileceğinden serebrovasküler olaylarda ve artmış siyanad toksisitesi gelişim riski nedeniyle renal ve hepatik yetersizliklerde kullanımından kaçınılmalıdır. Hızlı ve etkin kan basıncı düşürmenin gerekli olduğu aort disseksiyonu gibi durumlarda elimizde nikardipin ve fenoldopam yoksa kalp hızı beta bloker ile kontrol altına alındıktan sonra kullanılabilir.

Nitrogliserin: Nitroprussid ile aynı mekanizma üzerinden etkisini gösterir ancak nitroprusside kıyasla arteriollerden çok venüllerde dilatasyon yapar. Hipertansif krizlerde kullanılan diğer ajanlardan daha az etkindir. Etkisi 2-5 dk içinde başlar. İntravenöz olarak 5 mcg/dk dozunda başlanır, 100 mcg/güne kadar çıkılabilir. Baş ağrısı ve refleks taşikardiye neden olabilir. Akut pulmoner ödem, koroner iskemi ve bypass cerrahisi sonrası görülen hipertansiyonda kullanımı uygundur.

Kalsiyum kanal blokerleri

Nikardipin: Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeridir. İntravenöz infüzyon şeklinde verilebilir. Etkisi 10 dakikada başlar. 5 mg/saat dozunda başlanır. Her 15 dakikada bir 2,5 mg/saat dozunda arttırılarak 15 mg/saat dozuna çıkılabilir. Akut kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Aort disseksiyonu ve gebelik dahil pek çok hipertansif acilde kullanılabilir.

Klevipidin: Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeridir. Oldukça hızlı etkili ve kısa yarı ömürlüdür. 1-2 mg/saat dozunda başlanır. Doz 21 mg/saat'e çıkılabilse de sıklıkla 4-6 mg/saat dozları yeterli olmaktadır. Kalbin dolum basıncını etkilemeksizin kan basıncını düşürür. Aortik stenozda hipotansiyona yol açabileceğinden ve lipid bir emülsiyon içinde verildiğinden lipid metabolizma hastalıklarında, yumurta ve soya alerjisi olanlarda kullanımı önerilmemektedir. Postopertif hipertansiyon dahil hipertansif acillerde kullanımı uygundur.

Dopamine-1 agonistleri

Fenoldopam: Dopamin-1 agonistidir. Kan basıncını düşürürken renal kan akımını korur. Bu nedenle renal yetersizlikte tercih edilir. Başlangıç dozu 0,1 mcg/kg/dk olup 15 dk'da bir arttırılarak 1,6 mcg/kg/dk'ya dek çıkılabilir. İntrakraniyal basıç artışında ve glokomu olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Aort disseksiyonu dahil pek çok hipertansif acilde kullanılabilir.

Adrenerjik blokerler

Labetalol: Kombine alfa+beta blokerdir. Etkisi hızla 5 dakika içinde başlar. Bolus enjeksiyon ya da infüzyon şeklinde verilebilir. Bolus olarak 10-20 mg iv yapılmasını takiben total doz 300 mg'ı aşmayacak şekilde her 10 dakikada bir 20-80 mg doz tekrarı yapılabilir. Ya da 0,5-2 mg/dk hızında devamlı infüzyon şeklinde verilebilir. Astım, KOAH, akut dekompanse kalp yetmezliği,

bradikardi ve 1. derece kalp bloğu olanlarda ve hiperadrenerjik durumlarda alfa blokaj başlanmadan kullanılmamalıdır. Aktif koroner hastalığı olanlarda kalp hızını arttırmaması önemli avantajlarındandır. Miyokard iskemisi, aort disseksiyonu, hipertansif ensefelopati, postoperatif hipertansiyon ve gebelikte kullanılabilir.

Esmolol: Kardiyoselektif bir beta blokerdir. Etkisi 2-10 dakika içinde başlayıp hızlı sonlandığından hızlı titrasyona izin verir. Yükleme dozu olarak 250-500 mcg/kg verilir daha sonra saatlik infüzyon 25-50 mcg/kg/dk olacak şekilde başlanır. 300 mcg/kg/dk'ya dek çıkılabilir. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Aort disseksiyonu ve perioperatif hipertansiyon tedavisinde uygundur.

Metoprolol: Kardiyoselektif bir beta blokerdir. 1,25-5 mg iv başlanıp 3-6 saatte bir 2,5-15 mg dozunda verilebilir. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde kullanımından kaçınılmalıdır. Aort disseksiyonu, miyokard iskemisi, perioperatif hipertansiyonda kullanılabilir.

Diğer İlaçlar

Fentolamin: Nonspesifik alfa adrenerjik blokerdir. Her 10-15 dakikada bir 5-15 mg iv bolus şeklinde kullanılır. Feokromositoma krizi, kokain alımı ile indüklenen hipertansiyon gibi artmış katekolamin aktivitesi bulunan durumlarda kullanılmalıdır.

Hidralazin: Arterlerde vazodilatasyona yol açmaktayken venöz sirkülasyon üzerine etkisi yoktur. Hipotansif etkisi ön görülemez olup spesifik olarak eklampsi ve preeklampsi durumlarında kullanımı önerilmektedir.

Enalaprilat: Bir ACE inhibitörü olan enalaprilat yüksek plazma renin aktiviteli hipovolemik hastalarda tercih edilmelidir.

8.2. Malign Hipertansiyon

Çok yüksek kan basıncı ve iskemik organ hasarı ile seyreden hipertansif bir kriz durumudur. Hastalığın seyrinin bazı kanser türlerine benzer şekilde kötü prognoz göstermesi nedeniyle malign hipertansiyon olarak adlandırılmıştır. Herhangi bir hipertansiyon formu hızlanmış malign hipertansiyona dönüşebilir. Malign hipertansiyonda arteriyol ve küçük arter duvarındaki hücrelerde nekroz meydana gelir. Damar duvar geçirgenliği artar ve damar duvarında fibrin birikimi olur. Böbrek glomerül afferent arteriyollerinde fibrinoid nekroz gelişimi sonucu idrarda proteinüri, hematüri ve eritrosit silendirleri görülebilir. Zamanla hipertansif nefroskleroz, arteriyoskleroz ve glomerüllerde atrofi gelişir. Damar duvarlarında konsantrik intima kalınlaşması meydana gelir. Damar içi koagülasyon gözlenebilir. Retinal arterlerde vazodilatasyon, retinal eksüda/hemoraji ve papilödem görülmür. Tedavi edilmeyen hastaların çoğu 6 ay içinde kaybedilir. Tedavi görmeyen hastaların sadece %10-20'si bir yıl yaşar. Ölüm nedeni çoğunlukla akut renal yetmezlik, hemorajik inme ve konjestif kalp yetersizliğidir. Sağ kalım erken tanı, daha düşük kan basıncı hedefleri ve yeni antihipertansif ajanların kullanımı nedeniyle anlamlı şekilde iyileşme göstermiştir.

Hipertansiyonun ve iskemik organ hasarının önlenmesi için hastalar hızlı bir şekilde iv ajanlarla yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmelidir. Her hasta için bireyselleştirilmiş bir tedavi uygulanmalıdır. Tedavide labetalol, sodyum nitroprusid, nikardipin, nitratlar ve furosemid kullanılabilir. Tedavide amaç kan basıncını 2-3 gün içinde yavaş yavaş 140/90 mmHg'nın altına

düşürmektir. Hızlı ve yüksek miktarda kan basıncı düşüşü iskemik lezyonları artırabileceği için önerilmez. Hedef kan basıncına ulaşıldığında oral antihipertansif tedaviye geçiş planlanır. ACE inhibitörü en düşük dozda başlanır ve ilk 48 saatte en etkili doza çıkarılır. 48 saat sonunda eğer sistolik kan basıncı 140 mmHg'nın üzerindeyse kalsiyum kanal blokeri tedaviye eklenmelidir. Tiyazid grubu diüretikler hipovolemi riski nedeniyle 3. günden önce başlanmamalıdır. Kan basıncı kontrol altına alınamıyorsa 25 mg spironolaktan verilebilir. β -blokerler özgün endikasyon varlığında verilebilir ve devam edilebilir. Böbrek fonksiyonları ve potasyum düzeyi günlük olarak takip edilmelidir. Volüm kaybı bulguları var olduğu sürece salin infüzyonuna devam edilmelidir. Sistolik kan basıncının 130 mmHg'nın altına düştüğü ya da renal disfonksiyon varlığında salin infüzyonuna başlanmalı, ACE inhibitörü kesilmeli ve daha önce yapılmadıysa renovasküler hipertansiyon açısından renal arter doppler ultrasonografi yapılmalıdır. Kan basıncı kontrol altına alınan olgular uygun aralıklarla süregelen tedavi protokolünde izlenmelidir.

TEMD Önerileri

- Akut hedef organ hasarı ile birlikte kan basıncının yüksek bulunduğu durumlar hipertansif aciller olarak adlandırılmaktadır.
- Hipertansif acil bir durumda ana tedavi planı kan basıncını hipotansiyon- hipotansiyonla ilişkili komplikasyonlardan koruyacak ve hipertansif organ hasarına yol açmayacak güvenli en düşük düzeye düşürmektir.
- Hipertansif acil bir durum mutlaka yoğun bakım şartlarında takip edilmeli ve kan basıncı monitorizasyonu yapılmalıdır.
- Tedavide intravenöz (iv) ajanlar tercih edilmelidir. Hastada seçilecek tedavi ve hedef kan basıncı, hipertansif acile bağlı olarak değişebilmektedir.
- Kan basıncının çok hızlı düşürülmesi renal, serebral ve koroner iskemiyeye yol açarak organ hasarını arttırabilir.
- Bir çok hipertansif acilde ilk bir saatte kan basıncında %10-20'lik bir düşüş planlanması takiben 24 saat içinde %5-15'lik ek bir düşüş planlanması uygundur.
- Hedef değerlere ulaşılmasını takiben 8-24 saat içinde oral tedaviye geçilmesi planlanmalıdır
- Akut aort disseksiyonu ve akciğer ödeminde kan basıncında daha hızlı ve yüksek bir düşüş sağlanmalıdır. Aort disseksiyonunda sistolik kan basıncının hızla 100-120 mm/Hg altına indirilmesi önerilmektedir.
- Akut nörolojik semptom ve bulgularla başvuran ciddi hipertansif olgularda ise seçilecek hedef kan basıncınörolojik tabloya göre değişmektedir. Örneğin iskemik inmelere hasta reperfüzyon tedavisine adaysa kan basıncı $\geq 185/110$ mm/Hg olduğunda antihipertansif tedavi başlanması önerilmekte iken konvansiyonel tedavi ile izlenecek hastalar için bu rakam $\geq 220/120$ mm/Hg'dir.
- Malign Hipertansiyon çok yüksek kan basıncı ve iskemik organ hasarı ile seyreden hipertansif bir kriz durumudur. Hipertansiyonun ve iskemik organ hasarının önlenmesi için hastalar hızlı bir şekilde iv ajanlarla yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmelidir. Tedavide amaç kan basıncını 2-3 gün içinde yavaş yavaş 140/90 mmHg'nın altına düşürmektir. Hızlı ve yüksek miktarda kan basıncı düşmesi iskemik lezyonları artırabileceği için önerilmez.

Kaynaklar

1. Elliott WJ. Clinical features in the management of selected hypertensive emergencies. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;48(5):316-25.
2. Varon J. Diagnosis and management of labile blood pressure during acute cerebrovascular accidents and other hypertensive crises. *Am J Emerg Med.* 2007;25(8):949-59.
3. Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens* 2009;22:1199–1204
4. Rodriguez MA(1), Kumar SK, De Caro M Hypertensive crisis.. *Cardiol Rev.* 2010;18(2):102-7.
5. Gosse P, Coulon P, Papaioannou G, et al. Impact of malignant arterial hypertension on the heart. *J Hypertens* 2011;29:798–802.
6. Johnson W, Nguyen ML, Patel R. Hypertension crisis in the emergency department. *Cardiol Clin.* 2012;30(4):533-43.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, et al. ESC Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
8. Li JZ, Eagle KA, Vaishnav P. Hypertensive and acute aortic syndromes. *Cardiol Clin.* 2013;31(4):493-501.
9. Taylor DA. Hypertensive Crisis: A Review of Pathophysiology and Treatment. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2015;27(4):439-47.
10. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter RN. et al. 2020 international society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020; 75: 1334-135
11. Gosse P, Boulestreau R, Brockers C, Puel C, Rubin S, Cremer A. The pharmacological management of malignant hypertension. *J Hypertens.* 2020 Nov; 38:2325-2330
12. Suneja M, Sanders ML. Hypertensive Emergency. *Med Clin North Am.* 2017 May;101(3):465-478.

8.3. Dirençli Hipertansiyon

Uygun yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra optimal dozda kullanılan biri diüretik olmak üzere en az üç tane anti hipertansif ilaç kullanımına rağmen kan basıncının hedef değerlerin altına düşürülememesi dirençli hipertansiyon olarak adlandırılmaktadır. Görülme sıklığının tüm hipertansif nüfusta %5-30 arasında olduğu bildirilmektedir. Dirençli hipertansiyon, gerçek ya da yalancı olabilir. Psödohipertansiyon ve beyaz önlük hipertansiyonundan mutlaka ayırt edilmelidir. Yaşlı olgularda psödohipertansiyon kan basıncının kaf altında kolloba olamayan belirgin sklerotik arterler nedeniyle yanlış yüksek ölçülmesi durumudur. Psödohipertansiyon tanısı intraarteriyel kan basıncı ölçümü yöntemiyle konulmalıdır. Beyaz önlük hipertansiyonu 24 saatlik sürekli kan basıncı ölçümü yöntemiyle dışlanmalıdır. Hasta uyumunun olmaması, antihipertansif ilaç dozunun yetersizliği, kan basıncı ölçüm tekniğinin uygun olmaması gibi nedenler yalancı dirençli hipertansiyonun başlıca nedenleri arasındadır.

Dirençli hipertansiyonlu bir olguda hipertansiyonun başlangıç tarihini, şiddetini ve seyrini de içeren ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Kullanılan antihipertansifler ve diğer ilaçlar sorgulanmalı, tedavi uyumu dikkatlice değerlendirilmelidir. Öyküde dirençli hipertansiyona neden olabilecek aşırı tuz ve alkol alımı, uyku-apne sendromu, obezite, fiziksel inaktivite, kan basıncını yükselten nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar (NSAİ), oral kontraseptif, sempatomimetik vb. ilaç ve bitkisel ajanların kullanımı sorgulanmalıdır. Dirençli hipertansiyon nedenleri Tablo 8.3'de belirtilmiştir. Dirençli hipertansif olguda mutlaka sekonder hipertansiyon nedenleri sorgulanmalıdır. Sekonder hipertansiyon ve sık karşılaşılan nedenlerinden Bölüm 4'de ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

Fizik muayene sırasında kan basıncı uygun şekilde ölçülmelidir. Sekonder hipertansiyona yol açabilecek etiyolojik faktörlere ilişkin ipuçları gözden kaçırılmamalıdır.

Dirençli hipertansiyon düşünüldüğünde serum elektrolit, glukoz, kreatinin ölçümü, tam idrar incelemesi yapılmalıdır. Yirmi dört saatlik idrarda protein, kreatinin klirensi ve diyet uyumunun belirlenmesi açısından sodyum atılımı ölçülmelidir. Bununla beraber, dirençli hipertansiyon bulunan olgularda sekonder hipertansiyon düşünülüyor ise uygun tetkikler planlanmalıdır. Kardiyovasküler sistem elektrokardiografi ve ekokardiografi ile değerlendirilmelidir.

Tablo 8.3. Dirençli hipertansiyon nedenleri

1- Yalancı dirençli hipertansiyon
2- Uygunsuz kan basıncı ölçümü
3- Beyaz önlük hipertansiyonu
4- Tedavi rejimi uyumsuzluğu
5- Dirençli hipertansiyon gelişimine neden olan yaşam stili faktörleri
Obezite
Fiziksel inaktivite
Artmış alkol tüketimi
Yüksek tuz tüketimi
6- İlaçlar
NSAİ
Sempatomimetikler
Oral kontraseptifler
Licorice
Efedrin
7- Sekonder hipertansiyon nedenleri - bkz. Bölüm 4- Tablo 4.1
NSAİ: Non-steroid antiinflamatuvar

Tedavi

Dirençli hipertansiyon tedavisinin temel unsurları:

- 1- Yaşam tarzı değişikliği
- 2- İlaç uyumunu sağlamak
- 3- Sekonder hipertansiyon nedeni varsa saptanması ve uygun tedavisi
- 4- Obezite ve diğer komorbid durumların tedavisidir.

Yaşam Tarzı Değişikliği

Dirençli hipertansiyon tedavisinde de en önemli tedavi basamaklarından biri yaşam tarzı değişikliğidir. Tuz alımını kısıtlamak en önemli unsurdur. Bir çalışmada günlük sodyum alımı 250 mmol'den 50 mmol'e indirildiğinde sistolik kan basıncında 22.7 mmHg ve diyastolik kan basıncında 9.1 mmHg düşme saptanmıştır. Bununla beraber ortalama bir sodyum kısıtlaması (günde ortalama 2.3 gram sodyum ya da 6 gram sodyum klorid) kan basıncında 2-8 mmHg düşmeye neden olur. Beslenme ya da gıda takviyesiyle potasyum alımının artırılması kan basıncında ortalama 3 mmHg düşmeye neden olur. Alkol alımı kısıtlanmalıdır. Bu olgularda DASH diyeti gibi, meyve sebze gibi yüksek fiberli, sature ve toplam yağ alımının azaltıldığı beslenme programı uygun olur. DASH diyeti kan basıncında ortalama 8-14 mmHg düşmeye neden olur. Beslenme programıyla beraber haftada toplam 150 dakika aerobik egzersiz ve buna ek olarak izometrik ve direnç egzersizleri kan basıncını kontrol almaya yardımcı olur. Kan basıncını ortalama 5-8 mmHg düşürür. Obez olgularda 6 aylık sürede bazal beden ağırlığının yaklaşık %5-10 arasında kilo kaybı kan basıncını kontrol altına almada yararlı olur.

İlaç Uyumunun Sağlanması

İlaç uyumunun sağlanması dirençli hipertansiyon tedavisinde en önemli basamaklardan biridir. Dirençli hipertansiyonlu olgularda ilaç uyumsuzluğu oranı %31.2 oranında saptanmıştır.

İlaç uyumunu sağlamak için;

- 1) Kombine ilaç kullanımının ve uzun etki süreli ilaçların tercih edilmesi
- 2) Kişisel hasta bildirimi
- 3) İlaç sayısı
- 4) Elektronik şişe-tablet takibi
- 5) Kan ya da idrarda kullanılan ilaçların düzeylerinin ölçümü yapılabilir.

Medikal Tedavi

Dirençli hipertansiyon tedavisinde ilk yapılması gereken diüretik dozunun en etkili en yüksek doza çıkılmasıdır. Çünkü dirençli hipertansiyonda artmış sodyum alımı ve sıvı retansiyonu önemli rol oynamaktadır. Burada tiyazid grubu diüretikler ya da indapamid ve klortalidon gibi tiyazid benzeri diüretikler tercih edilebilir. İndapamid ve klortalidon grubu diüretikler hidroklorotiyazide göre daha uzun etkili oldukları ve kan basıncını daha iyi düşürdükleri için öncelikle

tercih edilmelidirler. Ancak GFR<30 ml/dk olan hastalarda tiyazid grubu diüretiklerin etkisi azalacağı için kıvrım diüretikleri kullanılmalıdır. Furosemid gibi kıvrım diüretikleri kısa etki sürelili oldukları için bölünmüş dozda verilebilirler ya da torsemid gibi uzun etki süreli bir diüretik tercih edilebilir.

Dirençli hipertansif olgularda dördüncü ilaç olarak ön planda minerelokortikoid reseptör antagonistleri düşünülmelidir. Dirençli hipertansiyon oluşmasında renin-anjiotensin ve aldosteron sistemi aktivasyonu önemli rol oynar. Bu nedenle spironolaktan ve eplerenon gibi minerelokortikoid reseptör antagonistlerinin dirençli hipertansiyon tedavisinde kullanılmaları önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada spironolaktan dördüncü ilaç olarak eklendiğinde plasebo, bisoprolol ve doksazosine göre daha etkili bulunmuştur. Spironolaktan başlangıçta 25-50 mg olarak başlanılmalı, daha sonra kan basıncı takibine, potasyum ve böbrek fonksiyonuna göre ilaç dozu artırılmalıdır. Minerelokortikoid reseptör antagonist tedavisinin en önemli kısıtlılığı özellikle kronik böbrek yetmezlikli olgularda hiperkalemi gelişmesidir. Bu olgularda tedaviden ilk 1 hafta sonra potasyum düzeyi kontrol edilmelidir. Uzun süreli tedavilerde ise 3 ayda bir potasyum düzeyine bakılmalıdır. Bu durumda bir potasyum bağlayıcı reçine olan patiromer hiperkalemi gelişmesini önlemede yararlı olabilir.

Dirençli hipertansiyonlu olgularda ilaç seçiminde hipertansiyona eşlik eden hastalıklar da önemlidir. Örneğin koroner arter hastalıklı ya da konjestif kalp yetmezlikli olgularda β -blokerler tercih edilmelidir. İlaç uyumu sağlanmasına ve tolere edilebilen maksimum dozlarda HT tedavisine rağmen kan basıncı kontrolü sağlanamayan hastalarda klonidin ve metildopa gibi santral etkili alfa agonistleri ya da hidralazin ve minoksidil gibi direkt vazodilatatör ilaçlar tedaviye eklenebilir.

Nitrik oksit vericiler, vazopressin antagonistleri, endopeptidaz inhibitörleri, aldosteron sentaz inhibitörleri gibi yeni antihipertansif ajanlar henüz deneme aşamasında olup bunlar dışında dirençli hipertansif hastaların ilaç tedavisine ilişkin yeni bir yaklaşım bulunmamaktadır.

Obezite ve Diğer Komorbid Durumların Tedavisi

Obezite ve/veya uyku apne sendromu olan olgular uygun tedavi yöntemleriyle tedavi edilmelidir. Sekonder hipertansiyon saptanan olgular etiyolojiye yönelik olarak tedavi edilmelidir.

TEMD Önerileri

- **Dirençli hipertansiyon, gerçek ya da yalancı (pseudoresistant) olabilir**
- **Dirençli Hipertansiyon, psödohipertansiyon ve beyaz önlük hipertansiyonundan mutlaka ayırt edilmelidir.**
- **Dirençli hipertansif olgu da mutlaka sekonder hipertansiyon nedenleri sorgulanmalıdır. Sekonder hipertansiyon saptanan olgular etiyolojiye yönelik olarak tedavi edilmelidir.**
- **Obezite hastalığı olan olgular ve uyku apne sendromlu olgular uygun tedavi yöntemleriyle tedavi edilmelidir.**

Kaynaklar

1. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008;168:1159–1164.
2. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, Egan BM, et al; on behalf of the American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:53–90.
3. Chapman N, Chang CL, Dahlöf B, et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008;118:42–48.
4. Vaccavik J, Sedlak R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011;57:1069–1075.
5. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635–1642.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, et al. ESC Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
7. Ozemek C, Tiwari SC, Sabbahi A, Carbone S, Lavie CJ. Impact of therapeutic lifestyle in resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020.
8. Pathan KM, Cohen LD. Resistant hypertension: Where are we now and where do we go from here. *Integrated Blood Pressure Control*. 2020; 13: 83-93.
9. Aronow WS. Approaches for the management of resistant hypertension in 2020. *Current Hypertension reports*. 2020; 22: 3-10.
10. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter RN, et al. 2020 international society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020; 75: 1334-135.
11. Ruilope ML, Rodríguez-Sánchez E, Navarro-García JA, Segura J, Ortiz A, Lucía A, Ruiz-Hurtado G. Resistant hypertension: new insights and therapeutic perspectives. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020; 6(3):188-193.

HİPERTANSİF HASTA TAKİBİ VE TEDAVİYE UYUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

9.1. Hipertansif Hastanın Takibi

Antihipertansif tedaviye başladıktan sonra hasta mümkünse ilk 2 ayda antihipertansif ilacın etkinliği için değerlendirilmelidir. Kan basıncı (KB) kontrol altına alınana kadar özellikle uygulanan ilacın olası yan etkileri gözden geçirilmelidir. Sonraki süreçte hastaların kontrol sıklığı, kan basıncının kontrol düzeyine ve hastanın komorbiditelerine bağlıdır. İlaç başlandığında kan basıncını düşürücü etkisini büyük oranda 1-2 hafta içinde göstermesi beklenir. Ancak tam etkisinin ortaya çıkması 2 ayı bulabilir. Hedefe ulaşıldığında KB kontrolünün hastanın özelliklerine göre 3 ila 6 aylık aralarla yapılması önerilmektedir. Bazı uluslararası rehberler sağlık kuruluşlarının çalışma şartlarına ve uygulama protokollerine göre sonraki bazı ziyaretlerinin hemşireler gibi hekim dışı sağlık çalışanları tarafından da yapılabileceğini söylemektedir. Stabil hastalar için, evde kan basıncı izlemi ve hekimle elektronik iletişim de ziyaretlerin sıklığını azaltmak için kabul edilebilir bir alternatif olabilir. Bununla birlikte, risk faktörlerinin ve asemptomatik organ hasarının en az 2 yılda bir ayrıntılı olarak değerlendirilmesi tavsiye edilir. Hastaların lipid profilleri, açlık kan glukozu, kreatinin ve potasyum düzeyleri en az yılda bir kez ölçülmelidir. Organ hasarının tespiti açısından, sabah idrarında bakılan üriner protein atılımı ve elektrokardiyografi maliyet etkin tetkiklerdir ve hastaların takiplerinde kullanılabilirler. Ekokardiyografi ve karotis ultrasonografisi hipertansiyon tanısı konan her hastaya rutin olarak önerilmemelidir. Ekokardiyografi sol ventrikül hipertrofisinin tespitinde elektrokardiyografiye göre daha duyarlı bir testtir. Ancak hipertansiyon tanısı konan her hastaya rutin olarak yapılması önerilmez. Klinik olarak kalp yetmezliği semptomları olan veya iskemik kalp hastalığı ya da sol ventrikül hipertrofisi kuşkusu duyan hastalarda ilk değerlendirmede istenebilir. Karotis ultrasonografik incelemesi de bir başka damar bölgesinde aterosklerotik hastalık tanısı olan veya ateroskleroz açısından çok sayıda risk faktörleri olan hastalarda önerilebilir. Tanı sırasında yapılan tetkiklerde sol ventrikül hipertrofisi ya da karotis arter darlığı tespit edilen olgularda tedavi ile oluşabilecek değişiklikleri saptamak için ekokardiyografi ve karotis ultrasonografisi yapılabilir. Ancak sol ventrikül kitlesinde ve karotid arter duvar kalınlığında tedaviye bağlı değişiklikler yavaş geliştiği için bu tetkikleri 1 yıldan önce yapmamak gerekir. Artmış kan basıncı (prehipertansiyon) veya beyaz önlük hipertansiyonu olan hastalarda, HT ilişkili organ hasarı dahil sürekli hipertansiyon gelişme riski yüksektir. Bu nedenle, farmakolojik tedavi başlanmamış olsa bile kan basıncını takip etme ve kardiyovasküler risk profilini değerlendirmek için düzenli kontrol (en azından yıllık) planlanmalıdır. Yıllık ziyaretlerde, bu hastalara yaşam tarzı değişiklikleri hakkındaki tavsiyeler ısrarla tekrarlanmalıdır.

Kontrollerde kan basıncı hedefte olmayan hastalarda en yaygın nedenler başta olmak üzere araştırılmalıdır. Bunlar arasında verilen ilacın kullanımında uyumsuzluk, beyaz önlük etkisinin devamı etmesi, diyetle uyumsuzluk (özellikle fazla tuz tüketimi), kan basıncını yükselten ilaçlar ya da maddelerin kullanılması (örneğin, alkol veya non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar) sayılabilir. Takip eden haftalarda kan basıncının hedef değerlere ulaştığından emin olmak için tekrarlayan KB ölçümü gerekebilir. Yetersiz kan basıncı kontrolünün nedeni olarak etkisiz tedavi görülüyorsa, tedavi rejimi zamanında güncellenmelidir.

Tedavi Uyumu

Hipertansiyon kronik bir sağlık sorunudur, HT'ye bağlı oluşan kardiyovasküler ve serebrovasküler morbiditelerin sıklığını kontrol etmek ve önlemek için çoğu zaman sürekli ilaç kullanmak gerekmektedir. Bununla birlikte, etkili tedavilerin bulunmasına rağmen, hipertansiyonlu hastaların çoğu istenen hedef kan basıncı seviyelerine ulaşamamaktadır. Antihipertansif ilaç uyumu bu sonuca etki eden en önemli faktörlerden biridir. Tedavinin erken kesilmesi ve tedavi için verilen ilacın günlük olarak önerilen dozun altında kullanımı ve doz atlama uyumsuzluğun en yaygın örnekleridir. Tedavi uyumsuzluğu KB'nin yetersiz kontrolünün en önemli nedenlerindendir. Antihipertansif tedaviye uyumsuzluk daha yüksek kardiyovasküler olay riskiyle ilişkilidir. Hipertansiyon tedavisi alan hastaların üçte birinden fazlasının tedavi başlangıcından 6 ay sonra, yaklaşık yarısının ise 1 yıl sonra ilk tedavilerini bırakabildikleri görülmüştür.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), tedavi uyumu için 5 ayrı başlık belirlemiştir:

- Yaş, ırk, cinsiyet, sosyoekonomik ve eğitim durumu gibi sosyal ve ekonomik faktörler
- Değişmeye hazır olma, öz-yeterlilik, gelecek planı, sağlık inançları, sağlık okuryazarlığı, bilgisizlik, unutkanlık ve bağımlılık korkusu gibi hastayla ilgili faktörler
- Tedavinin karmaşıklığı ve maliyeti ve yan etkiler dahil olmak üzere tedaviyle ilgili faktörler
- Uyuşturucu ve / veya alkol kötüye kullanımı, depresyon, psikoz veya bozulmuş mental kapasite gibi eşlik eden durumlar
- Hasta-hekim ilişkisi, hekim iş yükü ve tükenmişlik, yetersiz teşvik, yetersiz ve sınırlı bakım koordinasyonu ve yetersiz bakım entegrasyonu gibi sağlık sistemi faktörleri

Antihipertansif ilaçların düzeyini kanda veya idrarda ölçerek yapılan bir çalışmada dirençli hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık %50'sinde hastaların önerilen ilaçlara uyumunun düşük olduğu ve uyumun reçete edilen ilaç sayısı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Uyum eksikliğinin erken fark edilmesi, maliyetli ilaç araştırma ve prosedürlerin (girişimsel tedavi dahil) sayısını azaltabilir ve gereksiz ilaç reçetesini önleyebilir. Medikal tedavi uygulanmasından sonraki saatlerde evde kan basıncı ölçümü veya ambulator kan basıncı ölçümü yoluyla kan basıncının takibi tedavi uyumunu takip etmenin yanında varsa dirençli, maskeli ve beyaz önlük hipertansiyonunu belirlemek için de yararlı olabilir.

Rutin klinik ortamda uyumun değerlendirilmesi:

- Hastaya herhangi bir antihipertansif ilaç dozunu atlayıp atlamadığını sorulmalıdır. Eksik dozları kabul eden hastalar tipik olarak reçete edilen dozların yüzde 80'inden daha azını almaktadır, ancak bazı daha uyumlu hastaların da ara sıra bir dozu unutabileceğini/atlayabileceğini unutmamak gerekir. Özellikle kan basıncı kontrolde değilse uyumsuzluk olasılığı daha da yüksektir.
- Uyumu değerlendiren basit anketlerin kullanımı önerilebilir. Örnek olarak, yayınlanan bir anket sadece üç maddeden oluşmaktadır: 1.Hastanın ilacı ne kadar önemli hissettiği, 2.İlacın kendilerine zarar verebileceğini düşünme derecesi, 3. İlacın kişiye maddi olarak karşılayabilme derecesi (sağlık güvencesi). Cevaplar puanlanarak uyum değerlendirilebilir. Yine Morisky İlaç Uyum Ölçeği (MMAS-4), uyumsuzluk olasılığını tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan bir başka araçtır.
- Hastadan antihipertansif ilaçlarını kontrole geldiğinde yanında getirmesi istenmelidir.

Bu, reçetelenmiş ilaçların poliklinik kontrolünde gözden geçirilmesini ve reçetenin ilk verildiği zamana göre ilaç kullanım sayısının kontrol edilmesini sağlar.

Hasta uyumunun yeterli olmadığı durumlarda kişiselleştirilmiş çözümler bulunmalıdır. Hastalar kendi kardiyovasküler sağlığı için sorumluluk almaya teşvik edilmelidir. Eczacı ve hemşirelerin katılımıyla sağlık hizmeti sunucuları arasındaki entegrasyonu artırmak ilaç uyumunu artırır. Son veriler, kaydedilen ev ölçümlerinin iletimi için tele-tıp kullanımı, hastalar ve doktorlar arasındaki temasın sürdürülmesi ile tedaviye uyumun da geliştirilebileceğini göstermektedir. Uygun ilaçların reçete edilmesi çok önemlidir. Bunu sağlamak için olası ilaç ilişkili yan etkiler değerlendirilmeli, günlük alınması gereken uzun etkili ilaçların tercih edilmesi, karmaşık doz programlarından kaçınılması, mümkün olduğunca tek ilaç kombinasyonlarının kullanılması, maliyet etkin tedavilerin planlanması gerekmektedir. Hipertansif hastanın tedavi uyumunu arttırıcı yöntemler Tablo 9.1'de verilmiştir.

Tablo 9.1. Hipertansif Hastanın Tedavi Uyumunu Arttırıcı Yöntemler

Hekim
Hipertansiyon riskleri ve tedavinin yararları hakkında bilgi vermesi
Yaşam tarzı değişiklikleri önerilerinin önemini vurgulaması ve
Mümkün oldukça tek ilaç temelli bir tedavi stratejisi uygulaması
Hastayı tedavi için teşvik etmesi
Davranışsal ve klinik iyileştirmeler hakkında geribildirim vermesi
Tedavi uyumunun önündeki bireysel engellerin değerlendirilmesi ve çözülmesi
Diğer sağlık hizmeti sağlayıcıları, özellikle hemşireler ve eczacılar ile iş birliği yapması
Hasta
Kendi kendine tansiyon ölçümü becerisi kazanması
Motivasyon stratejileriyle birleştirilmiş eğitim
Basit hasta sorunlarının kendi kendine yönetiminin sağlanması
Hatırlatıcıların kullanımı
Aile, sosyal veya hemşire desteği alınması
İş yerinde ilaç temininin sağlanması
İlaç
Tek ilaç içinde kombinasyon tedavisine uygun olması
Ambalaj üzerinde hatırlatıcı ibarelerin olması
Sağlık sisteminde geri ödeme kapsamında olması
Saklama koşullarının uygun olması
Doktorlar ve eczacılar için mevcut reçete verileri de dahil olmak üzere ulusal veri tabanlarının geliştirilmesi
İlaçlara kolay ulaşma

TEMD Önerileri

- Hasta uyumunun artması için, hekim, hastaya hastalığın riskleri ve tedavi yararı hakkında bilgi vermelidir.
- Hasta tedavi sonrası ilk 2 ayda ilaç etkinliği için mutlaka değerlendirilmelidir.
- Hedefte olmayan hastalar uyum açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir.
- Kan basıncı hedeflerine ulaşıldığında takip üç ila altı aylık aralarla yapılmalıdır.
- Hastaların lipid profilleri, açlık kan glukozu, kreatinin ve potasyum düzeyleri en az yılda bir kez ölçülmelidir.
- Organ hasarının tespiti için üriner protein atılımı ve elektrokardiyografi iki yılda bir yapılmalıdır
- Uygun hastalarda uzun etkili ve tek ilaç kombinasyonları tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 1;39:3021-3104.
2. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, MacDonald SE, Seguin R, Ruhland L. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. BMJ 2004;328:204.
3. Clark CE, Smith LF, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010;341:c3995
4. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)
5. Burnier, Michel, ed. Drug Adherence in Hypertension and Cardiovascular Protection. Springer, 2018.
6. Berra E, Azizi M, Capron A, Hoiegggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, Staessen JA, Wallemacq P, Persu A. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. Hypertension 2016;68:297–306
7. Sabate, Eduardo. Section II - Improving adherence rates: guidance for countries. In: Adherence to Long-Term Therapies - Evidence for Action, WHO Library, 2003.
8. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, Toennes SW. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. J Hypertens 2013;31:766–774.
9. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, Samani NJ, Gupta P, Madira W, Stanley A, Williams B. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. Heart 2014;100:855–861.
10. McHorney CA. The Adherence Estimator: a brief, proximal screener for patient propensity to adhere to prescription medications for chronic disease. Curr Med Res Opin 2009; 25:215.
11. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, et al. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. J Hypertens 2017; 35:1133.
12. Up to date, <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hypertension-in-adults>, Jan 27, 2021
13. Pinho, Simão, et al. "Improving medication adherence in hypertensive patients: A scoping review." Preventive Medicine (2021): 106467.
14. Omboni, Stefano, et al. "Evidence and recommendations on the use of telemedicine for the management of arterial hypertension: an international expert position paper." Hypertension 76.5 (2020): 1368-1383.

TÜRKİYE'DE YAPILAN HİPERTANSİYON İLE İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bu bölümde ülkemizde yapılan başlıca hipertansiyon çalışmalarından bahsedilecektir.

Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması: Ülkemizde hipertansiyon sıklığını ülke genelinde yansıtan ilk çalışma TEK HARF çalışması olmuştur. İlk olarak kesitsel bir çalışma olarak başlamış, zaman içerisinde çalışma kohortunda 2001/02, 2003/04, 2005/06, 2007/08, 2009/10, 2011/12, 2013/14 ve 2015/16 yıllarında takip taramalar yapılmıştır. Kalp hastalıklarının sıklığı, yeni gelişen koroner olaylar ve ölümler izlem sürecinde incelenmiştir. Bu kapsamda TEK HARF çalışması hipertansiyon açısından da önemli veriler sağlamaktadır. TEK HARF çalışmasında çalışma kohortunda kan basıncı ölçümleri yapılmış, hipertansiyon tespit edilen ve anti-hipertansif tedavi alıp kan basıncı kontrol altında olan hastalar da değerlendirme kapsamına alınmıştır. 1990 yılında ülkemizde arteriyel kan basıncı 140/90 mmHg üzerinde bulunan bireylerin Türkiye’de genel sıklığı %33.7, kentsel bölgelerde %31.7, kırsal kesimde %36.4 olarak rapor edilmiştir. 2000 yılında yapılan taramada TEK HARF kohortuna yeni dahil edilenlerle birlikte 2455 kişi kan basıncı yönünden değerlendirilmiştir. 925 erkek ve 970 kadın 1990 yılından itibaren takip edilen kişileri oluşturmakta olduğu belirtilmiştir. 1990-2000 yılları arasında sistolik kan basıncının 6.4 mmHg, diyastolik kan basıncının 4.2 mmHg düzeyinde arttığı, erkeklerde sistolik kan basıncının 4.4 mmHg, diyastolik kan basıncının 2.7 mmHg düzeyinde arttığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmanın 2009-2014 verilerine göre hipertansiyon kadınların %63.5’inde, erkeklerin %53.4’ünde tespit edilmiştir. Bölgesel olarak değerlendirildiğinde hipertansiyon sıklığı en yüksek Karadeniz bölgesinde (%57) tespit edilirken, en az Ege bölgesinde (%41.8) tespit edilmiştir. TEK HARF çalışması hipertansiyonun yanı sıra ülkemizde kalp hastalığı ve risk faktörlerinin sıklığının belirlenmesi açısından oldukça önemli, öncü çalışmalardan biridir.

PatenT (Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey) Çalışmaları: PatenT çalışmaları ülkemizde hipertansiyon sıklığını, hipertansiyon farkındalık, tedavi ve kan basıncı kontrol oranlarını belirlemeye yönelik bir çalışmalardır.

PatenT-1 Çalışması: Türkiye’nin yedi bölgesinden yirmialtı şehirden 4910 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Hipertansiyon sıklığı ortalama sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya ortalama diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olan, hipertansiyon tedavisi alan hastalar ile belirlenmiştir. Ayrıca hipertansiyon farkındalığı, tedavi oranı ve tedaviyle kan basıncı kontrol oranları da rapor edilmiştir. 2003 yılında PatenT çalışmasında HT sıklığı %31.8 olarak rapor edilmiştir. Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla hipertansiyon tespit edilmiş; kadınlarda HT sıklığı %36.1’ken, erkeklerde %27.5 olarak bulunmuştur. Hipertansiyon tanısı olanların %40.7’sinin hipertansiyon farkındalığı olduğu, %31.1’inin tedavi aldığı ve kan basıncı kontrol oranının %8.1 olduğu rapor edilmiştir. HT tanısının farkında olup tedavi alanlarda kan basıncı kontrol oranı %20.7 olarak bildirilmiştir. PatenT çalışmasında katılımcıların %32.2’sinin daha önce hiç kan basıncı ölçtürmediği de tespit edilmiştir.

PatenT-2 Çalışması: Ülkemizde hipertansiyon sıklığını, hipertansiyon farkındalık, tedavi ve kan basıncı kontrol oranlarındaki 10 yıllık değişimi, farkındalık ve hipertansiyon kontrol oranlarını etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçlayan bir çalışmadır. 5437 katılımcı ile yapılmıştır. Hipertansiyon, sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması, anti- hipertansif tedavi alıyor olmak ve daha önce hipertansiyon tanısı almış olmak olarak tanımlanmıştır. PatenT-2 çalışmasında HT sıklığı %30.3 olarak rapor edilmiş ve 2003 yılı ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Hipertansiyon farkındalığı 2003 yılında %40.7 iken, 2012 yılında anlamlı bir artış göstererek %54.7'ye yükselmiştir. HT farkındalığının artışında yaş, kadın cinsiyette olmak, kentsel yaşam, ailede hipertansiyon öyküsü olması, diyabet tanısının olması, obezite hastalığı olması veya fazla kilolu olmak farkındalığı olumlu yönde etkileyen faktörler olarak rapor edilmiştir. Patent -1 çalışmasında %31.1 olarak tespit edilen tedavi oranı, 2012 yılında artış göstererek %47.4'e yükselmiştir. PatenT çalışmasında tedavi alıp kan basıncı kontrol altında olan hastaların oranı %20.7 iken, PatenT2 çalışmasında anlamlı bir artış göstererek %53.9 olarak rapor edilmiştir. Yaş, kadın cinsiyette olmak, kentsel yaşam ve iyi eğitim düzeyi kan basıncını kontrolünü olumlu yönde etkileyen faktörler olarak tanımlanmıştır. Özetle, Patent 2 çalışması 2003-2012 yılları arasında HT sıklığında anlamlı bir değişiklik olmaması ile birlikte HT farkındalığının, tedavi oranlarının ve kan basıncı kontrol oranlarının anlamlı ölçüde arttığını göstermiştir.

TÜRKSAHA (Treatment and control of hypertension in Turkish population: a survey on high blood pressure in primary care) Çalışması: Bu çalışmada hipertansiyon sebebi ile birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran hastaların kan basıncı kontrol oranlarının ve hasta özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. 18 yaş ve üzerinde 16270 hasta çalışmaya dahil edilmiş, hastaların ortalama yaşı 60 ± 11 yıl olarak rapor edilmiştir. Hastaların %93.3'ünün tedavi aldığı rapor edilmiştir. Hastaların %30.2 'sinin sistolik kan basıncının kontrol altında olduğu, %43.4'ünün diyastolik kan basıncının kontrol altında olduğu ve sadece %24.2'sinin hem sistolik hem diyastolik kan basınçlarının kontrol altında olduğu rapor edilmiştir. Yaş, diyabet, vücut kitle indeksi ve kardiyovasküler hastalık hipertansiyon kontrolü açısından öngördürücü faktörler olarak bulunmuştur.

Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP) 2: Türkiye'de diyabet, prediyabet sıklığını, bu hastalıkların ülkemizde 12 yıllık eğitimlerini ve diyabet için risk faktörlerini belirlemeyi amaçlayan TURDEP 2 çalışması epidemiyolojik olarak bizlere önemli bilgiler ve veriler sunan temel çalışmalardan biridir. 20 yaş ve üzerinde 26499 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Hipertansiyon sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması veya anti- hipertansif tedavi alıyor olmak olarak tanımlanmıştır. TURDEP 2 çalışmasında HT sıklığı %31.4 olarak rapor edilmiş, TURDEP 1 çalışması ile karşılaştırıldığında HT sıklığında %11 azalma kaydedildiği belirtilmiştir. Bu azalmada sigara kullanımının azalmasının ve tuz kullanımının kısıtlanmasına yönelik girişimlerin etkili olabileceği vurgulanmıştır. TURDEP- 2 çalışmasında ayrıca HT varlığının yeni diyabet gelişim riski açısından kadınlarda 1.28-1.59 kat, erkeklerde 1.84 kat artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Türkiye'nin Yedi Farklı Coğrafi Bölgesinde Hipertansiyon Sıklığı ve Farkındalığı Çalışması (TEMD HT Çalışması): Yakın dönemde yapılmış TEMD HT çalışmasında hipertansiyon sıklığı, farkındalık ve Türkiye'de hipertansiyonu artıran faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada 9604 kişi kesitsel bir anket çalışması ile taranmış, 9316 kişinin klinik muayenesi yapılmıştır. Hipertansiyon; hipertansiyon için ilaç alıyor olmak veya kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olarak tespit edilmesi olarak tanımlanmıştır. JNC-7 kriterlerine göre pre-hipertansiyon sıklığı %22.1, hipertansiyon sıklığı %36.5 olarak rapor edilmiştir. HT en sık Akdeniz, Orta Anadolu, Karadeniz bölgesinde izlenirken, en az Güneydoğu Anadolu ve Ege bölgelerinde izlenmiştir. Kırsal yaşam, artan yaş, beden kitle indeksinde artış ve bel/boy oranı $>0,5$ olmasının hipertansiyon sıklığını artırdığı rapor edilmiştir. TEMD- HT çalışmasında hipertansiyon farkındalık oranı %30 olarak bulunmuştur. Hipertansiyon farkındalığı en fazla %49.3 ile Marmara Bölgesinde, takiben %44.8 ile Ege Bölgesinde ve %35.5 ile Güneydoğu Anadolu Bölgesinde bulunmuştur. Orta Anadolu %25.9 ve Akdeniz Bölgesi %21.4 farkındalığın en az olduğu bölgeler olarak tespit edilmiştir. Daha önce ülkemizde metabolik sendrom sıklığını saptamaya yönelik Türkiye'nin yedi farklı bölgesinde 4309 katılımcı ile yapılan bir çalışmada ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom açısından değerlendirildiğinde en sık rastlanan metabolik sendrom bileşeni hipertansiyon olarak bulunmuştur. Hipertansiyon metabolik sendromu olan hastaların %87.5'inde, hiperlipsemi %51.4'ünde, abdominal obezite %77.2'sinde, hipertrigliseridemi %69.9'unda, HDL düşüklüğü %68.4'ünde tespit edilmiştir. IDF metabolik sendrom kriterlerine göre ise en sık rastlanan metabolik sendrom bileşenleri abdominal obezite (%100) ve hipertansiyon (%84) olarak bulunmuştur.

Diyabetli Hastalarda Hipertansiyon Çalışması (TEMD-Study Hipertansiyon Çalışması):

Tip 2 DM hastalarında hipertansiyonu olan hastaların demografik ve klinik özelliklerini belirlemeyi amaçlayan TEMD Hipertansiyon çalışmasında hipertansiyon; anti- hipertansif ilaç alıyor olmak veya ofis KB ölçümü $\geq 140/90$ mmHg veya evde KB ölçümü $\geq 130/80$ mmHg olarak tanımlanmıştır. 4756 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tip 2 DM hastalarının %67.5'inde hipertansiyon tespit edilmiştir. Hipertansiyon oranı kadınlarda, obezite hastalığı olanlarda, diyabet süresi uzun olanlarda, düşük eğitim düzeyi olan hastalarda, daha fazla hipoglisemik olay yaşayan hastalarda ve trigliserid düzeyi yüksek olan hastalarda daha fazla tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılmış en güncel çalışmalardan biri olan ve Tip 2 DM gibi kardiyovasküler açıdan önemli bir risk faktörüne sahip hasta grubunda yapılmış olması açısından TEMD HT çalışması oldukça önemli veriler sunmaktadır. TEMD HT çalışmasında, Tip 2 DM olup aynı zamanda hipertansiyonu olan hastaların %87.4'ünün tedavi almasına rağmen sadece %52.7'sinin hedef değerlerde olduğu rapor edilmiştir. Kadınlar olmak, sigara içiciliği ve makrovasküler komplikasyonu bulunmak kan basıncı kontrolü açısından öngörücü faktörler olarak tespit edilmiştir. Makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar hipertansif grupta daha fazla izlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca maskeli HT ve beyaz önlük hipertansiyon sıklığı da rapor edilmiştir. Maskeli hipertansiyon oranının %41.2 olarak rapor edilmiş olması oldukça önemli ve dikkat çekicidir. Beyaz önlük hipertansiyonu hastaların %5.7'sinde tespit edilmiştir.

Kaynaklar

1. Onat A. Toplumumuzda Kan basıncı ve Hipertansiyon, Tekharf 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara yaklaşımına Öncülük, Logos Yayıncılık; 2017:104-119.
2. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoglu E, Caglar S; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens. 2005 ;23:1817-23.
3. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, Karatan O, Turgan C, Hasanoglu E, Caglar S, Erturk S; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. J Hypertens. 2016;34:1208-17.
4. Abaci A, Oguz A, Kozan O, Toprak N, Senocak H, Deger N, Sahin M, Sur H, Fici F, Erol C. Treatment and control of hypertension in Turkish population: a survey on high blood pressure in primary care (the TURKSAHA study). J Hum Hypertens. 2006 May;20(5):355-61.
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013 Feb;28(2):169-80.
6. Bayram F, Demir O, Sabuncu T, Eren MA, Gedik V, Çorapçioğlu D, Kaya A. Prevalence and Awareness of Hypertension in Seven Distinct Geographic Regions of Turkey: The SEMT HT Study. Turk J Endocrinol Metab. 2021;25:1-10
7. Gundogan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O, Sabuncu T, Kocer D, Coskun R. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. Arch Med Sci. 2013;9:243-53.
8. Sabuncu T, Sonmez A, Eren MA, Sahin I, Çorapçioğlu D, Üçler R, Akin Ş, Haymana C, Demirci İ, Atmaca A, Ersöz HÖ, Satman I, Bayram F; TEMD Study Group. Characteristics of patients with hypertension in a population with type 2 diabetes mellitus. Results from the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Hypertension Study). Prim Care Diabetes. 2021;15:332-339

TÜRKİYE'DEKİ ANTI-HİPERTANSİF PREPARATLAR

MONOTERAPİLER

	Etken Madde	Piyasa İsmi
ACE İNHİBİTÖRLERİ	Benazepril	Cibacen 5 mg / 10 mg
	Delapril	Delaket 30 mg
	Enalapril	Enalap 10 mg, Enapril 5 mg / 10 mg / 20 mg Konveril 5 mg / 10 mg / 20 mg Vasolapril 10 mg / 20 mg
	Fosinopril	Monopril 10 mg / 20 mg
	Kaptopril	Kapril 25 mg
	Kinapril	Acuitel 5 mg / 20 mg / 40 mg Kinateva 5 mg / 20 mg
	Lisinopril	Sinopryl 5 mg / 10 mg
	Moeksipril	Univasc 7.5 mg / 15 mg
	Perindopril	Aceper 4 mg / 8mg Coversyl 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Padero 4 mg / 8 mg Periday 2 mg / 4 mg Perpril 8 mg Serpreril 4 mg / 8 mg
	Ramipril	Blokace 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Delix 2,5 mg / 5 mg / 10mg Dicef 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Race 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Raliiks 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Revil 2,5 mg / 5 mg / 10 mg
	Silazapril	Aceprix 1 mg / 2,5 mg / 5mg İnhibace 1 mg / 2,5 mg / 5 mg
	Trandolapril	Gopten 0,5 mg / 2 mg / 4 mg
	Zofenopril	Zoprotec 15 mg / 30 mg

MONOTERAPİLER

	Etken Madde	Piyasa İsmi
BETA BLOKÖRLER	Asebutolol	Prent 200 mg
	Atenolol	Atolteva 50 mg / 100 mg Nortan 50 mg / 100 mg Tensinor 50 mg / 100 mg
	Bisoprolol	Concor 5 mg / 10 mg Kardoritm 5 mg / 10 mg Rizoprol 1,25 mg / 2,5 mg / 5 mg / 10 mg
	Karvedilol	Arlec 3,125mg / 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg Calbicor 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg Carvexal 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg Coronis 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg Dilatrend 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg Delotran 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg Kinetra 6,25 mg / 12,5 mg
	Labetalol	Trandate 100 mg / 200 mg
	Metoprolol süksinat	Betablok CR 25 mg / 50 mg / 100 mg Betablok SDK 25 mg / 50 mg / 100 mg Beloc zok 25 mg / 50 mg / 100 mg Mecorlong 50 mg / 100 mg Saneloc 25 mg / 50 mg / 100 mg / 200 mg Tanelor 25 mg / 50 mg / 100 mg
	Metoprolol tartarat	Beloc Durules 200 mg Betablok SR 200 mg Cardovol 50 mg / 100 mg Lopresor 100 mg / 200 mg Problok 50 mg / 100 mg
	Nebivolol	Bloxxer 5 mg Cromtol 5 mg / 10 mg Nebinorm 5 mg Nebiworld 5mg Nevimol 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 20 mg Nexivol 5 mg / 10 mg Valende 5 mg / 10 mg Vascura 5 mg / 10 mg Vasilol 5 mg Vasoxen 5 mg / 10 mg
	Pindolol	Visken 5 mg
	Propranolol	Dideral 40mg
	Sotalol	Darob 80 mg Talozin 80 mg / 160 mg

MONOTERAPİLER

	Etken Madde	Piyasa İsmi
KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ	Amlodipin	Amlodis 5 mg / 10 mg Amlohex 5 mg / 10 mg Amlokard 5 mg / 10 mg Amlovas 5 mg / 10 mg As-amlo 5 mg / 10 mg Carlopine 10 mg Dilopin 5 mg / 10 mg Fixodip 5 mg / 10 mg (efervesan) Monovas 5 mg / 10 mg Nipidol 5 mg / 10 mg Norday 10 mg Normopres 5 mg / 10 mg Norlopin 5 mg / 10 mg Norvadin 5 mg / 10 mg Norvasc 5 mg / 10 mg Penvasc 5 mg / 10 mg S-nor 2,5 mg / 5 mg Vasocard 5 mg / 10 mg Vasonorm 5 mg / 10 mg Vazkor 5 mg / 10 mg
	Benidipin	Benipin 4 mg / 8 mg Coniel 4 mg
	Diltiazem	Altizem-SR 60 mg / 120 mg Diltizem 30 mg / 60 mg / 90 mg / 120 mg / 240 mg Progor 120 mg / 180 mg / 240 mg
	Felodipin	Plendil 2.5 mg / 5 mg
	İsradipin	Dynacirc SRO 5 mg
	Lacidipin	Lacipil 4 mg
	Lerkanidipin	Lamart 10 mg / 20 mg Lercadip 10 mg / 20 mg Lercix 10 mg / 20 mg
	Manidipin	İperten 20 mg
	Nifedipin	Adalat Crono 30 mg / 60 mg Nidicard 10 mg Nidilat 10mg
	Nimodipin	Nimotop 30 mg
	Verapamil	Fibrocard L.P. 240 mg İsoptin 40 mg / 80 mg İsoptin KKH 120 mg İsoptin SR 240mg Ormil 80 mg

MONOTERAPİLER

	Etken Madde	Piyasa İsmi
ANJİYOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ	İrbesartan	Arbesta 150 mg / 300 mg İrbecor 150 mg / 300 mg İrbeday 75 mg / 150 mg / 300 mg İrbetab 75 mg / 150 mg / 300 mg İrda 75 mg / 150 mg / 300 mg İrpestan 150/300 mg Karvea 75/150/300 mg Onesart 150/300 mg Rebevea 75/150/300 mg Rotazar 75/150/300 mg
	Kandesartan	Atacand 8/16/32 mg Ayra 8/16 mg Candecard 8/16 mg Candexil 8/16/32 mg Cantab 4/8/16/32 mg Tensart 4/8/16/32 mg Ucand 8/16/32 mg
	Losartan	Cozaar 50/100 mg Ekliips 50/100 mg Felow 50/100 mg Hilos 50/100 mg Losanew 50/100 mg Losartil 50/100 mg Loxibin 50/100 mg Pensartan 50/100 mg Sarilen 50/100 mg Sarvas 50/100 mg
	Olmesartan	Calenda 10/20/40 mg Hipersar 10/20/40 mg İmprove 10/20/40 mg Olgen 10/20/40 mg Olmeday 10/20/40 mg Ometan 10/20/40 mg Olmotec 10/20/40 mg Olmysar 10/20/40 mg Olsart 10/20/40 mg Oxap 10/20/40 mg
	Telmisartan	Micardis 80mg Micator 40/80 mg Qualtan 40/80 mg Telmitek 20/40/80 mg Telvis 80 mg Telzap 40/80 mg
	Valsartan	Cardopan 80/160/320 mg Ceracard 80/160/320 mg Diovan 80/160/320 mg Limiten 80/160/320 mg Premium 80/160 mg Valcor 80/160/320 mg Valso 80/160/320 mg Venaton 80/160 mg Wansaar 80/160/320 mg

MONOTERAPİLER

	Etken Madde	Piyasa İsmi
DIÜRETİKLER	Eplerenon	Epleday 25 mg / 50 mg İnspra 25 mg
	Furosemid	Desal 40 mg Furotab 40 mg Lasix 40 mg Lizik 40 mg
	İndapamid	Darzo SR 1,5 mg Flubest SR 1,5 mg Fludex SR 1,5 mg Fludin 2,5 mg Flupamid SR 1,5 mg / 2.5 mg Flutans 2,5 mg İndaday 1,5 mg İndapen 2,5 mg İndurin SR 1,5 mg / 2.5 mg
	Spironolakton	Aldactone 25 mg / 100 mg Splylacton 25 mg / 50 mg / 100 mg
	Toraseid	Sutril Neo 5 mg / 10 mg

	Etken Madde	Piyasa İsmi
PERİFERİK ETKİLİ ALFA-ADRENERJİK BLOKERLER	Doksazosin	Cardura 2 mg / 4 mg / 8 mg Doksura 2 mg / 4 mg Kardozin 2 mg / 4 mg Tendura 2 mg / 4 mg
	Prazosin	Minipress 1 mg
	Terazosin	Hytrin 5 mg Teranar 2 mg / 5 mg Teraumon 2 mg / 5 mg Urosin 200 mg

	Etken Madde	Piyasa İsmi
SANTRAL ETKİLİ ALFA ADRENERJİKLER	Guanfasin	Arislow er 1/2/3/4 mg
	Klonidin	Mevcut Değil
	Metildopa	Alfamet 250 mg
	Moksonidin	Physiotens 0,2/0,4 mg
	Rilmenidin	Hyperium 1 mg

	Etken Madde	Piyasa İsmi
RENİN İNHİBİTÖRLERİ	Aliskiren	Rasilez 300 mg

MONOTERAPİLER

	Etken Madde	Piyasa İsmi
DİĞER ANTİHİPERTANSİFLER	Ambrisentan	Ampaho 5/10 mg Voliris 5/10 mg
	Bosentan	Boselix 62,5/125 mg Cloksar 62,5/ 125 mg Diamond 62,5/125 mg Prindan 62,5/125 mg Tracleer 62,5/125 mg Tractan 62,5/125 mg Zepahex 62,5/125 mg
	Masitentan	Masitera 10mg Opsumit 10 mg
	Riociguat	Adempas 0,5/1/1,5/2/2,5 mg

İKİLİ KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

	Etken Madde	Piyasa İsmi
KKB+ACE	Amlodipin + Perindopril	Amloper 4/5 mg Amloper 8/5 mg Amloper 8/10 mg Coveram 5/5 mg Coveram 5/10 mg Coveram 10/5 mg Coveram 10/10 mg Peram 8/10 mg
	Verapamil + Trandolapril	Danberil 180/2 mg Danberil 240/4 mg Tarka 180/2 mg Tarka fort 240/4 mg Veracomb 180/2 mg Veracomb 240/4 mg Verapin 180/2 mg Verapin fort 240/4 mg
KKB+ BB	Amlodipin + Nebivolol	Amloneb 5/2,5 mg Amloneb 5/5 mg Amloneb 5/10 mg Amloneb 10/2,5 mg Amloneb 10/5 mg Amloneb 10/10 mg
KKB+ DİÜRETİK	Amlodipin + İndapamid	Natrixam 1,5/5 mg Natrixam 1,5/10 mg
ACE + DİÜRETİK	Benazepril + Hidroklorotiazid	Cibadrex 5/6,25 mg Cibadrex 10/12,5mg
	Enalapril + Hidroklorotiazid	Enapril plus 20/12,5 mg Konveril plus 20/12,5 mg
	Fosinopril + Hidroklorotiazid	Monopril plus 10/12,5mg Monopril plus 20/12,5mg
	Kinapril + Hidroklorotiazid	Accuzide 20/12,5 mg Accuzide fort 20/25 mg
	Lisinopril + Hidroklorotiazid	Rilace plus 20/12,5 mg Rilace plus 20/25 mg Sinoretik fort 20/25 mg
	Silazapril + Hidroklorotiazid	İnhibace plus 5/12,5 mg
	Perindopril + İndapamid	Aceper plus 4/1,25 mg Bipreterax 5/1,25 mg Coversyl plus 4/1,25 mg Coversyl plus 5/1,25 mg Padero plus 4/1,25 mg Perduo 4/1,5 mg Perduo 8/1,5 mg Perivel plus 2/0,625 mg Perivel plus 4/1,25 mg Perpril plus 4/1,25 mg Serperil plus 4/1,25 mg

İKİLİ KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

	Etken Madde	Piyasa İsmi
ARB+ DİÜRETİK	Eprosartan ve Hidroklorotiazid	Teveten plus 600/12,5 mg
	İrbesartan ve Hidroklorotiazid	Arbesta plus 150/12,5 mg Arbesta plus 300/12,5 mg Arbesta plus 300/25 mg Co-irda 150/12,5 mg Co-irda 300/12,5 mg Co-irda 300/25 mg Hirbes plus 150/12,5 mg Hirbes plus 300/12,5 mg İrbecor plus 150/12,5 mg İrbecor plus 300/12,5 mg İrbecor plus 300/25 mg İrprestan plus 150/12,5 mg İrprestan plus 300/12,5 mg İrprestan plus 300/25 mg Karvezide 150/12,5 mg Karvezide 300/12,5 mg Karvezide 300/25 mg Onesart plus 150/12,5 mg Onesart plus 300/25 mg Onesart plus 300/12,5 mg Rebevea plus 150/12,5 mg Rebevea plus 300/12,5 mg Rebevea plus 300/25 mg
	Kandesartan ve Hidroklorotiazid	Atacand plus 16/12,5 mg Ayra plus 16/12,5 mg Candecard plus 16/12,5 mg Candexil plus 16/12,5 mg Candexil plus 32/12,5 mg Cantab plus 16/12,5 mg Cantab plus 32/12,5 mg Co-ucand 16/12,5 mg Co-ucand 32/12,5 mg Tensart plus 16/12,5 mg Tensart plus 32/12,5 mg
	Losartan ve Hidroklorotiazid	Co- hilos fort 50/12,5 mg Co- hilos fort 100/25 mg Eklips fort 50/12,5 mg Eklips fort 100/12,5 mg Eklips fort 100/25 mg Hysartar 50/12,5 mg Hysartar 100/25 mg Hyzaar fort 50/12,5 mg Hyzaar fort 100/12,5 mg Losanew plus 50/12,5 mg Losanew plus 100/25 mg Losapres plus 50/12,5 mg Losapres plus 100/25 mg Losartil plus 50/12,5 mg Losartil plus 100/25 mg Loxibin plus 50/12,5 mg Loxibin plus 100/25 mg Sarilen plus 50/12,5 mg Sarilen plus 100/12,5 mg Sarilen plus 100/25 mg Sarvastan 50/12,5 mg Sarvastan 100/25 mg

İKİLİ KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

	Etken Madde	Piyasa İsmi
ARB+ DİÜRETİK	Olmesartan + Hidroklorotiazid	Hipersar plus 20/12,5 mg
		Hipersar plus 20/25 mg
		Hipersar plus 40/12,5 mg
		Hipersar plus 40/25 mg
		İmprove plus 20/12,5 mg
		İmprove plus 20/25 mg
		İmprove plus 40/12,5 mg
		İmprove plus 40/25 mg
		Olgen plus 20/12,5 mg
		Olgen plus 40/12,5 mg
		Olgen plus 40/25 mg
		Olmeday plus 20/12,5 mg
		Olmeday plus 20/25 mg
		Olmeday plus 40/12,5 mg
		Olmeday plus 40/25 mg
		Olmetec plus 20/12,5 mg
		Olmetec plus 20/25 mg
		Olmetec plus 40/12,5 mg
		Olmetec plus 40/25 mg
		Olmysar plus 20/12,5 mg
		Olmysar plus 20/25 mg
		Olmysar plus 40/12,5 mg
		Olmysar plus 40/25 mg
		Olsart plus 20/12,5 mg
		Olsart plus 20/25 mg
		Olsart plus 40/12,5 mg
		Olsart plus 40/25 mg
		Ometan plus 20/12,5 mg
		Ometan plus 20/25 mg
		Ometan plus 40/12,5 mg
		Ometan plus 40/25 mg
		Oxap plus 20/12,5 mg
		Oxap plus 20/25 mg
		Oxap plus 40/12,5 mg
		Oxap plus 40/25 mg
	Telmisartan + Hidroklorotiazid	Micardis plus 80/12,5 mg
		Micardis plus 80/25 mg
		Micator plus 40/12,5 mg
		Micator plus 80/12,5 mg
		Micator plus 80/25 mg
		Telmiday plus 80/12,5 mg
		Telmitek plus 40/12,5 mg
		Telmitek plus 80/12,5 mg
		Telmitek plus 80/25 mg
		Telvis plus 80/12,5 mg
		Telvis plus 80/25 mg
		Tenvia plus 80/12,5 mg
		Tenvia plus 80/25 mg

İKİLİ KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

	Etken Madde	Piyasa İsmi
ARB+ DİÜRETİK	Valsartan + Hidroklorotiyazid	Cardopan plus 80/12,5 mg
		Cardopan plus 160/12,5 mg
		Cardopan plus 160/25 mg
		Cardopan plus 320/12,5 mg
		Cardopan plus 320/25 mg
		Ceracard plus 80/12,5 mg
		Ceracard plus 160/12,5 mg
		Ceracard plus 160/25 mg
		Co-diovan 80/12,5 mg
		Co-diovan 160/12,5 mg
		Co-diovan 160/25 mg
		Co-diovan 320/12,5 mg
		Co-diovan 320/25 mg
		Limiten plus 80/12,5 mg
		Limiten plus 160/12,5 mg
		Limiten plus 160/25 mg
		Limiten plus 320/12,5 mg
		Limiten plus 320/25 mg
		Premium plus 80/12,5 mg
		Premium plus 160/12,5 mg
		Premium plus 160/25 mg
		Valcor plus 80/12,5 mg
		Valcor plus 160/12,5 mg
		Valcor plus 160/25 mg
		Valcor plus 320/12,5 mg
		Valcor plus 320/25 mg
		Valso plus 80/12,5 mg
		Valso plus 160/12,5 mg
		Valso plus 160/25 mg
		Valso plus 320/12,5 mg
		Valso plus 320/25 mg
		Valtan plus 80/12,5 mg
		Valtan plus 160/12,5 mg
		Valtan plus 160/25 mg
		Valtan plus 320/12,5 mg
		Valtan plus 320/25 mg
		Valtensin plus 80/12,5 mg
		Valtensin plus 160/12,5 mg
		Valtensin plus 160/25 mg
		Venaton plus 80/12,5 mg
		Venaton plus 160/12,5 mg
		Venaton plus 160/25 mg
		Wansaar plus 80/12,5 mg
		Wansaar plus 160/12,5 mg
		Wansaar plus 160/25 mg
		Wansaar plus 320/12,5 mg
		Wansaar plus 320/25 mg
	Valsartan + Klortalidon	Valtalid plus 160/12,5 mg
		Valtalid plus 320/12,5 mg

İKİLİ KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

	Etken Madde	Piyasa İsmi
BB + DİÜRETİK	Nebivolol + Hidroklorotiazid	Nevimol plus 5/12,5 mg Nevimol plus 5/25 mg Vasoxen plus 5/12,5 mg Vasoxen plus 5/25 mg
	Atenolol + Klortalidon	Tenoretic 50/12,5 mg Tenoretic 100/25 mg
	Bisoprolol + Hidroklorotiazid	Kardoritm plus 5/12,5 mg Kardoritm plus 10/25 mg
DİÜRETİK KOMBİNASYONLARI	Spironolakton + furosemid	Semitone 100/20mg Semitone 50/20mg
	Spironolakton + Hidroklorotiazid	Aktazid 25/25 mg Aktazid 50/50 mg Aldactazid 25 mg Aldactazid 50 mg
	Triamteren + Hidroklorotiazid	Trianseril 50/25 mg

ÜÇLÜ KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

	Etken Madde	Piyasa İsmi
KKB + ACE + İNDAPAMİD	Perindopril + İndapamid + Amlodipin	Normotri 5/1,25/4,07 mg Normotri fort 5/2,5/8,14 mg Normotri 10/1,25/4,07 mg Normotri fort 10/2,5/8,14 mg Triplixam 2,5/0,625/5 mg Triplixam 5/1,25/5 mg Triplixam 5/1,25/10 mg Triplixam 10/2,5/5 mg Triplixam 10/2,5/10 mg
KKB + ARB + TİYAZİD	Amlodipin, Valsartan ve Hidroklorotiazid	Cardofix plus 5/160/12,5 mg Cardofix plus 5/160/25 mg Cardofix plus 10/160/12,5 mg Cardofix plus 10/160/25 mg Cardofix plus 10/320/25 mg Cenart plus 5/160/12,5 mg Cenart plus 5/160/25 mg Cenart plus 10/160/12,5 mg
	İrbesartan, Amlodipin ve Hidroklorotiazid	İrdapin plus 150/5/12,5 mg İrdapin plus 150/10/12,5 mg İrdapin plus 300/5/12,5 mg İrdapin plus 300/10/12,5 mg
	Olmesartan, Amlodipin ve hidroklorotiazid	Excaliba plus 20/5/12,5 mg Excaliba plus 40/5/12,5 mg Excaliba plus 40/5/25 mg Excaliba plus 40/10/12,5 mg Excaliba plus 40/10/25 mg Olmecomb plus 20/5/12,5 mg Olmecomb plus 40/5/12,5 mg Olmecomb plus 40/5/25 mg Olmecomb plus 40/10/12,5 mg Olmecomb plus 40/10/25 mg
KKB + BB + TİYAZİD	Amlodipin, nebivolol ve hidroklorotiazid	Vasday 5/5/12,5 mg Vasday 5/5/25 mg



ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACR: İdrar Albumin Kreatinin Oranı
ADMA: Asimetrik Dimetilarjinin
AF: Atrial Fibrilasyon
AH: Ailesel Hiperkolesterolemi
AHI: Apne / Hipopne İndeksi
AK: Aort Koarktasyonu
AKBÖ: Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü
AKS: Akut Koroner Sendromu
APA: Aldosteron Sekrete Eden Adenom
ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
AVM: Arteriovenöz Malformasyon
AVÖ: Adrenal Venöz Örnekleme
BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu
BHA: Bilateral İdiopatik Hiperaldosteronizm
BKİ: Beden Kitle İndeksi
BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTA: Bilgisayarlı Tomografi ile Anjiyografi

COX: Siklooksijenaz
CPAP: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı

DHP: Dihidropridin
DKB: Diyastolik Kan Basıncı
DM: Diabetes Mellitus
DOC: Deoksikortikosteron
DOK: Deoksikortisteroid
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKBÖ: Evde Kan Basıncı Ölçümü
EPO: Eritropoetin

FH: Familyal Hiperaldosteronizm
FPGL: Feokromositoma / Paraganglioma

GA: Geçici İskemik Atak
GK: Glukokortikoid

HAART: Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi
HDL-K: HDL Kolesterol
HELLP : Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, düşük trombosit sayısı



HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HKTZD: Hidroklorotiyazid

HPA: Hipotalamus Pituitier Adrenal

HsCRP: Yüksek Hassas CRP

HT: Hipertansiyon

İMK: İntima Media Kalınlığı

İSK: İntraserebral Kanama

İV: İntravenöz

KABG: Koroner Arter Baypass Greft

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KB: Kan Basıncı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

Kİ: Kalsinörin inhibitörleri

KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KMR: Kardiyovasküler Manyetik Rezonans Görüntüleme

KS: Kontrollü Salınım

KSS: Karotis Sinüs Sendromu

KV: Kardiyovasküler

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KY: Kalp Yetmezliği

LDL-K: LDL Kolesterol

Lİ: Lateralizasyon İndeksi

MDMA: metilenedioksi-N-metilamfetamin

MEN2: Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2

MF: Mineralokortikoid Fazlalığı

MI: Miyokard İnfarktüsü

MIBG: Metaiodobenzilguanidin

MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti

NF1: Neurofibromatosis Tip 1

NO: Nitrik Oksit

OAB: Ortalama Arteriyel Basıncı

OH: Ortostatik Hipotansiyon

OSA: Obstrüktif Uyku Apne

PAH: Periferik Arter Hastalığı



PAK: Plazma Aldosteron Konsantrasyonu

PCR: İdrar Protein Kreatinin Oranı

PHA: Primer Hiperaldosteronizm

PHPT: Primer Hiperparatiroidizm

PRA: Plazma Renin Aktivitesi

PRK: Plazma Renin Konsantrasyonu

RA: Romatoid Artrit

RAS: Renin Anjiotensin Sistemi

RF: Risk Faktörü

SAK: Subaraknoid Kanama

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SGLT2İ: Sodyum-Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri

SHT: Sekonder Hipertansiyon

SI: Selektivite İndeksi

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SVH: Serebrovasküler Hastalık

SVO: Serebrovasküler Olay

TİA: Transient İskemik Atak

TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Total-K: Total Kolesterol

US: Ultrasonografi

VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

VHL: Von Hippel-Lindau Sendromu

VVS: Vazovagal Senkop

YTD: Yaşam Tarzı Değişiklikleri