.

Dirençli Hipertansiyon Nedenleri Ve Ayırıcı Tanısı

Dr. Aycan Fahri Erkan

Dr. Aycan Fahri Erkan

Dirençli hipertansiyon (DH), her biri maksimal (ya da tolere edilebilen maksimal) dozda ve gerekli sıklıkta alınmak kaydıyla, biri diüretik olmak üzere üç farklı sınıftan antihipertansif ajanın birlikte kullanımına rağmen kan basıncının hedef değerin üzerinde seyretmesi olarak tanımlanır (Kan basıncı hedef değeri, hastanın eğer varsa mevcut kardiyovasküler (KV) hastalığı, 10 yıllık KV olay riski ve diğer komorbid durumları da göz önünde bulundurularak, güncel bilimsel kılavuz önerileri doğrultusunda belirlenmelidir). DH tanımında, diüretik dışındaki diğer iki antihipertansif ajanın da çoğunlukla bir uzun etkili Kalsiyum Kanal Blokeri (KKB) ve bir Renin-Anjiotensin Sistemi (RAS) blokerinden (bir Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü; ADEi ya da bir Anjiotensin Reseptör Blokeri; ARB) müteşekkil olduğu varsayılmaktadır (1). Kan basıncının >4 antihipertansif ajanla hedef aralıkta tutulabildiği duruma ise kontrollü DH denilmektedir, böylelikle DH terimi, kullanılan antihipertansif ajan sayısına göre değişmek kaydıyla kan basıncının gerek kontrol altında olduğu, gerekse de kontrol altında olmadığı hipertansiyonu içermektedir.

DİRENÇLİ HİPERTANSİYON NEDENLERİ

Hipertansiyonda tedaviye direnç, yalancı veya gerçek olabilir. Yalancı direnç; yanlış ölçüm, tedaviye uyumsuzluk, beyaz önlük etkisi vb. durumlara bağlı olabilir. DH olgularının çoğunluğunda yalancı direnç söz konusudur. Yalancı direncin tanınması, gereksiz ileri tetkiklerin yapılmasını ve gereksiz ilaçlar yazılmasını önleyebilir (2).

Kan Basıncı Ölçüm Tekniği

Yalancı direnç denilince ilk akla gelen husus kan basıncı ölçümünün uygun ve doğru teknikle yapılıp yapılmadığıdır. Bir çalışmada DH olarak refere edilen hastaların %33'ünde uygunsuz teknik nedeniyle hatalı yüksek kan basıncı ölçümlerinin söz konusu olduğu bildirilmiştir (3). Kan basıncı ölçümü öncesi uygun ve doğru bir şekilde yapılan (ya da yapılmayan) hasta hazırlığı, ölçüm yapılan ortamın özellikleri, manşon boyu ve ölçüm tekniği, ölçümlerin doğru ya da hatalı olmasını belirleyen etkenlerdir (4) Kan basıncı ölçümü, ilgili kılavuzlardaki öneriler doğrultusunda, aşağıdaki hususlara dikkat edilerek yapılmalıdır:

1. Kan basıncı ölçümü, hasta en ez 5 dakika istirahat ettikten sonra, sessiz bir odada yapılmalıdır. Ölçüm öncesi hastanın kafein, nikotin vb. tüketmemiş olması, mesanesinin boş olması da önemlidir.
2. Hasta ayakları yere basar şekilde, bacaklarını çaprazlamadan, sırtı ve kolu destekleyen bir sandalyede oturuyor olmalıdır.
3. Manşon boyu, kol çevresinin en az %80'i kadar, manşon genişliği ise kol çevresinin en az %40'ı kadar olmalıdır.
4. Manşon doğrudan çıplak önkol cildi üzerine ve kalp seviyesinde tatbik edilmeli, kol mutlaka desteklenmelidir.
5. Bir dakika arayla en az 2 ölçüm alınmalıdır.

Tedavi Uyumsuzluğu

DH olgularında tedaviye uyumsuzluğuna sık rastlanmakta olup, bu durum yalancı direncin önde gelen nedenlerinden biridir (5). Antihipertansif tedavi gören hastaların %50 ila %80'inde tedaviye uyumun suboptimal olduğu bildirilmiştir (6). Tedaviye uyumun takip edilmesinde, tabletlerin sayılması, hipertansiyonda valide edilmiş bazı ilaç uyumu sorgulama anketleri, kanda ve vücut sıvılarında ilaç metabolitlerinin düzeylerinin ölçümü gibi yöntemler önerilmiş olmakla birlikte, günlük pratikte bu yöntemlerin kullanımı kısıtlıdır.

Hipertansiyonda tedavi uyumsuzluğunun başlıca nedenleri, çoklu ilaç kullanımı, kompleks doz şemaları, kullanılan çok sayıda ilacın yan etkileri ve maliyeti, yetersiz hekim-hasta iletişimi ve hekim ataleti olarak sıralanabilir (7). Hekim ataleti, hastanın sürekli olarak tedaviye uyumsuzluk gösterdiğinin bilinmesine rağmen hekimin ilaç uyumu konusunda yeterince ısrar etmemesi ve hastayı bu konuda yeterince bilgilendirmemesi olarak tanımlanabilir. Sağlık sistemlerinin yoğunluğundan dolayı her bir hastaya ayrılabilen sürenin yetersizliği de hastanın hekim tarafından yeterince bilgilendirilmesinin ve motive edilmesinin önünde önemli bir engel teşkil etmektedir. İlaç uyumunu arttırmada hekimin yapacağı bilgilendirme çok önemlidir. Öncelikle, suçlayıcı bir tavır takınmaksızın ilaç uyumu sorgulanmalıdır. 'İnsan çok sayıda ilaç kullanırken bazı dozları almayı zaman zaman unutabilir, sizin ilacınızı almayı unuttuğunuz oluyor mu, haftada kaç doz atlıyorsunuz genellikle?' gibi cümleler uygun bir sorgulama yaklaşımı olabilir. İlaç uyumsuzluğu genel olarak hastanın alması gereken dozların < %80'ini alıyor olması olarak tanımlanmaktadır (8,9). Hekim hastasında tedaviye uyumsuzluk olduğu kanaatine varırsa, öncelikle tedaviye uyum sorununu çözmeye odaklanmalıdır, tedaviye uyumsuzluk göz ardı edilerek kan basıncı kontrolünü sağlamak için ilaç dozunun arttırılması ve/veya tedaviye başka antihipertansif ajanların eklenmesi hem gereksiz maliyet artışına, hem de yan etkilerde artışa yol açacaktır; üstelik tedaviye uyum sorunu çözülmedikçe doz/ilaç artırımının kan basıncı kontrolüne bir faydası da olmayacaktır (10). Hipertansiyonun olası komplikasyonları, hedef organ hasarı, yol açtığı kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ve tedaviyle yeterli kan basıncı kontrolü sağlanması halinde bu risklerin büyük ölçüde bertaraf edilebileceği hakkında hastanın anlaşılır ve yapıcı bir dille bilgilendirilmesi de tedaviye uyumu

arttırabilir. Hastanın uygun ve yeterli sıklıkta takibi, tedaviye uyumun ve tedaviye cevabın değerlendirilmesine ve hastanın gereğinde tedaviye uyum konusunda motive edilmesine imkân sağlayabilir, bu takiplerde ihtiyaç duyulursa teletıp teknolojilerinden de faydalanılabilir.

Beyaz Önlük Etkisi

Beyaz önlük etkisi, DH olgularında ofis ölçümlerinin hedef değerin üzerinde, ofis dışı ölçümlerin (ambulatuar monitörizasyon ya da ev kan basıncı takibi) ise hedef değerin altında seyretmesi şeklinde kendisini gösterir, ki bu elbette yalancı dirence örnek olarak verilebilecek bir durumdur. Beyaz önlük etkisine hastaların yaklaşık %30'unda rastlanmaktadır (11). Beyaz önlük etkisi olan hastalarda KV morbidite/mortalite oranı, kan basıncı tedaviyle tamamen kontrol altında olanlarla benzerdir (12). Tedaviye uyumsuzluğu olmayan DH olgularında, 24 saatlik ambulatuar kan basıncı monitörizasyonu veya ev kan basıncı takibi yapılarak beyaz önlük etkisi ekarte edilmelidir (1,2,11). Son zamanlarda odada hekim ya da sağlık personeli olmaksızın yapılan otomatize ofis ölçümlerinin de ('unattended' ofis ölçümü) beyaz önlük etkisini bertaraf edebileceği bildirilmektedir.

Kan basıncı ölçümlerinin doğruluğundan ve tedaviye uyumdan eminsek, beyaz önlük etkisini de ekarte edebildiysek, çok büyük bir ihtimalle tedaviye gerçek bir dirençle karşı karşıyayızdır demektir (Gerçek DH). İleri tetkik ve tedaviden fayda görecek olan hasta grubu, gerçek DH olanlardır.

DİRENÇLİ HİPERTANSİYONDA YAŞAM TARZIYLA İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Aşırı Tuz Tüketimi: Ambulatuar kan basıncı takibi ile doğrulanmış gerçek DH olgularının değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların üçte birinde aşırı tuz alımı 24 saatlik idrarda sodyum miktarı (>200 mEq) çalışılarak teyit edilmiştir (13). Fazla tuz tüketimi, volüm fazlalığına yol açarak tedaviye direnç yaratır; ayrıca sodyumun arter duvarındaki doğrudan etkileri nedeniyle antihipertansif ilaçların etkisini de azaltır. Fazla tuz alımına bağlı tedavi direnci, tuza-duyarlı hipertansiyon olgularında (örn. yaşlı hastalar, kronik böbrek hastalığı olguları) daha çarpıcı boyutta karşımıza çıkar.

Obezite: Obezite ile ciddi ve/veya dirençli hipertansiyon arasında anlamlı ve pozitif yönde bir korelasyon tanımlanmıştır. DH olgularının çoğunluğu obezdirler. Obezite; RAS aktivasyonuna, artmış tuz duyarlılığına, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna ve vasküler disfonksiyona yol açarak hipertansiyonu tedaviye dirençli hale getirir (14). Normal vücut ağırlığında olan hastalara kıyasla, obez hastalarda kan basıncı kontrolü için daha çok sayıda ve/veya daha yüksek dozda ilaca ihtiyaç duyulur.

Aşırı Alkol Tüketimi: Alkol tüketimi (>30 mL etanol/gün) bir yandan hipertansiyon gelişme riskini arttırırken, bir yandan da hipertansif bireylerde kan basıncı kontrolünü zorlaştırmaktadır (15). Alkolün azaltılması veya kesilmesi halinde ilaç tedavisine uyumun da arttığı gözlemlenmiştir.

İlaçlar ve Diğer Maddeler: Çok farklı ilaç sınıfları kan basıncında yükselme ve DHile ilişkilidir, ancak bu etki belirgin bireysel farklılıklar gösterir, çoğu kişide kan basıncında hafif bir yükselmeye yol açan bir ilaç, diğerlerinde ciddi kan basıncı yükselmesine yol açabilir. Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ortalama arteriyel basıncı 2-5 mmHg düzeyinde arttırırlar (16). Bu ajanlar vazodilatör ve natriüretik prostaglandinlerin (PGI2, PGE2) sekresyonunu inhibe etmek yoluyla kan basıncını arttırırlar. NSAİİ, diüretiklerin, ADEi ve ARB gruplarının etkinliğini azaltırlar (17). Alfa ve Beta blokerlerin etkisinde hafif bir azalmaya yol açarlar (18), KKB'lerinin antihipertansif etkinliği ise NSAID kullanımından etkilenmemekte gibi görünmektedir (19). NSAİİ grubunun kan basıncını yükseltici etkisi bilhassa yaşlılarda, diyabetik hastalarda ve kronik böbrek hastalığı olanlarda daha belirgindir (16). Selektif COX-2 inhibitörlerinin kan basıncını yükseltici etkileri, geleneksel NSAİİ kıyaslandığında daha ılımlıdır (20). Hipertansif hastalarda eğer analjezik verilmesi mutlaka gerekli ise, parasetamol, tradamol, vb tercih edilmelidir. Diğer ajanlardan biri kullanılmak zorundaysa, etkili olan en düşük doz seçilmeli ve gereğinde antihipertansif ajanların dozunda da değişikliğe gidilmelidir.

Oral kontraseptifler anjiotensin sentezini arttırarak hipertansiyonu indükler veya tedaviye dirençli hale getirir (21). Oral kontraseptif içeriği de bu bağlamda önemlidir; kombine oral kontraseptifler (progestin ve estradiol), sadece düşük doz progestin ya da sadece düşük doz estradiol içerenlere göre kan basıncını daha çok yükseltirler (22). Post-menapozal hormon replasman tedavisinde oral kontraseptiflere oranla çok daha düşük doz estradiol kullanılır, bu tedavinin kan basıncını yükseltici etkisi minimal düzeydedir (23).

Sempatomimetik ajanlar (amfetaminler, psödoefedrin, efedrin) dekonjestanların ve bazı zayıflama ilaçlarının içeriğinde bulunabilmektedir; bu ajanlar kan basıncında doz bağımlı yükselmeye yol açarlar ve hipertansiyon tedavisine direnç de oluşturabilirler (24).

İmmünosüpresif ajanlardan siklosporin ve takrolimus sistemik ve renal vasokonstriksiyon ve sodyum tutulumuna yol açarak dirençli HT gelişimine katkıda bulunabilirler. Özellikle siklosporin artmış renal vasokonstriksiyon üzerinden volüm-bağımlı (düşük renin seviyeli) hipertansiyona yol açar ve bu durum vasodilatör etkili KKB'ne genelde iyi yanıt verir, diüretikler ise siklosporin ile ilişkili hipertansiyonda prerenal azotemi riski nedeniyle sakıncalı olabilir (25).

Eritropoetin kullanılan hastaların yaklaşık üçte birinde doz bağımlı, geçici KB yükselmesi görülebildiği gibi (26), uzun süreli kullanımı halinde medial hipertrofi ve vasküler remodeling aracılığıyla kalıcı hipertansiyona da yol açabilir (27).

Antineoplastik ajanlardan tirozin kinaz inhibitörleri (özellikle bu grupta yer alan VEGF inhibitörleri) nitrik oksit ve prostoglandin azalmasına yol açarak sistemik vasküler direnci arttırabilir ve hipertansiyonu tedaviye dirençli hale getirebilirler (28).

Antidepresanlardan Monoamin Oksidaz (MAO) inhibitörleri sempatik sinir uçlarında norepinefrinin yarı ömrünü uzatarak kan basıncında ciddi derecede yükselmeye yola açabilir, bu etki tiramin içeren besinler tüketildiğinde çok daha belirgin hale gelir (29). Trisiklik antidepresanlar, venlafaksin, fluoksetin vb. antidepresanlar da doz bağımlı kan basıncı yüksekliğine neden olabilirler.

Glukokortikoidler, su ve tuz tutulumuna yol açarak kan basıncını yükseltirler. Bu etki, mineralokortikoid özelliği baskın olanlarda (kortizon, hidrokortizon) daha belirgindir. Efedra, gingseng, licorice, meyan kökü gibi bitkisel bileşiklerin tüketimi de kan basıncı kontrolünü zorlaştırabilir.

SEKONDER HİPERTANSİYON

Genel hipertansiyon popülasyonuna göre, DH olgularında sekonder hipertansiyon sıklığı daha yüksektir (%10-17). Sekonder hipertansiyona yol açan belli başlı hastalıklar aşağıda özetlenmiştir:

Hiperaldosteronizm: Gerçek DH olgularının ortalama %20'sinde görülür ve gerçek tedavi direncinin önemli bir nedenidir (genel hipertansiyon popülasyonunda ise hiperaldosteronizm oranı yaklaşık %8 civarındadır). Bu nedenle her DH olgusunda hiperaldosteronizm taraması yapılmalıdır (30). Hiperaldosteronizm olasılığını akla getirmek için hipokalemi veya adrenal tümör mevcudiyeti şart değildir. Adenom yokluğunda da hiperaldosteronizm olabilir, hipokalemi ise hiperaldosteronizmin geç bulgusudur. Aldosteronun kardiyovasküler sistem üzerindeki toksik etkilerinden dolayı, hiperaldosteronizm olgularında inme, miyokard infarktüsü ve atriyal fibrilasyon göreceli riskleri, kan basıncının benzer düzeyde seyrettiği esansiyel (primer) hipertansiyon olgularına kıyasla belirgin artmıştır (31). Gerçek DH olguları, mutlaka hiperaldosteronizm yönünden değerlendirilmelidir. Plazma aldosteron konsantrasyonu (PAK)/plazma renin aktivitesi (PRA) oranı güvenilir bir tarama testidir. Bu test için kan örneği sabah saatlerinde, hasta en az 30 dakika oturur pozisyonda bekledikten sonra alınmalıdır. Hipokalemi aldosteron sekresyonunu baskıladığından, eğer varsa hipokalemi testten önce oral potasyum preparatlarıyla düzeltilmelidir. Test sonucunu etkileyebilecek antihipertansif ajanlar en az 2 hafta önceden (RAS blokerleri ve MRA grubu bir ay önceden) kesilmelidir, bu süre boyunca kan basıncı, test sonucunu etkilemeyen yavaş salınımlı verapamil ile ya da doksazosin gibi alfa-blokerler ile kontrol altında tutulabilir. PAK/PRA oranı >30 (ya da >20, eğer PAK > 16 ng/dL ise) olması hiperaldosteronizm tanısını destekler, ancak PAK/PRA oranının sadece bir tarama testi olduğu unutulmamalıdır, hiperaldosteronizm tanısı mutlaka oral tuz yükleme testi, kaptopril testi vb. ileri tetkiklerle teyit edilmelidir (30). DH olgularında hipokalemi eşlik ediyorsa adrenal tümöre yönelik ince kesitli abdominal BT önerilir. Ayrıca, adrenal ven kan örneklerinden, aldosteron salgılayan adenomlar lokalize edilebilir.

Uyku Yoksunluğu ve Psödofeokromositoma:

Uykusuzluk ve bozulmuş uyku kalitesine eşlik eden hipertansif ataklar ve palpitasyon vb. semptomlar (atak başlangıcında panik, korku vb. olmaksızın) psödofeokromositoma olarak adlandırılmıştır. Gerçek feokromositoma ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Bozulmuş uyku kalitesi sempatik sinir sistemi ve RAS aktivasyonu üzerinden hipertansiyonu tetikler ya da dirençli hale getirir (32). Kesintisiz uyku süresinin 6 saatin altına inmesinin ve 'yavaş dalga' uykusundan yoksun kalmanın, sempatik sinir sistemi aktivasyonuyla ve kan basıncındaki noktürnal dipin kaybıyla sonuçlandığı bilinmektedir (33).

Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA):

Gerçek DH olgularında OUA prevalansı %70-90 arasında bildirilmiştir ve DH olgusunda eşlik eden OUA genellikle ciddidir (34). Her DH olgusu, OUA açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Kalp hızının kan basıncı ile orantısız olarak yüksek seyretmesi (sempatik aktivasyon nedeniyle) DH olgusunda altta yatan OUA açısından bir klinik ipucu olabilir (35). OUA olgularında üst hava yollarında mekanik obstrüksiyon ve/veya ödem mevcuttur. OUA çoğunlukla obezite ile ilişkilidir ve viseral dokudan aldosteron sekresyonu artmıştır. OUA ciddiyeti ile pozitif korelasyon gösteren aldosteron yüksekliği vardır ve bu durum hem üst solunum yolu ödemine (ve dolayısıyla obstrüksiyonuna) katkıda bulunur hem de kan basıncını yükseltir (36). Ayrıca, hipoksemiye bağlı sürekli sempatik sistem aktivasyonu olur; bu yüzden kalp debisi ve periferik direnç artar ve kan basıncı yükselir. OUA semptomları (gündüz uyuklama, kaba horlama, tanıklı apne vs.) olan DH olgularında tanıyı kesinleştirmek için gece polisomnografisi önerilir.

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH): KBH, DH'nun hem bir nedeni, hem de bir sonucudur Renin-Anjiotensin-Aldosteron sisteminin aşırı aktivasyonu sonucu sıvı ve sodyum tutulumu ve sempatik aktivasyon KBH zemininde nasıl ve neden DH geliştiğini açıklar. Sodyum fazlalığı volüm ekspansiyonuna yol açmakla kalmaz, sodyumun arter duvarına doğrudan etki ederek arteriyoskleroz gelişimini hızlandırdığı ve antihipertansif ilaçlara yanıtı küntleştirdiği de bilinmektedir.

Toplumlar yaşlandıkça (yaş ortalaması arttıkça), KBH prevalansının, dolayısıyla DH prevalansının artacağı öngörülmektedir. KBH evresi ilerledikçe, hedef kan basıncına ulaşma oranları da azalmaktadır (Evre 1 KBH için %49,5; evre 4 KBH için %30,2) (37). Proteinürideki artış da DH gelişimini belirlemektedir. KBH olgularında DH gelişmesi, olumsuz kardiyovasküler olayların ve son dönem böbrek yetmezliğinin görülme sıklığını arttırır. DH olgularında Cockroft-Gault veya MDRD formüllerinden biriyle glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hesaplanmalıdır, özellikle yaşlı hastalarda serum kreatinin düzeyinin yanıltıcı olabileceği unutulmamalıdır.

Renal Arter Stenozu: Bilhassa yaşlı hastalarda gerçek DH'nun önde gelen nedenlerinden biridir (38). Güncel serilerde gerçek DH olan yaşlı hastalarda (ortalama yaş 71) önemli derecede renal arter hastalığına rastlanma oranı %24 olarak bildirilmiştir (39). Renal arter stenozu çoğunlukla (%90) ateroskleroza bağlıdır. Kalan %10'undan fibromusküler displazi (FMD), renal arter diseksiyonu, Takayasu arteriti, radyoterapiye bağlı fibrosis, vb. göreceli nadir patolojiler sorumludur. Yaşlılarda, çoklu ateroskleroz risk faktörü olanlarda ve aterosklerotik hastalığı olan hipertansiflerde aterosklerotik renal arter stenozu olasılığı daha yüksektir. Ayrıca, hipertansif akut pulmoner ödemi (flaş akciğer ödemi) olanlarda da aterosklerotik

darlık daha sıktır. Gençlerde ve kadınlarda ise FMD göreceli olarak daha sık görülür. Tanıda öncelikle renal arter Doppler önerilir, Doppler bulguları renal arter stenozunu destekliyorsa BT anjiografi veya MR anjiografi ile tanı kesinleştirilebilir.

Feokromositoma/Paraganglioma: Katekolamin salgılayan adrenal yerleşimli feokromositomanın ve daha nadir görülen adrenal dışı yerleşimli paragangliomaların genel hipertansiyon popülasyonunda toplam prevalansı %0.2 civarındayken, gerçek DH olanlarda bu oranın %4'e kadar çıkabileceği bildirilmektedir (40). Özellikle DH olgularında sekonder hipertansiyon nedeni olarak tanınması önemlidir, çünkü tümör malign olabilir. Epizodik baş ağrısı, çarpıntı, terleme ve hipertansif atak olması feokromasitoma tanısı için %90 özgünlüğe sahiptir. En iyi tarama testi, plazma serbest metanefrin ve normetanefrin düzeyidir. Yirmi dört saatlik idrarda vanilmandelik asit (VMA) veya metanefrin düzeyleri de güvenilir tarama testleridir.

Cushing Sendromu: Gerçek DH için oldukça nadir bir nedendir, yakın tarihli bir çalışmada teyit edilmiş gerçek DH olan 423 hasta Cushing sendromu açısından sistematik bir şekilde taranmış ve hiç birinde manifest Cushing sendromuna rastlanmamıştır (41). Cushing sendromunda hipertansiyon gelişme sıklığı ortalama %80 civarındadır. Kortizol ile mineralokortikoid reseptörlerin aşırı uyarılmasıyla kan basıncı artar. Ayrıca, Cushing sendromuna sıklıkla eşlik eden obezite, UAS ve insülin direnci de bu artışa katkıda bulunurlar. Esansiyel hipertansiyona kıyasla, Cushing sendromu zemininde gelişen hipertansiyonda hedef organ hasarı daha ciddi ve kardiyovasküler risk daha yüksektir. Bunun nedeni, diyabet, obezite, metabolik sendrom, UAS ve dislipideminin Cushing sendromu zemininde gelişen hipertansiyona sıklıkla eşlik etmesidir. Sabah açlık kortizolü Cushing sendromu için uygun bir tarama testidir. Tarama testi sonucuna göre gerekli görülürse, tanıyı kesinleştirmek için 24 saatlik idrarda kortizol düzeyi ve deksametazon süpresyon testi istenebilir.

Aort Koarktasyonu: Özellikle genç yaşlarda gerçek DH ile karşılaşılırsa akla gelmelidir. Opere aort koarktasyonu olanlarda da hipertansiyonun sebat edebileceği ve bu bireylerde kardiyovasküler olay riskinin yüksek olduğu hatırda tutulmalıdır (42).

DİRENÇLİ HİPERTANSİYON HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Değerlendirmede, öncelikle tedaviye yalancı ile gerçek direnç arasında doğru ve kesin bir şekilde ayrım yapılabilmelidir. Bu nedenle öncelikle kan basıncı ölçüm tekniği sorgulanmalı, ölçümlerin kuralına uygun ve doğru teknikle yapıldığından emin olunmalıdır. Beyaz önlük etkisini ekarte etmek için ambulatuar kan basıncı monitörizasyonu, ev kan basıncı takibi ya da otomatize ofis ölçümü gibi tekniklerden gereğinde faydalanılmalıdır. Yaşam tarzı değişikliklerinin hasta tarafından yeterince benimsenerek uygulanıp uygulanmadığı gözden geçirilmeli ve tedaviye uyum sorgulanmalıdır. Tedaviye uyumun suçlayıcı değil, anlayışlı ve yapıcı bir dille yapılması önerilmektedir. Kan basıncı ölçümü tekniğinden eminsek, beyaz önlük etkisini ekarte edebildiysek ve hastanın yaşam tarzı değişikliklerine ve ilaç tedavisine uyumundan yana bir şüphemiz yoksa, gerçek DH olgusuyla karşı karşıyayız demektir.

Gerçek DH olgularında anamnez ve muayenede, sekonder hipertansiyon için ipuçları araştırılmalıdır; örneğin bir abdominal üfürüm renal arter stenozuna, bufalo hörgücü, aydede yüzü, mor strialar vb.bulgular Cushing sendromuna, ataklar halinde kan basıncı yüksekliği, çarpıntı ve baş ağrısı feokromositomaya yönlendirebilir. DH olgularında hedef organ hasarının varlığı da mutlaka araştırılmalıdır (retinopati için fundoskopi, sol ventrikül hipertrofisi açısından EKG ve ekokardiyografi, hipertansif nefropati açısından kreatinin klirensi ve proteinüri, ateroskleroz ve vasküler hasar açısından karotis Doppler, vb). Önemli derecede hedef organ hasarının varlığı gerçek DH tanısını destekler. Sekonder hipertansiyon etyolojilerine yönelik olarak yukarıda ilgili bölümlerde detaylı olarak anlatılan ileri tetkikler sadece gerçek DH olgularında yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA, Williamson JD, Wright JT 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 [published correction appears in Hypertension. 2018;71:e140–e144].Hypertension. 2018; 71:e13–e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008;117(25):e510-26.
3. Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, Oparil S, Calhoun D. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement.J Am Soc Hypertens. 2016; 10:493–499. doi: 10.1016/j.jash.2016.03.186.
4. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals, part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research.Circulation. 2005; 111:697–716. doi: 10.1161/01.CIR.0000154900.76284.F6
5. Hameed MA, Tebbit L, Jacques N, Thomas M, Dasgupta I. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: results of a directly observed therapy clinic.J Hum Hypertens. 2016; 30:83–89. doi: 10.1038/jhh.2015.38
6. Elliott WJ. What factors contribute to the inadequate control of elevated blood pressure? J Clin Hypertens (Greenwich). 2008; 10(suppl 1):20–26.
7. van der Laan DM, Elders PJM, Boons CCLM, Beckeringh JJ, Nijpels G, Hugtenburg JG. Factors associated with antihypertensive medication non-adherence: a systematic review. J Hum Hypertens. 2017; 31:687–694. doi: 10.1038/jhh.2017.48

8. Hyman DJ, Pavlik V. Medication adherence and resistant hypertension.J Hum Hypertens. 2015; 29:213–218. doi: 10.1038/jhh.2014.73
9. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005;353(5):487-97.
10. Park J, Campese V. Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis. J Clin Hypertens (Greenwich) 2007;9(1 Suppl 1):7-12.
11. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? Am J Hypertens 2001;14(12):1263-9.
12. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. Hypertension 2005;45(2):240-5.
13. Florczak E, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E, Sliwiński P, Bieleń P, Klisiewicz A, Michałowska I, Warchoł E, Januszewicz M, Kała M, Witkowski A, Więcek A, Narkiewicz K, Somers VK, Januszewicz A. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study.J Hum Hypertens. 2013; 27:678–685. doi: 10.1038/jhh.2013.32
14. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, Sowers J. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension.J Clin Hypertens (Greenwich). 2013; 15:14–33. doi: 10.1111/jch.12049
15. Hussain K, Arisari RA, Ferder L. Alcohol-induced hypertension: mechanism and prevention.World J Cardiol. 2014; 26:245–252.
16. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. Ann Intern Med 1994;121(4):289-300.
17. Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen.Ann Intern Med. 1987; 107:628–635.
18. Ishiguro C, Fujita T, Omori T, Fujii Y, Mayama T, Sato T. Assessing the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antihypertensive drug therapy using post-marketing surveillance database.J Epidemiol. 2008; 18:119–124.
19. White WB. Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors. Hypertension. 2007; 49:408–418. doi: 10.1161/01.HYP.0000258106.74139.25
20. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, Flammer AJ, Yeomans ND, Libby P, Lüscher TF, Solomon DH, Husni ME, Graham DY, Davey DA, Wisniewski LM, Menon V, Fayyad R, Beckerman B, Iorga D, Lincoff AM, Nissen SE. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. Eur Heart J. 2017; 38:3282–3292. doi: 10.1093/eurheartj/ehx508
21. Rosenthal T, Oparil S. Oral contraceptives, hormones replacement therapy, and hypertension.Lip G, Hall J, eds. In: Comprehensive Hypertension. New York, NY: Elsevier/Mosby; 2007:865–882.
22. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. Hypertension. 2006; 48:246–253. doi: 10.1161/01.HYP.0000232179.60442.84
23. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288:321–333.
24. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288:321–333.
25. Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ. Cyclosporine, blood pressure and atherosclerosis. Cardiol Rev. 1997; 5:141–151.
26. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, Evans RW, Friedman EA, Graber SE, Haley NR. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase III multicenter clinical trial. Ann Intern Med. 1989; 111:992–1000.
27. Vaziri ND. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. Am J Kidney Dis. 1999; 33:821–828.
28. Sica DA. Angiogenesis inhibitors and hypertension: an emerging issue. J Clin Oncol. 2006; 24:1329–1331. doi: 10.1200/JCO.2005.04.5740
29. Fallon B, Foote B, Walsh BT, Roose SP. "Spontaneous" hypertensive episodes with monoamine oxidase inhibitors. J Clin Psychiatry. 1988; 49:163–165.
30. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WFThe management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:1889–1916. doi: 10.1210/jc.2015-4061
31. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol. 2005; 45:1243–1248. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.015
32. Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma): understanding the cause and treatment. Arch Intern Med. 1999; 159:670–674.
33. Sayk F, Teckentrup C, Becker C, Heutling D, Wellhöner P, Lehnert H, Dodt C. Effects of selective slow-wave sleep deprivation on nocturnal blood pressure dipping and daytime blood pressure regulation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010; 298: R191–R197. doi: 10.1152/ajpregu.00368.2009
34. Lloberes P, Lozano L, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Ríos J, Untoria MD, Tovar JL. Obstructive sleep apnoea and 24-h blood pressure in patients with resistant hypertension. J Sleep Res. 2010; 19:597–602. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00839.x
35. Nilsson PM, Nilsson JA, Hedblad B, Berglund G. Sleep disturbance in association with elevated pulse rate for prediction of mortality: consequences of mental strain? J Intern Med. 2001; 250:521–529.
36. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is

related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. Chest. 2007; 131:453–459. doi: 10.1378/chest.06-1442
37. Kuznik A, Mardekian J, Tarasenko L. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of National Health and Nutritional Examination Survey data, 2001-2010. BMC Nephrol. 2013; 14:132. doi: 10.1186/1471-2369-14-132
38. Kuznik A, Mardekian J, Tarasenko L. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of National Health and Nutritional Examination Survey data, 2001-2010. BMC Nephrol. 2013; 14:132. doi: 10.1186/1471-2369-14-132
39. Benjamin MM, Fazel P, Filardo G, Choi JW, Stoler RC. Prevalence of and risk factors of renal artery stenosis in patients with resistant hypertension. Am J Cardiol. 2014; 113:687–690. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.046
40. Martell N, Rodriguez-Cerrillo M, Grobbee DE, López-Eady MD, Fernández-Pinilla C, Avila M, Fernández-Cruz A, Luque M. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. Blood Press. 2003; 12:149–154.
41. Martins LC, Conceição FL, Muxfeldt ES, Salles GF. Prevalence and associated factors of subclinical hypercortisolism in patients with resistant hypertension. J Hypertens. 2012; 30:967–973. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283521484
42. Choudhary P, Canniffe C, Jackson DJ, Tanous D, Walsh K, Celermajer DS. Late outcomes in adults with coarctation of the aorta. Heart. 2015; 101:1190–1195. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307035