

Renovasküler Hipertansiyon

Dr. Zülkif Tanrıverdi, Dr. Aycaan Fahri Erkan

Renovasküler Hipertansiyon

Dr. Zülkif Tanrıverdi, *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, Şanlıurfa*

Dr. Aycaan Fahri Erkan, *Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, Ankara*

Özet

Renovasküler hipertansiyon (RVH), bir veya her iki renal arterin veya dallarının tıkanmasına bağlı olarak gelişen kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanır ve anjiyotensine bağımlı hipertansiyonun prototipidir. Sekonder ve tedaviye dirençli kan basıncı yüksekliğinin en sık nedenlerinden biridir. Klinik olarak asemptomatik ve minör hipertansiyondan iskemik nefropatiye kadar değişen geniş bir yelpazeye sahiptir. En sık nedeni aterosklerotik lezyonlar ve fibromusküler displaziye bağlı gelişen stenozdur. Aterosklerotik hastalığa bağlı RVH daha çok ileri yaş erkeklerde görülürken, fibromusküler displaziye bağlı RVH ise daha çok genç kadınlarda görülür. RVH için şüpheli klinik bulgulara sahip hastalara tanısız testler uygulanmalıdır. İlk sıra tedavi seçeneği medikal tedavidir, bununla beraber seçili hastalarda renal revaskülarizasyon tedavisi ile hipertansiyondan tam kür sağlanıp sonlanımlar iyileştirilebilir. Bu yazıdaki amacımız, RVH tanı ve tedavisi hakkındaki güncel bilgileri son gelişmeler eşliğinde sunmaktır.

Giriş

Renovasküler hipertansiyon (RVH), bir veya her iki renal arterin veya dallarının tıkanmasına bağlı olarak böbrek kan akımındaki azalma sonucu gelişen kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanır. Sekonder hipertansiyonun en sık nedenlerinden biridir ve tedaviye dirençli hipertansiyona neden olmaktadır (1-4). Genel hipertansif popülasyonun %1-5'ini, sekonder hipertansiyon olgularının ise %20-40'ını RVH oluşturmaktadır (5,6). RVH, asemptomatik ve tesadüfen saptanan bir bulgu olabileceği gibi, uzun vadede iskemik nefropati, kalp yetersizliği ve inme gibi olumsuz sonlanımlara neden olabilmektedir (7). Bu nedenle, bu hastaların zamanında tanınması ve tedavi edilmeleri önem arz etmektedir.

Patofizyoloji

İlk kez 1930'lu yıllarda Goldblatt ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışmalarda böbrek ve kan basıncı regülasyonu arasında temel bir bağlantı olduğu tespit edilmiş ve böbrek kan akışındaki azalmanın sistemik kan basıncını artırdığı gözlemlenmiştir (8). Bu gözlemler, renin-anjiyotensin-aldosteron-sistemi'nin (RAAS) aydınlatılmasına aracılık etmiştir. Azalmış böbrek kan akımının (iskemik böbrek) renin salınımı aracılığıyla, anjiyotensin II ve aldosteron düzeylerinde artışa yol açarak sırasıyla vazokonstriksiyon ve su ve sodyum tutulmasına neden olduğu gösterilmiştir (anjiyotensin bağımlı hipertansiyon). Dolayısıyla, Goldblatt ve arkadaşları renin-anjiyotensin-aldosteron-sistemi (RAAS) aktivasyonunun ve sodyum tutulumunun RVH'de önemli bir etkiye sahip olduğu sonucuna varmışlardır. RVH'de böbrek parankimine azalmış kan akımı RVH'ye neden olan RAAS aktivasyonuna neden olmaktadır. RAAS'ın uzun süreli aktivasyonu, sempatik aktivasyona ve profibrotik büyüme faktörlerinin artmasına neden olurken, nitrik oksit ve prostasiklin sentezinin ise azalmasına yol açar. Tüm bu fizyopatolojik değişiklikler kardiyak ve renal yeniden şekillenme ve nefroskleroza yol açan iskemik böbrek hasarına neden olur (9-11).

RVH patofizyolojisi darlığın tek veya çift taraflı olmasına bağlı olarak bazı farklılıklar gösterir. Tek taraflı renal arter darlığında, darlık olan tarafın böbrek perfüzyonu bozulur ve RAAS aktivasyonu gerçekleşir. Bunun sonucu olarak da kan basıncı anjiyotensin bağımlı yükselir. Ancak karşı böbrekte perfüzyon normal olduğundan dolayı sodyum ve su geri emilimi azalır, bu yüzden hastalar normovolemiktir. Ancak, bilateral renal arter darlığı veya tek fonksiyonel böbrekte renal arter darlığı mevcut ise kompanzasyonu sağlayacak bir böbrek olmadığından dolayı su ve sodyum geri emilimi artar ve bu hastalarda hipervolemi de gelişir (6,12,13).

Renovasküler Hipertansiyon Nedenleri

RVH'nin en sık nedeni aterosklerotik lezyonlar ve fibromusküler displaziye bağlı renal arter stenozudur. Bununla beraber, diğer birçok farklı nedenlere bağlı olarak da gelişebilir (Tablo 1) (5). Renal arter stenozu, renal arterde %50'den fazla darlık bulunması olarak tanımlanır ve ağırlıklı olarak aterosklerotik hastalık (%90) ve fibromusküler displaziden (%10) kaynaklanır (14).

Tablo 1. Renovasküler hipertansiyon nedenleri

| |
|--------------------------------------|
| Aterosklerotik renal arter hastalığı |
|--------------------------------------|

| |
|---|
| Fibromüsküler displazi |
| Renal arter anevrizması |
| Sistemik vaskülit (takayasu, poliarteritis nodosa vs.) |
| Renin salgılayan böbrek tümörü |
| Arteriyo-venöz fistüller |
| Aort veya renal arter diseksiyonu |
| Renal emboliler |
| Tümörler veya metastaz nedeniyle böbrek veya renal arterin dıştan sıkışması |
| Subkapsüler intrarenal hematom |
| Renal arter travmaları |
| Radyasyona bağlı fibrozis |

Aterosklerotik renal arter stenozu

Daha önceden belirtildiği gibi renal arter stenozunun en sık nedeni aterosklerotik hastalıktır. Bu hastalar genellikle primer hipertansiyon hastalarına göre daha yaşlı olup kan basınçları daha yüksektir ve sıklıkla eşlik eden başka komorbid durumlar da mevcuttur. Renal arterin ostiumu ve proksimal ilk 1/3'lük kısmında daha sık görülür. Orta derece darlıklar asemptomatik olarak seyrettiği için aslında gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir (15). Tedaviye dirençli hipertansiyon, tekrarlayan flaş akciğer ödemi ve renal fonksiyonlarda progresif bozulma olan hastalarda mutlaka akla gelmelidir. Bu hastalar esansiyel hipertansiyonlu hastalara göre daha hızlı bir şekilde hedef organ hasarı geliştirirler. Aterosklerotik renal arter stenozu (ARAS) günümüzde yaşlı hastalarda son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenlerinden biridir (16).

Fibromüsküler displazi

Fibromüsküler displazi (FMD), özellikle küçük ve orta büyüklükteki arterleri etkileyen non-inflamatuvar, non-aterosklerotik bir vasküler hastalıktır. Herhangi bir vasküler yapıyı etkileyebilmekle beraber, en sık tutulum yeri renal arter (en sık distal 2/3'lük kısım ve bifurkasyon bölgesi) ve serebral arterlerdir (17,18). FMD'nin en sık görülen klinik prezentasyonu RVH'dir. RVH'nin yaklaşık %10'luk kısmından sorumludur ve özellikle genç kadınlarda sık görülür (15-50 yaş). 2 alt tipi vardır: multifokal (tespih tanesi görünümü ve daha yaygın form) ve fokal (çevresel veya tübüler olarak görülen nadir form). Aterosklerotik renal arter stenozundan farklı olarak nadiren son dönem böbrek yetmezliğine ve flaş akciğer ödemine neden olur (7,19). FMD saptanan hastalarda, diğer organlardaki vasküler tutulumlar açısından gerekli tetkikler yapılmalıdır.

Klinik Özellikler

RVH hastalarının klinik semptomları oldukça değişkendir. Hastalar asemptomatik ve minör hipertansiyondan iskemik nefropatiye kadar değişen progresif bir klinik yelpaze ile başvurabilirler. Hastaların yarısına yakın kısmına batında anormal bir üfürüm vardır, bu nedenle mutlaka batın bölgesi stetoskop ile dinlenmelidir. Diğer hastalıkların aksine, RVH'nin kesin tanısı ancak geriye dönük olarak konulabilir: tıkanıklık giderildikten sonra kan basıncı yüksekliğinin düzelmesi. Bu nedenle, hangi hastalarda RVH'den şüphelenilmesi gerektiği önemli bir durumdur (20,21). RVH düşündürülen klinik özellikler Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2. RVH düşündürülen klinik özellikler

| |
|--|
| 30 yaşından önce (FMD) veya 55 yaşından sonra (ARAS) başlayan hipertansiyon |
| Abdominal üfürüm duyulması |
| Daha önce kontrol altında olan hipertansiyonun kötüleşmesi |
| Tedaviye dirençli hipertansiyon (≥ 3 ilaca rağmen) |
| Hızlanmış veya malign hipertansiyon |
| Hipertansif kriz, flaş akciğer ödemi ile çok sayıda hastane başvuruları |
| Açıklanamayan ilerleyici böbrek hasarı |
| Koroner arter hastalığı, karotis arter stenozu ve periferik arter hastalığı öyküsü |
| Tek taraflı küçük böbrek, iki böbrek boyutu arasında > 1.5 cm fark |
| RAAS blokerleri ilaç kullanımından sonra kreatininde hızlı yükselme ($\geq 30\%$ artış) |
| Ejeksiyon fraksiyonu normal olmasına rağmen tekrarlayan akciğer ödemi tablosu |
| Ailede FMD öyküsü veya vücudun başka bölgesinde FMD'ye bağlı vasküler tutulum |
| Açıklanamayan hipokalemi ve metabolik alkaloz |

Tanısal Değerlendirmeler

RVH için şüphe uyandıran klinik bulgulara sahip olan bireylerde tanısal değerlendirme yapılmalıdır. Ancak tanı için uygulanacak değerlendirmelere geçilmeden önce ilk olarak tanısal değerlendirmelerin hedefi belirlenmelidir. Eğer hastanın tedavi yönetimini değiştireceğine inanılıyorsa tanısal değerlendirmelere geçilmelidir. Tanı yöntemleri morfolojik ve fonksiyonel olarak 2 ana grupta incelenebilir. Renal doppler ultrasonografi, manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi morfolojik değerlendirme sağlarken, plazma renin aktivitesinin (PRA) ve kaptoprilli renal sintigrafi fonksiyonel değerlendirme sağlar. Tanısal değerlendirmede bakılması gerekenler şöyledir (13):

1. Renal arter darlığının varlığının belirlenmesi, lezyonun lokalizasyonu ve tipi
2. Tek taraflı/çift taraflı darlık
3. Darlık olan taraftaki böbreğin fonksiyonel durumu
4. Darlığı hemodinamik ciddiyeti
5. Girişim endikasyonu

Güncel kılavuzlarda RAS için tarama testi olarak önerilen ilk test doppler ultrasonografi, ardından manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi görüntülemeleridir.

Renal doppler ultrasonografi

Non-invaziv, tekrarlanabilir ve ucuz olması nedeniyle en sık uygulanan görüntüleme yöntemidir. Aynı zamanda böbrek parankimi de değerlendirilmektedir, bu nedenle hem fonksiyonel hem de anatomik bilgiler sağlamaktadır. En önemli dezavantajı, operatör becerilerine gereksinim duyması, uzun sürmesi ve obez hastalarda doğruluk oranının düşük olmasıdır. Doppler ultrasonografi, RAS için yaklaşık %83 duyarlılığa (%17-100) ve %90 özgüllüğe (%63-100) sahiptir (14,22). Pik sistolik hızın 200 cm/sn 'nin üzerinde olması %60'tan fazla bir darlık olabileceğini gösterir. Doppler ile resistive index ($[(\text{tepe sistolik hız} - \text{diyastol sonu hız}) / \text{tepe sistolik hız}]$) ölçümü revaskülarizasyon sonuçlarının öngörmede yardımcı olabilir. Genellikle, resistive indexin < 80 olması revaskülarizasyondan fayda sağlanacağını gösterirken, yüksek resistive index

(>80) küçük damarların yaygın hastalığını gösterir ve revaskularizasyondan faydanın az olacağını öngörür (23,24). Ultrasonografi yapılamıyor veya değerlendirme zorluğu varsa MR veya BT anjiyografi ile değerlendirme düşünülmelidir.

Manyetik rezonans anjiyografi

Non-invaziv bir test olması, radyasyon içermemesi, ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilmesi ve potansiyel olarak nefrotoksik olan opak madde kullanımı gerektirmemesi nedeniyle son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Gadolinyum ile görüntü kalitesi artırılmış olup, renal arterlerdeki anatomik lezyonların saptanmasında oldukça yüksek duyarlılık (%90-100) ve özgüllüğe (%90-95) sahiptir (25). En önemli dezavantajı, ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR <30) gadolinyuma bağlı nefrojenik sistemik sklerozistir. 2020 yılında yayımlanan Kanada hipertansiyon kılavuzunda GFR <30 olan hastalarda RAS tanısı için hangi tarama testinin yapılacağına nefroloji konsültasyonu ile karar verilmesi gerektiği ve bu hastalarda MR anjiyografinin kesinlikle yapılmaması gerektiği belirtilmektedir (3). Ek olarak, metalik protez cihaz olanlarda MR yapılamaz ve stentleme sonrası renal arteri değerlendirmek MR ile mümkün değildir.

Bilgisayarlı tomografi anjiyografi

Son zamanlarda en yaygın kullanılmaya başlanan tarama testi haline gelen BT anjiyografi renal arter stenozunu saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olsa da, işlem sırasında nefrotoksik olan opak madde kullanımı ve radyasyon en önemli dezavantajlardır (26).

Selektif renal anjiyografi

Ultrasonografi, BT ve MR tarama testleri olarak sık kullanılmalarına rağmen bu testlerin hiçbiri RAS tanısında tamamen kusursuz değildir. Eğer bu testlerde RAS açısından şüphe saptanmışsa veya bu testler yetersiz kalmışsa hem Amerikan hem de Avrupa kılavuzlarında altın standart tanı yöntemi olarak önerilen selektif renal anjiyografi uygulanmalıdır (1,2,26). Kardiyovasküler anjiyografi ve müdahaleler derneği (SCAI), anjiyografik olarak darlığın %50'den az olmasını hafif, %50-70 arasında olmasını orta, %70 üzerinde olmasını ise kritik olarak kabul etmektedir (22). Buna karşın, Avrupa kılavuzunda hemodinamik olarak anlamlı RAS için belirtilen sınır değer %60 olarak belirtilmektedir. Anjiyografinin en önemli dezavantajları, fonksiyonel bir değerlendirme sağlamaması ve opak madde kaynaklı nefrotoksisite riskidir.

Plazma renin aktivitesi ve Kaptoprilli renal sintigrafi

Renin düzeyi kolay bir şekilde ölçülebilir ancak bilateral renal arter stenozu olan hastalarda renin düzeyi yükselmeyebilir. Dahası, RVH'li hastaların %20'ye yakınında renin düzeyi normal olarak saptanabilirken, esansiyel hipertansiyonlu bazı hastalarda da renin düzeyi yüksek olarak saptanabilir (27,28). Kaptoprilli renal sintigrafinin tanı kapasitesi (duyarlılık: %45–94, özgüllük: %81–100) BT ve MR anjiyografiye göre daha düşüktür, ancak intrarenal kan akımı, fonksiyonel değerlendirme ve sağ/sol böbrek fonksiyonları hakkında ayrıntılı değerlendirme sağlamaktadır. 25 mg Kaptopril kullanımı darlık olan tarafta anjiyotensin II'ye bağlı artmış efferent arterioller direnci düşürür, böylece intraglomerüler basınçta ve GFR'de ciddi düşüşlere yol açar (29). Bu tanısal yöntemler, morfolojik temelli tanısal değerlendirme için uygun değildir ve sadece fonksiyonel değerlendirme amaçlı yapılmalıdır. Kılavuzlarda bu testlerin tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir (Sınıf 3).

Tedavi

RVH tedavisi altta yatan etiyolojik nedene, kan basıncı yüksekliğinin şiddetine, klinik belirtilere ve böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğa göre farklılık göstermektedir. Tedavinin amacı, renin yüksekliğine bağlı artmış kan basıncının kontrolü ve darlığa bağlı olarak oluşan renal iskemiye düzeltmektir (13,19,22). İlk tedavi seçeneği olarak, tüm kılavuzlarda yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedavi önerilmektedir (1,-3,22,27). Seçilmiş hastalarda stentli veya stentsiz perkütan translüminal renal anjiyoplasti ve cerrahi tedavi seçenekleri de mevcuttur.

Yaşam tarzı değişiklikleri

Hipertansiyon tedavisinde konvansiyonel olarak uygulanan yaşam tarzı değişiklikleri kan basıncı kontrolünde önemli bir rol oynar. RVH hastalarında da sigaranın bırakılması, düzenli egzersiz, az tuzlu-tuzsuz diyet ve kilo verilmesi daha iyi kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir (7).

Medikal tedavi

RVH hastalarında efektif ilaç tedavisi hakkında net veriler olmasa da medikal tedavi yönetimi; statin, antiplatelet, hasta diyabetik ise anti-diyabetik ve antihipertansif ilaç şeklinde olmalıdır (30,31). Daha önce hiçbir randomize klinik çalışmada antihipertansif ilaç sınıfları arasında bir karşılaştırma yapmamış olmasına rağmen, renal arter darlığının RAAS'ı aktive etmesi nedeniyle bu hastalarda verilmesi gereken ilk sıradaki antihipertansif ilaçlar RAAS blokerleri (ACE-inhibitörleri ve ARB'ler) olmalıdır (tek taraflı darlık olanlar için önerilir, çift taraflı darlık varsa kontrendikedirler) (27,32). Bu ilaçların, anjiyoplasti yapıp yapılmasına bakılmaksızın RAAS aktivasyonuna bağlı gelişecek kardiyovasküler ve renal prognozu iyileştirdiği ve kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışını azalttığı gösterilmiştir (33,34).

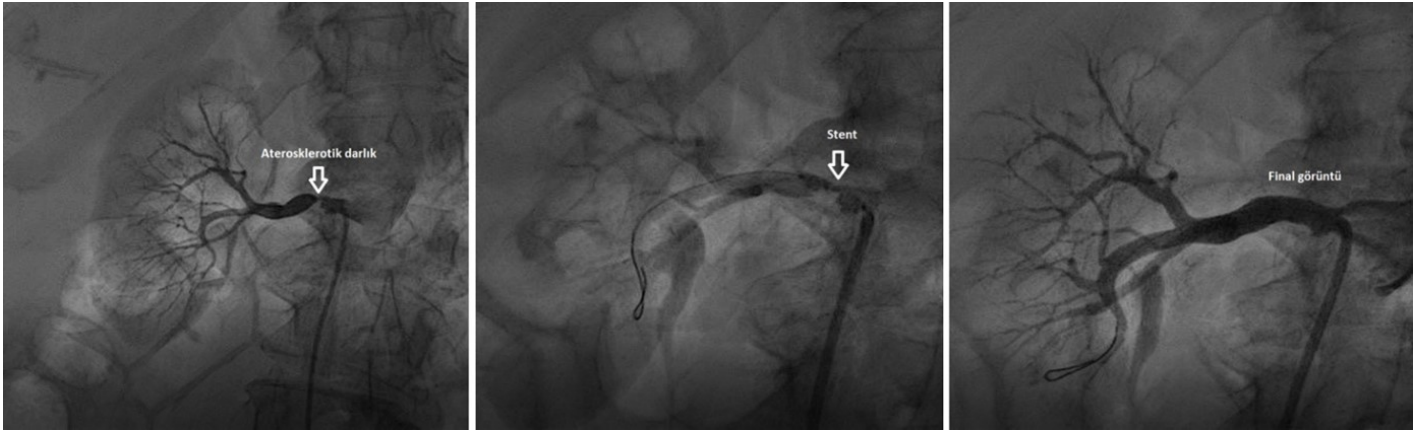
Bu nedenle, RVH hastalarında RAAS blokerlerinin kullanımı düşünülmelidir. Yine de, ilaç başlanırken düşük dozda başlanmalı ve tedavi başlanması sonrası renal fonksiyonlar yakın takip edilmelidir. Eğer, ACE-inhibitörleri ve ARB'ler ile kan basıncı regülasyonu sağlanmış ve renal fonksiyonlar stabil olarak kalmışsa ek bir tedaviye gerek duyulmaz. Eğer bu ilaçlar kan basıncı regüle edilemezse veya böbrek fonksiyonlarına bozulma meydana gelirse, tiyazid diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri, mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve beta blokörler düşünülmelidir (27). Medikal tedavi, ARAS hastalarında tedavinin en önemli basamağını oluşturmaktadır. Ancak, hiçbir randomize kontrollü çalışma tek başına medikal tedaviye

kıyasla renal anjiyoplastinin yerleşik tedavi edici etkisini göstermemiştir (30,31,35,36). Bu nedenle, tedavi yönteminin nasıl olacağına hastanın bireysel durumuna göre karar verilmeli ve medikal tedaviden sonra böbrek fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda revaskülarizasyon seçeneği akılda tutulmalıdır.

Perkütan translüminal renal anjiyoplasti

Perkütan tedavinin amacı, kan basıncını kontrol altına almak, böbrek yetmezliğinin önlenmesi/ilerlemesinin yavaşlatılması ve kardiyovasküler sonuçlarının iyileştirilmesidir. FMD hastaları için stentsiz perkütan renal anjiyoplasti önerilmektedir ve genellikle tedaviye iyi yanıt verirler. Teknik başarı oranı %90'a yakındır (%83-100), ancak 1 yıl içerisinde yaklaşık %10 hastada (%5-11) restenoz gelişebilmektedir (14). Balon anjiyoplasti ile başarılı tedaviye rağmen hastaların sadece 1/3'ünde tam kür sağlanmaktadır (tüm antihipertansif ilaçların kesilmesi). Özellikle de genç bayanlarda, kısa süreli hipertansiyon öyküsü olanlar, ana renal arterde lezyonları olanlar ve komorbid durumları olmayan hastalarda başarı şansı daha yüksektir (37). Bu nedenle özellikle komorbiditesi olmayan genç FMD hastalarında hipertansiyon süresi uzamadan erken dönemde anjiyoplasti yapılması düşünülebilir.

ARAS hastalarının tedavisi FMD'den farklılık göstermektedir, çünkü sadece anjiyoplasti tedavisi genellikle bu hastalarda açıklığı sağlamada yetersiz kalmaktadır. Özellikle de osteal ve proksimaldeki lezyonlar da elastik recoile bağlı olarak restenoz oranı yüksektir. Bu nedenle, ARAS hastalarında sıklıkla stent uygulaması gerekmektedir. Ancak stent uygulanmasına rağmen, özellikle de 5mm altındaki damarlarda restenoz oranı yine %20'lere kadar görülebilmektedir (38). Anjiyoplastiden sonra maksimum antihipertansif etkinlik genellikle 48 saat sonra görülür (39). Komplikasyon olarak, kontrast nefropatisi, kanama, renal arter diseksiyonu, emboli, infarkt, total oklüzyon, perforasyon ve diyaliz gerektiren akut böbrek hasarı gelişebilir (11). Kliniğimizde aterosklerotik renal arter darlığı nedeniyle stent implante ettiğimiz bir hastaya ait işlem öncesi ve işlem sonrası görüntüler Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Kliniğimizde ciddi semptomatik renal arter darlığı bulunan bir hastanın perkütan translüminal renal anjiyoplasti ve stentleme ile başarılı tedavisi.

RAS hastaları için perkütan anjiyoplasti önerilerine kılavuzlar açısından bakıldığında bazı farklılıklar göze çarpmaktadır. Her iki kılavuzda da hemodinamik olarak anlamlı olan lezyonlara müdahale edilmesi gerektiği vurgulansa da girişim için bazı özelliklere bakılması gerektiği belirtilmektedir. Amerikan ve Avrupa kılavuzunda revaskülarizasyon önerileri Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmektedir (40,41). Tablolardan da görüleceği gibi her iki kılavuz arasında uygulama açısından oldukça farklılıklar görülmektedir. Yakın zamanda yayımlanan Kanada ve Japonya hipertansiyon kılavuzlarına bakıldığında, bu kılavuzlarda da RVH hastaları için revaskülarizasyon önerilerinin sunulduğu görülmektedir. Kanada kılavuzundaki öneriler şu şekildedir: (I) ARAS olan hastalar öncelikle tıbbi tedavi ile takip edilmelidir, çünkü anjiyoplasti/stentlemenin tek başına medikal tedaviye göre üstünlüğü yoktur, (II) anjiyoplasti/stentleme sadece hemodinamik olarak ciddi olan RAS hastalarında ve maksimum tedaviye rağmen dirençli hipertansiyon, akut pulmoner ödem veya progresif renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda uygulanmalıdır, (III) FMD hastalarında bail-out stentlemeli balon anjiyoplasti yapılmalıdır. Japonya kılavuzundaki revaskülarizasyon önerilerine bakıldığında ise; (I) FMD, (II) dirençli hipertansiyon, (III) malign hipertansiyon, (IV) açıklanamayan veya tekrarlayan pulmoner ödem/kalp yetmezliği, (V) bilateral RAS veya soliter böbrekte RAS varlığı.

Tablo 3. Amerika kılavuzunda RAS için revaskülarizasyon önerileri (40)

| | Sınıf | Kanıt düzeyi |
|--|-------|--------------|
| Osteal RAS lezyonlarında stent kullanılması önerilir | I | B |

| | | |
|--|-----|---|
| FMD lezyonları için balon anjiyoplasti (gerekirse bail-out stent) önerilir. | I | B |
| Tekrarlayan açıklanamayan konjestif kalp yetmezliği veya ani, açıklanamayan pulmoner ödem atakları olan hastalarda perkütan revaskülarizasyon endikedir. | I | B |
| Kararsız anjinası olan ciddi RAS'li hastalarda perkütan renal revaskülarizasyon mantıklıdır. | IIa | B |
| Hızlanmış, dirençli, malign hipertansiyon veya açıklanamayan tek taraflı küçük böbrek ve ilaçlara intolerans varsa perkütan revaskülarizasyon mantıklıdır. | IIa | B |
| Progresif kronik böbrek hastalığı olan bilateral RAS veya soliter böbrekte RAS olan hastalarda revaskülarizasyon mantıklıdır. | IIa | B |
| Tek taraflı RAS ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda perkütan revaskülarizasyon düşünülebilir. | IIb | C |
| Hemodinamik olarak anlamlı asemptomatik bilateral RAS veya tek fonksiyonel böbrekte asemptomatik RAS için revaskülarizasyon düşünülebilir | IIb | C |
| Asemptomatik unilateral RAS'da perkütan revaskülarizasyonun faydası tam olarak belirlenmemiştir ve klinik olarak kanıtlanmamıştır | IIb | C |

Tablo 4. Avrupa kılavuzunda RAS için revaskülarizasyon önerileri (41)

| | Sınıf | Kanıt düzeyi |
|---|-------|--------------|
| FMD ile ilişkili hipertansiyon ve/veya böbrek yetmezliği belirtileri olan hastalarda bail-out stentlemeli balon anjiyoplasti düşünülmelidir. | IIa | B |
| Revaskülarizasyon için bir endikasyon olması koşuluyla, kompleks renal anatomili hastalarda başarısız bir endovasküler prosedürden sonra veya açık aort cerrahisi sırasında cerrahi revaskülarizasyon düşünülmelidir. | IIa | B |
| Açıklanamayan tekrarlayan konjestif kalp yetmezliği veya ani pulmoner ödem atakları olan seçilmiş hastalarda stentli veya stentsiz balon anjiyoplasti düşünülebilir. | IIb | C |
| Ateroskleroza sekonder RAS'da rutin revaskülarizasyon önerilmez. | III | A |

RAS hastalarında, medikal tedavi ile perkütan revaskülarizasyon tedavisini karşılaştıran 3 randomize kontrollü çalışma mevcuttur: CORAL (Cardiovascular Outcome for Renal Artery Lesions (30), ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Atherosclerotic Lesions) (31) ve STAR (Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function) (42). Bu 3 randomize çalışma da, tek başına tıbbi tedaviye karşı endovasküler tedavinin kan basıncı kontrolü ve renal ve kardiyovasküler sonuçları üzerinde kesin yararını göstermede başarısız olmuşlardır. Bu nedenle, tüm güncel kılavuzlarda RAS tedavisinde ilk tedavi seçeneği olarak medikal tedavi halen yer almaktadır ve sadece belirlenmiş hasta gruplarında revaskülarizasyon tedavisi önerilmektedir. Bununla beraber, belirtilen 3 çalışmada da yüksek riskli hastalar aslında yeterince temsil edilememişlerdir (hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği, RAAS blokerleri sonrası böbrek hasarı, dirençli hipertansiyon, tekrarlayan flaş akciğer ödemi olan hastalar vs.). Revaskülarizasyon tedavisinden esasen bu hastaların fayda göreceği düşünüldüğünde, bu randomize çalışmaların sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır (19).

Revaskularizasyon tedavisinin kararı multidisipliner bir yaklaşımla alınmalı ve hastalar dikkatle seçilmelidir. Klinisyenler, revaskularizasyon tedavisinden fayda görebilecek bu alt gurubu belirlemeli ve uygun şekilde müdahale etmelidirler. Perkütan revaskularizasyon tedavisinin olumlu yanıt olabileceğini tahmin edebilmek için kullanılacak kriterler Tablo 5'te gösterilmektedir (7,14,20,22). Klinik olarak hafif dereceli darlıklarda (<%60) ve renal arterin tam tıkalı olduğu durumlarda (%100) ise revaskularizasyon önerilmemektedir.

Tablo 5. Revaskularizasyonun faydalı/faydasız olabileceğini gösteren klinik belirteçler

| Değişkenler | Olumlu yanıt | Olumsuz yanıt |
|---|-------------------|---------------|
| Yaş | Genç hasta, FMD | - |
| Hipertansiyon süresi | <10 yıl | >10 yıl |
| Dirençli/hızlanmış/malign hipertansiyon | Var | Yok |
| Kalp yetmezliği, kararsız anjina, pulmoner ödem | Var | Yok |
| Böbrek fonksiyonları | Giderek bozuluyor | Normal |
| Proteinüri | < 1g/d | > 1g/d |
| Doppler ile resistive index | <80 | >80 |
| Atrofik böbrek (<7.5 cm) | Yok | Var |
| Kolesterol embolisi öyküsü | Yok | Var |

Cerrahi tedavi

Endovasküler yöntemlerin günlük pratiğe girmesinden önce uygulanan cerrahi tedavi, günümüzde artık sadece perkütan tedavilerin uygulanmadığı (kompleks anevrizmalar, kompleks lezyonlar [bifurkasyon-distal dallar]) veya başarısız olduğu RVH hastalarında uygulanmaktadır (13,43). RVH tedavisinde temel olarak kullanılan cerrahi tedaviler: nefrektomi, endarterektomi ve aortorenal bypass'tır. Cerrahi tedavi ile ilgili kılavuz önerilerine bakıldığında, Amerikan kılavuzunda şu durumlarda Sınıf 1 öneri ile cerrahi tedavi önerilmektedir (40): (I) Vasküler cerrahi rekonstrüksiyon, girişim endikasyonu bulunan ancak kompleks lezyonlara sahip (segmental arterlerin tutulumu, makroanevrizma varlığı) FMD'li RAS hastalarında uygulanmalıdır, (II) vasküler cerrahi rekonstrüksiyon, girişim endikasyonu bulunan ancak birden fazla küçük renal arteri olan veya ana renal arterde erken bifurkasyona sahip olan ARAS hastalarında uygulanmalıdır, (III) cerrahi olarak tedavi edilecek aortik anevrizma veya ciddi aortoiliak oklüziv hastalığı bulunan hastalarda ARAS mevcut ise vasküler cerrahi rekonstrüksiyon yapılmalıdır. Avrupa kılavuzunda ise kompleks renal anatomili hastalarda başarısız bir endovasküler prosedürden sonra veya açık aort cerrahisi sırasında cerrahi revaskularizasyon düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir (41).

Sonuç

RVH, genel hipertansif popülasyonun %1-5'ini, sekonder hipertansiyon olgularının ise %20-40'ını oluşturmaktadır. Medikal tedaviye dirençli, tekrarlayan akciğer ödemi ve RAAS blokerleri sonrası renal fonksiyonlarında kötüleşme olan hastalarda akla gelmelidir. Hayat tarzı değişiklikleri ve medikal tedavi ilk sırada uygulanacak tedavidir. Medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda revaskularizasyon tedavisi düşünülebilir, ancak revaskularizasyonun faydalı olması için hastalar uygunluk açısından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Sistematik bir yaklaşım ile erken tanı ve tedavi, RVH'ye bağlı olumsuz sonuçların önlenmesinde önemli bir rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; List of authors/Task Force members:. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284-309.
- 2- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-e248.
- 3- 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(5):596-624.
- 4- Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010;23(11):1159–69.
- 5- Puar TH, Mok Y, Debajyoti R, et al. Secondary hypertension in adults. *Singapore Med J*. 2016;57(5):228-32.
- 6- Gaspar MA. Renovascular hypertension: The current approach. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2019;38(12):869-871.
- 7- Mannemuddhu SS, Ojeda JC, Yadav A. Renovascular Hypertension. *Prim Care*. 2020;47(4):631-44.
- 8- Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, et al. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med*. 1934;59:347–79.
- 9- Fernando D, Garasic J. Percutaneous intervention for renovascular disease: rationale and patient selection. *Curr Opin Cardiol* 2004;19(6):582–8.
- 10- Rossignol P, Chatellier G, Azizi M, et al. Proteinuria in renal artery occlusion is related to active renin concentration and contralateral kidney size. *J Hypertens* 2002;20:139-44
- 11- Boutari C, Georgiou E, Sachinidis A, et al. Renovascular Hypertension: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(1):24-29.
- 12- Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of renovascular hypertension. *Hypertension*. 1991;17(5):707-19.
- 13- Yıldız S, Yaylalı YT. Renovasküler Hipertansiyon. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2012;24(3):206-12
- 14- Elliott WJ. Renovascular hypertension: An update. *J Clin Hypertens* 2008;10:522-33.
- 15- Drieghe B, Madaric J, Sarno G, et al. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. *Eur Heart J* 2008;29:517–24
- 16- Schoepe R, McQuillan S, Valsan D, et al. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:209-13.
- 17- Sanidas EA, Seferou M, Papadopoulos DP, et al. Renal fibromuscular dysplasia: a not so common entity of secondary hypertension. *J Clin Hypertens*. 2016;18: 240–6.
- 18- Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:1048–78.
- 19- Herrmann SM, Textor SC. Renovascular Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(4):765-778.
- 20- Textor SC. Renal arterial disease and hypertension. *Med Clin North Am* 2017; 101(1):65–79.
- 21- Nair R, Vaqar S. Renovascular Hypertension. 2022 May 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
- 22- Parikh SA, Shishehbor MH, Gray BH, et al. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014 1;84(7):1163-71.
- 23- Radermacher J, Chavan J, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasound to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001;344:410–417.
- 24- Bolduc JP, Oliva VL, Therasse E, et al. Diagnosis and treatment of renovascular hypertension: a cost-benefit analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184:931–937.
- 25- Postma CT, Joosten FB, Rosenbusch G, et al. Magnetic resonance angiography has a high reliability in the detection of renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1997; 10: 957.
- 26- Lao D, Parasher PS, Cho KC, et al. Atherosclerotic renal artery stenosis-diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 64957.
- 27- Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of

Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res.* 2019;42(9):1235-481.

28- Wilcox CS. Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors for diagnosing renovascular hypertension. *Kidney Int.* 1993;44:1379–90.

29- Dondi M. Captopril renal scintigraphy with ^{99m}Tc-mercaptoacetyltriglycine (^{99m}TcMAG3) for detecting renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1991;4(12 Pt 2):737-40.

30- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014 Jan 2;370(1):13-22.

31- ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1953-62.

32- Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334–57.

33- Hackam DG, Spence JD, Garg AX, et al. Role of renin-angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. *Hypertension.* 2007;50(6):998-1003.

34- Losito A, Errico R, Santirosi P, et al. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(8):1604-9.

35- Jenks S, Yeoh SE, Conway BR. Balloon angioplasty, with and without stenting, versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(12):CD002944.

36- Riaz IB, Husnain M, Riaz H, et al. Meta-analysis of revascularization versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Cardiol.* 2014;114(7):1116-23.

37- Slovut DP, Olin JW. Current concepts: Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med.* 2004;350:1862–71.

38- Textor SC, Misra S, Oderich GS. Percutaneous revascularization for ischemic nephropathy: the past, present, and future. *Kidney Int* 2013;83:28–40

39- Bonelli FS, McKusick MA, Textor SC, et al. Renal artery angioplasty: Technical results and clinical outcome in 320 patients. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1041

40-Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force; American Heart Association Task Force. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Apr 9;61(14):1555-70.

41- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018 Mar 1;39(9):763-816.

42- Bax L, Mali W, Buskens E, et al. The benefit of stent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by atherosclerotic ostial stenosis of the renal artery. the star-study: rationale and study design. *J Nephrol.* 2003;16(6):807–12

43- Bax L, Mali WP, Van De Ven PJ, et al. Repeated intervention for in-stent restenosis of the renal arteries. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 1219-24