.

Sekonder Hipertansiyonda Kardiyak Fenotipler: JACC Son Teknoloji İncelemesi

Dr. Cihan Öztürk

Yorumlayan: Dr. Cihan Öztürk
Makale: Cardiac Phenotypes in Secondary Hypertension
Link: *Januszewicz, A., Mulatero, P., Dobrowolski, P., Monticone, S., Van der Niepen, P., Sarafidis, P., ... & Messerli, F. H. (2022). Cardiac Phenotypes in Secondary Hypertension: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology, 80(15), 1480-1497.*

Sekonder Hipertansiyonda Kardiyak Fenotipler: JACC Son Teknoloji İncelemesi

- **Giriş**

Sekonder hipertansiyonun formları özellikle tedavi edilmediğinde, primer hipertansiyondan daha fazla kardiyak hasara neden olur. Bu sebepten ötürü daha yüksek kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. JACC'da yayınlanan bu son değerlendirmede sekonder hipertansiyona yol açan kardiyak nedenler ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

- **Aort Koarktasyonu**

Aort koarktasyonunun nadir görülen bir doğuştan kalp hastalığı olduğu ancak prepubertal çocuklarda hipertansiyonun yaygın bir nedeni olduğu vurgulanmıştır. Aort koarktasyonunda oluşan hipertansiyonun, basit izole aort daralmasından ziyade doğumdan kaynaklanan genel bir vaskülopatiden kaynaklandığının düşünüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca aort koarktasyonunun düzeltilmesinden sonra bile düz kas hücrelerindeki değişikliklerin devam ettiği, bunun da hastalarda kalıcı morbidite artışına yol açtığı belirtilmiştir.
Hipertansiyonu olan genç hastalarda, özellikle biküspit aort kapağı varsa, ekokardiyografik suprasternal pencereden aort koarktasyonunun araştırması önerilmiştir. Aort koarktasyonunun onarımından sonra takip çalışması olarak Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma örnek olarak verilmiştir. Bu çalışmaya göre aort koarktasyonu onarımı sonrası kardiyak manyetik rezonans ile takip edilen 247 hastada, hastaların %31'inde restenoz, %13'ünde aort dilatasyonu, %9'unda aort anevrizması ve hastaların %69'unda sistemik hipertansiyon olduğunu göstermiştir.

Kardiyovasküler sonuçlar

Onarılmış aort koarktasyonu hastalarında çocuklukta sağkalımı mükemmel olsa da, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin beşinci ile altıncı dekatta keskin bir şekilde arttığı belirtilmiştir. Olumsuz prognozdan rekoarktasyon, anevrizma oluşumu, hipertansiyon ve erken kardiyovasküler hastalık sorumludur. Onarılmış aort koarktasyonu hastalarında ölüm oranının genel popülasyona göre 3,3 kat daha yüksek olduğu da ayrıca belirtilmiştir.

- **Renovasküler Hipertansiyon**

Sekonder hipertansiyonun en yaygın biçimlerinden biri olan renovasküler hipertansiyon genellikle renal arter darlığı olarak ortaya çıkar ve tüm hipertansiflerin %2-5'ini oluşturur. Renal arter darlığının en yaygın nedenleri ateroskleroz ve fibromüsküler displazidir.
Renovasküler hipertansiyonun patofizyolojisinde renal arterin stenozunun jukstaglomerüler aparatın hipoperfüzyonuna neden olduğu bunun da renin salınımını aktive ederek anjiyotensin II ve aldosteron üretimini artırdığını ve hipertansiyona neden olduğuna değinilmiştir. Renal perfüzyonu yeniden sağlamak için bu telafi edici hormonal artışın sistemik etkileri miyokardı olumsuz etkiler. Hem anjiyotensin II hem de aldosteron fazlalığının, LV yeniden şekillenmesi ve LVH patogenezinde önemli roller oynadığı belirtilmiştir.

Kardiyovasküler sonuçlar

Cuspidi ve arkadaşlarının 726 hastayı içeren meta-analizinde antihipertansif tedaviye eklenen renal arter revaskülarizasyonunun, sol ventrikül kütle endeksinde (LVMI) önemli düşüş sağladığı ve LV yapısı üzerinde faydalı etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Bu meta-analiz ayrıca renal arter revaskülarizasyonunun sol ventrikül hipertrofisi (LVH) olasılığını %40 oranında azalttığını ileri sürdü. Aterosklerotik renal arter stenozunun önemli bir KV risk faktörü olduğunun altı çizilmiştir. Hemodinamik aşırı yüklenme dışındaki diğer faktörlerin (nörohumoral ve büyüme faktörleri) kardiyak anormallikleri şiddetlendirebileceği belirtilmiştir.

- **Primer Aldosteronizm**

Kalpte, aldosteron fazlalığının aracılık ettiği patofizyoloji, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve vasküler inflamasyon, fibroblastlar ile miyofibroblast proliferasyonu, kollajen üretimi, perivasküler fibroz ve son olarak interstisyel fibrozis şeklinde açıklanmıştır. Aldosteronun miyokardiyal fibrozisin uyarılmasındaki rolü, kolajen birikimi ile matris metalloproteinazların bozunması arasındaki bir dengesizlik ile karakterize edilirken, spironolaktonun koruyucu bir rol aldığı belirtilmiştir.

Miyokardiyal yapı ve fonksiyon üzerindeki olumsuz etkisinin yanı sıra, aldosteronun; kardiyomiyositlerin elektrofizyolojik yeniden düzenlenmesini ve normal atriyal basınca rağmen iletim bozukluklarını indüklediği böylece atriyal fibrilasyon dahil olmak üzere kardiyak aritmilerin gelişimine neden olduğu ayrıntılı şekilde açıklanmıştır.
Primer aldosteronizmde ekokardiyografik LVH, hipertansiyona bağlı organ hasarının en yaygın nedenlerinden biridir ve hem hipertansiyonu olan hastalarda hem de genel popülasyonda mortalitenin bir göstergesi olduğu belirtilmiştir. Aldosteron aracılı kardiyak hasarın LVH ile sınırlı olmadığı, bozulmuş diyastolik fonksiyon ve subklinik sistolik disfonksiyona neden olduğuna değinilmiştir. Ayrıca primer aldosteronizmde miyokardiyal sodyum birikimi, normotansif kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında artmış bulundu. Ek olarak kardiyak manyetik rezonans değerlendirmeleriyle desteklenen miyokardiyal duvarda ödem varlığı saptanmıştır.

Kardiyovasküler sonuçlar

Yaklaşık 4 bin hastayı içeren büyük bir metaanaliz, primer aldosteronizm olan hastaların, primer hipertansiyondan etkilenen hastalara kıyasla artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler olay (inme, koroner arter hastalığı, KY ve atriyal fibrilasyon) riskine maruz kaldığını göstermiştir. Primer aldosteronizmden etkilenen hastalarda KV riskin azaltılmasında tıbbi ve cerrahi tedavilerin eşit derecede etkili olup olmadığı kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Medikal olarak tedavi edilen primer aldosteronizm hastalarında, primer hipertansiyonu olan hastalara göre mortalitenin 1,3 kat daha yüksek olduğunu ve KV olay insidansının yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak risk fazlalığı, mineralokortikoid reseptör antagonistleri üzerinde sürekli olarak baskılanmış plazma renin aktivitesi olan hastalarla sınırlıyken, baskılanmamış plazma renin aktivitesi olan hastalarda risk açısından anlamlı farklılık gösterilmedi. Tersine, tek taraflı adrenalektomi yapılan hastalarda, KV olay riski, primer hipertansiyonu olan hastalardan daha düşüktü. Buna karşılık, tek taraflı adrenalektomi uygulanan veya mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile tedavi edilen, baskılanmamış plazma renin aktivitesine sahip hastalar, önemli ölçüde artmış bir risk göstermedi. Bu sonuçlar, primer aldosteronizmli hastalarda mineralokortikoid reseptör antagonisti ile tedaviye rehberlik etmek ve mineralokortikoid reseptör aktivitesini yeterince bloke etmek için doz titrasyonu için renin anjiyotensin aldosteron ekseninin periyodik olarak değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

- **Feokromositom ve Paraganglioma**

“Feokromositoma/paraganglioma (PPGL) ile ilişkili kardiyak değişikliklerin nedeni katekolaminlerdir. Katekolaminlerin akut salınımı kalp hızını ve miyokardiyal kontraktiliteyi artırır. Vazokonstriksiyon, koroner vazospazm ve miyokardiyal iskemi yaratır. Miyokardiyal oksijen arzı ve talebi arasındaki dengesizlik miyokardiyal sersemletici, hasar ve nekroza yol açar.”
Feokromositoma ve Paraganglioma’nın kardiyak etkiler üzerine patofizyolojisi kısaca böyle hatırlatılmıştır. Ayrıca katekolaminlerin artmış lipid mobilitesi, aşırı kalsiyum yüklenmesi, serbest radikal üretimi, oksidatif stres veya artmış sarkolemmal geçirgenlik yoluyla miyokard üzerinde doğrudan toksik etkiler uyguladığına değinilmiştir.
Deneysel bulguların, katekolaminlerin protein sentezini uyararak LVH'de rol oynadığını gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca 2 büyük çalışmada, PPGL olan hastalarda, kontrol deneklerinden daha yüksek LVMI saptandığı, kimi çalışmalarda ise küratif cerrahiden 1 ila 5 yıl sonra LVMI’da gerileme saptandığı belirtilmiştir.
Yapılan çalışamalar “Ferreira ve arkadaşları yeni tanı PPGL'li 29 hastanın, sağlıklı ve hipertansif kontrol deneklerine kıyasla bozulmuş LVEF, bozulmuş tepe sistolik çevresel zorlanma ve diyastolik zorlanma oranı ve daha yüksek fokal fibrozis ile karakterize olduğunu göstermiştir. Higuchi ve arkadaşları, retrospektif bir çalışmada, PPGL'li 16 hasta ile hipertansif kontrol denekleri arasında LVMI ve global sistolik ve diyastolik gerginlikte hiçbir fark olmadığını göstermiştir.” şeklinde farklı bulgularla sonuçlanmıştır. Ancak yüksek katekolamin seviyeleri fulminan miyokardit epizotlarına yol açıp şiddetli kalp yetersizliğine yol açabileceğine vurgu yapılmıştır.

Kardiyomiyopati ve takotsubo (TTS) sendromu

PPGL tarafından serbest bırakılan katekolamin fırtınasının akut etkilerinin Takotsubo Sendromu’nun (TTS) önemli bir fiziksel tetikleyicisi olduğu belirtilmiştir. Katekolaminlerin artan kardiyak iş yükü ile birlikte doğrudan miyokardiyal hasara ve/veya koroner mikrovasküler vazokonstriksiyona neden olduğu, bunun da akut “arz-talep uyumsuzluğuna” ve ardından iskemik sersemletmeye katkıda bulunabildiğine vurgu yapılmıştır.
PPGL'li hastaların %20 kadarında aritmilerin bulunduğu, sinüs taşikardisinin en sık görülen bulgu olduğu belirtilmiştir.
PPGL taraması önerisi olarak, açıklanamayan akut veya kronik kalp yetersizliği veya miyokardit, TTS ve kardiyomiyopati saptanan hastalarda düşünülebileceği belirtilmiştir.

- **Cushing Sendromu**

Hiperkortizolizme bağlı hipertansiyon, mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörlerinin aktivasyonu, renin-anjiyotensin sistemi, sempatik sinir sistemi ve vazodilatörler ile vazokonstriktörler arasındaki dengenin bozulması ile karakterize çok faktörlü bir hastalıktır.
Cushing sendromlu hastalarda subklinik veya aşikâr sistolik ve diyastolik disfonksiyon, LVH, hatta dilate kardiyomiyopati görülebildiği belirtilmiştir. Cushing sendromunda gözlenen kardiyak remodellingin kortizolün miyokard üzerindeki doğrudan etkisinden kaynaklandığı ve Cushing kardiyomiyopatisi terimi kullanıldığından bahsedilmektedir. Ayrıca Cushing sendromlu hastalardan alınan miyokardiyal biyopsilerde, miyokardiyal hipertrofi, fibrozis ve miyofibrilolizi ve kas atrofisi için bir belirteç olan atrojen-1 ekspresyonunun arttığının gösterildiğine değinilmiştir.

Kardiyovasküler Sonuçlar

Cushing sendromunda venöz tromboembolizm riskinin, özellikle tanıdan önceki 3 yıl boyunca, cerrahi remisyondan sonraki bir yıla kadar önemli ölçüde arttığı belirtilmiştir. Danimarka Ulusal Kayıt Defterine göreyse, aktif Cushing’de, teşhisten önceki 3 yıl içinde kontrol popülasyonuna kıyasla 7 kat daha yüksek venöz tromboembolizm riski, 6 kat daha yüksek kalp yetersizliği

riski ve 4.5 kat daha yüksek inme riskine sahip olduğu belgelenmiştir.

- **Sekonder Hipertansiyonun Diğer Formları**

Diğer sekonder hipertansiyon biçimleri arasında, kardiyak komplikasyonlara ilişkin veriler esas olarak akromegali ve obstrüktif uyku apnesi (OSA) için toplanmıştır.

Obstrüktif Uyku Apnesi

Obstrüktif uyku apnesinde kardiyak komplikasyonların gelişmesinden birçok faktör ve komorbid durum sorumludur; bunların en önemlileri obezite, primer aldesteronizm, hipoksi kaynaklı katekolamin fazlalığı, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu, eşlik eden kortizol fazlalığı ve birincil hipertansiyondur. Obstrüktif uyku apnesinin, hem hipertansiyonu olmayan hastalarda hem de dirençli hipertansiyonu, obezitesi olan hastalarda ve ayrıca genel popülasyonda LVH ile ilişkili bağımsız bir faktörü olduğundan ve LVH gelişme olasılığı ile obstrüktif uyku apnesinin şiddeti arasında sürekli bir ilişkinin olduğunun gösterildiğine değinilmiştir. Ayrıca obstrüktif uyku apnesinde hastalarda sürekli pozitif hava yolu basıncının ve kilo vermenin kardiyak yapı ve fonksiyon üzerinde olumlu etki gösterdiğine dikkat çekilmiştir.

Akromegali

Akromegaliden etkilenen hastalarda kalp tutulumu sık görülür ve "akromegalik kardiyomiyopati" olarak bilinen bir dizi patolojik değişiklikten oluştuğu tanımlanmıştır. Artmış kontraktilite ile birlikte biventriküler konsantrik hipertrofi, akromegalik kardiyomiyopatinin erken bir özelliği olduğu belirtilmiştir. Uzun süreli hastalığı olan hastalarda ciddi sistolik ve diyastolik disfonksiyonun geliştiği ve hastalarda kalp yetersizliği semptomları görüldüğü ve kalp kapak hastalığı ve aritmi prevalansında artış da bildirildiğine değinilmiştir.
Sonuç olarak, klinisyenler risk altındaki hastalarda veya bu durumların spesifik biyokimyasal/klinik fenotipleri olan hastalarda bu ikincil hipertansiyon formlarının tanısını taramalı ve doğrulamalıdır.