

T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI



RENOVASKÜLER HİPERTANSİYON ŞÜPHESİ OLAN
HASTALARDA KLİNİK İPUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

NEFROLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ
DR. NİHAN TÖRER TEKKARIŞMAZ

ANKARA 2009

T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

RENOVASKÜLER HİPERTANSİYON ŞÜPHESİ OLAN
HASTALARDA KLİNİK İPUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

NEFROLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ
DR NİHAN TÖRER TEKKARIŞMAZ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ DR DİLEK TORUN

ANKARA 2009

TEŐEKKÜR

Nefroloji eğitimi alma olanağını bizlere sağlayan Başkent Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet Haberal'a, Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. F. Nurhan Özdemir Acar'a ve Yard. Doç. Dr. Turgut Noyan'a, ihtisasımın ve tez çalıŐmamın her aŐamasında desteğini benden esirgemeyen Doç. Dr. Dilek Torun'a ve nefroloji eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile her zaman yanımda olan Doç. Dr. AyŐegül Zümrütdal'a ve Doç. Dr. Hasan Miçozkadioğlu'na, varlığı ile yaŐamımın her anında bana güç veren sevgili aileme en içten teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Nihan Törer Tekkarışmaz

ÖZET

Renovasküler Hipertansiyon Şüphesi Olan Hastalarda Klinik İpuçlarının Değerlendirilmesi

Renovasküler hipertansiyon (RVH), renal arter(ler) darlığının neden olduğu yüksek kan basıncı ile karakterize klinik bir durumdur. Kronik böbrek yetmezliğine neden olabilen önemli bir hastalıktır ve erken teşhis edildiğinde sekonder hipertansiyonun en sık düzeltilme ihtimali olan nedenlerinden biridir. Renal arter stenozu (RAS) teşhisinde altın standart invaziv ve pahalı olan renal anjiyografi'dir. RAS'nun göstergesi olarak sıklıkla kullanılan bazı risk faktörleri vardır.

Prospektif çalışmamızın amacı, RVH tanısında, klinik ve labratuvar bulgulardan hangilerinin daha belirleyici olduğunu bulmaktır. Nihai hedefimiz ise renal anjiyografi gibi invaziv bir işleme sadece bu belirleyici faktörleri taşıyan hastaların maruz kalmasını sağlamaktır.

Çalışmaya hipertansiyon nedeni ile başvuran ve RVH için risk faktörü taşıyan 184 hasta dahil edildi. Hastaların 77'si erkek (%42), 107'si kadındı (%58)(ortalama yaş:53.5 ± 14). Tüm hastalara üç boyutlu kontrastlı manyetik rezonans anjiyografi (MRA) uygulandı. Hastalar RAS olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik verileri, medikal öyküsü, labratuvar bulguları ve RVH düşündürülen risk faktörleri istatistiksel olarak analiz edildi.

Hipertansiyonlu hastalarımızın %32'sinde RAS saptandı. İleri yaş, düşük vücut kitle indeksi, yüksek serum kreatinin seviyesi, proteinüri, diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı varlığı, RVH için önemli risk faktörleri olarak bulundu. Logistik regresyon analizi ile RVH için bağımsız risk faktörü olarak sadece koroner arter hastalığı öyküsü ile renal asimetri varlığı saptandı.

Sonuç olarak, ayrıntılı öykü alınması ve böbrek boyutunun değerlendirilmesi hipertansiyon hastaları için büyük önem taşımaktadır. Koroner arter hastalığı ve böbrek boyutları arasında 1.5 cm'den büyük fark, RVH'nun güçlü birer göstergesi olabilir

Anahtar kelimeler; Manyetik rezonans anjiyografi; renovasküler hipertansiyon; renal arter stenozu; sistemik arteriyel hipertansiyon.

ABSTRACT

The Evaluation of Clinical Clues in Patients Suspected of having Renovascular Hypertension

Renovascular hypertension (RVH) is a clinical situation characterized by high blood pressure in the presence of the renal artery(ies) stenosis (RAS). It is a very important disorder that could cause chronic renal failure and the most common yet correctable cause of secondary hypertension if diagnosed early. The gold standard for diagnosing RAS is renal angiography which is invasive and costly. There are numerous, commonly used risk factors indicative of RAS.

The aim of our prospective study is to find which clinical or laboratory signs are more determinant in the diagnosis of RVH. The end goal is to have only the patients presenting these determinant factors go through the invasive procedure of renal angiography.

The study included 184 patients who were admitted due to hypertension and presented risk factor(s) for RVH. Of these patients, 77 were male (42%), 107 were female (58%) (mean age \pm SD: 53.5 ± 14). All patients were performed three-dimensional time-of-flight Magnetic Resonance Angiography (MRA) with phase-contrast. Patients were divided into two groups as with or without stenosis. Statistical analysis was performed on the following study attributes: patient demographics, medical history, laboratory values, and risk factors for RAS.

RVH was found in 32% of patients with hypertension. The following were found as significant risk factors for RVH; advanced age, low body mass index, high serum creatinine level, presence of proteinuria, in patients with diabetes mellitus, and chronic renal disease. Only the presence of renal asymmetry and the history of coronary artery disease were found to be independent clinical predictors of RVH based on logistic regression analysis.

In conclusion, detailed patient history and kidney size evaluation hold a great deal of importance for hypertension patients, as coronary artery disease and a difference in renal size more than 1.5 cm could be strong indications of RVH.

Key words, Magnetic resonance angiography; renovascular hypertension; renal artery stenosis; systemic arterial hypertension;



İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
Abstract.....	iii
İçindekiler Dizini.....	iv
Kısaltmalar Dizini.....	v
Tablolar Dizini.....	vi
1. Giriş.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1 Hipertansiyon prevalansı.....	2
2.2 Hipertansiyon tanımı.....	2
2.3 Primer (esansiyal) Hipertansiyon.....	3
2.4 Sekonder Hipertansiyon.....	3
2.5 Hipertansiyon komplikasyonları	5
2.6 Renovasküler Hipertansiyon.....	5
2.6.1 Renovasküler hipertansiyon tanımı.....	5
2.6.2 Renovasküler hipertansiyon prevalansı.....	5
2.6.3 Renovasküler hipertansiyon patofizyolojisi.....	6
2.6.4 Renovasküler hipertansiyon nedenleri.....	6
2.6.5 Renovasküler hipertansiyon için klinik ipuçları	7
2.6.6 Renovasküler hipertansiyon için tarama ve tanı testleri.....	9
2.6.7 Renovasküler hipertansiyondan şüphelenilen hastalar için önerilen tavsiyeler.....	12
2.6.8 Renovasküler hipertansiyonun tedavisi.....	14
3. Gereç ve Yöntem.....	15
4. Bulgular.....	18
5. Tartışma.....	30
6. Sonuç.....	36
7. Kaynaklar.....	37

KISALTMALAR

- ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ARB: Anjiotensin II reseptör blokörü
BTA: Bilgisayarlı Tomografi eşliğinde Anjiografi
DDU: Dupleks Dopler Ultrasonografi
DSA: Dijital Substraksiyon Anjiyografi
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
HDL: Yüksek yoğunlukta lipoprotein
IVP: Intravenöz piyelogram
LDL: Düşük yoğunlukta lipoprotein
MR: Manyetik Rezonans
MRA: Manyetik Rezonans Anjiografi
RAS: Renal arter stenozu
RVH: Renovasküler hipertansiyon
TG: Trigliserit
TK: Total kolesterol

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Sekonder hipertansiyon nedenleri ve klinik bulguları.....	4
Tablo 4.1.1 Demografik ve klinik veriler.....	18
Tablo 4.1.2 Demografik, klinik ve biyokimyasal veriler	19
Tablo 4.2 Renal arter stenozunun varlığına göre hastaların dağılımı.....	20
Tablo 4.3 Renal arter stenozunun derecesine göre hastaların dağılımı.....	21
Tablo 4.4 Renal arter stenozunun yerine göre hastaların dağılımı.....	22
Tablo 4.5 Cinsiyete göre dağılım.....	23
Tablo 4.6 Hastaların renal arter stenozu varlığına göre dağılımı.....	24
Tablo 4.7 Renal arter stenozu varlığına göre eşlik eden risk faktörlerinin sınıflanması.....	25
Tablo 4.8 Renovasküler hipertansiyon için klinik risk indeksinin hastalara göre dağılımı.....	26
Tablo 4.9 Renal arter stenozu varlığına göre renovasküler hipertansiyon için klinik risk faktörlerinin dağılımı.....	27
Tablo 4.10 Potansiyel risk faktörlerine göre, renal arter stenozu olan ve olmayan hastaların dağılımı.....	28
Tablo 4.11 Uygulanan tedaviye göre hastaların dağılımı.....	29

1. GİRİŞ

Hipertansiyon, toplumun yaklaşık üçde birini etkileyen ve oldukça sık görülen bir hastalıktır. Bir hastada hipertansiyonun kalıcı olduğu belirlendiği zaman, hedef organ hasarının yaygınlığının ve kardiyovasküler risk durumlarının değerlendirilmesi, hipertansiyonun tanımlanabilen ve sıklıkla düzeltilebilen nedenlerinin dışlanması gerekmektedir. Fakat her hipertansiyon hastasının tam bir değerlendirmeden geçirilmesi ekonomik açıdan çok uygun değildir. Göreceli olarak, esansiyel hipertansiyonu olan hastalara uygulanan labratuvar tetkikleri daha sınırlıdır. Önemli olan sekonder hipertansiyon varlığını destekleyen klinik ipuçlarının farkında olmaktır. Çünkü, bu hastalıkların çoğu düzeltilebilir, kan basıncı kısmen veya tamamen normale dönebilir.

Sekonder hipertansiyonun sık görülen nedenlerinden biri renovasküler hipertansiyondur (RVH) ve aynı zamanda hipertansiyonun düzeltilebilme şansı yüksek olan nedenlerinden biridir. RVH, renal arter(ler)in sıklıkla aterosklerotik veya fibromuskuler displazi ile ilişkili olarak, daralması sonucu gelişen, yüksek kan basıncı ile karakterize bir klinik durumdur. Renal arter stenozunu (RAS) teşhis edebilmek için basit, güvenli, sensitif ve spesifik olan uygun bir tarama testi yoktur. RAS teşhisinde altın standart renal anjiyografidir. Pek çok klinik ipucu, RAS ile yakından ilişkilidir. Fakat hiçbir ipucu bir hastaya renal anjiyografi önerilip önerilmeyeceği konusunda tek başına faydalı değildir. Ancak ipuçları birleştirildiğinde, RAS için nispeten yüksek prevalanslı hasta grubu belirlenebilir.

Bu prospektif çalışma, sekonder hipertansiyon şüphesi olan hastalarda RAS'nun prevalansını ve RAS saptanan hastalarda da, hangi risk faktörlerinin, klinik ve labratuvar parametrelerin, tanısal anlamda daha belirleyici olduğunun saptanmasını amaçlamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hipertansiyon prevalansı

Hipertansiyon, gebeler hariç Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık doktora başvurmayı gerektiren sebeplerden biridir (1). 1999-2000 yılları arasında yapılan bir analizde, 18 yaş üstü hipertansiyon insidansı yaklaşık % 29-31 bulunmuştur (2,3). Yaş arttıkça hipertansiyonlu hasta sayısında artmaktadır. 65 yaş üstü hastaların yarısından fazlasında izole sistolik veya kombine sistolik-diyastolik hipertansiyon vardır (4). NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) verileri, hipertansiyonu olan hastaların, yalnızca %34'ünün kan basıncının kontrol altında ($<140/90$ mmHg) olduğunu göstermiştir (5).

2.2 Hipertansiyon tanımı

Antihipertansif ilaç almayan yetişkinler için 2003 de yayımlanan Yedinci Birleşik Ulusal Komünite raporuna (The Seventh Report of the Joint National Committee, JNC 7) göre (5):

Normal kan basıncı: sistolik < 120 mmHg ve diyastolik < 80 mmHg

Prehipertansiyon: sistolik 120-139 mmHg veya diyastolik 80-89 mmHg

Hipertansiyon:

Evre 1: sistolik 140-159 mmHg veya diyastolik 90-99 mmHg

Evre 2: sistolik ≥ 160 veya diyastolik ≥ 100 mmHg olarak tanımlanmıştır.

2007 de Avrupa Hipertansiyon ve Kardiyoloji Topluluğu (the European Societies of Hypertension and Cardiology, ESHC) tarafından hipertansiyon için yayınlanmış farklı tanımlar vardır (6):

Optimal kan basıncı: sistolik < 120 mmHg ve diyastolik < 80 mmHg

Normal: sistolik 120-129 mmHg ve/veya diyastolik 80-84 mmHg

Yüksek normal: 130-139 mmHg ve/veya diyastolik 85-89 mmHg

Hipertansiyon:

Grade 1: sistolik 140-159 mmHg ve/veya diyastolik 90-99 mmHg

Grade 2: sistolik 160-179 mmHg ve/veya diyastolik 100-109 mmHg

Grade 3: sistolik ≥ 180 mmHg ve/veya diyastolik ≥ 110 mmHg

İzole sistolik hipertansiyon: sistolik ≥ 140 mmHg ve diyastolik <90 mmHg

Akselere malign hipertansiyon

Akselere hipertansiyon; ciddi diyastolik hipertansiyon (genellikle ≥ 120 mmHg) ile birlikte evre III retinopati (retinal hemoraji ve yumşak eksuda) olmasına denir. Malign

hipertansiyon; ciddi diyastolik hipertansiyon ve evre IV retinopati (evre III retinopati + papil ödem) olmasına denir. Günümüzde akselere malign hipertansiyon; göz dibi bulgusu olan ciddi diyastolik hipertansiyon olarak adlandırılmaktadır (7).

Hipertansif acil

Akut aort diseksiyonu, akut sol ventrikül yetmezliği, intraserebral kanama, feokromasitoma krizi, ilaç suistimali ve eklempsi gibi akut organ hasarının eşlik ettiği ciddi kan basıncı yüksekliğidir. Kan basıncı dakikalar içerisinde düşürülmelidir (7).

Hipertansif öncelikli durum

Asemptomatik hastalarda gelişen ciddi hipertansiyon (diyastolik kan basıncı>120) hipertansif öncelikli durum olarak kabul edilir. Akut uç organ hasarı olmayan asemptomatik hastalarda, kan basıncının hızlı düşürülmesinin faydalı olduğu gösterilememiştir (8,9). Kan basıncı saatler içerisinde düşürülmelidir.

2.3 Primer (Esansiyel) Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyon, tanımlanabilen bir neden olmaksızın kan basıncının > 140/90 olmasıdır. Hipertansiyon tanısı alan hastaların yaklaşık %90-95'inde hipertansiyonun nedeni bilinmemektedir (7). Primer hipertansiyonun patogenezi çok iyi anlaşılammıştır. Beta adrenerjik yanıtızlıkda artış, sempatik nöral aktivitede artış, angiotensin II aktivitesinde artış, mineralokortikoid fazlalığı, genetik faktörler (yaklaşık %30'unda sorumlu tutulmuş)(10), azalmış nefron kitlesi gibi çeşitli faktörler ileri sürülmektedir.

Esansiyel hipertansiyon siyahlarda daha sık görülür ve daha ciddidir. Bir kişide hipertansiyon gelişme riski, annede, babada veya her ikisinde var olan hipertansiyon ile bağımsız ilişkilidir (11). Diyetle fazla sodyum alımı, aşırı alkol tüketimi, obezite (12,13), ileri yaş (14) ve dislipidemi (13,15) hipertansiyon insidans ve prevalansında artış ile ilişkilidir. Hipertansiyon, belirgin kişisel özellikleri olan bireyler arasında daha sıktır (16).

2.4 Sekonder Hipertansiyon

Sekonder hipertansiyonda bilinen bir nedene bağlı hipertansiyon gelişir. Tüm erişkin hipertansif hastaların yaklaşık % 10 kadarında hipertansiyona neden olan bir bozukluk vardır (7). Sekonder hipertansiyonu destekleyen 4 majör klinik ipucu vardır. Bunlar; ciddi veya dirençli hipertansiyon varlığı, daha önceden stabil değerde iken, kan basıncında ani yükselme olması, başlangıç yaşının püberte öncesi olması ve obez olmayan, siyah olmayan ve ailede hipertansiyon öyküsü olmayan, 30 yaşından küçük hastalardır. (Tablo 2.1) (17).

Tablo 2.1 Sekonder hipertansiyon nedenleri ve klinik bulguları

Bozukluk	Destekleyen Klinik Bulgular
Genel	<p>Ciddi veya dirençli hipertansiyon</p> <p>Daha önceden stabil iken kan basıncında ani yükselme</p> <p>Püberte öncesi başlangıç</p> <p>30 yaşından önce başlangıç (aile öyküsü ve obezitesi olmayan hasta)</p>
Renovasküler hastalık	<p>ACE inhibitörü veya ARB sonrası serum kreatininde akut yükselme</p> <p>Yaygın ateroskleroz veya tek taraflı küçük böbreği olan hastada orta-ciddi hipertansiyon</p> <p>Tekrarlayan flaş pulmoner ödem atakları, sistolik-diyastolik abdominal üfürüm</p>
Primer böbrek hastalığı	<p>Yüksek serum kreatinin konsantrasyonu</p> <p>Anormal idrar bulguları</p>
Oral kontraseptifler	Kullanıma bağlı, yeni gelişen, geçici kan basıncı yüksekliği
Feokromasitoma	<p>Kan basıncında paroksizmal yükselmeler</p> <p>Baş ağrısı, çarpıntı ve terleme triadı</p>
Primer aldosteronizm	Açıklanamayan hipokalemi, idrarda potasyum kaybı ile beraberdir, fakat hastaların yarısından fazlası normakalemiktir
Cushing sendromu	<p>Cushingoid yüz, santral obezite, proksimal kas güçsüzlüğü ve ekimoz</p> <p>Glukokortikoid kullanma öyküsü</p>
Uyku apne sendromu	<p>Genellikle uyurken yüksek sesle horlayan ve obez olan erkeklerde görülür</p> <p>Gün boyu uykusuzluk, yorgunluk ve sabah dalgınlığı</p>
Aort koarktasyonu	<p>Femoral nabızlarda gecikme veya yokluğu ile beraber, kollarda hipertansiyon varlığı ve bacaklarda kan basıncı düşüklüğü veya alınamaması</p> <p>Sol subklavyen arterin orjini koarktasyonun distalinde ise; femoral nabıza eşit, sol brakial nabız kaybı görülür</p>
Hipotiroidi	<p>Hipotiroidi semptomları</p> <p>Serum tiroid stimule eden hormonda yükseklik</p>
Primer hiperparatiroidi	Serum kalsiyumunda yükseklik

2.5 Hipertansiyon komplikasyonları

Hipertansiyon birtakım ciddi yan etkilerle ilişkilidir. Bu komplikasyonların gelişimi kan basıncına göre değişir. Kan basıncı 110/75 mmHg'nın üzerine yükseldiğinde risk artışı başlar (18-20). Her kan basıncı diğer risk faktörlerinin varlığından veya yokluğundan önemli derecede etkilenir (21).

Hipertansiyon, premature kardiyovasküler hastalık için majör bir risk faktörüdür (22). Yaşlı hastalarda kardiyovasküler riski belirlemede, sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, diyastolik kan basıncına göre daha güçlüdür (23,24). Yüksek kan basıncı, tüm yaşlarda kalp yetmezliği riskini artırır (25). Hipertansiyonlu hastalarda sol ventrikül hipertrofisi sık rastlanan bir problemdir (26). Sol ventrikül hipertrofisi; kalp yetmezliği, ventriküler aritmi, miyokard enfarktüsü sonrası ölüm ve ani kardiyak ölüm insidansında artış ile ilişkilidir (27). İntraserebral hemoraji ve inme için en sık ve en önemli risk faktörü hipertansiyondur. Etkili antihipertansif tedavi ile inme insidansı azaltılabilir (28,29). Kronik böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı için bir risk faktörüdür (30,31). Hipertansiyon, direkt böbrek hasarına neden olarak, hipertansif nefroskleroza neden olabilir veya altta yatan böbrek hastalığının ilerlemesine neden olabilir. Kan basıncının belirgin akut yükselmesi, hayatı tehdit eden aciliyete neden olabilir (32).

2.6 Renovasküler Hipertansiyon

2.6.1 Renovasküler hipertansiyon tanımı

Renal arter(ler)in sıklıkla aterosklerotik veya fibromuskuler displazi ile ilişkili olarak, daralması sonucu gelişen, renal iskeminin neden olduğu, yüksek kan basıncı ile karakterize bir klinik durumdur (33). En doğru tanı; renal arterdeki darlık düzeltildikten sonra yüksek kan basıncı seviyesinin normale dönmesi ile konulur (33). Lezyon her iki renal arteri veya tek fonksiyonel böbreğin arterini etkiler ise böbrek yetmezliği meydana gelir ve bu 'iskemik nefropati' olarak isimlendirilir (33).

2.6.2 Renovasküler hipertansiyon prevalansı

Aşırı alkol kullanımı ve obezite dışlandığında, renovasküler hipertansiyon (RVH), sekonder hipertansiyonun düzeltilebilir en sık nedenidir. Bu durumun sıklığı klinik duruma göre değişir ve yaşla beraber prevalansı artar (33). Genel hipertansif popülasyonda RVH prevalansı %1-5 arasında değişir (34). Kan basıncı hafif – orta şiddette yüksek olan olgularda %1'den az görülür (33,35,36). Akut, ciddi veya dirençli hipertansiyonu olan hastalarda bu hastalığın insidansı %10-45'e yükselir (33,37,38). Renal arter stenozu (RAS) prevalansı, rastgele seçilmiş hastalara yapılan otopsi çalışmalarında %4-50, ekstrarenal aterosklerozisi olan hastalarda % 5-40 arasında değişir (39).

2.6.3 Renovasküler hipertansiyon patofizyolojisi

Renal vasküler darlık kritik seviyelere geldiği zaman kan akımını ve perfüzyon basıncını azaltır. Böbrek kan akımını düzeltmek için pek çok mekanizma aktive olur. Bu olaylar zincirinin merkezi juksta glomerüler aparatın renin salınımıdır. Böylelikle Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) aktive olur. Nöronal nitrik oksit sentetaz ve makula densadaki siklooksijenaz-2 nin uyarılması buna aracılıdır. Bu mekanizma ile renal perfüzyon düzeline dek sistemik arteriyel basınç yükselir. Sempatik sinir sisteminin intrarenal aktivasyonu, nitrik oksit oluşumunun ve endotelin salınımının bozulması, stenotik olmayan böbrekte hipertansif mikrovasküler hasar, RAS varlığında uzun dönemde kan basıncını yükselten ek mekanizmalardır (7).

RVH mekanizması, vasküler lezyonun bir veya her iki böbreği etkilemesine göre değişir. Her iki durumda da renal perfüzyonda bozulma ve RAAS aktivasyonuna bağlı sodyum retansiyonu söz konusudur. Karşı taraf böbreğin normal olması durumunda, arteriyel basınçtaki yükselmeye cevap olarak basınç natriürezis mekanizmaları ile sodyum atılımı artırılır. Klinikte anjiotensin bağımlı hipertansiyon görülür. Zıt olarak, bilateral RAS olması veya soliter böbrekte tek taraflı RAS olması durumunda, böbrek kitlesi poststenotik basınca maruz kalır. Sonuç olarak sodyum retansiyonu ve kan volüm genişlemesi görülür ve bu da RAAS'ni inhibe eder. Ancak volüm fazlalığının geri çekilmesi, renal perfüzyon basıncını azaltır ve RAAS yeniden aktive olur ise tansiyon düşürülür. Bu nedenle bilateral RAS'da tipik olarak hipertansiyon anjiotensin bağımlı değildir (7).

2.6.4 Renovasküler hipertansiyon nedenleri

RVH'un en sık iki nedeni, aterosklerotik RAS ve fibromusküler displazidir (33,35). Skleroderma, vaskülit, aterotrombotik hastalık, abdominal aort anevrizması, nörofibromatozis, renal arterlere dıştan bası, aortanın diseksiyonu ve pitotik böbrek RVH'a neden olan diğer nedenler arasındadır (33). RAS tek başına olabildiği gibi, hipertansiyon ve/veya böbrek yetmezliği ile (iskemik nefropati) ilişkili olabilir (33,35,39).

Fibromusküler displazi

Sıklıkla bilateraldir ve distal renal arterleri tutar (33). Fibromusküler displazinin nedeni bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, sigara, hormonal faktörler tahmin edilen risk faktörleri arasındadır (35,40). Renal arter stenozlu olguların yaklaşık %10'undan azında fibromusküler displazi vardır (35). Genellikle 20-50 yaş arası bayanlarda görülür (33,40). Fibromusküler displazinin dört tipi olmasına karşın, en sık görülen 'medial fibroplazi' formudur (33). Fibromusküler displazi, genellikle progresyon gösterir, fakat nadiren total oklüzyona neden olur (35,40). Diseksiyon ve/veya tromboz sık görülür.

Fibromuskuler displazide lezyon renal arterin intrarenal kısmını içeriyor ise, noninvaziv testlerden sıklıkla yanlış negatif sonuçlar doğmaktadır. Sensitivite Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA) için yalnızca % 22, Bilgisayarlı Tomografi eşliğinde Anjiyografi (BTA) için ise %28 olarak bildirilmiştir (41,41).

Aterosklerotik renal arter atenozu

RVH'un en sık nedeni renal arterlerin aterosklerotik hastalığıdır (7). Ateroskleroz, RAS'lu olguların % 90'ında vardır. Genellikle ostiumu, perirenal aortayı ve ana renal arterin 1/3'lük proksimal kısmını tutar (33,35). Sıklıkla 50 yaş üstü erkeklerde görülür (33,40). Yaklaşık % 50 si progresyon gösterir ve total oklüzyon sık görülür (40). Aterosklerotik RAS'nun prevalansı yaşla birlikte artar (39). Özellikle diyabet, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı birlikteliği ile prevalans daha da artar (39).

Aterosklerotik RAS'ndan kaynaklanan renal iskemi, sistemik hipertansiyona (inme ve miyokard enfarktüs riskinde artışa) ve renal atrofiye (böbrek yetmezliği riskinde artışa) neden olur (43). Diyaliz programında olan hastaların %10-40'ında altta aterosklerotik RAS yatmaktadır (43). RAS'lu olguların % 10-20'sinde kronik böbrek yetmezliği gelişir (33,39).

Aterosklerotik RAS için intraarteryel Dijital Substraksiyon Anjiyografi (DSA) standart tanı testi olmasına rağmen, olguların %50'sinde kontrast nefropatisi veya kolesterol embolisine bağlı olarak, geçici veya kalıcı glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma görülebilir (43). Bu nedenle obez olmayan hastalarda Dupleks Dopler Ultrasonografi (DDU) uygulanabilir. BTA ve MRA gibi diğer testler de kullanılabilir (43).

2.6.5 Renovasküler hipertansiyon için klinik ipuçları

Siyahlara kıyasla, beyazlarda renovasküler hastalık daha fazla görülür (37,44). Ciddi, dirençli veya malign hipertansiyonu olan yüksek riskli hastaların değerlendirildiği iki çalışmada RAS'nun insidansı, beyazlarda %27-45, siyahlarda %8-19 bulunmuştur (37,44).

2005 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) klavuzlarına göre RVH'u destekleyen klinik bulgular (38,45,46).

- Ani başlangıçlı ve ciddi hipertansiyon
- 30 yaşından önce başlayan hipertansiyon; özellikle negatif aile öyküsü olan ve hipertansiyon için (obesite vb) risk faktörü olmayan
- 55 yaşından sonra başlayan ciddi veya evre II hipertansiyon (kan basıncı \geq 160/100 mmHg).
- Refrakter veya dirençli hipertansiyon; terapötik dozda (diüretik içeren) üç uygun antihipertansif kullanılmasına rağmen yeterli kan basıncı kontrolünün sağlanamaması

- Daha önceden hipertansiyonu kontrol altında iken, kan basıncında ani yükselmeler olan hastalar

- Malign hipertansiyon (ciddi hipertansiyonu ve akut böbrek yetmezliği, retinal hemoraji, papil ödem, kalp yetmezliği veya nörolojik bozukluk gibi uç organ hasar belirtisi olan hastalar)

- Bir Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörü veya Anjiotensin II reseptör blokörü (ARB) ile tedaviye başlandıktan kısa bir süre sonra, plazma kreatinin konsantrasyonunda ani yükselme olması (47)

- Orta-ciddi hipertansiyon ile birlikte, açıklanamayan atrofik böbrek veya böbrek boyutları arasında (>1.5 cm) asimetri olan hastalar

- Özellikle 50 yaşın üzerinde, orta-ciddi hipertansiyonu ve yaygın ateroskleroza olan hastalar

- Orta-ciddi hipertansiyon ile birlikte, kalp yetmezliği ile açıklanamayan ve tekrarlayan akut (flaş) pulmoner ödem atakları olan hastalar (33,48).

- Tek taraflı sistolik-diyastolik abdominal üfürüm.

Klinik risk faktörlerinin genel değerlendirmesi temel alınarak, hikayesi RVH'ü destekleyen hastalarda RAS varlığını doğrulamak için radyolojik testler yapılması gerekmektedir.

Krijnen ve ark. RVH için 'klinik olarak tahmin kuralları' tanımlamışlar. Üç ilaca rağmen dirençli hipertansiyonu olan veya ACE inhibitörü ile tedavi sonrası böbrek yetmezliği olan, 477 hipertansiyon hastasına, renal anjiyografi uygulanmış. 9 kriterden oluşan bir kompleks skor belirlenmiş. Bunlar; yaş, cinsiyet, aterosklerotik vasküler hastalığın varlığı, kan basıncındaki yükselmenin 2 yıl içinde başlamış olması, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi < 25 kg/m², abdominal üfürüm, plazma kreatinin seviyesi ve total kolesterol değerinde artışıdır (33).

'Klinik şüphe indeksi' Pickering ve Mann tarafından tanımlanmıştır. Bu indeks hipertansif popülasyonu, düşük, orta ve yüksek risklere göre sınıflandırmıştır (38).

Düşük risk grubu, kan basıncı yüksekliği hafiftir, hedef organ hasarı yoktur, hipertansiyon kolay kontrol altına alınır. Bu hastaların RVH için araştırılmasına gerek yoktur (33).

Ciddi hipertansiyonu olan, birkaç antihipertansif ilaç kullanılmasına rağmen kan basıncının kontrol altına alınmadığı, kardiyovasküler lezyonları bulunan veya yakın

zamanda gelişen böbrek yetmezliği varsa, RVH için klinik şüphe indeksi çok yüksektir. Lezyonun tespiti ve anjioplasti için direk arteriografi ile inceleme önerilir (33).

Bu iki grubun ortasında kalan grup ise, RVH için orta riskli kabul edilir. Bu hastalara olası RVH'ü araştırmak için daha az invaziv tanısal testler önerilir (33).

2.6.6 Renovasküler hipertansiyon için tarama ve tanı testleri

RVH tanısı için altın standart renal arteriografidir. Fakat tarama amacı ile daha az invaziv olan testler önerilir (35,41). Yalancı negatiflik (düşük sensitivite) tüm noninvaziv testlerin majör sorunudur. Böylelikle, RAS gibi hipertansiyonun düzeltilebilecek önemli nedenlerinden biri teşhis edilememiş olur. RAS'nu taramak için kullanılabilir girişimsel test; Dijital Substrat Arteryografidir. Girişimsel olmayan testler (45) ise; Manyetik Rezonans Anjiografi, Bilgisayarlı Tomografi eşliğinde Anjiografi ve Dupleks Dopler Ultrasonografidir.

Dijital Substraksiyon Anjiyografi (DSA)

Uygulanılacak testin seçimi hasta faktörlerine ve operatörün tecrübesine bağlıdır. Eğer noninvaziv testler ile sonuç alınamamış ise ve klinik şüphe yüksek ise hastaya DSA uygulanmalıdır. DSA, RAS tanısında altın standarttır ve aynı seansda stenoza müdahale edebilme şansı vardır. Buna rağmen pahalıdır, invazivdir ve vasküler hasar yapabilir. Yüksek oranda tromboembolizm ve radyokontrast nefropatisi riski vardır (33).

İntravenöz DSA, konvansiyonel arteryografiye göre daha az invazivdir, fakat daha fazla radyokontrast maddeye ihtiyaç duyar, renal vaskülariteyi görüntülemesi daha iyi değildir ve spiral CTA'e göre daha az güvenilirdir. İntraarteryel DSA, RAS'ndan şüphelenilen hastaların tanısını doğrulamak için kullanılması önerilmez. İntraarteryel DSA kullanımı anjioplasti ve stentleme için sınırlandırılmıştır (33).

Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)

MRA'nin, RVH'da birincil seçenek tarama testi olarak kullanımı gittikçe artmaktadır (49-52). Bazı çalışmaların sonuçları MRA'nin yüksek tanısal doğruluğunu göstermiştir. 37 hastadan oluşan bir çalışmada MRA'nin sensitivitesi %100, spesifitesi %96 olarak bulunmuştur (49). 30 hastalık bir başka seride sensitivite %100, spesifite %71 olarak diğer çalışmaya benzer sonuçlar bildirilmiştir (50).

MRA'deki teknik ilerlemeler anlamlı renal arter hastalıklarının saptanma sıklığını artırmaktadır (53). Paramagnetik kontrast madde ile (gadopentate dimeglumine) nefes tutularak çekilen (breath-hold) MRA ile bazı aksesuar arterler görüntülenebilir iken (54,55), faz-kontrast MRA ile, DSA ye benzer sonuçlar elde edilmektedir (51,56,57). Yirmisinde stenoz saptanmış, 87 renal arteri içeren bir seride, RAS için breath-hold MRA'nin

sensitivitesi %100, spesifitesi %98 saptanmıştır (55). Buna rağmen Manyetik Rezonans (MR) flow ölçüm tekniğinin kullanıldığı büyük bir çalışmada, fizyolojik darlıkların tespitinin arttırabildiği gösterilmiştir (53).

RAS şüphesi ile refere edilen yaklaşık 356 hastayı içeren büyük bir çalışmada MRA, CTA ve DSA uygulanmış. MRA'nın sensitivitesi yalnızca % 62, spesifitesi % 84 bulunmuştur (41). Hasta sayısının fazla olması nedeni ile RAS'nu destekleyen klinik bulguların yeterince doğru değerlendirilememiş olması ve stenzlu hastaların önemli bir kısmında (%36) fibromuskuler displazi saptanmış olması, fibromuskuler displazi renal arterin tipik olarak orta ve distal kısmını etkilediği için MRA ile (%22 sensitivite, %96 spesifite) daha az görüntülenebilmiş olması, bu çalışmayı sınırlandırmıştır (58). Aterosklerotik hastalık ile ilişkili olanlarda sensitivite %78'e yükselirken, spesifite %88'e inmiştir.

MRA iyi anatomik bilgi verir fakat distal renal arterleri kaçırabilir. MRA, aterosklerotik renovasküler hastalık düşünülen hastalarda tarama testi olarak oldukça faydalıdır. Pacemaker veya anevrizma klipsi gibi metalik implantı olan ve klastrofobisi olan hastalarda MRA kontrendikedir. MR görüntülemesi için kullanılan gadolinium'un, orta-ciddi renal hastalığı olan ve özellikle diyalize giren hastalarda 'nefrojenik sistemik fibrozis' olarak isimlendirilen ciddi bir hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak mümkünse GFR < 30 ml/dk olan hastalarda gadolinium uygulamasından kaçınılmalıdır. GFR'i 30-60 ml/dk olan hastalarda gadolinium uygulamasından kaçınılıp, kaçınılmayacağı tartışmalıdır.

Bilgisayarlı Tomografi eşliğinde Anjiografi (BTA)

Intravenöz kontrast madde injeksiyonu ile birlikte spiral BTA, RVH taramasında kullanılan oldukça faydalı bir diğer noninvaziv test seçeneklerinden biridir. Üç boyutlu görüntü sağlar ve çok iyi anatomik bilgi verir. Dezavantajı, hastanın nefesini tutabilmesi gerekir. Nefrotoksisite riski vardır ve böbrek yetmezliği olanlarda kullanılamaz (33).

BTA, arteryografinin tanısal doğruluğu ile intravenöz DSA'nin düşük riskinin birleşimi gibidir. BTA'nin doğruluğu renal kan akımında azalmaya bağlı olarak azalmaktadır. Bir çalışmada RAS için BTA'nin sensitivitesi %98, spesifitesi % 94 bulunmuştur (59). Bir başka çalışmada spiral BTA'nin %50 den büyük stenozları saptamak için sensitivitesi %90, spesifitesi %97, ana renal arterdeki stenozları saptamak için sensitivite %100, spesifite % 97 bulunmuştur (60).

Büyük bir görüntüleme çalışmasında %50'den büyük olan aterosklerotik lezyonlar için sensitivite %77, spesifite %94, % 70 den büyük tüm lezyonlar için sensitivite % 62, spesifite %90, fibromusküler hastalık için sensitivite %28, spesifite %99 saptanmıştır (41).

Dupleks Dopler Ultrasonografi (DDU)

Renal arterlerin anatomik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde avantaj sağlar. Ucuzdur ve noninvazivdir. Deneyimli operatörler ile %90 gibi yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. DDU sadece tek taraflı hastalıkları saptayabilen tarama testlerine kıyasla, hem unilateral hem de bilateral hastalıkları saptayabilir. DDU, daha önceden anjioplasti veya cerrahi uygulanmış hastalarda, rekürren stenozları saptamak için kullanılabilir. İnvaziv yöntemlerle kıyaslandığında, fibromuskuler displazinin ve aksesuar renal arterlerdeki anormalliklerin tanınmasında DDU daha az faydalıdır (35).

RAS'nu saptamada, DDU'nin kullanıldığı, 88 çalışmanın derlendiği, 8147 hastayı ve 9974 renal arteri içeren 2007'deki bir meta analizde, sensitivite %85, spesifite %95 bulunmuştur (61). DDU'nin dezavantajları (33,62,63), zaman alıcıdır (performansa göre yaklaşık iki saat alır), teknik olarak zordur ve doğruluğu yüksek oranda yapan kişiye bağlıdır, obezite veya aşırı gaz varlığında değerlendirmede problem olur ve multiple renal arterler gözden kaçabilir.

Dupleks Dopler Ultrasonografi ile tespit edilen Renal Rezistivite İndeksi – revaskülarizasyonla ilgili nihai sonuçları tahmin edebilir. RAS olan ve başarılı revaskülarizasyon uygulanan 131 hastanın arasından, rezistivite indeksi 0.8 den büyük olan hastaların renal fonksiyonu azalmış, yarıya yakını diyalize bağımlı hale gelmiş ve kan basıncı düşüşü 10 mmHg dan fazla olan yalnızca bir hasta görülmüştür. Kıyaslandığında, başarılı revaskülarizasyon yapılmış, rezistivite indeksi 0.8'den küçük hastaların, % 94'ünde kan basıncında önemli bir düşme görülmüş, ve bu hastaların daha iyi renal fonksiyona sahip olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, yüksek rezistivite indeksi irreversible intrarenal vasküler hastalığın göstergesi olabilir (64).

Diğer tarama testleri

Noninvaziv tarama testlerinden olan intravenöz piyelografi, plazma renin aktivitesi ve kaptoprilli renogram önceden RVH taraması için kullanılırdı. Fakat bu testler yerini, daha üstün sensitivite ve spesifitesinden dolayı, MRA, BTA ve/veya DDU'ye bırakmıştır (41).

Plazma renin aktivitesi – Bazal plazma renin aktivitesi RVH'u olan hastaların yalnızca % 50-80 inde yüksektir. RAS olan hastalarda, hızlı etkili bir ACE inhibitörü olan kaptopril, 25-50 mg uygulandıktan 1 saat sonra, plazma renin aktivitesinde, tahmin edilen değerin üzerinde bir artış olması beklenir (65). Bu, stenotik böbrekteki yüksek ATII seviyesinin, renin sekresyonu üzerindeki normal süpresif etkisinin yok olmasına bağlı olarak gelişir.

Farklı çalışmalarda, kaptopril renin testinin sensitivitesi %75 den %100 e, spesifitesi %60 dan %95 e değişiklik gösterir (38,66). Plazma renin aktivitesini etkileyen bazı antihipertansif ilaçların kesilmesi gerekliliği (ACE inhibitörü, B- blokörler ve diüretikler), düşük sensitivite, ACE inhibisyonu sonrası renogram ile kıyaslandığında düşük tahmini değerler, bu testin genel kullanımını sınırlandırmaktadır (44).

Kaptoprilli renogram – Radyoizotoplu tarama ile kaptoprilin etkinliği artırılabilir. İzotop enjekte edilmeden 1 saat önce, oral kaptopril verilir (67). Bu test, ACE inhibitörünün etkisi ile stenotik böbrekte GFR’da meydana gelen düşmeyi esas alır. 2005 ACC/AHA klavuzuna göre kaptoprilli renogram RAS tanısında tarama testi olarak kullanılamaz (45).

Intravenöz piyelogram (IVP) – Tek taraflı iskeminin varlığını destekleyen IVP’nin 2 majör bulgusu vardır: böbrek boyutunda küçülme ve karşı böbrekle kıyaslandığında kaliksiyel görölme zamanında gecikme. Fakat IVP renovasküler hastalık tanısı için kullanılmamaktadır.

Renal ven renin ölçümleri – İskemik böbrekte renin sekresyonu artar (renal ven renin düzeyinin karşı tarafa göre yaklaşık 1.5 kat arttığı kanıtlanmıştır), karşı taraf böbrekte azalır (63). Bu ölçümlerin etkinliği bir ACE inhibitörü önceden uygulandığında artırılabilir. Bilateral RAS olan hastalarda hipertansiyonu en çok tetikleyen bölgeyi belirlemek için renal ven renin ölçümü kullanılabilir (63). Sonuç olarak, pek çok hekim bir stenotik lezyonun klinik önemini tahmin etmek için renal ven renin ölçümünden ziyade, klinik şüphe indeksine güvenmektedir.

2.6.7 Renovasküler hipertansiyondan şüphelenilen hastalar için önerilen tavsiyeler

Normal veya normale yakın böbrek fonksiyonu olan hastalarda;

Yüksek risk – İntraarteryel DSA, daha önceden stabil iken kan basıncında ani yükselme olması durumunda, ciddi veya dirençli hipertansiyon varlığında ilk test olarak önerilir (38). MRA, BTA ve DDU, angiografiye alternatif minimal invaziv testlerdir. Bunlar proksimal hastalık için en uygun testlerdir. Pozitif test anlamlı iken, negatif test hastalık olmadığını göstermez (41,49,68). Noninvaziv test ile sonuç alınmadığında, intraarteryel DSA yapılabilir.

Orta risk – Renovasküler hastalıktan yalnızca orta derecede şüphe varsa, BTA, MRA veya DDU (merkezin deneyimine bağlı olarak) uygulanabilir. RAS yok ise yüksek oranda test negatif iken, pozitif testin arkasından mutlaka renal arteryografi yapılmalıdır.

Düşük risk – Düşük riskli popülasyonu taramak için noninvaziv olmalarına rağmen BTA, MRA veya DDU faydalı değildir (69).

Renal yetmezliği olan hastalarda;

Hasta karşımıza açıklanamayan progresif böbrek yetmezliği, renal fonksiyonda ara ara meydana gelen kötüleşme veya bir fonksiyonel arterde total oklüzyona ilerleme var ise anüri ile çıkabilir. Bu tarz hastalara uygun yaklaşımın nasıl olacağı kesin değildir (35). İnceleme için primer endikasyonlar; progresif böbrek yetmezliği, tekrarlayan flaş pulmoner ödem atakları ve kontrolsüz hipertansiyondur. Özellikle diyabetiklerde kontrasta bağlı akut böbrek yetmezliği ve ateroemboli gibi risklerden dolayı konvansiyonel arteriyografi önerilmez. Eğer teknik açıdan uygun ise DDU, noninvaziv bir tarama testi olarak faydalı olabilir (61).

Daha nceden BTA (radyokontrast madde maruziyeti) ve DSA (ateroemboli riski) yerine, gadoliniumlu MRA tercih edilirdi. Fakat yeni çalışmalarda, özellikle diyalize giren ve orta-ciddi (evre 4-5) böbrek yetmezliği olan hastalarda, MRA görüntüleme süresince gadolinium uygulaması ile ‘nefrojenik sistemik fibrozis’ arasında sıkı bir ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucunda, mümkünse GFR 30 ml/dk dan kk olduğu tahmin edilen hastalarda, gadolinium bazlı görüntülemelerden kaçınılması tavsiye edilmektedir. Uzmanlar arasında, tahmini GFR’ı 30-60 ml/dk olan hastalarda gadolinium uygulanıp uygulanmayacağı konusundaki fikirler birbirinden farklıdır.

Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk’dan kk olduğu tahmin edilen hastalarda, nefrojenik sistemik fibrozis riski yerine, radyokontrast nefropati riski tercih edilmelidir. Sonuç olarak, bu hastalara tüm koruyucu önlemler alınarak hem BTA, hem de DSA uygulanabilir.

İnsidental RAS’nun doğal seyri iyi tanımlanamamıştır (70). Retrospektif bir çalışmada, periferik arter hastalığı olan 386 hasta değerlendirilmiş, bu hastaların (% 33) 126’sında RAS varlığı radyografik olarak kanıtlanmıştır (71). 10 yılın sonunda hiçbir hastanın serum kreatinin konsantrasyonu yükselmemiş ve hiçbir hasta son dönem böbrek yetmezliğine ilerlememiştir.

2.6.8 Renovasküler hipertansiyonun tedavisi

RVH tanısı koyulduktan sonra, hastanın kan basıncı medikal tedavi ile ve/veya perkutan translüminal renal anjioplasti, stentleme veya cerrahi ile kontrol altına alınmalıdır. Terapatik yaklaşımın ne olacağını lezyonun tipi, bölgesi, renal arter darlığının yaygınlığı, hastanın ek medikal durumları ve aldığı riskler belirler. Sigaranın kesilmesi, düşük yoğunlukta lipoprotein (LDL)- kolesterol seviyesinin 100 mg/dl’nin altına düşürülmesi, kan

basıncının 140/90'ın altına çekilmesi, tolere edebildiği ölçüde ACE inhibisyonu, düşük doz aspirin ve folat uygulaması önerilir (33).

RAS'na invaziv tedavi uygulanmaması kararını belirleyen temel faktörler vardır. Bunlar; ileri yaş, yüksek komorbidite, stabil renal fonksiyon, dörtten az ilaçla kan basıncının kontrol altında olması, böbrek boyutunun < 8 cm olması, nonstenotik böbrekte rezistivite indeksinin > 0.8 olması ve flaş pulmoner ödem öyküsünün olmaması (33). Renal arteriyel darlığın hangi derecesine revaskülarizasyon önerileceği konusunda bir fikir birliği yoktur (33,39). %50'nin altındaki darlıkların hemodinamik açıdan önemli olmadığı herkez tarafından kabul edilmiştir (39). Eski çalışmalar % 50 ve üzerini, pek çok çalışma % 60'ın üzerindeki değerleri, yeni çalışmalar ise % 75 ve üzerini hemodinamik açıdan önemli kabul etmektedir (33,39).

RAS'nu perkutan anjioplasti ile veya cerrahi ile düzeltme kararı; stenozun hemodinamik olarak önemli olup olmamasına ve müdahale ile klinik faydaların olma ihtimaline dayanır. Öyküdeki risk faktörleri bu aşamada sıklıkla yardımcı olur. Örneğin; aterosklerotik kalp hastalığı olduğu bilinen, daha önceden stabil iken kan basıncında ani yükselmeler olan hastalar yüksek oranda RVH'u düşündürür. Bu hastalarda stenotik lezyon(lar) düzeltildikten sonra, kronik antihipertansif tedavi ile yeterli yanıt alınamayan kan basıncı düzeylerinin, bir ACE inhibitörü ile normale geldiği görülür (65).

Stenozun başarılı tedavisine rağmen, kan basıncının normale gelmesinde ki göreceli başarısızlığın nedeni, insanlarda hemodinamik açıdan önemli daralmaların (>%75) gelişimi yavaş ve progresifdir (33). Bir çalışmada perkutan translüminal renal anjioplasti uygulanan hastaların %44'ünün halen ilaç tedavisi aldığı gösterilmiştir (34). Bu nedenle renal iskemi ile hipertansiyon gelişimini birebir ilişkilendirmek doğru değildir.

Antihipertansif ilaçlar ile RVH'u olan pek çok hastanın kan basıncı etkili bir şekilde kontrol edilebilir. Bu nedenle, RVH taramasında önemli bir stenotik lezyon yok ise girişimsel veya cerrahi müdahale önerilmemektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ekim 2007 / Mart 2009 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı'na sekonder hipertansiyon şüphesi ile başvuran 189 hastayı kapsamaktadır. Hipertansiyon ile başvuran tüm hastalar, RVH açısından, daha önceden belirlenmiş olan risk indeksi kullanılarak değerlendirildi (45). RVH düşündürecek risk faktörü olan hastalardan, renal MRA istendi. MRA isteme nedeni kaydedildi. Risk indeksi:

1. 55 yaşından sonra başlayan ciddi veya evre II hipertansiyon (kan basıncı \geq 160/100 mmHg).

2. Refrakter veya dirençli hipertansiyon; terapötik dozda (diüretik içeren) üç uygun antihipertansif kullanılmasına rağmen yeterli kan basıncı kontrolünün sağlanamaması

3. Ani başlangıçlı ve ciddi hipertansiyonu olan veya daha önceden hipertansiyonu kontrol altında iken, kan basıncında ani yükselmeler olan hastalar

4. Karında üfürüm ile birlikte hipertansiyon.

5. Sigara, yaygın ateroskleroz veya stabil kreatinin yüksekliğine eşlik eden orta-ciddi hipertansiyonu olan hastalar

6. 30 yaşından önce başlayan hipertansiyon

7. Yaygın ateroskleroz ve progresif böbrek yetmezliği ile komplike tedaviye dirençli hipertansiyon

8. Malign hipertansiyon (ciddi hipertansiyonu ve uç organ hasar belirtisi (akut böbrek yetmezliği, retinal hemoraji, papil ödem, kalp yetmezliği, veya nörolojik bozukluk olan hastalar) ve şiddetli hipertansiyon (diyastolik kan basıncı $>$ 120 mmHg)

9. Bir ACE inhibitörü veya ARB ile tedaviye başlandıktan kısa bir süre sonra, plazma kreatinin konsantrasyonunda ani yükselme olması (47)

10. Açıklanamayan, yeni başlangıçlı kreatinin yüksekliğine eşlik eden hipertansiyon

11. Açıklanamayan atrofik böbrek veya böbrek boyutları arasında ($>$ 1.5 cm) asimetri olan orta-ciddi hipertansiyonu olan hastalar

Renal MRA uygulanan 189 hasta arasından ana renal arterlerin görüntülenemediği ve görüntü kalitesinin yetersiz olduğu 5 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, çalışmaya dahil edilen net hasta sayısı 184'dür.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, bilinen hipertansiyon süresi (yıl), kullandığı antihipertansif ilaç sayısı, ilave diyabetes mellitus, hiperlipidemi, aterosklerotik kalp hastalığı ve/veya periferik arter hastalığı olup olmaması, sigara öyküsü, ailede diyabetes

mellitus, koroner arter hastalığı ve/veya hipertansiyon öyküsünün olup olmaması sorgulandı ve kaydedildi.

Koroner arter hastalığı tanısı, sözel olarak ‘daha önce size kalp damarlarınızda tıkanıklık olduğu söylendi mi veya koroner anjiyografi yapıldı mı, yapıldı ise sonucunda darlık olduğu söylendi mi, anjioplasti veya kalp damarlarından ameliyat geçirdiniz mi?’ sorusuna verilen yanıt ve çekilen elektrokardiyografi ve ekokardiyografide iskemik kalp hastalığı lehine bulgu olup olmamasına göre belirlendi.

Diyabetes mellitus tanısı, açlık kan glukoz seviyesi 126 mg/dl’nin üzerinde olmasına veya diyabet ilaçları kullanıyor olmasına göre belirlendi.

Vücut kitle indeksi (kg/m^2); vücut ağırlığının kilogram olarak değerinin, boyun metre olarak değerinin karesine bölünmesi ile hesaplandı. 2006 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Teşkilatının (World Health Organization, WHO) kriterlerine göre, vücut kitle indeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar obez kabul edildi.

Kan basıncı en az bir hafta ara ile 3 kez, standart sfingomanometre ile ölçüldü. Ölçümler oturur pozisyonda, sırtı desteklenmiş, kol kalp seviyesinde ve destekli, 5 dakika konuşmadan dinlendikten sonra alındı. Son iki ölçülen tansiyon değerinin ortalaması alındı ve kaydedildi. Ortalama sistolik kan basıncının 140 ve üzeri, ortalama diyastolik kan basıncının 90 ve üzeri olmasına göre veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmasına göre hipertansiyon teşhisi koyuldu.

Periferik arter hastalığı tanısı sözel olarak ‘Daha önce size bacaklara, kollara veya beyine giden damarlarınızda tıkanıklık olduğu söylendi mi, veya yol yürümekle baldırlarınızda ağrınız olur mu, eğer oluyor ise dinlenince ağrınız geçiyor mu? (kladikasyon intermitant)’ sorularına verilen yanıt veya daha önceden yapılan periferik dopler ultrasonografide lezyon varlığına göre belirlendi.

En az bir yıldır düzenli olarak sigara içiyor ise sigara öyküsü pozitif kabul edildi.

Hastaların hepsine tam bir fizik muayene yapıldı. Fizik muayene sırasında ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyi (mmHg), nabızların açık olup olmadığı ve batında üfürüm olup olmadığı not edildi.

Tüm hastalardan sabah aç iken kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde, açlık glukozu, total kolesterol (TK), düşük yoğunlukta lipoprotein (LDL), yüksek yoğunlukta lipoprotein (HDL), trigliserit (TG), kreatinin, potasyum ve ürik asit seviyeleri çalışıldı. Spot idrarda protein miktarına bakıldı ve bütün sonuçlar kaydedildi.

Glukoz, TK, LDL, HDL, TG, üre, kreatinin ve ürik asit seviyeleri enzimatik kolorimetrik metodlarla Beckman Unicel DXC 800 analizöründe çalışıldı (Beckman

Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA). Potasyum ve sodyum konsantrasyonları aynı cihazda iyon selektif elektrod yöntemiyle belirlendi. LDL kolesterol düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı. İdrar proteini düzeyleri türbidimetrik yöntemlerle Hitachi 912 analizöründe ölçüldü. Laboratuvar çalışmalarının doğruluğu BIORAD EQAS dış kalite kontrolü ile takip edildi (Lab kod 3584).

Renal MRA görüntüleri kontrastlı üç boyutlu görüntüler olarak 1.5 Tesla MR cihazı (Avanto, Siemens, Erlanger, Almanya) ile elde edildi. Görüntüleme için kontrastsız ve kontrastlı T1 ağırlıklı gradient eko (fast, low-angle shot = FLASH) sekansı (TR: 2.8, TE: 1.02, Flip angle: 25) kullanıldı. Kontrastsız koronal planda abdominal bölgeden görüntüler alındı. Kesit kalınlığı 1.2 mm, kesit sayısı 80 ve görüntü alanı 40 cm olarak belirlendi. Daha sonra kontrast madde olarak ortalama 15 ml (0.2 ml/kg) meglumin gadoterat (Dotarem, Guerbet, Fransa) enjeksiyonu yapılarak aynı protokolle aynı görüntü alanından arteryel fazda görüntüler alındı. Kontrastlı görüntülerden kontrastsız görüntüler çıkarıldı. Çıkarılan görüntüler 'maximum intensity projection' yöntemiyle işlenerek üç boyutlu görüntü şekline çevrildi. Görüntüler radyolog tarafından değerlendirildi. İki boyutlu kaynak görüntüler ve üç boyutlu görüntüler ayrı ayrı değerlendirildi. Renal arterler ve her iki böbrek uzunluğu değerlendirildi.

Yapılan MRA'nin sonuçları 'RAS yok, RAS var, stenoz var ise yüzdesi, sağda, solda veya bilateral olmasına göre' not edildi. Hastalar öncelikle RAS olan ve olmayan şeklinde iki ana gruba ayrıldı. Daha sonra RAS olan hastalar kendi içinde renal arter darlığı < %60 olan hastalar ve renal arter darlığı \geq %60 olan hastalar olarak subgruplara ayrıldı. Lümendeki daralmanın çapı %60 ve üzeri ise bu 'hemodinamik açıdan anlamlı (kritik) RAS' olarak tanımlandı (33,39,43). Bu hastalara DSA önerildi. Hastalara uygulanan tedavi seçenekleri, medikal veya endovasküler tedavi olarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 11.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD veya yüzde olarak verildi. Gruplar arası kategorik olmayan değişkenler arasındaki farklılıklar Independent Samples t-test ile analiz edildi. Serum kreatinin ve idrarda protein değerleri homogen dağılmadığı için nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare analizi ile test edildi. RVH ile ilişkili olabilecek risk faktörlerini belirlemek için multiple lojistik regresyon analizi kullanıldı. P değeri < 0.05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

184 hastanın 77'si erkek (% 42), 107'si kadın (%58) olup, yaşları 16-85 arasında değişmektedir (ortalama yaş: 53.5 ± 14 yıl). Hastalara ilişkin klinik ve demografik özellikler **Tablo 4.1.1** ve **4.1.2**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.1 Demografik ve klinik veriler

	N	(%)
Erkek cinsiyet	77	(%42)
Diabetes Mellitus	59	(%32)
Hiperlipidemi	76	(%41)
Aterosklerotik kalp hastalığı	40	(%22)
Periferik arter hastalığı	15	(%8)
Sigara alışkanlığı	26	(%14)
Soygeçmişte Hipertansiyon	132	(%71)
Soygeçmişte Diabetes Mellitus	86	(%47)
Soygeçmişte Aterosklerotik kalp hastalığı	75	(%41)

Tablo 4.1.2 Demografik, klinik ve biyokimyasal veriler

	Ortalama \pm standart sapma
Yaş (yıl)	53.5 \pm 14
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	30.1 \pm 5.8
Hipertansiyon süresi (yıl)	8.9 \pm 7.5
Antihipertansif ilaç sayısı (n)	2.7 \pm 1.2
Sistolik kan basıncı (mmHg)	165 \pm 23
Diastolik kan basıncı (mmHg)	97 \pm 10
Proteinüri (g/L)	0.8 \pm 1.6
Serum Kreatinin (mg/dl)	1.3 \pm 0.9
Potasyum (mg/dl)	4.3 \pm 0.5
Total kolesterol (mg/dl)	190 \pm 38
HDL kolesterol (mg/dl)	42 \pm 10
LDL kolesterol (mg/dl)	118 \pm 33
Trigliserit (mg/dl)	167 \pm 97
Ürikasit (mg/dl)	6 \pm 1.7

Renal MRA ile 184 hastanın, 59'unda (%32) RAS saptandı (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2 Renal arter stenozunun varlığına göre hastaların dağılımı

	N	%
RAS yok	125	68
RAS var	59	32
Toplam	184	100

RAS, Renal arter stenozu

RAS saptanan 59 hastanın 3 tanesinde fibromuskuler displazi tespit edildi.

Fizik muayenede batında üfürüm duyulması nedeni ile MRA istenen 4 hastanın 1 tanesinde abdominal aortada darlık tespit edildi.

184 hastanın, 39'unda (%21) hemodinamik açıdan anlamlı düzeyde RAS saptandı
(Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Renal arter stenozunun derecesine göre hastaların dağılımı

	N	%
RAS < %60	20	11
RAS \geq %60	39	21

RAS, Renal arter stenozu

RAS saptanan 59 hastanın 23'ünde stenoz (%39) sağ renal arterde, 17'sinde (%29) sol renal arterde, 19'unda (%32) bilateral di (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4 Renal arter stenozunun yerine göre hastaların dağılımı

	N	%
Sağ RAS	23	39
Sol RAS	17	29
Bilateral RAS	19	32
Toplam	59	100

RAS, Renal arter stenozu

77 erkek hastanın 27'sinde (%35), 107 kadın hastanın 32'sinde (%30) RAS saptandı. RAS varlığına göre hastalar değerlendirildiğinde, cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.5 Cinsiyete göre dağılım

	RAS yok	RAS var	Toplam	P
Erkek	50 (% 65)	27 (% 35)	77 (% 100)	
Kadın	75 (% 70)	32 (% 30)	107 (% 100)	
Toplam	125 (%68)	59 (%32)	184 (%100)	0.52

RAS, Renal arter stenozu

RAS varlığına göre hastalar değerlendirildiğinde, yaş, vücut kitle indeksi ve kreatinin açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. RAS olan grupta yaş

($p<0.001$) ve kreatinin ($p<0.001$) diğ er gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, VKİ ise düşük bulundu ($p<0.001$) (**Tablo 4.6**).

İki grup arasında hipertansiyon süresi, kullanılan antihipertansif ilaç sayısı, ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı, spot idrardaki protein miktarı, serum potasyumu, ürik asit ve lipid düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6 Hastaların renal arter stenozu varlığına göre dağılımı

	RAS yok	RAS var	P
Yaş (yıl)	51 ± 13	58.5 ± 14.5	0.00
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	31 ± 6	28 ± 4.4	0.00
Hipertansiyon süresi (yıl)	8.6 ± 7.5	9.5 ± 7.5	0.44
Antihipertansif ilaç sayısı (n)	2.6 ± 1.2	2.9 ± 1.2	0.16
Sistolik tansiyon (mmHg)	164 ± 23	166 ± 23	0.48
Diastolik tansiyon (mmHg)	97 ± 10	96 ± 10	0.33
Proteinüri (g/L)	0.6 ± 1.5	1 ± 1.7	0.09
Serum kreatinin (mg/dl)	1.2 ± 0.8	1.6 ± 1.0	0.00
Potasyum (mg/dl)	4.3 ± 0.5	4.4 ± 0.6	0.33
Total kolesterol (mg/dl)	188 ± 36	195 ± 42	0.26
HDL kolesterol (mg/dl)	42 ± 11	43 ± 10	0.08
LDL kolesterol (mg/dl)	116 ± 30	125 ± 39	0.43
Trigliserit (mg/dl)	170 ± 101	162 ± 89	0.60
Ürikasit (mg/dl)	6 ± 1.7	6.4 ± 1.6	0.11

RAS, Renal arter stenozu

RAS olan grupta diabetes mellitus ($p<0.05$), aterosklerotik kalp hastalığı ($p<0.001$), kronik böbrek hastalığı ($p<0.001$) ve proteinüri ($p<0.05$) birlikteliği, RAS olmayan gruba

göre daha fazla bulundu. RAS olmayan grupta ise obezite ($p<0.001$) birlikteliği daha fazla idi (Tablo 4.7).

Hiperlipidemi, periferik arter hastalığı, sigara alışkanlığı, soygeçmişte hipertansiyon, diabetes mellitus veya aterosklerotik kalp hastalığı varlığı ile RAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Renal arter stenozu varlığına göre eşlik eden risk faktörlerinin sınıflanması

	RAS yok n %	RAS var n %	P
Diabetes mellitus	34 (%27)	25 (%42)	0.04
Hiperlipidemi	50 (%40)	26 (%44)	0.63
Obezite	71 (%57)	18 (%30)	0.00
Aterosklerotik kalp hastalığı	17 (%14)	23 (%39)	0.00
Periferik arter hastalığı	20 (%6)	6 (%10)	0.08
Kronik böbrek hastalığı	41 (%33)	32 (%54)	0.006
Sigara alışkanlığı	20 (%16)	6 (%23)	0.36
Proteinüri varlığı	56 (%45)	36 (%61)	0.04
Soygeçmişte hipertansiyon	91 (%73)	41 (%70)	0.72
Soygeçmişte diabetes mellitus	62 (%50)	24 (%41)	0.27
Soygeçmişte aterosklerotik kalp hastalığı	48 (%39)	27 (%46)	0.42

RAS, Renal arter stenozu

Tablo 4.8 Renovasküler hipertansiyon için klinik risk indeksinin hastalara göre dağılımı

	N	%
1. risk F	10	5
2. risk F	52	28
3. risk F	24	13
4. risk F	4	2
5. risk F	21	11
6. risk F	13	7
7. risk F	15	8
8. risk F	4	2
9. risk F	20	11
10. risk F	4	2
11. risk F	16	9
İki risk faktörü (n)	70	38

1. 55 yaşından sonra başlayan ciddi veya evre II hipertansiyon (kan basıncı $\geq 160/100$ mmHg).
2. Refrakter veya dirençli hipertansiyon; terapatik dozda (diüretik içeren) üç uygun antihipertansif kullanılmasına rağmen yeterli kan basıncı kontrolünün sağlanamaması
3. Ani başlangıçlı ve ciddi hipertansiyonu olan, daha önceden hipertansiyonu kontrol altında iken, kan basıncında ani yükselmeler olan hastalar
4. Karında üfürüm ile birlikte hipertansiyon.
5. Sigara, yaygın ateroskleroz veya stabil kreatinin yüksekliğine eşlik eden orta-ciddi hipertansiyonu olan hastalar
6. 30 yaşından önce başlayan hipertansiyon
7. Yaygın ateroskleroz ve progresif böbrek yetmezliği ile komplike tedaviye dirençli hipertansiyon
8. Malign hipertansiyon (ciddi hipertansiyonu ve uç organ hasar belirtisi (akut böbrek yetmezliği, retinal hemoraji, papil ödem, kalp yetmezliği, veya nörolojik bozukluk olan hastalar) ve şiddetli hipertansiyon (diyastolik kan basıncı >120 mmHg)
9. Bir ACE inhibitörü veya ARB ile tedaviye başlandıktan kısa bir süre sonra, plazma kreatinin konsantrasyonunda ani yükselme olması (47)
10. Açıklanamayan, yeni başlangıçlı kreatinin yüksekliğine eşlik eden hipertansiyon
11. Açıklanamayan atrofik böbrek veya böbrek boyutları arasında (>1.5 cm) asimetri olan orta-ciddi hipertansiyonu olan hastalar)

Üçüncü risk faktörü RAS olmayan grupta, onuncu ve onbirinci risk faktörleri RAS olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (**Tablo 4.9**).

İki risk faktörü bulunan hastalarda RAS görülme sıklığı, tek risk faktörü bulunanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (**Tablo 4.9**).

Tablo 4.9 Renal arter stenozu varlığına göre renovasküler hipertansiyon için klinik risk indeksinin dağılımı

	RAS yok (n:125)		RAS var (n:59)		P
	N	%	N	%	
1. risk faktörü	7	(%6)	3	(%5)	0.88
2. risk faktörü	40	(%32)	12	(%20)	0.10
3. risk faktörü	21	(%17)	3	(%5)	0.02
4. risk faktörü	2	(%2)	2	(%3)	0.43
5. risk faktörü	12	(%10)	9	(%15)	0.26
6. risk faktörü	10	(%8)	3	(%5)	0.47
7. risk faktörü	10	(%8)	5	(%8)	0.91
8. risk faktörü	4	(%3)	0	(%0)	0.16
9. risk faktörü	12	(%10)	8	(%14)	0.42
10. risk faktörü	0	(%0)	4	(%7)	0.003
11. risk faktörü	6	(%5)	10	(%17)	0.006
İki risk faktörü	34	(%27)	36	(%61)	0.00

RAS: renal arter stenozu

RAS için anlamlı bulunan risk faktörlerinin analizi sonucu, aterosklerotik kalp hastalığı (p:0.03, güven aralığı 0.15-0.92) ve 11. risk faktörü (p:0.014, güven aralığı 0.06-0.73) bağımsız risk faktörleri olarak bulundu (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10 Potansiyel risk faktörlerine göre, renal arter stenozu olan ve olmayan hastaların dağılımı

Risk faktörleri	RAS yok n %	RAS var n %	Univariate analiz	Multivariate analiz
Diabetes Mellitus	34 (%27)	25 (%42)	0.04	-
Aterosklerotik kalp hastalığı	17 (%14)	23 (%39)	0.0001	0.03
Obezite	71 (%57)	18 (%30)	0.001	-
Proteinüri varlığı	56 (%45)	36 (%61)	0.04	-
Yaş (yıl)	51 ± 13	58.5 ± 14.5	0.001	-
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	31 ± 6	28 ± 4.4	0.001	-
Kreatinin (mg/dl)	1.2 ± 0.8	1.6 ± 1.0	0.001	-
3. risk F	21 (%17)	3 (%5)	0.03	-
10. risk F	0 (%0)	4 (%7)	0.01	-
11. risk F	6 (%5)	10 (%17)	0.006	0.014

RAS tespit edilen 59 hastanın, 33'üne (%56) DSA yapıldı (**Tablo 4.11**).

Tablo 4.11 Uygulanan tedaviye göre hastaların dağılımı

	RAS yok n %	RAS var n %	Toplam n %
Medikal	125 (%100)	26 (%44)	151 (%82)
DSA		33 (%56)	33 (%18)
Toplam	125 (%100)	59 (%100)	184 (%100)



5. TARTIŞMA

RAS için gerçek prevalans net olarak bilinmemekle birlikte, renal DDU uygulanan hastalarda % 7, miyokard infarktüsü öntanısı ile otopsi yapılan hastalarda %12, anjiyografi uygulanan hastalarda %11-42, ciddi-malign hipertansiyonu olan hastalarda %10-45 ve aterosklerotik kalp hastalığı olanlarda %11-34 oranında bildirilmiştir (33,39,72-75,77). Literatürdeki oranlar ile uyumlu olarak, renovasküler hipertansiyon şüphesi olan hastalarımızda, RAS sıklığı %32 oranında bulundu.

Hemodinamik açıdan anlamlı olan RAS hastalarımızın %21'inde mevcuttu. Literatüre bakıldığında yapılan farklı çalışmalarda %6.3-23 oranlarında anlamlı RAS bildirilmiştir (5,33,39,74-76). Göreceli olarak, bizim çalışmamızda ki anlamlı RAS'nun sıklığı, bildirilen oranların üst sınırına yakındır. Bizim hasta grubumuz renovasküler hipertansiyon için risk faktörleri taşıyan seçilmiş hastalardan oluştuğu için, bu oran yüksek saptanmış olabilir. Çalışmalar arası oranlardaki farkların nedeni ise; hem çalışmalardaki hastaların özelliklerinin farklı olmasından, hemde anlamlı kabul edilen darlık değerindeki farklılıklardan ileri geliyor olabilir. Literatürde, renal arter stenozlu olguların yaklaşık üçde birinde bilateral RAS olduğu bildirilmiştir (40). Bizim çalışmamızda da RAS olanların %32'sinde bilateral renovasküler hastalık mevcuttu.

Çalışmamızda cinsiyet RAS için bir risk faktörü olarak saptanmadı. Bu bulgumuzla uyumlu olarak iki farklı çalışmada, Krijnen ve Özkan, cinsiyetin RAS için bir risk faktörü olmadığını göstermiştir (39,77). Erkek veya kadın olmak RAS için bir risk faktörü değildir sonucunu çıkarabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çünkü, ateroskleroza bağlı RAS erkeklerde, fibromuskuler displaziye bağlı RAS kadınlarda daha sık görülmesine rağmen; çalışmamızda etyolojisine bakılmaksızın tüm renal arter stenozları ortak ele alındı. Buna rağmen 59 renal arterli hastanın sadece 3'ünde (%5) fibromuskuler displazi mevcuttu ve çoğunluk aterosklerotik RAS olduğu için çalışmamızda erkek cinsiyetin daha fazla olmasını bekledik.

Yapılan bir çok çalışmada ileri yaş ve kreatinin yüksekliği RAS için önemli birer risk faktörü olarak gösterilmiştir (74-77). Benzer şekilde, bizim hasta popülasyonumuzda da, ileri yaş ve kreatinin yüksekliği RAS için önemli birer risk faktörü olarak bulunmuştur. 30 yaşından önce hipertansiyonu başlayan (altıncı risk faktörü) 13 hastanın 3'ünde (%23) RAS saptandı. Altıncı risk faktörü, diğer risk faktörlerine kıyasla anlamlı bulunmadı. Bu sonuçta ileri yaşın, genç yaşa göre RAS için daha önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Benzer şekilde Hansen, renal DDU uygulanan 65 yaş üstü hasta popülasyonunda ve Özkan,

periferik arter hastalığı nedeni ile DSA uygulanan hasta grubunda artan yaşı renovasküler hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamıştır (39,72).

Bir çalışmada obezitenin aterosklerotik RAS için bir risk faktörü olduğu belirtilmişse de (43), farklı çalışmalarda, VKI < 25 kg/m² olmasının RAS için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (75,77). Literatür ile uyumlu olarak, vücut kitle indeksi RAS olan hasta grubumuzda, kontrol grubuna göre daha düşüktü. Bu bulgu ile, obez olan hastalarda, RAS'ndan daha az şüphelenilmesi gerekir şeklinde bir sonuca varılabilir.

Krijnen, çalışmasında hipertansiyon süresi ile RAS arasında ters orantı (kan basıncında yüksekliğin 2 yıl içinde başlamış olması, renovasküler hipertansiyon için bir risk faktörüdür (77)) olduğunu göstermişse de, bizim hasta grubumuzda hipertansiyon süresi ile RAS arasında bir ilişki saptanmadı.

Yapılan bazı çalışmalar, kullanılan antihipertansif ajan sayısının, renovasküler hipertansiyon için klinik bir belirleyici olduğunu ileri sürmüştür (33,79). Bizim hastalarımızda kullanılan antihipertansif ilaç sayısı ile RAS arasında ilişki yoktu. Benzer şekilde terapatik dozda (diüretik içeren) üç uygun antihipertansif ajan kullanılmasına rağmen yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamayan (ikinci risk faktörü) hastaların sadece %23'ünde RAS saptandı. Bu nedenle, çalışmamızda ikinci risk faktörü, RAS için güçlü bir belirleyici olarak kabul edilmedi.

Hansen, sistolik kan basıncında artışı renovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak göstermiştir (72). Bu durumda bizde RAS olan hasta grubumuzda sistolik kan basıncının daha yüksek olmasını beklerdik. Fakat, iki hasta grubumuz arasında ne sistolik, ne de diyastolik kan basıncı açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Proteinüri varlığı, aterosklerotik renovasküler hastalıkta renal parankimal hasarın bir göstergesidir (80). Ciddi iskemi ve segmental glomerüloskleroza bağlı gelişen ağır proteinüri, renovasküler hipertansiyon düşündüren klinik bir ipucudur (33). Bizim çalışmamızda da RAS olan hastalarda (%61), stenoz olmayanlara göre (%45) proteinüri varlığı daha yüksek oranlarda bulundu. RAS olan hastalarımızda ortalama proteinüri düzeyi (1gr/L), RAS olmayan hastalarımıza göre (0.6 gr/L) daha yüksek saptandı. Proteinürisi olan hastalarımızın ise %39'unda, RAS mevcuttu. Aynı oran (%39) Uzu'nun hasta grubunda da bildirilmiştir (74). Literatürde, aterosklerotik renovasküler hastalıkta bazal proteinürinin > 0.6 gr/gün olması, revaskülarizasyon sonrası renal fonksiyonun bir belirleyicisi olarak gösterilmiştir (74,80).

Özkan'ın çalışmasında kreatinin RAS için anlamlı bulunmasa da (39), buna karşın, pek çok farklı çalışmada, böbrek yetmezliği RAS için önemli bir risk faktörü olarak

gösterilmiştir (33,43). Safian açıklanamayan azotemi varlığında RAS düşünülmesi gerektiğini savunmuştur (78). Uzu ve ark, böbrek yetmezliği olan hastaların %39'unda RAS saptamıştır (74). Benzer şekilde bizde bu oranı % 44 olarak bulduk. Bir çalışmada Paraskevas ve arkadaşları plazma kreatinin değerinin ≥ 1.5 mg/dl olmasını aterosklerotik RAS için güçlü bir belirleyici olarak göstermiştir (43). Przewlocki ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada ise serum kreatinin seviyesinin ≥ 1.07 mg/dl olması anlamlı kabul edilmiştir (75). Bizim çalışmamızda, kreatinin seviyesi kadar, hipertansiyona eşlik eden nedeni açıklanamayan ve yeni başlayan kreatinin yüksekliğinin de (Onuncu risk faktörü) önemli bir risk faktörü olduğu tespit edildi. Onuncu risk faktörü nedeni ile renal MRA istediğimiz 4 hastanın 4'ünde de (%100) RAS saptanması bunun göstergesi olabilir.

Metabolik alkaloz ve hipokalemi varlığının renovasküler hipertansiyon teşhisinde, faydalı olduğu belirtilmişse de (33,73), ortalama serum potasyum seviyesi, RAS olan ve olmayan hastalarımız arasında birbirine yakın değerlerdeydi.

Park, Krijnen ve Paraskevas'ın yaptığı farklı çalışmalarda hiperkolesterolemi, renovasküler hastalık için klinik bir belirleyici olarak gösterilmiştir (43,76,77). Hansen ve arkadaşlarının çalışmasında ise düşük HDL bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (72). Özkan'ın çalışmasında diğer çalışmalardan farklı olarak dislipidemi ile renovasküler hastalık arasında ilişki gösterilememiştir (39). Bizim çalışmamızda da gerek hiperlipidemi varlığı ile, gerekse lipid düzeyleri ile, renovasküler hastalık arasında bir ilişki saptanmadı. Benzer şekilde ürik asit seviyesi de RAS için belirleyici bir parametre olarak bulunmadı. Literatürde ürik asit seviyesi ile RAS arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma henüz yoktur.

Özkan ve arkadaşları diyabet ile RAS arasında bir ilişki gösterememiş iken Paraskevas ise diabetes mellitus varlığını, aterosklerotik RAS için bir risk faktörü olarak göstermiştir (39,43). Bizim çalışmamızda da hipertansiyona ilave diabetes mellitus varlığı renal arter stenoz riskini artırmaktadır.

Çalışmamızda hipertansiyona ilave aterosklerotik kalp hastalığı varlığı, renovasküler hipertansiyon için, en güçlü belirleyici özelliğe sahip bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Daha önce yapılan bir çok farklı çalışmada, hipertansiyona ek koroner arter hastalığının olması, renovasküler hastalık için klinik bir belirleyici olarak gösterilmiştir (33, 74-76). Bazı çalışmalar ise, koroner arter stenozunun derecesi ve sayısı ile RAS'nun ilişkili olduğunu göstermiştir (43,74). Park ve arkadaşları, anlamlı koroner hastalığı olanların %13.5'inde eş zamanlı anlamlı RAS saptamıştır (76). Biz aterosklerotik kalp hastalığı olan hastalarımızın %57.5'inde RAS saptadık. Özkan'ın hasta grubunda da benzer şekilde

koroner arter hastalığı olanların %51'inde RAS saptanmış olmasına rağmen, ilave aterosklerotik kalp hastalığı varlığı bir risk faktörü olarak anlamlı bulunmamıştır (39).

Przewlocki ve Park'ın çalışmalarında, periferik arter hastalığı RAS için bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (75,76). Hipertansiyona ilave periferik arter hastalığı varlığı bizim çalışmamızda bir risk faktörü olarak tespit edilmedi. Bu beklenmeyen sonuç, periferik arter hastalığı tanısının, radyolojik görüntüleme teknikleri ile kanıtlanmamış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bazı çalışmalar sigara alışkanlığının aterosklerotik RAS için bir risk faktörü olduğunu (43,77) belirtmişse de, bizim hasta popülasyonumuzda sigara alışkanlığı, RAS için bir risk faktörü olarak tespit edilmedi. Yapılan bir başka çalışmada da benzer şekilde sigara risk faktörü olarak kabul edilmemiştir (39). Bu farklı sonuçlar, çalışmalarda ki hasta popülasyonlarının birbirinden farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde daha önceden, aile öyküsü ile RAS ilişkisini inceleyen benzer bir çalışmaya rastlanmadığı gibi, bizim hastalarımızda diabetes mellitus, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı açısından pozitif aile öyküsünün olması, RAS için bir risk faktörü olarak tespit edilmedi.

Krijnen ve ark. tarafından RVH için 'klinik olarak tahmin kuralları' tanımlanmıştır. Toplam 9 kriterden oluşan bir kompleks skor belirlemiştirlerdir. Bunlar; yaş, cinsiyet, aterosklerotik vasküler hastalığın varlığı, kan basıncındaki yükselmenin 2 yıl içinde başlamış olması, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi $< 25 \text{ kg/m}^2$, abdominal üfürüm, plazma kreatinin seviyesi ve total kolesterol değerinde artıştır (33).

Daha önceki çalışmalarda herhangi bir yaşta ani başlayan veya akselere olan hipertansiyon bir risk faktörü olarak belirtilmişse de (78,79), bizim çalışmamızda, RAS'ndan şüphelenmemize neden olan risk faktörleri arasından, belirleyici değeri en düşük olan risk faktörü olarak, üçüncü risk faktörü (ani başlangıçlı ve ciddi hipertansiyonu olan, daha önceden hipertansiyonu kontrol altında iken, kan basıncında ani yükselmeler olan hastalar) bulunmuştur. Benzer şekilde 55 yaşından sonra başlayan ciddi veya evre II hipertansiyon (kan basıncı $\geq 160/100 \text{ mmHg}$) (birinci risk faktörü) nedeni ile çalışmaya alınan hastalarımızda RAS %30 gibi düşük bir oranda saptandı.

Krijnen, abdominal üfürüm varlığını, RAS için bir belirleyici olarak göstermiştir (77). Dördüncü risk faktörümüz olan 'Karında üfürüm ile birlikte hipertansiyon' nedeni ile renal MRA istediğimiz dört hastanın ikisinde RAS, birinde aortada darlık, diğerinde esensial hipertansiyon tespit ettik. Literatürde de renal arter stenozlu hastaların sadece %45'inde üfürüm duyulabildiği, esensial hipertansiyonlu hastalarda da % 9 oranında üfürüm

duyulabileceği bildirilmiştir (33). Bu bulgunun sensitivitesi yaklaşık % 40'dır. Yani pek çok hastada yoktur. Fakat spesifitesi %99 kadar yüksektir (81). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da bizim çalışmamızda da karında üfürüm varlığı önemli bir belirleyicidir. Anlamlı olmamasının nedeni bu risk faktörünü taşıyan hasta sayımızın az olması olabilir.

Beşinci ve yedinci risk faktörlerinin ortak bulgusu yaygın ateroskleroz olmasıdır. Beşinci risk faktörü stabil kreatinin yüksekliğini içerir iken, yedinci risk faktörü progresif kreatinin yüksekliğini içerir. Ateroskleroz ve kreatinin yüksekliği gibi iki önemli parametreyi içeren bu risk faktörlerinin anlamlı olmasını bekledik. Çalışmamızda her iki risk faktöründe de RAS için benzer oranlar (%43, %33) saptandı. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, belirleyici değerleri oldukça yüksektir.

İleri evre hipertansif retinopati, renovasküler hipertansiyonun önemli klinik belirtilerinden biridir (79). İndirek olarak RAS, inme ve miyokard infarktüs riskinde artış ile ilişkilidir (43). Buna rağmen çalışmamızda sekizinci risk faktörü (Malign hipertansiyon (ciddi hipertansiyonu ve uç organ hasar belirtisi (akut böbrek yetmezliği, retinal hemoraji, papil ödem, kalp yetmezliği, veya nörolojik bozukluk olan hastalar) ve şiddetli hipertansiyon (diyastolik kan basıncı>120 mmHg)) ile RAS arasında bir ilişki gösteremedik. Literatür ile uyumlu olmamasının nedeni sekizinci risk faktörü için hasta sayımızın (n:4) yetersiz olması olabilir.

Safian, ACE inhibitörü ile tetiklenen böbrek yetmezliğinde RAS düşünülmesi gerektiğini belirtmiştir (78). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da benzer şekilde dokuzuncu risk faktörü (Bir ACE inhibitörü veya ARB ile tedaviye başlandıktan kısa bir süre sonra, plazma kreatinin konsantrasyonunda ani yükselme olması) nedeni ile renal MRA istenen hastalarımızın %40'ında RAS mevcuttu.

Önceki yayınlarda RAS'nun varlığı ve derecesi ile renal asimetri ve atrofi varlığı arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (43,78,82,83). Çalışmamızda da renovasküler hipertansiyon için, bağımsız ve güçlü belirleyici özelliği olan bir diğer risk faktörü (onbirinci risk faktörü) açıklanamayan atrofik böbrek veya böbrek boyutları arasında (>1.5 cm) asimetri olan hipertansiyon hastalarıdır. Renal asimetri nedeni ile renal MRA istenen hastalarımızda %62.5 gibi yüksek bir oranda RAS saptandı. Bu sonuç, böbrek yetmezliğine neden olabilen RAS'nun erken teşhisi için önemlidir. Diyaliz programında olan hastaların %10-40'ında altta yatan hastalığın aterosklerotik RAS olduğu bildirmiştir (43).

İki risk faktörü birden bulunan hastalarda, RAS görülme sıklığı, tek risk faktörü bulunanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Bu çalışmamızda

beklenen bir sonuçtu. Bu sonuca göre risk faktörü sayısı arttıkça, RAS grlme sıklığıda artacaktır Şeklinde bir yorum yapılabilir.

RAS saptanan hastalarımızın % 56'sına revaskülarizasyon uygulandı. Diğer hastalara medikal tedavi önerildi. Hastaların girişimsel tedaviye onay vermemeleri, darlığın <%60 olması, ileri yaş, yüksek komorbidite, stabil renal fonksiyon, dörtten az ilaçla kan basıncının kontrol altında olması ve böbrek boyutunun <8 cm olması RAS olan hastalarda medikal tedavi ile takip kararı alma nedenlerimizdir.



6. SONUÇ

RAS'nun gerçek prevalansı net olarak bilinmemekle beraber, sekonder hipertansiyonun en sık sebeplerinden biri olduğu bilinmektedir. Hastalık sıklıkla asemptomatiktir. RAS böbrek kan akımını bozar ve sırayla RVH'a ve böbrek yetmezliğine neden olur (77). RVH, hedef organ hasarında ve mortalitede artış ile ilişkilidir (73). Yüksek ihtimalle düzeltilen bu hastalıkta erken teşhis önemlidir (73). RAS teşhisinde altın standart invaziv ve pahalı olan renal anjiyografidir (77). Bu nedenle tarama testi yapılacak hastaların belirlenmesi için, klinik risk faktörleri kullanılmaktadır. Klinik risk faktörleri içeren seçilmiş grupta renal arter stenoz prevalansı relatif olarak daha yüksektir. Bu risk faktörlerine sahip hastalarda RAS'ndan şüphelenilmelidir. Çünkü bu hastalığın erken teşhisi son dönem böbrek hastalığı ve kronik böbrek yetmezliğine ilerlemeyi geri döndürebilir.

Bu amaçla, çalışmamızda, RVH'dan şüphelenilen hastalarda klinik ve labratuvar parametreler ve belirlenmiş klinik risk faktörleri incelendi. Bu analiz sonucunda her bir risk faktörünün belirli oranlarda tanısal değeri olduğu tespit edildi. Yaş, vücut kitle indeksi, serum kreatinin seviyesi, obezite, proteinüri varlığı, ilave diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve aterosklerotik kalp hastalığı olması, üçüncü (ani başlangıçlı ve ciddi hipertansiyonu olan, daha önceden hipertansiyonu kontrol altında iken, kan basıncında ani yükselmeler olan hastalar), onuncu (açıklanamayan, yeni başlangıçlı kreatinin yüksekliğine eşlik eden hipertansiyon) ve onbirinci (açıklanamayan atrofik böbrek veya böbrek boyutları arasında (>1.5 cm) asimetri olan orta-ciddi hipertansiyonu olan hastalar) risk faktörlerinin bulunması RAS için anlamlı bulundu. Bu risk faktörleri kendi aralarında incelendiğinde, RAS için en güçlü belirleyici özelliği olan risk faktörleri olarak hastada 'renal asimetri' olması ve öyküde ilave 'aterosklerotik kalp hastalığı' olması bulundu.

Sonuç olarak, RAS'nu erken teşhis edebilmek için her hipertansiyon hastasında böbrek boyutları ve parankim özelliği görüntüleme teknikleri ile değerlendirilmeli, iki böbrek arasında >1.5 cm'den fazla çap farkı veya atrofi saptanan hastalarda RVH olasılığı akla getirilmeli ve ileri tetkik istenmelidir. Benzer şekilde her hipertansiyon hastasından ayrıntılı öykü alınmalı ve ilave aterosklerotik kalp hastalığı varlığı sorgulanmalıdır. Pozitif öyküsü olan hastalarda RVH olasılığı unutulmamalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Cherry, DK, Burt, CW, Woodwell, DA. National ambulatory medical care survey: 2001 summary. *Adv Data* 11;(337):1-44, 2003.
2. Hajjar, I, Kotchen, TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 290:199-206,2003.
3. Fields, LE, Burt, VL, Cutler, JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 44:398-404,2004.
4. Kaplan, NM. *Clinical hypertension* 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, p. 4,2002.
5. Chobanian, AV, Bakris, GL, Black, HR, Cushman, WC. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 289:2560-72,2003.
6. Mancia, G, De Backer, G, Dominiczak, A. 2007 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* 25:1105-87,2007.
7. Textor SC. Renovascular hypertension. *Comprehensive Clinical Nephrology* (Johnson RJ, Feehally J) Second edition. Philadelphia, 515-529, 2003
8. O'Mailia, JJ, Sander, GE, Giles, TD. Nifedipine-associated myocardial ischemia or infarction in the treatment of hypertensive urgencies. *Ann Intern Med* 107:185-6,1987.
9. Grossman, E, Messerli, FH, Grodzicki, T, Kowey, P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules for hypertensive emergencies or pseudoemergencies? *JAMA* 276:1328-31,1996.
10. Staessen, JA, Wang, J, Bianchi, G, Birkenhager, WH. Essential hypertension. *Lancet* 361:1629-41,2003.
11. Wang, NY, Young, JH, Meoni, LA, Ford DE, Erlinger TP, Klag MJ. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med* 168:643-8,2008.
12. Thompson, D, Edelsberg, J, Colditz, GA, Bird AP, Oster G. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med* 159:2177-83,1999.
13. de Simone, G, Devereux, RB, Chinali, M, Roman MJ, Best LG, Welty TK, Lee ET, Howard BV. Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 47:162-7,2006.
14. Sonne-Holm, S, Sorensen, TI, Jensen, G, Schnohr, P. Independent effects of weight change and attained body weight on prevalence of arterial hypertension in obese and non-obese men. *BMJ* 299:767-70,1989.
15. Halperin, RO, Sesso, HD, Ma, J, et al. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension* 2006; 47:45.
16. Yan, LL, Liu, K, Matthews, KA, Daviglius ML, Ferguson TF, Kiefe CI. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA* 290:2138-48,2003.
17. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Diagnosis of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 157:2413-46,1997.
18. Lewington, S, Clarke, R, Qizilbash, N, Peto R, Collins R. 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* 360:1903-13,2002.

19. Pastor-Barriuso, R, Banegas, JR, Damian, J, Appel, LJ. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: An evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med* 139:731-9,2003.
20. Lloyd-Jones, DM, Evans, JC, Levy, D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA* 294:466-72,2005.
21. Jackson, R, Lawes, CM, Bennett, DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 365:434-41,2005.
22. Wilson, PW. Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham Study. *Am J Hypertens* 7:7S,1994.
23. Psaty, BM, Furberg, CD, Kuller, LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D, O'Leary DH, Bryan RN, Anderson M, Lumley T. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 161:1183-92,2001.
24. Franklin, SS, Larson, MG, Khan, SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 103:1245-9,2001.
25. Levy, D, Larson, MG, Vasan, RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 275:1557-62,1996.
26. Lorell, BH, Carabello, BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 102:470-9,2000.
27. Vakili, BA, Okin, PM, Devereux, RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 141:334-41,2001.
28. Staessen, JA, Fagard, R, Thijs, L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 350:757-64,1997.
29. Thrift, AG, McNeil, JJ, Forbes, A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke* 27:2020-5,1996.
30. Coresh, J, Wei, L, McQuillan, G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, Klag MJ. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 161:1207-16,2001.
31. Hsu, CY, McCulloch, CE, Darbinian, J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 165:923-8,2005.
32. Kaplan, NM. Management of hypertensive emergencies. *Lancet* 344:1335-8,1994.
33. Krzesinski JM. Diagnostic criteria for renovascular hypertension. *Acta Chir Belg* 102:159-166,2002.
34. Vasbinder GBC, Nelemans PJ, Kessels AGH. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 135:401-411,2001.
35. Safian RD, Textor SC. Renal artery stenosis. *N Engl J Med* 344(6):431-42,2001.

36. Lewin, A, Blaufox, MD, Castle, H, Entwisle G, Langford H. Apparent prevalence of curable hypertension in Hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch Intern Med* 145:424-7,1985.
37. Davis, BA, Crook, JE, Vestal, RE, Oakes, JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV retinopathy. *N Engl J Med* 301:1273,1979.
38. Mann, SJ, Pickering, TG. Detection of renovascular hypertension. State of the art: *Ann Intern Med* 117:845-53,1992.
39. Ozkan U, Oguzkurt L, Tercan F, Nursal TZ. The prevalence and clinical predictors of incidental atherosclerotic renal artery stenosis. *Eur J Radiol* 69(3):550-4,2009.
40. Ram CVS. Renovascular hypertension. *Cardiology clinics* 6(4):483-508,1988
41. Vasbinder, GB, Nelemans, PJ, Kessels, AG, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelshoven JM. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 141:674-82,2004.
42. Slovut, D, Olin, JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 350:1862-71,2004.
43. Paraskevas KI, Hamilton G, Cross JM, Mikhailidis DP. Atherosclerotic renal artery stenosis: association with emerging vascular risk factors. *Nephron Clin Pract* 108:c56-c66,2008.
44. Svetkey, LP, Kadir, S, Dunnick, NR, Smith SR, Dunham CB, Lambert M, Klotman PE. Similar prevalence of renovascular hypertension in selected blacks and whites. *Hypertension* 17:678-83,1991.
45. Hirsch, AT, Haskal, ZJ, Hertzner, NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 113:e463-654,2006.
46. White, CJ, Jaff, MR, Haskal, ZJ, Jones DJ, Olin JW, Rocha-Singh KJ, Rosenfield KA, Rundback JH, Linas SL. Indications for renal arteriography at the time of coronary arteriography: a science advisory from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Councils on Cardiovascular Radiology and Intervention and on Kidney in Cardiovascular Disease. *Circulation* 114:1892-5,2006.
47. van de Ven, PJ, Beutler, JJ, Kaatee, R, Beek, FJ. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int* 53:986-93,1998.
48. Pickering, TG, Devereux, RB, James, GD, Sotelo JE, James GD, Sos TA, Silane MF, Laragh JH. Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: Treatment by angioplasty or surgical revascularization. *Lancet* 2:551-2,1998.
49. Postma, CT, Joosten, FB, Rosenbusch, G, Thien, T. Magnetic resonance angiography has a high reliability in the detection of renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 10:957-63,1997.

50. Rieumont, MJ, Kaufman, JA, Geller, SC, Yucel EK, Cambria RP, Fang LS, Bazari H, Waltman AC. Evaluation of renal artery stenosis with dynamic gadolinium-enhanced MR angiography. *AJR Am J Roentgenol* 169:39-44,1997.
51. de Haan, MW, Kouwenhoven, M, Thelissen, GRP, Koster D, Kessels AG, de Leeuw PW, van Engelshoven JM. Renovascular disease in patients with hypertension: Detection with systolic and diastolic gating in three-dimensional, phase-contrast MR angiography. *Radiology* 198:449-56,1996.
52. Leung, DA, Hoffmann, U, Pfammatter, T, Hany TF, Rainoni L, Hilfiker P, Schneider E, Zimmermann-Paul GG, Debatin JF. Magnetic resonance angiography versus duplex sonography for diagnosing renovascular disease. *Hypertension* 33:726-31,1999.
53. Schoenberg, SO, Rieger, J, Johannson, LO, Dietrich, O. Diagnosis of renal artery stenosis with magnetic resonance angiography: update 2003. *Nephrol Dial Transplant* 18:1252-6,2003.
54. Olbricht, CJ, Paul, K, Prokop, M, Chavan A, Schaefer-Prokop CM, Jandeleit K, Koch KM, Galanski M. Minimally invasive diagnosis of renal artery stenosis by spiral computed tomography angiography. *Kidney Int* 48:1332-7,1995.
55. Thornton, MJ, Thornton, F, O'Callaghan, J, Varghese, JC. Evaluation of dynamic gadolinium-enhanced breath-hold MR angiography in the diagnosis of renal artery stenosis. *AJR Am J Roentgenol* 173:1279-83,1999.
56. Wasser, MN, Westenberg, J, van der Hulst VP, van Baalen J, van Bockel JH, van Erkel AR, Pattynama PM. Hemodynamic significance of renal artery stenosis: Digital subtraction angiography versus systolically gated three-dimensional phase-contrast MR angiography. *Radiology* 202:333-8,1997.
57. Schoenberg, SO, Knopp, MV, Londy, F, Krishnan, S. Morphologic and functional magnetic resonance imaging of renal artery stenosis: a multireader tricenter study. *J Am Soc Nephrol* 13:158-69,2002.
58. Textor, SC. Pitfalls in imaging for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 141:730-1,2004.
59. Olbricht, CJ, Arlart, IP. Magnetic resonance angiography - The procedure of choice to diagnose renal artery stenosis? *Nephrol Dial Transplant* 13:1620-2,1998.
60. Kim TS, Chung JW, Park JH, Kim SH, Yeon KM, Han MC. Renal artery evaluation: comparison of spiral CT angiography to intra-arterial DSA. *J Vasc Interv Radiol* 9:553-9,1998.
61. Williams, GJ, Macaskill, P, Chan, SF, Karplus TE, Yung W, Hodson EM, Craig JC. Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *AJR Am J Roentgenol* 188:798-811,2007.
62. Olin, JW, Piedmonte, MR, Young, JR, DeAnna S, Grubb M, Childs MB. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 122:833-8,1995.
63. Derkx, FH, Schalekamp, MA. Renal artery stenosis and hypertension. *Lancet* 344:237-9,1994.
64. Ikee, R, Kobayashi, S, Hemmi, N, Imakiire T, Kikuchi Y, Moriya H, Suzuki S, Miura S. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis* 46:603-9,2005.
65. Wilcox, CS. Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors for diagnosing renovascular hypertension. *Kidney Int* 44:1379-90,1993.
66. Pedersen, EB. Angiotensin-converting enzyme inhibitor renography. Pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects in renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 9:482-92,1994.

67. Setaro, JF, Saddler, MC, Chen, CC, Hoffer PB, Roer DA, Markowitz DM, Meier GH, Gusberg RJ, Black HR. Simplified captopril renography in diagnosis and treatment of renal artery stenosis. *Hypertension* 18:289-98,1991.
68. Elkohen, M, Beregi, JP, Deklunder, G, Artaud D, Mounier-Vehier C, Carre AG. A prospective study of helical computed tomography angiography versus angiography for the detection of renal artery stenoses in hypertensive patients. *J Hypertens* 14:525-8,1996.
69. Pedersen, EB. New tools in diagnosing renal artery stenosis. *Kidney Int* 57:2657-77,2000.
70. Textor, SC. Progressive hypertension in a patient with "incidental" renal artery stenosis. *Hypertension* 40:595-600,2002.
71. Leertouwer, TC, Pattynama, PM, Van Den, Berg-Huysmans A. Incidental renal artery stenosis in peripheral vascular disease: A case for treatment?. *Kidney Int* 59:1480-3,2001.
72. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, Burke GL, Dean RH. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population based study. *J Vasc Surg* 36(3):443-451,2002.
73. De la Prada F, Prados A, Tugores A, Obrador Mulet A, Pascual Feliu MJ. Metabolic alkalosis and sodium-induced hypokalemia in the diagnosis of renovascular hypertension. *Nefrologia* 29(1):91,2009.
74. Uzu T, Inoue T, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Yutani C, Kimura G. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 29(5):733-738,1997.
75. Przewlocki T, Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Kopec G, Rubis P, Pasowicz M, Musialek P, Kostkiewicz M, Kozanecki A, Stompór T, Sulowicz W, Sokolowski A. Prevalence and prediction of renal artery stenosis in patients with coronary and supraaortic artery atherosclerotic disease. *Nephrol Dial Transplant* 23:580-585,2008.
76. Park S, Jung JH, Seo HS, Ko YG, Choi D, Jang Y, Chung N, Cho SY, Shim WH. The prevalence and clinical predictors of atherosclerotic renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. *Heart Vessels* 19(6):275-279,2004.
77. Krijnen, P, van Jaarsveld, BC, Steyerberg, EW, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA, Habbema JD. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 129:705-11,1998.
78. Safian RD. Atherosclerotic renal artery stenosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 5(2):91-101,2003.
79. Pol Merkur Lekarski. Significance of clinical anamnesis in the preliminary diagnosis of renovascular hypertension 5(29):266-8,1998.
80. Chrysochou C, Cheung CM, Durow M, Middleton RJ, Solomon LR, Craig A, Venning M, Kalra PA. Proteinuria as a predictor of renal functional outcome after revascularization in atherosclerotic renovascular disease. *QJM* 102(4):283-8,2009.
81. Turnbull, JM. Is listening for abdominal bruits useful in the evaluation of hypertension?. *JAMA* 274:1299-301,1995.
82. Crutchley TA, Pearce JD, Craven TE, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ. Clinical utility of the resistive index in atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg* 49(1):148-155,2009.
83. Soluez G, Therasse E, Qanadli SD, Froment D, Léveillé M, Nicolet V, Turpin S, Giroux MF, Guertin MC, Oliva VL. Prediction of clinical response after renal angioplasty; respective value of renal doppler sonography and scintigraphy. *AJR Am Roentgenol* 181(4):1029-1035,2003.

