

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Sorunlar

Hypertension and Cardiovascular Problems in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Tevfik Ecdar

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, İstanbul

2007;16 (Ek / Supplement 1) 22-26

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH), her iki böbrekte kistik değişiklikler gösteren sistemik ve kalıtsal bir hastalıktır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır ve son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olgularının %5-10'undan sorumludur (1). Hipertansiyon, bu hastalıkta sık karşılaşılan bir bulgu olup hastaların morbidite ve mortalitesinde önemli bir rol oynar (2). Hipertansiyon, hastaların yaklaşık %60'ında böbrek fonksiyonları bozulmadan önce ortaya çıkar (2,3). Hipertansiyonu olan polikistik böbrek hastalarında böbrek fonksiyonları daha hızlı bozulur (4). Ayrıca, hipertansiyon, bu hastaların en sık ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (5).

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Hipertansiyonun Patogenezi

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında hipertansiyonun sık olduğu, bir asırdan fazla bir zamandan beri bilinmektedir (2). Bu hastaların %50-70'inde, böbrek fonksiyonlarında henüz belirgin bir azalma olmadan hipertansiyonun saptandığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (1,2). Son dönem böbrek yetersizliğine ulaşan hastaların ise hemen hemen tama-

mında hipertansiyon vardır (2). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan çocuklarda bile yüksek oranda hipertansiyonun olduğu bildirilmiştir (6).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında görülen hipertansiyonun patogenezinde böbreğin yapısal olarak etkilenmesinin önemi vardır. Gabow ve arkadaşları (3), otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan 147 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hipertansif hastalardaki böbrek hacminin, normotansif olanlara göre belirgin derecede fazla olduğunu göstermişlerdir. Böbrekteki yapısal anormallikler ve hipertansiyon arasındaki bu ilişkinin saptanması nedeniyle, kistlerin basısı sonucunda oluşan lokal renal iskeminin renin-angiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) uyararak hipertansiyona yol açtığı hipotezi ortaya atılmıştır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının nefrektomi örneklerinde yapılan immünohistokimyasal incelemelerin sonucunda, RAAS'nin kronik bir şekilde uyarıldığını düşündürecek şekilde, jukstaglomerüler aparatta artmış sayıda renin granülü olduğu ve renin taşıyan hücrelerde anormal bir dağılımın olduğu görülmüştür (7).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığındaki hipertansiyonun patogenezinde RAAS'nin rolünü araştırmak amacıyla Chapman ve arkadaşları (8) ortalama kan basıncı, yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, sodyum atılımı ve böbrek fonksiyonları açısından benzer olan hipertansif polikistik böbrek hastaları ile esansiyel hipertansiyonu olan hastaları karşılaştırmışlardır. Hipertansif polikistik böbrek hastalarının hem yatar pozisyonda, hem ayakta, hem de kaptopril alımından 1 saat sonra plazma renin aktivitelerinin, esansiyel hipertansiyonu olan hastalara göre an-

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Tevfik Ecdar
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD,
Nefroloji BD, Çapa, 34390, İstanbul
Tel: 0 (212) 414 22 00
Faks: 0 (212) 414 20 22
E-posta: ecdar@istanbul.edu.tr

lamli derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu önemli bulguya ek olarak, 6 haftalık enalapril tedavisi sonrasında, sadece hipertansif polikistik böbrek hastalarında renal plazma akımının anlamlı derecede arttığı, renal vasküler direncin ve filtrasyon fraksiyonunun ise anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir. Bu çalışma, polikistik böbrek hastalığında RAAS'nin uyarılmasının hipertansiyonun patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Harrap ve arkadaşları (9) genç ve normotansif polikistik böbrek hastalarında plazma renin aktivitesinin ve plazma aldosteron düzeyinin hasta olmayan aile bireylerine göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu da RAAS'nin normotansif olan hastalarda bile uyarılmış olduğunu göstermektedir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında, RAAS dışında, sempatik sinir sisteminin uyarılmasının da hipertansiyondan sorumlu olabileceğini düşündüren çalışmalar vardır (10,11). Klein ve arkadaşları (11) hipertansif olan polikistik böbrek hastalarında, böbrek fonksiyonlarından bağımsız bir şekilde, kas sempatik sinir aktivitesinin arttığını bildirmişlerdir.

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Hipertansiyona Eşlik Eden Diğer Kardiyovasküler Sorunlar

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının böbrek dokularındaki kistik epitelin artmış endotelin-1 ekspresyonu gösterdiği bildirilmiştir (12). Ayrıca, polikistik böbrek hastalarında endotelin-1'in plazma konsantrasyonu sağlıklı bireylere ve esansiyel hipertansiyonu olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (13). Bu bulgulara ek olarak, polikistik böbrek hastalarında endotele bağımlı relaksasyon bozulmuştur ve endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesi azalmıştır (14). Bu bulgular, bu hastalarda nitrik oksit salınımındaki bozukluğa bağlı olarak gelişen endotel disfonksiyonunun varlığını göstermektedir. Yapılan bir başka çalışmada, böbrek fonksiyonları iyi olan hipertansif ve normotansif polikistik böbrek hastalarında endotel disfonksiyonuna ek olarak karotis intima-media kalınlığının arttığı bildirilmiştir (15). Bu bulgular, bu hastalıkta aterosklerozun çok erken dönemde başladığını düşündürmektedir.

Van Dijk ve arkadaşları (16) tarafından yapılan bir çalışmada bir ay boyunca verilen 40 mg/gün simvastatin tedavisinin ODPBH olan hastalarda renal plazma akımını artırdığı ve endotel fonksiyonunda düzelme sağladığı bildirilmiştir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan 18 hastada yapılan bir başka çalışmada, altı ay boyunca verilen 40 mg/gün dozundaki simvastatin tedavisi ile endotel disfonksiyonunda anlamlı bir düzelme saptanmıştır (17).

Oflaz ve arkadaşları (18), ODPBH olan hastalarda biventriküler diyastolik disfonksiyon olduğunu bildirmişlerdir. Böbrek fonksiyonu normal düzeylerde olan hastaları içeren bu çalışmada, hipertansif hastalara ek olarak normotansif hastalarda bile sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede biventriküler diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. Bu bulguların klinik açıdan ne derecede önemli olduğunu anlaşılması için ek çalışmalara gerek vardır.

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Hipertansiyonun Morbidite ve Mortalite Üzerine Etkileri

Gabow ve arkadaşları (4), hipertansif olan polikistik böbrek hastalarında, normotansif olanlara göre, böbrek yetersizliğinin daha hızlı bir şekilde geliştiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada, ortalama serum kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dl'yi aşması hipertansif olanlarda ortalama 47 yaşında görülürken, normotansif olanlarda 66 yaşında saptanmıştır.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında gözlenen RAAS'nin artmış aktivitesi sadece hipertansiyona yol açmakla kalmaz, aynı zamanda kist büyümesini de hızlandırabilir. Anjiyotensin-II'nin proksimal tubulus epitel hücreleri için büyüme faktörü olduğu bilinmektedir (19). Ayrıca anjiyotensin-II, "transforming" büyüme faktörü-beta salınmasına ve ekstrasellüler matriks birikmesine yol açarak, böbrekte fibrozis gelişimine katkıda bulunur (20). Bunlara ek olarak, polikistik böbrek hastalığında kistlerin büyümesi ile yapısal bozukluğun giderek artması, hipertansiyonun ciddiyetinin daha da artmasına, anjiyotensin II'nin daha da artarak bir kısır döngü ile kistlerin daha da büyümesine yol açabilir (2).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (5). Hipertansiyon ise, kardiyovasküler ölüm nedenleri için önemli bir risk faktörüdür. Gerek çocuk, gerekse erişkin polikistik böbrek hastalarında, hipertansiyon ile sol ventrikül hipertrofisi arasında çok belirgin bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (6,21).

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Hipertansiyonun Tedavisi

Hipertansiyonun otozomal dominant polikistik böbrek hastalığındaki öneminin iyi bilinmesine rağmen, antihipertansif tedavinin renal ve kardiyovasküler komplikasyonların ilerlemesini yavaşlatma veya önlemedeki rolünü araştıran çalışmaların sayısı azdır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan 200 hastanın dahil edildiği MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) çalışmasında, yoğun kan basıncı kontrolünün böbrek fonksiyonlarındaki azalmayı yavaşlatmadığı bildirilmiştir (22). Fakat bu çalışmada, araştırmaya dahil edilen hastalarda ileri derecede böbrek yetersizliği söz konusuydu, ortalama takip süresi 2.2 yıl gibi kısa bir süreydi ve kullanılan antihipertansif tedavi kontrol edilmemişti.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastaları için en uygun antihipertansif tedavinin ne olması gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Deneysel ve klinik bulgular anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü tedavisinin bu hastalarda ilk seçenek olması gerektiğini düşündürse de, bu tedavinin polikistik böbrek hastalarında daha üstün olduğunu gösteren randomize ve prospektif çalışmalar yoktur.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığının ileri dönemlerinde böbrek fonksiyonlarında oldukça hızlı bir kötüleşme görülebildiğinden dolayı, tedaviye erken dönemde başlamanın büyük önemi vardır (23). Bu nedenle, böbrek fonksiyonları iyi korunmuş olan 24 hasta prospektif ve randomize bir çalışmaya alınmıştır (24). Ortalama 5 yıllık bir takip boyunca, uzun etkili bir kalsiyum kanal blokeri olan amlodipin tedavisi ile bir ACE inhibitörü olan enalapril tedavisi karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi ile kan basıncının 140/90 mmHg'nin altına düşürüldüğü bu hastalarda, ortalama yıllık böbrek fonksiyon kaybı 3.4 ml/dak/1.73 m² olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, kalsiyum kanal blokeri ile yapılan tedaviden farklı olarak, ACE inhibitörü tedavisi ile devamlı antialbüminürik bir etkinin varlığı gösterilmiştir. İdrarla protein atılımının, polikistik böbrek hastalarında böbrek yetersizliğinin ilerleme hızı ile korelasyon gösterdiği bilinmekle birlikte (25), ACE inhibitörlerinin antialbüminürik etkilerinin, bu hastalığın uzun dönem prognozu üzerindeki yararlarını belirlemek için ek çalışmalara gerek vardır.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında hipertansiyon gelişiminde RAAS önemli bir rol

oynadığı için, ACE inhibitörü ile diüretik tedavilerini karşılaştıran bir çalışma çok önemli olabilir. Böylece, RAAS'yi inhibe eden ACE inhibitörü veya RAAS'yi uyaran diüretik ile benzer derecede kan basıncı kontrolü sağlanarak, bu ilaçların kan basıncından bağımsız etkileri ve RAAS'nin rolü araştırılmış olabilir. Bu amaçla, randomize olmayan prospektif bir çalışmada, diüretikler ve ACE inhibitörleri karşılaştırılmıştır (26). Ortalama 5 yıllık bir takip sonrasında, her iki grupta benzer kan basıncı kontrolü olmasına rağmen, diüretik alan hastalarda ACE inhibitörü alan hastalara göre böbrek fonksiyonlarında belirgin derecede daha hızlı kayıp olduğu gözlenmiştir (kreatinin klirensindeki 5.3 ml/dak/1.73 m²lik yıllık azalmaya karşılık 2.7 ml/dak/1.73 m²; P < 0.05). Bu öncü ve önemli bulguları doğrulamak için randomize olan prospektif çalışmalara gerek vardır.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan 49 hastada yapılan bir çalışmada amlodipin ve kandesartan tedavileri karşılaştırılmıştır (27). Ortalama 36 aylık bir takip sonrasında kandesartan alan hastalarda kreatinin klirensindeki düşüş miktarının amlodipin alan hastalara göre anlamlı derecede daha az olduğu saptanmıştır.

Hipertansiyonun erken ve etkili tedavisi kardiyovasküler komplikasyonları önlemek için de önemlidir. Bu amaçla, hipertansiyonun ACE inhibitörü ile tedavisinin 7 yıllık bir takip boyunca sol ventrikül hipertrofisini belirgin derecede geriletmediği gösterilmiştir (28). Ayrıca, kan basıncının yoğun bir şekilde kontrol altına alınmasının (<120/80 mm Hg), standard kontrole (135-140/85-90 mm Hg) göre, sol ventrikül hipertrofisini daha etkili bir şekilde geriletmediği bildirilmiştir (29). Bu tedavinin, bu hastalığındaki en önde gelen ölüm nedeni olan kardiyovasküler sorunların azaltılması açısından önemi büyüktür. Bu çalışmada ayrıca enalapril ve amlodipin tedavileri karşılaştırılmıştır. Enalapril ile daha fazla sayıda hastada sol ventrikül kütle indeksinin normal düzeye ulaştığı görülmüştür.

Yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, iki farklı dönemde (1985-1992 arası ve 1992-2001 arası) takip edilen toplam 513 polikistik böbrek hastası incelenmiştir (30). Daha yakın zamanda (1992-2001 yılları arasında) takip edilen hastalarda tedavi olarak ACE inhibitörlerinin daha fazla kullanıldığı, kan basıncının daha iyi kontrol altına alındığı ve böbrek ömürlerinin daha uzun olduğu dikkati çekmiştir. Yapılan bir başka epidemiyolojik çalışmada ise, polikistik böbrek hastalarında kan basıncının kontrol al-

tına alınma oranlarının son 15 yıl içinde %38'den %64 düzeyine kadar çıktığı görülmüştür (31). Oysa Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonda bu oran %34 gibi çok düşük bir değerdedir (32). Polikistik böbrek hastalarına, ailelerine ve hekimlere hipertansiyonun önemi ile ilgili olarak verilen yoğun eğitim programlarının kan basıncı kontrolünde elde edilen bu başarıda rolü olabilir.

Sonuç

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında hipertansiyon ve kardiyovasküler komplikasyonlar sık karşılaşılan sorunlardır. Hipertansiyonun erken dönemde saptanması ve etkili bir şekilde tedavisi hem böbrek yetersizliğinin ilerlemesini yavaşlatması açısından, hem de kardiyovasküler komplikasyon riskinin azaltılması açısından çok önemlidir. Randomize ve prospektif çalışmalar yetersiz olmakla birlikte, hipertansiyonun tedavisinde ön planda RAAS'yi inhibe eden ilaçlar tercih edilmelidir.

Kaynaklar

- Fick-Brosnahan GM, Ecker T, Schrier RW. Polycystic kidney disease. In: Schrier RW (ed), Diseases of the Kidney and Urinary Tract (7th ed). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, pp 547-588.
- Ecker T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: Early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 194-200.
- Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990; 38: 1177-1180.
- Gabow PA, Johnson AM, Kaelny WD et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992; 41: 1311-1319.
- Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2048-2056.
- Ivy DD, Shaffer EM, Johnson AM, Kimberling WJ, Dobin A, Gabow PA. Cardiovascular abnormalities in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2032-2036.
- Graham PC, Lindop GBM. The anatomy of the renin-secreting cell in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988; 33: 1084-1090.
- Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1091-1096.
- Harrap SB, Davies DL, Macnicol AM et al. Renal, cardiovascular and hormonal characteristics of young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1991; 40: 501-508.
- Cerasola G, Vecchi ML, Mule G et al. Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensives. *Am J Nephrol* 1998; 18: 391-398.
- Klein IHHT, Ligtenberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2427-2433.
- Hochoer B, Zart R, Schwarz A et al. Renal endothelin system in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1169-1177.
- Giusti R, Neri M, Angelini D et al. Plasma concentration of endothelin and arterial pressure in patients with ADPKD. *Contrib Nephrol* 1995; 115: 118-121.
- Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1381-1388.
- Kocaman O, Oflaz H, Yekeler E et al. Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:854-860.
- van Dijk MA, Kamper AM, van Veen S, Souverein JHM, Blauw GJ. Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2152-2157.
- Namli S, Oflaz H, Turgut F et al. Improvement of endothelial dysfunction with simvastatin in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 219A.
- Oflaz H, Alisir S, Buyukaydin B et al. Biventricular diastolic dysfunction in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2244-2249.
- Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II induces cellular hypertrophy in cultured murine proximal tubular cells. *Am J Physiol* 1990; 259: F768-F777.
- Ruiz-Ortega M, Egidio J. Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1997; 52: 1497-1510.
- Chapman AB, Johnson AM, Rainguet S, Hossack K, Gabow P, Schrier RW. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1292-1297.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al., for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-884.
- Franz KA, Reubi FC. Rate of functional deterioration in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1983; 23: 526-529.
- Ecker T, Chapman AB, Brosnahan GM, Edelstein CL, Johnson AM, Schrier RW. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 427-432.
- Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1349-1354.
- Ecker T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM et al. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2001; 21: 98-103
- Nutahara K, Higashihara E, Horie S et al. Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2005; 99:c18-c23.
- Ecker T, Edelstein CL, Chapman AB et al. Reversal of left

ventricular hypertrophy with angiotensin converting enzyme inhibition in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1113-1116.

29. Schrier R, McFann K, Johnson A et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: Results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1733-1739.
30. Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 63: 678-685.
31. Ecker T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM et al. Progress in blood pressure control in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 266-271.
32. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.