



IJBCM

International Journal of Basic and Clinical Medicine
Uluslararası Temel ve Klinik Tıp Dergisi

Case Report / Olgu Sunumu

DİABETİK NEFROPATİ VE UYKU APNE SENDROMUNA SEKONDER DİRENÇLİ HİPERTANSİYON OLGUSU

A Case Of Resistant Hypertension Secondary To Diabetic Nephropathy And Sleep Apnea Syndrome

Duygu Bayır¹, Gülsüm Özkan²

¹Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Özet

Dirençli hipertansiyon günlük pratikte yaygın görülen bir problemdir. Yapılan çalışmalarda görülme sıklığı %15 ile %27 arasında değişmektedir. Uygun doz ve kombinasyonda çoklu antihipertansif kullanımına rağmen dirençli hipertansiyonu olan hastaların kontrollü hipertansiyon hastalarına göre kardiyovasküler hastalık riskleri artmıştır. Antihipertansif tedaviye direnç yalancı yada gerçek olabilir. Bu hastalar değerlendirilirken öncelikle yalancı dirençli hipertansiyon nedenlerini dışlamak ve sonrasında dirençli hipertansiyona neden olabilecek faktörleri tek tek gözden geçirmek gerekecektir.

Tedavi yalancı direncin dışlanması, hipertansiyona katkıda bulunan faktörlerin ve/veya sekonder hipertansiyon (HT) sebeplerinin belirlenmesi ve düzeltilmesi, yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanması ve etkili çoklu ilaç kullanımından ibarettir.

Altta yatan neden doğru bir şekilde saptandığında, tedavi şansı daha yüksek olacak, hastaların gereksiz ilaç kullanımı, komplikasyonlara maruz kalma oranları ve mali yük azaltılmış olacaktır.

Biz bu vakayı takip sürecinde HT etyolojisi iyi araştırılmadığı için çoklu antihipertansif ilaç kullanımına rağmen kan basıncının regüle olmaması nedeni ile tartışmak istedik.

Anahtar kelimeler: Dirençli hipertansiyon, Uyku Apne Sendromu, Diabetik nefropati

Abstract

Resistant hypertension is a problem widely seen in daily practice. The prevalence in studies ranges between 15% and 27%. The risk of cardiovascular diseases increases in patients with resistant hypertension despite the use of multiple antihypertensives in appropriate dosages and combinations compared to those with controlled hypertension. Resistance to antihypertensive therapy may be false or true. In evaluating these patients, causes of resistant hypertension must be excluded first, and factors capable of causing resistant hypertension must be subsequently considered on an individual basis.

The exclusion of false resistance to treatment consists of the determination and correction of factors contributing to hypertension and/or causes of secondary hypertension (SH), implementation of lifestyle changes and effective multidrug use.

When the underlying cause is correctly identified the possibility of treatment will be high, and unnecessary drug use by patients, exposure to complications and financial costs will be reduced.

We wish to discuss a case in which blood pressure was not regulated despite multiple antihypertensive drug use since the etiology of SH was not well investigated during monitoring.

Key Words: Resistant Hypertension, Obstructive sleep apnea syndrome, Diabetic Nephropathy

Giriş:

Dirençli hipertansiyon (HT), biri diüretik olmak üzere 3 farklı gruptan uygun dozda ve

kombinasyonda antihipertansif kullanılmasına rağmen kan basıncının (KB) hedef değerlerinin üzerinde olmasıdır. Dirençli hipertansiyonun gerçek oranını göstermek zordur.¹

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Değirmenaltı yerleşkesi, Tekirdağ
Email:duygubayir@hotmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 27.09.2016
Date Accepted / Kabul Tarihi: 05.10.2016
Int J Basic Clin Med 2016; 4(2):96-00

Çalışmalarda %3-30 arasında bir orandan bahsedilmektedir.^{2,3} Gerçek dirençli hipertansiyon diyebilmek için yanlış ölçüm teknikleri, uygunsuz antihipertansif kullanımı, diyet ve yaşam tarzı uygunsuzluğu gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.^{4,5} Yalancı dirençli hipertansiyonu dışlayabilmek için hastalar basamak basamak değerlendirilmeli ve sekonder nedenler açığa çıkarılmalıdır. Sekonder nedenler araştırılırken de uyku apne sendromu (UAS), renal parankimal hastalıklar (Diabetik Nefropati vs), primer aldosteronizm, renal arter stenozu gibi daha yaygın görülen nedenler ve sonrasında da feokromositoma, Cushing hastalığı, hiperparatiroidizm gibi daha nadir görülen nedenler göz önünde bulundurulmalıdır.^{6,7}

Olgu Sunumu:

64 yaşında erkek hasta kontrolsüz HT şikayeti ile Namık Kemal Üniversitesi Nefroloji bilim dalına başvurdu. 20 yıldır Diabetes Mellitus (DM) nedeniyle takipli ve oral antidiabetik (OAD) kullanan hastanın, yaklaşık 10 yıl öncesinde başağrısı şikayeti ile başvurduğu hastanede sistolik kan basıncı (SKB) 240 mmHg saptanmış. Ultrasonografide sol böbrekte nefrolithiazis ve sol böbrek boyutunda küçülme (atrofi?) saptanan hastanın sintigrafide sol böbreğin glomeruler filtrasyon hızına (GFR) katkısı % 10 olarak değerlendirilmiş. Nefrolithiazis için 2-3 kez taş kırma ve basket tedavisi yapılan hastanın KB regüle olmadığı için ismini bilmediği 7-8 tane antihipertansif verilmiş. Kan basıncı 7'li antihipertansif ile regüle olmayan hastaya batin tomografisi çekilmiş. Batin tomografisinden sonra hastanın dirençli HT'unun atrofik böbreğe bağlı olduğu düşünülüp Üroloji

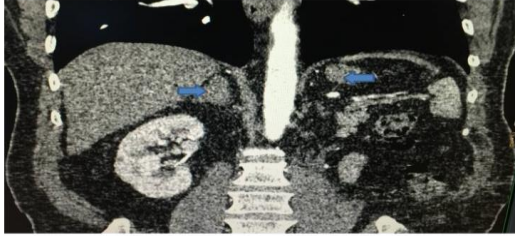
bölümü tarafından nefrektomi yapılmış. Nefrektomiden 1 ay sonra kan basıncı regüle olmayan hasta KB regülasyonu amaçlı polikliniğimize başvurdu.

Hasta 2016 Ocak ayında nefroloji plikliniğine başvurduğunda nifedipin 60 mg, valsartan-hidroklorotiazid 320/25 mg, karvedilol 2x12,5 mg, doxazosin 1x8 mg, ramipril 1x10 mg, furasemid 1x1 tab kullanmakta idi. Fizik muayenede; Boyu 169cm , kilosu 100 kg ve beden kitle indeksi 35 kg/m² olan hastanın KB sağ kol 160/100 mmHg, sol kol 170/100 mmHg, iken diğer sistem muayeneleri doğal idi.

24 saatlik ambulatuvar KB monitorizasyonu (AKBM) yapıldı. Gün boyu KB ortalaması 145/85 mmHg olan hastanın kısa dönem KB değişkenliğini hesaplamak amaçlı smoothness index (SI) ve standart deviasyonu (SD) hesaplandı. SKB için SI: 0.94 ve SD: 10.80, DKB için ise SI: 0.96 ve SD: 9.50 olarak hesaplandı. 24 saatlik idrarda Na atılımı 66.5 mmol/gün saptanılan hasta dirençli HT etyolojisinin araştırılması amaçlı servise yatırıldı.

Hastanın servise yattığı dönemde antihipertansifleri nifedipin 60 mg, perindopril+indapamid 10/2.5 mg, karvedilol 2x12,5 mg olarak düzenlendi. Renal BT anjiyografisi ve üst batin tomografisi çekildi. BT anjiyografi normal iken üst batin tomografisinde bilateral sürrenal adenom saptandı (Resim 1). Endokrinoloji bölümü ile konsulte edilen hastada non-fonksiyone adenom olarak değerlendirildi (Tablo 1). Obezitesi ve gece horlama şikayeti olan hasta Kulak burun Boğaz ve Göğüs hastalıkları bölümleri ile konsulte edildi. UAS tanısı konulan hastaya gece maske

pozitif basınçlı ventilasyon (CPAP) tedavisi önerildi. Göz dibinde non-proliferatif diabetik retinopati ve grade 2 HTRP saptandı. Hasta evde geceleri maske CPAP uygulayacak şekilde taburcu edildi.



Resim 1: Üst Batın Tomografide Bilateral Surrenal Adenom

Tablo1: Laboratuvar Parametreleri

Tablo-1			
Glukoz(mg/dl)	109	24 saatlik idrar protein (mg/gün)	459
BUN(mg/dl)	10	24 saatlik idrar Na (mmol/gün)	66.5
Kreatinin(mg/dl)	0.97	Hb (g/dl)	13.5
Na (mmol/l)	141	ACTH (pg/ml)	13.3
K (mmol / l)	4.65	Bazal kortizol (mcg/dl)	11.77
Ca (mg/dl)	9.3	1 mg DST sonrası kortizol (mcg/dl)	0.99
P (mg/dl)	2.9	Plazma normetanefrin (nmol/l)	0.84
T.Protein (mg/dl)	7	Plazma metanefrin (nmol/L)	0.08
Albumin (mg/dl)	4.4	24 h idrarda normetanefrin (ng/24h)	100.7
LDL (mg/dl)	140	24 h idrarda metanefrin (mg/24h)	96.58
HDL (mg/dl)	46	Renin (g/ml)	1.22
T.Kolesterol (mg/dl)	218	Aldosteron (ng/dl)	157
Trigliserid (mg/dl)	158		
Ürik asid	8.8		

Hastanın 1 ay sonra poliklinik kontrolünde 1 aydır maske CPAP uyguladığı ve aynı kiloda olduğu görüldü. 1 haftalık ev ölçümünde KB 100/60 mmHg olarak seyrettiği için karvedilol kesildi. Nifedipin 30 mg'a düşüldü. 1 ay sonra tekrar kontrole çağırılan hastanın 24 saatlik AKBM yapıldı. Gün boyu ortalama 130/75 mmHg olan hastanın SKB için SI: 2.58 ve SD:

4.53, DKB için ise SI: 2.13 ve SD: 3.4 olarak hesaplandı. Hastanın hem KB regülasyonu sağlandığı hemde KBD azaldığı için antihipertansifleri nifedipin 30 mg, perindopril+indapamid 10/2.5 mg olacak şekilde takibe alındı.

Tartışma:

Dirençli hipertansiyon tedavisinin en etkin yöntemi altta yatan nedeni belirlemek ve ortadan kaldırmaktır. Bundan dolayı tedaviye uyumsuzluğun nedenini araştırmak, tedavi rejiminin yeterliliğini değerlendirmek, ilaç etkileşimleri ve buna bağlı olabilecek durumları araştırmak zorunludur⁸. Bilinen tüm direnç nedenleri dışlandıktan sonra saptanan gerçek dirençli hipertansiyon çok sık rastlanmayan bir durumdur.⁹

Bizim vakamızda olduğu gibi aslında UAS 'nun bazı çalışmalarda dirençli hipertansiyon hastalarında hiç azımsanmayacak oranlarda olduğu gösterilmiştir. Logan ve ark.nın yaptığı çalışmada¹⁰ üç veya daha fazla antihipertansif ilacın optimum dozlarını almasına rağmen kontrolsüz HT olan hastalarda UAS prevalansı %83 saptanmıştır. Tedaviye rağmen dirençli HT olan hastaları UAS açısından değerlendirmemiz gerekmektedir. UAS şiddetinde artışla birlikte, HT gelişme riskinde de artış görülmektedir. Obezite, yaş ve erkek cinsiyet UAS için başlıca risk faktörleridir.¹¹ UAS 'nun dirençli hipertansiyon vakalarında en sık sekonder neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.¹²

UAS ' lu hastalarda apne ve hipopne sırasında oluşan intratorasik negatif basınç, hipoksi, hiperkapni ve "arousol"lara (uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler) bağlı sempatik aktivite

artışı kardiyovasküler komplikasyonların başlıca nedeni olarak ileri sürülmesine rağmen UAS ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır.

UAS'unun ciddiyetiyle hipertansiyonun ciddiyeti korelasyon göstermektedir.⁽¹³⁾Bu sebeple risk faktörü olan vakaların bu açıdan değerlendirilmeleri önerilmektedir. Böylece altta yatan nedenin UAS olduğu saptanılır ise, hipoksiye sekonder sempatik sistem aktivitesiyle gerçekleştiği düşünülen dirençli hipertansiyonun pozitif basınçlı ventilasyon tedavisiyle kontrolü kolaylaşacaktır.

Yüksek Kan Basıncı Koruma, Teşhis , Değerlendirme ve Tedavisi Üzerine Birleşik Ulusal Komite'nin 7. raporunda (JNC-7) ¹⁴ UAS HT'un tanımlanabilir ve önlenebilir nedenleri arasında kabul edilmiştir. UAS sendromlu hipertansif hastalarda spesifik antihipertansif tedavi almaksızın CPAP tedavisiyle ortalama kan basıncında 5-10 mm Hg düşüşler

saptanmıştır.^{15,16} CPAP tedavisiyle kan basıncını düşürmenin yanı sıra koroner arter hastalığı (KAH) riskinde %37 azalma, strok riskinde %56 azalma saptanmıştır.

Diyabet sekonder hipertansiyon nedeni olmamasına rağmen sıklıkla kontrolsüz veya dirençli hipertansiyona eşlik eden diğer bir durumdur.¹⁷

Diğer taraftan , Tip 2 DM lu hastalarda hipertansiyon yaklaşık %40 gibi bir oranda görülebilmektedir ¹⁸. İnsülin direncinin nasıl hipertansiyona yol açtığı kesin olarak bilinmemektedir ancak insülin direnci sempatik aktivasyona düz kas hücre proliferasyonuna ve sodyum retansiyonuna yol açar bu da kan basıncı kontrolünü güçleştirir .Bu hastalarda

hipertansiyon varlığı artmış kardiyovasküler mortaliteyi de beraberinde getirdiğinden erken ve doğru tedavi önem arz etmektedir ¹⁹

Biz burada 10 yıllık bir takip sürecinde HT etyolojisi iyi araştırılmadığı için 7'li antihipertansife rağmen KB regüle olmayan dirençli HT vakasını tartışmayı amaçladık. Vakamızda dirençli HT nedeninin diabetik nefropatiye bağlı renal parankimal hasar ve UAS olduğunu düşünmekteyiz. UAS için maske CPAP uygulamasından sonra hasta çoklu ilaç kullanımından kurtulup anihipertansif sayısı 3'e düşürülmüştür.

Sonuç olarak; Dirençli Hipertansiyon tanısı konulduğunda öncelikle altta yatan neden saptanmaya çalışılmalıdır. Bu şekilde hastaların gereksiz ilaç yükü ve komplikasyonlara maruz kalma oranları azaltılmış olacaktır.

Kaynaklar

1. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM Hypertension. 2008;51(6):1403
2. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al., ALL HAT Collaborators and Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALL HAT). J Clin Hypertens (Greenwich) 2002;4(6):393-404.
3. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, Hansson L, Platt R, Ekman S, et al.; VALUETrial. VALUETrial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. Am J Hypertens 2003; 16(7):544-8.
4. Park J, Campbell V. Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance

and the role of diagnostic evaluation in delinating pathogenesis. *J Clin Hypertens (Gre en wich)* 2007;9(1 Suppl 1):7-12.

5. Brown MA, Budd le ML, Mar tin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hyper tens* 2001;14(12):1263-9
6. Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006;355(4):385-92.