

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

NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA ANGIOTENSİN II RESEPTÖR
ANTOGONİSTİ LOSARTAN İLE ANGIOTENSİN KONVERTİNG ENZİM
İNİHİTÖRÜ ENALAPRİLİN ANTİPROTEİNÜRİK ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Yılmaz SELÇUK

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

103620

Yrd. Doç. Dr. Ali Rıza ODABAŞ,
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
ERZURUM 2001

*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında görev yaptığım
süre içinde yanlarında çalışma olanağı bulunduğum ve
yetişmemde büyük emekleri geçen başta Nefroloji Bilim
Dalı Başkanı Prof Dr. Yılmaz Selçuk ve İç Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Gündoğdu olmak
üzere, tüm değerli hocalarıma, hemodiyaliz ünitesi
çalışanlarına teşekkür etmeyi bir görev sayıyorum.*

BÖLÜMLER

	Sayfa numarası
Giriş ve Amaç	1-2
Genel Bilgiler	3-25
Hastalar ve Yöntem	26-29
Bulgular	29-33
Tartışma	34-46
Sonuç	47-48
Özet (Türkçe)	49-50
Özet (İngilizce)	51-52
Kaynaklar	53-61

GİRİŞ VE AMAÇ

Nefrotik sendrom; 3.5 gr / 1.73 m² / gün üzerinde proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve ödem ile karakterize bir tablodur. Çok çeşitli sebeplere bağlı olarak meydana gelen nefrotik sendromda, plazma proteinlerinin idrarla kaybına bağlı olarak hipoalbuminemi ve bunun sonucu ödem ile kolesterol ve trigliserid artışı vardır (1). Hiperlipidemi ve buna bağlı olarak gelişen arterioskleroz, antikoagulan yada antitrombotik faktörlerin idrarla kaybına bağlı olarak trombozise doğru bir eğilim görülür. Bunlara ilave olarak nefrotik sendromun seyri sırasında malnutrisyon, büyüme ve gelişme geriliği, osteomalazi gibi metabolik ve endokrinolojik bozukluklarla da karşılaşmak mümkündür (1-3).

Nefrotik sendromlu hastalarda proteinüri önlenemez ve uzun sürecek olursa proteinürinin glomerüller ve tubuluslar üzerindeki hasarlayıcı etkisine bağlı olarak kısa sürede son dönem böbrek yetersizliğine gidiş kaçınılmazdır. Ayrıca hipoproteinemiye bağlı olarak gelişen hipoalbuminemide önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak güncelliğini korumaktadır. Bu nedenle nefrotik sendromlu hastalarda etiyolojik neden ne olursa olsun mutlaka proteinürinin önlenmesi, en azından azaltılması gereklidir (2-4).

Nefrotik sendromda primer nedenin tedavi edilemediği durumlarda proteinüriyi azaltabilmenin yolları aranmıştır. Diet’de protein kısıtlanması (0.6kg/gün) veya hipertansif hastalarda kan basıncının JNC VI raporuna göre optimal seviyelere (120/80 mmHg) antihipertansiflerle düşürülmesi proteinüriyi azaltmaya yönelik tedbirlerden bazılarıdır (5). Son yıllarda antihipertansiflerden angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) ve angiotensin II’ (ATII) reseptör blokerlerinin kan basıncını düşürmelerinin yanısıra özellikle glomerüler filtrasyon hızını (GFR)’i azaltarak ve diğer etkileri ile proteinüriyi azalttıkları ve renoprotektif etki gösterdikleri pek çok çalışmada gösterilmiştir (6-9). Nefrotik sendromlu hastalarda özellikle de etiyolojik nedenin diabet olması durumlarında ACEI’ lerinin diğer hipotansif ilaçların yanında özel bir konuma sahip olup olmadıkları yoğun bir şekilde tartışma konusu olmuştur. Bu olasılığın altında yatan temel teori, ATII nin glomeruldeki efferent arteriol üzerinde afferent arteriole göre daha büyük bir vasokonstriktör etki göstermesi; ve bu maddenin oluşmasının inhibisyonu

ile glomerüler kapiller hidrostatik basıncın düşmesi ve yanısıra hidrostatik etkilere bağlı hasarda da azalma olmasıdır (8,10,11).

Bazı insan ve deney hayvanlarında alınan çalışma sonuçlarında çelişkiler görülmekle beraber bir çok çalışmada ACE inhibitörlerinin antiproteinürik etkileri için spesifik bir yolun var olduğu ileri sürülmektedir (3,8,12). ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerinden başka antiproteinürik etkilerinin de olması bu ilaçların kullanım alanını genişletmiştir. Renin angiotensin sisteminde aynı yolak üzerinde son basamakta etkili olan ATII reseptör blokeri ilaçların henüz kullanım alanına yeni girmiştir.

Proteinüri ve hipertansiyon primer glomerulopatili olgularda renal hastalığın progresyonunu direkt olarak etkileyen faktörler olduğundan bu faktörlerin düzeltilmesi tedavinin ana hedeflerinden birisini teşkil eder. Bu amaca yönelik olarak kullanılan ACE inhibitörlerinin antiproteinürik etkileri çok sayıda çalışmaya konu olmasına rağmen ATII reseptör blokeri ilaçlarla ilgili çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir.

Bu çalışmada amacımız medikal tedaviye dirençli nefrotik sendrom tanılı hastalarda proteinüriyi azaltma oranları bakımından günlük asgari dozdaki ACEI Enalapril ile ATII reseptör blokeri Losartan'ın etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Değişik nedenlere bağlı olarak oluşan, idrarla 3.5 gr/ gün /1.73 m² üzerinde proteinüri meydana gelmesi durumlarında nefrotik sendromdan bahsedilmektedir. Nefrotik sendromlu hastalarda proteinürinin şiddeti oranında hipoproteinemi, yumuşak nitelikte ödem, hiperlipemi ve tromboza eğilim sıklıkla karşılaşılabilen bozukluklar arasındadır. Tipik nefrotik sendromda başlangıç dönemlerinde böbrek fonksiyonları normal olup hipertansiyon, hematüri ve azot retansiyonu ile karşılaşılmaz.

NEFROTİK SENDROM ETYOLOJİSİ

Günümüzde diabetik nefropati gittikçe artan bir sıklıkta nefrotik sendroma sebep olmaktadır. Kuşkusuzki bunun sebepleri arasında hastaların eskiye oranla daha uzun süre yaşatılması ve bunun sonucunda da uzun yıllar alan diabetik nefropati gelişim sürecine hastaların maruz kalmasıdır. Diabetik olmayan nefrotik sendromlu hastalarda ise en sık nedeni primer glomerüler hastalıklar oluşturmaktadır. Çocukluk çağında nefrotik sendroma yol açan primer glomerüler hastalıklardan en sık görüleni minimal değişiklik hastalığı olup, hastalığın, steroid tedavisine verdiği cevap oldukça iyidir. Erişkin insanlarda ise nefrotik sendromun en sık nedeni mebranoz glomerulonefrittir. Erişkinlerde en sık rastlanılan primer glomerüler hastalık Ig A nefropatisi olmasına rağmen bu hastalığın nefrotik düzeylerde proteinüri oluşturmaması nadirdir (13,14). Ayrıca primer veya sekonder amiloidoza bağlı olarak meydana gelen nefrotik sendromlarla da artan bir sıklıkla karşılaşmaktadır. Tablo 1. de nefrotik sendroma yol açan nedenler belirtilmiştir.

Tablo-1. Nefrotik sendroma yol açan nedenler

I. Primer Glomeruler Hastalıklar (İdiopatik nefrotik sendrom)

- Minimal değişiklik hastalığı
- Fokal ve segmental glomeruloskleroz
- Mesangial proliferatif glomerulonefrit
- Membranoproliferatif glomerulonefrit
- Membranöz nefropati
- Yarımam oluşumu ile seyreden glomerulonefritler

II. Diğer Sebepler

- **İnfeksiyonlar:** Poststreptokoksik glomerulonefrit, endokardit, shunt nefriti, sekonder sifiliz, tüberküloz, lepra, hepatit B, edinisel immün yetersizlik sendromu
- **İlaçlar:** Organik altın, civa (inorganik, organik ve elementer), penisillamin, eroin, probenesid, captopril, tridione, mesantoin
- **Neoplaziler:** Akciğer, kolon, mide gibi solid organ tümörleri, Hodgkin hastalığı, lenfomalar, lösemiler, melanom, Wilms' tümörü.
- **Mültisistemik Hastalıklar.:** Sistemik lupus eritematosus, Henoch-Schönlein purpurası, vaskülitler, Goodpasture sendromu, dermatomyozit, dermatitis herpetiformis, amiloidoz, sarkoidoz, Sjögren sendromu, romatoid artrit.
- **Heredofamilyal hastalıklar.:** Diyabetes mellitus, Alport sendromu, orak hücre hastalığı, Fabry hastalığı, nail-patella sendromu, lipodistrofi, konjenital nefrotik sendrom.
- **Diğer nedenler:** Gebelik toksemisi, tiroidit, miksödem, malign obesite, renovasküler hipertansiyon, vesikoüreteral reflü, kronik rejeksiyon, arı ve böcek sokmaları, aşılar.

Nefrotik sendrom; daha ziyade glomerülleri primer veya sekonder olarak etkileyen hastalıklara bağlı olarak meydana gelmektedir. Proteinüri, her ne kadar tubulusları etkileyebilen hastalıklara bağlı olarak meydana gelmiş de olsa miktar olarak genellikle nefrotik düzeylerin altındadır. Nefrotik sendromlu hastalarda proteinüri miktarı plazma albumin konsantrasyonu ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile korelasyon gösterir (15,16).

NEFROTİK SENDROMUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK OLARAK ETKİLİ FAKTÖRLER:

1. Proteinüri: Normalde idrarda standart laboratuvar yöntemleriyle yapılan incelemede protein saptanmaz. Buna karşın duyarlı yöntemlerle günde 150 mg'ı geçmeyen proteinüri saptanması söz konusudur. Sağlıklı insanlarda bu sınır 300 mg'a kadar normal kabul edilir. Nefrotik sendromda proteinüri miktarı glomeruler filtrasyonun düzeyine, plazma proteinlerinin konsantrasyonuna ve diyetle alınan proteinin miktarına bağlı olarak günden güne önemli miktarlarda değişir. Ciddi hipoalbuminemide böbrek lezyonu düzelmediği halde proteinüride yanıltıcı olarak azalma görülebilir (3).

2. Hipoalbuminemi: Nefrotik sendromda serum albumin düzeyi masif proteinüriye bağlı olarak düşüktür. Bununla birlikte nefrotik sendromda hipoalbuminemiye tek başına protein kaybı ile açıklamak mümkün değildir. Çünkü karaciğer albumin sentez hızını en azından üç kat artırarak belli bir orana kadar idrarla protein kaybını kompanse edebilir (3). Normal kişilerde karaciğerde albumin üretimi 12-14 g/gündür (130-200 mg/kg) ve üretim katabolize edilen düzeylere eşittir. Bazı çalışmalarda nefrotik sendromun ileri dönemlerinde karaciğerde albumin sentezinin yetersiz olduğu gösterilmiştir (2). Albumin esas olarak böbrek dışı lokalizasyonlarda, küçük bir kısmı ise (%10) böbrekte katabolize edilmektedir.

Glomerullardan protein geçmesinin patofizyolojisi: Glomerül kapillerlere gelen proteinlerden molekül ağırlığı 70 kd dan daha büyük olanlar, glomerullerdeki elektriki selektivite (charge selective barrier) ve hacim selektivitesi (size-selective barrier) nedeniyle kapillerleri geçip bowman aralığına ulaşamazlar. Glomerül kapillerlerde yerleşik vaziyette bulunan polianionik glikosaminoglikanlar taşıdıkları anionik yükler dolayısıyla başta albumin olmak üzere polianionik plazma proteinlerinin (70-150 kd) pasajına engel teşkil ederler. Hacim selektiv bariyer ise içinde bulundurduğu porlar vasıtasıyla molekül ağırlığı 150 kd dan daha fazla olan proteinlerin pasajını engeller. Yapılan araştırmalarda minimal değişiklik hastalığında elektriki selektivitenin, mebranöz glomerulonefritte ise hacim selektivitesinin işlevinin kaybolduğu tesbit edilmiştir. Gerek elektriki gerekse hacim bariyerlerinin ortadan kalkmasıyla proteinler glomerul kapillerleri geçerek bowman aralığına ulaşmakta ve buradan da idrarla atılmaktadır (17).

Glomerulonefritlerde oluşan proteinüri cinsinin glomerulde oluşan hasarla yakın ilişkisi mevcuttur (18,19). Hasar polianyon glikoproteinler ile sınırlı olursa ön planda albumin gibi anyonik proteinlerin selektif kaybı görülür (18). Minimal lezyonlu glomerulonefritte olduğu gibi, bu durumda prognoz daha iyi kabul edilmektedir (selektif proteinüri). Tüm bazal membranı içeren aşırı bir hasar varsa, albuminle birlikte globulinler gibi büyük molekül ağırlıklı proteinlerin kaybı söz konusudur. Bu durumda membranoproliferatif glomerulonefritte olduğu gibi, prognoz daha kötüdür (nonselektif proteinüri). Bu sonuncunun steroid tedavisine cevap verme şansı düşüktür (20).

3) Ödem: Nefrotik sendromdaki ödem yumuşak, soluk, soğuk ve ağrısızdır. Belirgin ödem saptanmadan önce kilo artışı dikkati çeker.

Ödem patogenezinde başlıca 2 ana faktör rol oynar (20,21):

a. Plazma onkotik basıncının azalması: Primer böbrek hastalığının fazla miktarda protein kaybına yol açması ile hipoalbuminemi ve hipovolemi gelişir. Intravasküler sıvı kolayca interstisyel alana kayar ve efektif kan hacmi azalır, doku perfüzyonu bozulur. Efektif kan hacminin azalması bir yandan glomeruler filtratın azalmasına neden olur, öte yandan renin angiotensin aldosteron sistemini aktive eder.

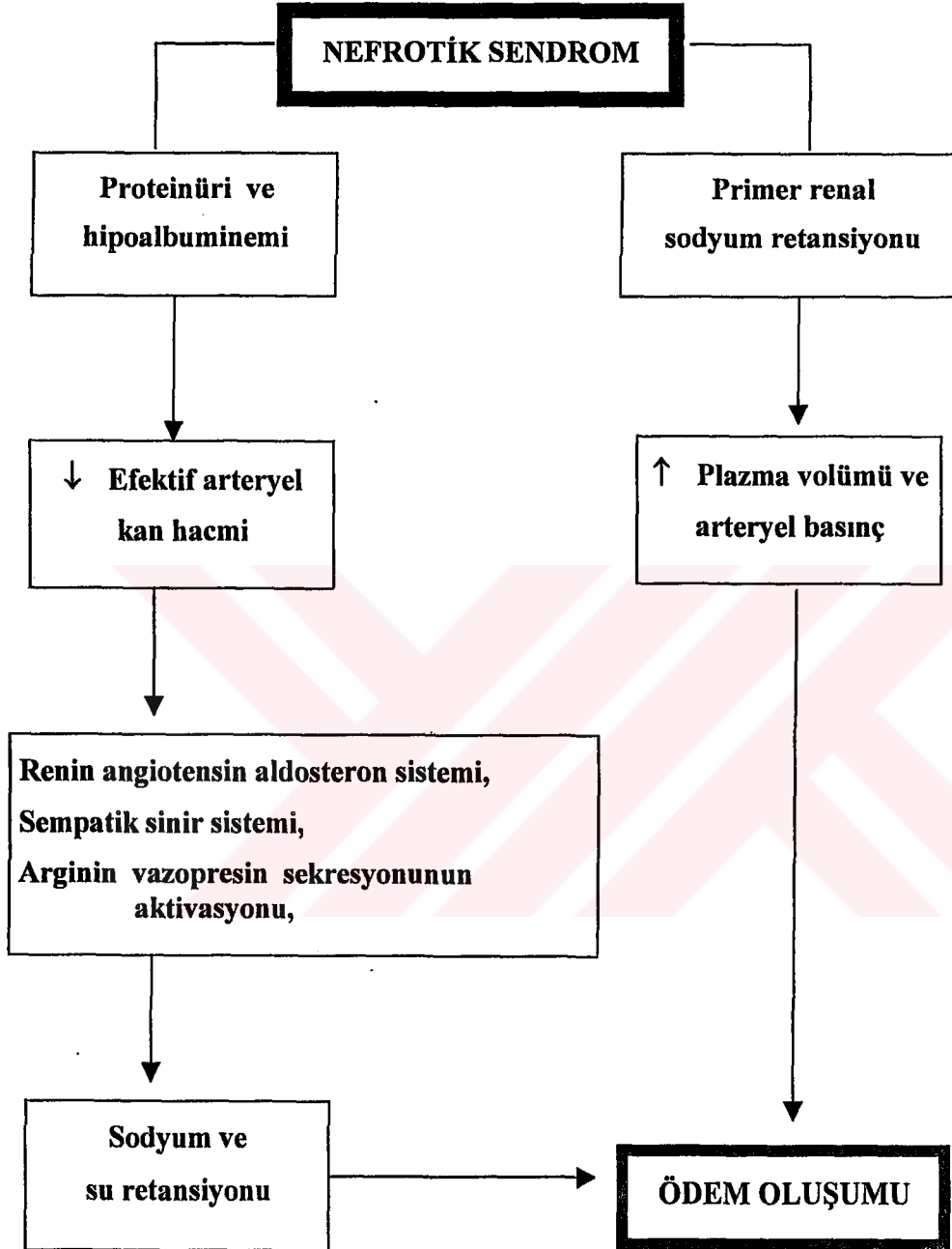
b. Böbreklerde tuz ve su retansiyonu: Son yıllarda, ödem gelişmesinde rol alan asıl olayın primer bir böbrek hastalığına bağlı olarak tuz ve su atılmasındaki bozukluk olduğu (overflow mechanism) düşünülmektedir. Bu hipoteze göre proteinürik böbrek hastalıkları özellikle distal nefronda renin angiotensin aldosteron sisteminin dışındaki (çok da iyi bilinmeyen) mekanizmalar ile sodyum retansiyonuna yol açmaktadır. Burada belki atrial natriüretik peptide (ANP) karşı yanıtın bozulması rol almaktadır ve nefrotik ödem ANP dirençliliği olarak tanımlanabilir (3). Öte yandan altta yatan glomeruler hasara bağlı olarak glomeruler filtrat miktarının azalması da sodyum retansiyonuna katkıda bulunur. Bu aşamada hastaya böbreğin atabileceğinden daha fazla miktarda tuz verilmeye devam edilirse ekstraselüler sıvı ve kan hacmi artar, ödem tablosu ortaya çıkar. (Şekil 1'de nefrotik sendromda ödem oluşumunun mekanizması gösterilmiştir). Pek çok hastada yukarıda anlatılan underfill ve overflow mekanizmaları bir arada rol almaktadır. Her hastada hangi mekanizma daha ön planda ise, ekstraselüler sıvı, kan hacmi, PRA ve hematokrit parametreleri o mekanizmaya uygun şekilde ortaya çıkar. Eğer hastalığın

ilk aşamalarından itibaren tuz kısıtlaması yapılacak olursa, çok aşırı ödem gelişmesi önlenabilir. Bu durumda başlangıçta sıvı interstisyel alana kayacak ve plasma volümü azalacaktır. Böylece hidrostatik basınç ve net filtrasyon basıncı da giderek azalacak ve ödem daha fazla ilerlemeyecektir (3). Öte yandan pek çok nefrotik hastada plasma volümü ve plasma renin aktivitesi normal sınırlarda kalabilir. Buradan yola çıkarak nefrotik hastaların 2 türde olabileceği, primer nedenin çoğu kez minimal değişiklik hastalığı olduğu birinci grupta hipovolemi, yüksek PRA ve hemokonsantrasyona bağlı yüksek hematokritin bulunduğu, primer nedenin çoğu kez membranöz veya membrano-proliferatif glomerulonefrit olduğu ikinci grupta hipervolemi, düşük PRA ve azalmış hematokritin bulunabileceği öne sürülmüştür (3,22).

NEFROTİK SENDROMUN KOMPLİKASYONLARI

1. Metabolik ve endokrin komplikasyonlar

a: Kalsiyum ve vitamin D bozuklukları: Nefrotik sendromlu hastalarda kalsiyum metabolizması ile ilgili bozukluklara sık olarak rastlanılmaz. Bununla birlikte 25-hidroksi vitamin D kanda dolaşan ve bir alfa globulin olan vitamin D bağlayan proteine bağlanma özelliğine sahiptir. Bu proteinin molekül ağırlığı 58.000 olup albuminden (MA: 69000) daha düşüktür. Bu yüzden nefrotik sendromlu hastalarda hem vitamin D bağlayıcı protein hemde 25-hidroksi vitamin D' nin idrarla kaybı artar. Bu hastalarda 25-hidroksi vitamin D' nin serum seviyesi düşüktür. Nefrotik sendromlu hastalarda uygulanan etkili tedavi sonucu proteinürinin azalmasına bağlı olarak D vitamini bağlayıcı protein ve 25-hidroksi vitamin D seviyelerinde artışlar meydana gelir. Nefrotik sendromlu hastalarda parathormonun (PTH) kemikler üzerindeki etkisine karşı bir direnç gelişimi söz konusudur. Bu hastalarda kalsiyumun barsaktan emilimi normal veya bozulmuştur, tüm bunların nedeni olarak vitamin D eksikliği veya serum iyonize kalsiyum seviyelerindeki düşüklükler sebep olarak gösterilmiştir (şekil 2), (1).

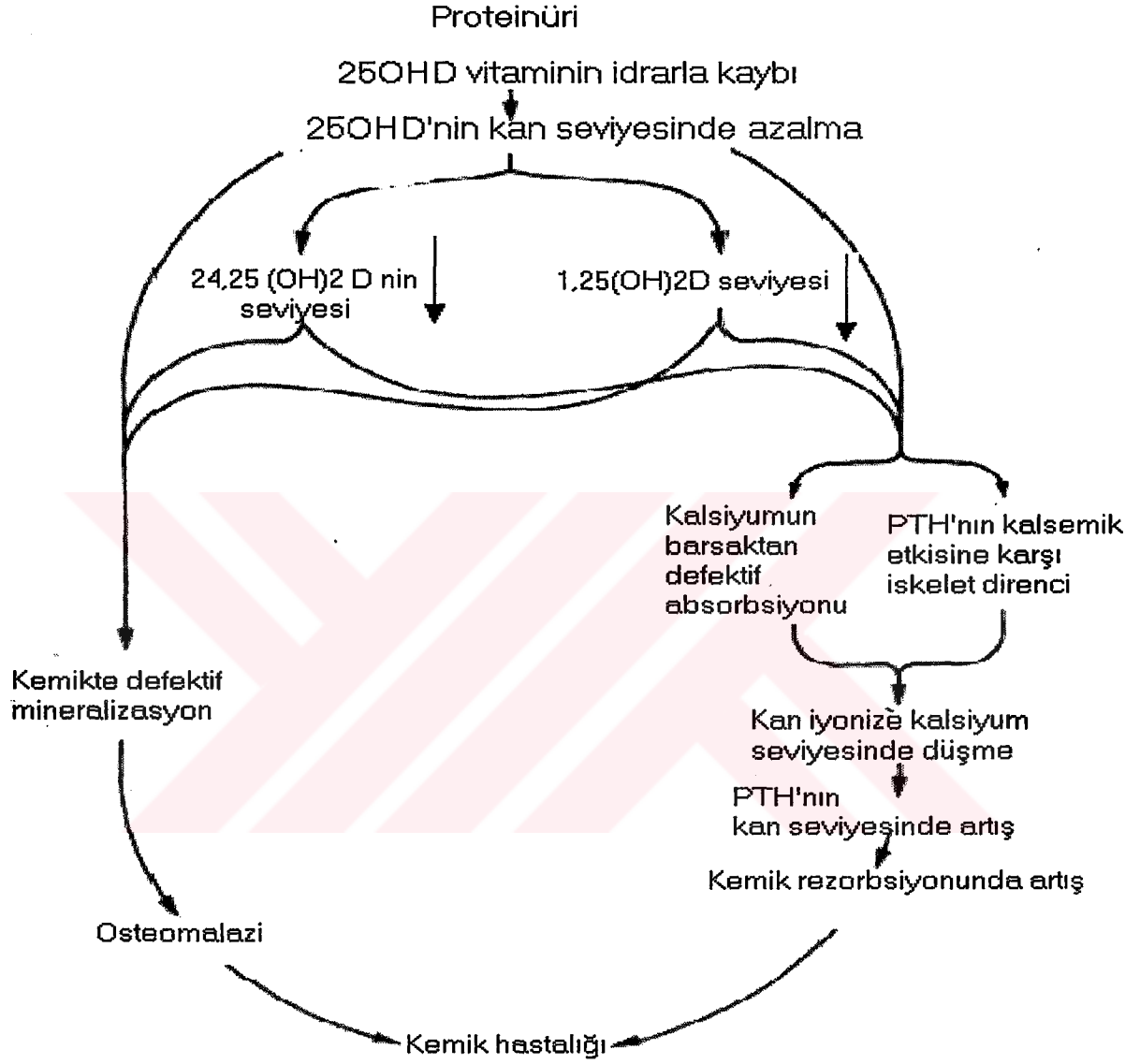


Şekil-1: Nefrotik sendromda ödem oluşumunun patogenezi: (1).

b: Hiperlipidemi: Nefrotik sendromlu hastaların büyük bir kısmında serum total

kolesterol, fosfolipid ve trigliserid düzeyleri artmıştır. Bu artışta sentezin artışının yanı sıra kanda temizlenmesinin azalmasında rolü büyüktür. Serum albumin düzeyi ne kadar düşüğe söz konusu bu artışlar o kadar belirgindir. Bu hastalarda hiperlipidemiye yol açan en önemli fizyopatolojik mekanizma serum albuminin ve onkotik basıncının azalmasıdır. Azalmış onkotik basınç hepatik lipoprotein sentezini artırarak hiperlipidemiye yol açar. Düşük dansiteli lipoproteinler ve çok düşük dansiteli lipoproteinler genellikle artmıştır. Serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile serum albumin ve onkotik basınç arasında belirgin ters ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Lipid metabolizmasındaki bu değişikliklerin koroner kalb hastalığı için bir risk faktörü oluşturabileceği konusu tartışmalıdır (4,23).

2.Tromboembolik komplikasyonlar: Nefrotik sendromlu hastalarda tromboembolik olaylara karşı artmış bir eğilim söz konusudur tablo 2'de tromboz oluşumunu kolaylaştıran başlıca faktörler sıralanmıştır. Tromboz hem arteriel, hemde venöz sistemde görülebilir. Renal ven trombozu özellikle membranöz nefropatili hastalarda sıktır, membranöz nefropatili erişkin hastaların yaklaşık olarak %20-30 kadarında rastlamak mümkündür. Bu hastalarda pulmoner emboli görülme olasılığında artmıştır ancak daha ziyade sessiz geçirildiğinden dolayı klinikte farkedilmeyebilir (24,25). Nefrotik sendromlu hastalarda arteriel trombozlar venöz trombozlara oranla daha az görülür ancak eğer varsa önemli bir morbidite nedenidir. Hastalarda sigara içilmesi, oral kontraseptif kullanılması, hiperlipemi, hipertansiyon gibi durumlar tromboemboli gelişimini kolaylaştıran faktörler arasındadır (1,25). Tromboemboli gelişimi açısından kümülatif insidens yaklaşık % 50 dir. Maalesef elimizde tromboemboli gelişimini önceden kestirmemizi sağlayacak ön bilgiler fazla değildir. Ancak serum albumin düzeyi 2.5 gr /dl' nin ne kadar altındaysa, 24 saatlik protein atılımı 10 gr'ın ne kadar üzerindeyse, fibrinojen düzeyi ne kadar yüksekse, antitrombin seviyesi ne kadar düşüğe ve hipovolemi ne kadar belirgin ise tromboemboli gelişimide o kadar belirgin olmaktadır (1).



Şekil 2. Nefrotik sendromda metabolik kemik hastalığının gelişimi (1).

Tablo 2 . Nefrotik sendromda hiper koagulabilite nedenleri

- Prokoagulatör faktörlerde artış: F V; FVIII
- Fibrinojen düzeylerinde artış
- Koagulasyon inhibitörlerinde azalma: anti trombin III
- Fibrinolitik sistem etkinliğinde değişiklikler (alfa 2 antiplazmin artmış, plazminojen azalmış)
- Trombosit reaktivitesinde artış
- Trombositoz
- Faktör IV ve betatromboglobulinde artış
- Endotel hücre fonksiyonlarında değişiklikler

3. Enfeksiyonlara eğilim: Nefrotik sendromlu hastalarda hem hücresel hemde humoral immunitede bozukluklar görülmektedir. Immun globulinlerin idrarla kaybına bağlı olarak hipogammaglobulinemi bunun sonucu da kapsüllü bakteriler ile oluşabilecek enfeksiyonlara karşı artmış bir eğilim sözkonusudur. Hastalarda kompleman komponentlerinin artmış ekskresyonu sonucu serum opsonik aktivitesinde belirgin azalmalar dikkati çekmektedir. Vitamin D eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizm hem hücresel hemde humoral immunitede bozukluğa yol açarlar. Ayrıca bu hastalarda uygulanacak immunsupresif tedavide enfeksiyonlara eğilimin bir başka nedenini oluşturur (26,27).

Nefrotik sendromun seyri: Nefrotik sendromda prognoz başlıca altta yatan primer hastalığın seyrine ve oluşabilecek komplikasyonlara bağlı olarak değişir. Hastalığın tedavi edilebilir nedenleri araştırmak ve ona yönelik tedavi yapmak en uygun olanıdır. Bazen altta yatan neden bulunamaz yada altta yatan hastalığın geri dönüşümü mümkün olamaz (amiloidoz gibi), bu gibi durumlarda son dönem böbrek yetersizliğine gidiş kaçınılmazdır. Proteinüri ile seyreden böbrek hastalıklarında olayı başlatan renal hasar mekanizması sona ermiş bile olsa böbrek fonksiyonlarında zamanla yavaşta olsa bir azalma görülmektedir (28). Deneysel olarak nefrotik sendrom oluşturulmuş olan hayvanlarda; renal biyopsi örneklerinin incelenmesi neticesinde filtre olan proteinlerin proksimal tübüler epitelyal hücrelerin sitoplazmasında biriktiği gözlenmiştir. Bunun

sonucunda tübüler hücrelerin bazal mebranlarında bütünlük bozulmakta, hücre içeriği intertisyuma ekstravaze olmakta ve inflamasyon sonucu tübülointerstiyel ve glomerüler lezyonlar ortaya çıkmaktadır (24,29). Glomerüllerden filtre olan proteinler proksimal tübül epitel hücreleri tarafından reabsorbe edilmekte ve lizozomlarda yıkıma uğramaktadır. Filtre olan albuminin hücre içine alınması başlıca iki mekanizma yardımı ile olmaktadır bunlardan birincisi albumin gradientine bağlı olarak oluşan ve fizyolojik koşullarda görev yapan düşük kapasiteli bir mekanizma ikinci mekanizma ise tübüler sıvı albumin konsantrasyonu arttığı zaman devreye giren yüksek kapasiteli mekanizmadır. Proteinürinin yapmış olduğu tübüler hasarda rol oynayan bir başka faktör ise glomerüler filtrata geçen kompleman komponentleridir (30). Cameron ve arkadaşlarının 1978'de fokal segmental glomerüloskleroz ve nefrotik sendromu olan hastaların prognozlarının kötü olduğunu yayınlamalarından bu yana tüm veriler insan nefropatilerinde proteinüri ne kadar fazlaysa böbrek hastalığının ilerleyişinin o kadar fazla olduğunu ortaya koymuştur (31). Immunglobulin A nefropatisi, membranoproliferatif glomerulonefriti, fokal glomeruloseklerozu veya diyabetik nefropatisi olan hastalarda idrarda protein atılımının artışının tübülointerstiyel inflamasyon ve fibrosis ile karakterize olduğu gösterilmiştir (30). Minimal değişiklik hastalığında glukokortikoidle proteinürinin önlenmesi tübülointerstiyel inflamasyonu ve ilerleyici böbrek hasarını önlemektedir. Sık relapsı olan hastalarda, relapsı az olan ve steroide yanıt verenlere oranla glomerüloskleroz daha sık gelişmektedir. Bu hastalarda siklofosfamid gibi sitotoksik bir ilaca yanıt alınamıyorsa ilerleyici fonksiyon kaybı gelişmektedir (1). Nefrotik düzeydeki proteinürisi hiçbir ilaca yanıt vermeyen minimal değişiklik nefropatili ve membranöz glomerulonefritli hastalarda böbrek yetmezliği kaçınılmaz olmaktadır (32). Bu nedenle minimal değişiklik hastalığı proteinüride remisyonla renal işlevlerin korunması arasındaki ilişkiyi en iyi kanıtlayan örneklerden birisidir (13). Nefropatisi olan Tip I diyabetik hastalarda ve Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasının sonuçlarına göre nefropatisi olan Tip II diyabetik hastalarda da proteinüri miktarı bağımsız ve güçlü bir prognostik faktördür (33).

Nefrotik sendromlu hastalarda sabah alınan tek idrar örneğinde protein/kreatinin oranının ölçülmesinin 24 saatlik protein atılımı ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme hızının belirlenmesinde son derece güvenilir ve duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir. İdrar protein/kreatinin oranı 1.0 veya daha fazla olan hastalarda ilerleyici

böbrek hastalığı gelişirken, oran 1.0'ın altında kaldığı zaman uzun dönemde prognoz daha iyi olmakta ve son dönem böbrek yetmezliği gelişmemektedir. Oran 1.0'den yüksek olan hastalarda da oran arttıkça prognoz da ona paralel olarak kötüleşmektedir. Eğer idrar protein/kreatinin oranı 4.0'den fazla ise risk 30 kat artmakta ve hastalar bir yıl içinde renal replasman tedavisine gereksinim duymaktadır (1). Yukarda bahsedilen tüm çalışmalardan çıkan ortak sonuç proteinürinin renal yetersizliğin progresyonunda en önemli faktör olduğu şeklindedir. O halde hastalarda son dönem böbrek yetersizliğine gidişin önlenmesi veya en azından geciktirilmesi açısından proteinürinin azaltılması önem taşımaktadır. Hastalarda proteinürinin azaltılması açısından üzerinde en çok durulan hususlar üriner protein kaybının azaltılması yanında, tartışmalı olmakla birlikte diyetle alınan proteinin kısıtlanması ve hipertansiyonun kontrol altına alınması şeklindedir.

Nefrotik sendromlu hastalarda düşük proteinli dietler ve ilerleyici nefron kaybı

İtalya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada düşük proteinli diet tüketmenin böbrek hasarının ilerleme hızını değiştirmedeği belirlenmiştir (34). Renal yaşam süresi serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması ile belirlenmiş, protein kısıtlaması yapılan gruptaki renal survival istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Bu çalışmayı yapan araştırmacılar renal hasarın ilerleme hızını belirleyen en önemli faktörün proteinüri olduğunu saptamışlardır. Walser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diette protein kısıtlamasına ilave olarak verilen alınan esansiyel aminoasit preparatlarının renal fonksiyonların korunması açısından yararlı olduğu saptanmıştır (35,36). Yine Peters ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada nefropatili hastalarda proteinürinin azaltılması amacıyla uygulanan ATII blokajının yanında, hastalara düşük proteinli diyet verilmesinin proteinürinin azaltılması açısından aditif bir etki gösterdiği saptanmış bulunmaktadır (37).

İdrarda protein atılımının azaltılması: Değişik renal hastalıkları olan hastalarda idrarda protein atılımının azaltılması glomerüler filtrasyon oranındaki azalmayı yavaşlatmakta, ağır proteinürisi olan hastalarda kan basıncının etkili bir şekilde denetim altına alınması renal işlevleri daha iyi korumaktadır (28,33,36). Diyabetik hastalarda kan basıncının bir ACE inhibitörü ile denetim altına alınması protein atılımını azaltmakta ve ilerleyici böbrek hasarını yavaşlatmaktadır. Tip I diyabetiklerde yapılan bir çalışmada kan basıncının

ACE inhibitörleri ile denetlenmesi, diüretiklere, beta- blokerlere göre proteinürinin daha fazla azaltılmasında, böbrek işlevlerinin daha iyi korunmasında daha etkili bulunmuştur. İzlem sırasında her iki grupta kan basıncı denetiminin aynı olduğu ama ACE inhibitörleri kullanan hastalarda proteintürinin belirgin derecede azaldığı saptanmıştır (17). Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study adlı çalışmada farklı nefropatileri olan 583 hastada serum kreatininin iki katına çıkması ACEi kullanan grupta plasebo alan gruba oranla daha az bulunmuştur (38). Öte yandan bu çalışmadan çıkan önemli bir sonuç vardır; günlük proteinüri miktarı 2 gram'ın altında olduğu hastalarda ACEi' lerinin renoprotektif bir etkisi olmadığı ve bu etkinin günlük proteinüri miktarının 3.0 gram ve üzerinde olduğu durumlarda güzlendiği belirlenmiştir. Diğer bir çalışmada Ramipril Efficacy in Nephropathy Study'dir. Bu çalışmada da günlük proteinüri miktarı 3.0 gram ve üzerinde olan hastalarda ramipril plasebo ve diğer antihipertansiflere oranla daha etkili bulunmuştur. Günlük proteinüri miktarı 1.0 ile 3.0 gram arasında değişen hastalarda glomerüler filtrasyon oranındaki azalma, günlük protein atılımı 3.0 gram ve üzerinde olan grubun üçte biri oranında gerçekleşmiştir (34,39). ACE inhibitörleri ile yapılmış tüm bu çalışmalardan çıkan ortak sonuç bu ilaçların proteinüriyi azaltmada plasebo ve diğer antihipertansif ilaçlara göre oldukça etkili olduğu şeklindedir.

ACE İNHİBİTÖRLERİ VE RENİN ANGIOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİ

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) temelde böbrek ve adrenal korteks tarafından sentezlenen hormonların aktif rol oynadığı; sodyum dengesi, ekstrasellüler sıvı volümü, potasyum dengesi ve arteriel kan basıncının düzenlenmesinde önemli fonksiyona sahip bir sistemdir. Arteriel kan basıncının düşmesi, makula densaya ulaşan sodyum klorürün azalması ve böbrek perfüzyonunun azalması sonucu böbrekten renin salgılanır. Renin, anjiotensinojenden ATI oluşumunu sağlar. ATI anjiotensin converting enzim tarafından ATII' ye dönüştürülür. ATII arteriolar yatakta hemen direkt ve güçlü vazokonstriksiyon oluşturur. Yine proksimal tubulus üzerinden direk olarak sodyum reabsorbsiyonunu artırır. Artmış aldosteron salınımı sonucu gelişen sodyum retansiyonunda vasküler yatağın vazokonstrüktör streslere karşı duyarlılığını artırır. Sonuçta oluşan kan basıncı yüksekliği ve artmış sıvı retansiyon eğilimi ile renin salınımını arttıran başlangıç stimulusu ortadan kaldırılmaya çalışılır (40,41).

RENİN

Böbrekten preprorenin olarak sentezlenir. Preprorenin önce prorenine daha sonra molekül ağırlığı 40000 olan renine dönüşerek renal intersitisiyuma geçer ve oradan sistemik dolaşıma katılır. Prorenin dolaşımında en fazla bulunan renin formudur. Prorenin-renin dönüşümünün kesin yeride belirlenebilmiş değildir. Ancak eldeki veriler bu yerin damar duvarı olabileceğini düşündürmektedir. Reninin yarılanma ömrü 15-20 dakika civarındadır. Primer olarak karaciğer tarafından metabolize edilir (40,41).

Renin salınımını düzenleyen major mekanizmalar

Renin salınımını düzenleyen pek çok mekanizma vardır. Bunlardan en önemlisi makula densadaki sodyum klorür yükü ve afferent arterioldeki baroreseptörleridir.

a- Makula densa mekanizması: Distal tubülde makula densaya ulaşan sodyum miktarı arttıkça jukstaglomerüler apparatusdan renin salınımı azalır.

b- Renal baroreseptör mekanizmaları: Renin sekresyonunun fizyolojik regülasyonunda önemli rol oynar. Afferent arteriolde bulunan baroreseptörlerin gerilmesi ile renin salınımı azalır. Kalp, arteriel ağaç, ve diğer böbrek dışı lokalizasyonlarda yerleşmiş olan ve volüm değişikliklerini algılayan reseptörler uyarıldığında beta-1 sempatik uyarı ile renin salınımı artar. AT II'nin renin salınımı üzerine negatif feedback etkisi vardır (40,41).

Renin salınımını artıran fizyolojik faktörler

Sodyum yüklenmesi yada azalması hallerinde renin salınımı artar veya azalır. Diyetle potasyum alımlarının renin salınımına etkisi net olarak bilinmemektedir.

Ayakta durur pozisyonunda renin salınımı artabilir. Yatarken % 50 civarında oturur iken % 75 civarında artabilir. Ayakta durur pozisyonda renin salınım artışı konjestif kalp yetmezliği ve gebelikte izlenmez. Egzersiz sırasında plazma renin aktivitesi artabilir. Bu artış hipertansiflerde belirgin değildir. Renin salınımı için diürenal varyasyon söz konusudur. Sabah saatlerinde en yüksek, öğleden sonra yada akşam saatlerinde ise en düşüktür. Kanamalarda azalmış kan basıncı ve sodyum kaybı gibi gerekçeler ile renin salınımı artabilir (40,42).

Renin salınımı etkileyen farmakolojik faktörler

a-Diüretikler: Pek çoğu volüm kaybı yaratmak sureti ile plazma renin aktivitesini (PRA) artırır. Tedavinin başlangıcında izlenen artmış distal sodyum klorür düzeyleri daha

sonra volüm kontraksiyonu sonucu artan proksimal reabsorbsiyonca giderilir. PRA artırıcı etki özellikle furosemid grubu diüretiklerde belirgindir. Bu grupta renin salınım artımı bazen antihipertansif etkiyi ortadan kaldırabilecek boyutta olabilir. Kollektör kanallardan etkili olan amilorid ise henüz çok iyi bilinmeyen mekanizmalar ile plazma renin aktivitesini çok yükseltir (40,42).

b-Renin sistem blokajı: ACE inhibitörleri kan basıncını düşürdükleri için plazma renin aktivitesini artırır. PRA artırıcı etki genellikle antihipertansif etki ile koreledir. ACE inhibitörü kullanımı sırasında PRA'ni belirleyen diğer bir faktör ACE inhibitörleri tarafından sağlanan proksimal sodyum reabsorbsiyon azalmasıdır. Yani kan basıncı düşüklüğü plazma renin aktivitesini artırır iken, azalmış proksimal sodyum reabsorbsiyonu sonucu distale nefrona ulaşan sodyum miktarının artması renin salınımını inhibe eder. Bu iki faktörün ortak etkisi nihai PRA'ni belirler. Renovasküler hipertansiyonda olduğu gibi ACE inhibisyonu ciddi glomerüler filtrasyon düşmesi yaratır ise makula densaya artmış sodyum ulaşımı gerçekleşemeyeceği için renin salınımı azaltılamaz ve renin düzeyleri çok artar, bu aynı zamanda renovasküler hipertansiyonda tarama testi olarak kullanılan kaptopril testinin uygulama mantığını oluşturur (40).

C-Diğer antihipertansif ajanlar: Beta bloker ajanlar beta1- blokajı yolu ile renin salınımını azaltırlar. α -metildopa ve klonidin sempatik sinir sistem aktivitesini azaltarak renin salınımını inhibe ederler. Hidralazin ve minoksidil kan basıncını düşürerek plazma renin aktivitesini artırır. Kalsiyum antagonistleri proksimal sodyum reabsorbsiyonunu azaltarak distal tübüllere ulaşan sodyum miktarını artırır, bu nedenle kalsiyum antagonistleri kullanımı sırasında gelişen PRA artımı belirgin değildir (43).

ANJİYOTENSİNOJEN

Anjiotensinojen; 57000 dalton molekül ağırlığında % 14 karbohidrat içeren α -2 globulin yapısında bir glikoproteindir. Bilinen yegane renin substratı olup tüm anjiyotensin peptidlerinin prekürsörüdür. Plazma anjiyotensininin major kaynağı karaciğer olup, plasentasında yüksek moleküler ağırlıklı anjiyotensinojen ürettiği bilinmektedir (28). Beyin, böbrek, adrenal bez, overler, akciğer, kalp ve testislerde de anjiyotensinojen mRNA gösterilmiş olmakla birlikte, bu organlardan üretilen anjiyotensinojenin plazma

düzeylerine önemli katkıda bulunmadığı kabul edilir. Anjiyotensinojen mRNA dolaşan lökositlerde ve kemik iliği hücrelerinde de gösterilmiştir. Böbrekte proksimal tubül hücresinde sentezlenir. Muhtemelen hem renal tubüle hem de intersitisiyuma salınarak lokal oluşan anjiyotensinler için substrat fonksiyonu görür. Glukokortikoidler ve özellikle estrogen anjiotensinojen düzeylerini çok artırır. Oral kontraseptiflerin hipertansiyon yapıcı etkilerinin artmış anjiotensin düzeyleri ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (40,43).

ANJİYOTENSİN KONVERTİNG ENZİM

Anjiyotensin konverting enzim (peptidyldipeptidhydrolase) AT I'in karboksil ucundan His-Leu dipeptidini ayırarak AT II oluşturur. AT I'den AT II'ye dönüşümün fizyolojik olarak en güçlü olduğu alan pulmoner vasküler yataktır. Ancak ACE aktivasyonu vasküler endotel hücre, makrofaj, merkezi sinir sisteminin parankimal hücreleri, böbrek, böbreküstü bezi ve karaciğer gibi pek çok yerde tanımlanmıştır. Lökositlerde de ACE tanımlanmıştır (43,44). ACE molekül ağırlığı 140000 dalton olan bir enzimdir. Aktivasyonu için 7.5-8.3 arası pH ve klor gerektirir. Geniş substrat özgüllüğüne sahip olup Kininase II olarak da bilinir, bradikinin yıkımını katalize eder. ACE aktivitesi cAMP, glukokortikoidler, tiroksin ve kaptoprilce artırılır (45).

Son yıllarda ATII' nin oluşumunda ACE' den bağımsız yolların varlığı tanımlanmıştır. İn vitro modellerde ATII'nin nötrofillerdeki cathepsin G, vasküler dokulardaki doku plazminojen aktivatör ve tonin, tripsin, kallikrein tarafından ATI aşaması pas geçilerek doğrudan anjiyotensinojenden oluşturulduğu gösterilmiştir. Bu alternatif yollarla oluşumun klinik önemi kesin olarak belirlenebilmiş değildir. Bu alternatif yolların her zaman mı aktif olduğu yoksa ACE inhibitör kullanımı sonrasında mı aktif olduğu net olarak saptanabilmiş değildir (46).

ANJİOTENSİN I

ATII' nin prekürsörü olması dışında iyi bilinen fizyolojik bir etkisi yoktur.

ANJİOTENSİN II

Anjiyotensin konverting enzim (peptidyldipeptidhydrolase) ATI'in karboksil ucundan His-Leu dipeptidini ayırarak ATII oluşturur. ATII' nin başlıca kan basıncı ve elektrolit homeostazı ile ilgili olan 3 temel fonksiyonu vardır.

1. Vazokonstruksiyon: insanlarda arterioler vazokonstruksiyon ATII' nin en hızlı etkisidir. ATII doğrudan vasküler düz kas üzerine etkili olup, vasküler endotelin intakt olması gerekmez. ATII'nin kan basıncını yükseltici etkisi sıvı kayıpları, kanama, diyare gebelik, nefrotik sendrom, siroz konjestif kalb yetersizliği hallerinde azalır. ATII glomerüler filtrasyonu azaltır iken, renal kan akımında düşürür ve sonuç olarak filtrasyon fraksiyonu (FF) artar. Artmış FF reaktivite gösteren alanın efferent arteriol olduğunu düşündürür. Ancak insanlarda ATII sonrası azalan üriner flow ve azalmış natriürez ek olarak afferent arterioldede sorun olduğunu düşündürür. Sonuç olarak ATII' nin efferent arteriolde seçici etkisinden söz edilmekle, birlikte afferent arteriollerde de etkisinin olabileceği sanılmakta, bu etkinin belkide artmış tubuloglomerüler feedback ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Renal vazokonstriksiyon yaratan ATII' nin böbrekte lokal olarak mı oluştuğu yoksa sistemik dolaşımdan mı geldiği konusunda net veriler yoktur (34,41).

2. Renal tubuler sodyum reabsorbsiyon artışı: ATII renal vazokonstriksiyon oluşturur iken bir yandan da proksimal sodyum reabsorbsiyonunu artırır. Bu etki artmış medüller osmolaliteye bağlı olarak gelişen pasif sodyum reabsorbsiyonu ile ilgilidir (20,44).

3. Aldosteron biyosentezi: ATII direkt adrenal kortikal etki ile aldosteron salınımını artırır. Adrenal korteks için bir anlamda trofik hormon niteliği taşır. Aldosteron sentezinde kolestroiden pregnanalon ve kortikosterondan aldosteron yapımı aşamalarını indükler. Tuz eksikliği hallerinde bu etki daha aşikar hale gelir. Bunun nedeni muhtemelen artan ATII reseptörlerinin varlığıdır (40,44).

4. ATII' nin diğer etkileri: Tuz tutucu etkinin yanısıra ATII'nin natriüretik etkisinden de söz edilir. Bu iki etkinin doğrudan tubüler hücre transportundaki ATII'ye bağlı değişikliklerden kaynaklandığı düşünülür. Susamayı uyarak su içimini artırır. Vazopressin salınımını artırır. Renin dışında bu sistemin diğer tüm komponentleri merkezi sinir sisteminde gösterilmiştir (43,47).

ATII' nin hücresel etki mekânizmaları: ATII hedef hücrelerde spesifik reseptörlere bağlanır. Takipen fosfolipaz (PLC) C aktive olur. Bu enzim membran fosfolipidi olan phospholipid phosphatidylinositol biphosphate hidrolizi yaparak iki önemli hücre içi messenger molekül oluşturur. Bu önemli moleküller inositol 1,4,5-triphosphate (IP3) ve

diacylglycerol (DAG)'dür. IP3 hücre içi sarkoplazmik retikulumdaki spesifik reseptöre bağlanarak hücre içi depolardan kalsiyum salınımını sağlar. Sitosolik kalsiyum artışında düz kasta miyosin light chain kinazı fosforile ederek düz kasta kontraksiyon yaratır. DAG oluşumu bifazik nitelik taşır. Erken fazda PLC aktivasyonu asıl mekanizma iken, geç fazda oluşumun phosphatidylcholine molekülünün fosfolipaz D aracılığı ile hidrolizine bağlı olduğu bildirilmektedir. DAG protein kinaz C'yi aktive ederek Na/H değişimi ve düz kas kontraksiyonu sağlar (44). ATII'nin vasküler düz kasta growth yada proliferasyon yaratıcı etkisinin mekanizmaları net değildir. Vasküler düz kasta ATII aktivasyonu mitogen-activated protein (MAP) kinaz stimülasyonu yaratır. MAP kinaz aktivasyon çekirdek proteinlerinin fosforilasyonunu artırır. Sonuç olarak PKC-MAP kinaz sistemi, ATII tarafından aktive edilen hücre yüzey reseptörleri ile nuklear aktivite değişiklikleri arasında bağlantıyı sağlamaktadır (47). ATII vasküler growth ilişkisini açıklamak açısından önerilen farklı mekanizmalarda vardır. ATII, PKC-independent tirozin protein kinaz sisteminde aktive ederek fonksiyonları tam belirlenmemiş çeşitli proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. ATII vasküler düz kas hücrelerinde Na/H exchanger aktivasyonu yolu ile sitosolik pH'yı artırır. Bu metabolik yol pek çok mitojen ajanın ortak yoludur. ATII'nin vasküler düz kas hücre kültürlerinde platelet-derived growth factor A-chain (PDGF-A), transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1), basic fibroblast growth factor (bFGF) gibi pek çok growth faktörün sentezini artırdığı gösterilmiştir (44,48). Bu son gözlemler ATII-vasküler growth ilişkisinin indirekt otokrin mekanizmalara bağlı olduğu görüşünü desteklemektedir.

ATII fosfolipaz A₂ salınımını artırmak yolu ile prostaglandin salınımını artırır. Bu özellikle gebelikte plasental kan akımının korunmasında önem taşır. ATII fosfolipaz C ve fosfolipaz A₂ aktivasyonunun yanısıra adenilat siklazin G1 proteinini etkileyerek cAMP inhibisyonu yaratır. ATII'nin başta proksimal tubül olmak üzere pekçok organdaki etkisi cAMP inhibisyonu yolu ile olur (44).

ATII METABOLİZMASI

ATII'nin yarılanma ömrü kısadır. Etkisi intravenöz enjeksiyonu takiben 1-3 dakika arasında kaybolur. Bu sistemik dolaşımda fazla kalmadan hızlı bir şekilde parçalandığının bir kanıtıdır. Dokularda ve kanda non spesifik peptidazlar tarafından yıkılır (11).

ATII RESEPTÖRLERİ

ATII antagonistlerinin gelişimi ATII reseptörlerinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. İyi tanımlanmış iki tip ATII reseptörünün varlığı söz konusudur. AT₁ reseptörleri vasküler dokularda, böbreklerde, sürrenal bezlerde, kalp ve karaciğerde yoğun olarak bulunurlar ve erişkinlerde ATII' nin hemen tüm etkilerinden sorumludurlar. AT₂ reseptörleri fetal dokularda yapılanmaya başlar, doğumdan sonrada ekspresyonları tamamlanır erişkinlerde beyin ve vasküler dokularda bulunmaktadır kesin rolleri tam olarak açıklanamamakla beraber; vazodilatasyon, patolojik hücre büyümesinin inhibisyonu, NO üretiminin artması, apoptosis ve natriürezis / anti natiürezis üzerinde etkilidirler. AT₁ reseptörleri yedili glikozile reseptörlerdir. İnsanlarda tek formu var iken ratlarda AT_{1A} ve AT_{1B} olmak üzere iki formu vardır. Bu iki reseptör aminoasid dizilimi açısından % 95 oranında benzerdir ancak farklı genler tarafından kodlanırlar. AT_{1A} reseptörleri daha çok kalp, karaciğer, böbrek, aorta, adrenal bez, uterus, dalak, hipotalamusta ağırlıklı olarak yerleşmiştir. AT_{1B} reseptörleri ise benzer dağılım özellikleri göstermekle birlikte hipofiz, testisler ve adrenal bezde daha ağırlıklı olarak bulunurlar (44,47). Özellikle Dzau ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalardan AT₂ reseptörlerinin uyarılmalarının iki yönde olduğu anlaşılmaktadır. Bunlar in-vitro olarak antiproliferatif etki, MAP kinaz fosforilaz üzerinden apoptozis; in-vivo olarak ise vazodilatasyon, nitrik oksid salınımı ve antidiürezis / antinatriürezis olarak özetlenebilir. AT₁ hipertansiyonda ACEI kadar etkilidirler, potasyum metabolizması üzerindeki etkileri de hemen hemen aynıdır (44).

ACE blokajı ile istenmeyen bazı patolojik yan yollar aktive olarak doku RAS aktivitesini arttırırlar. Bu durumda, RAS'nin ACEI tarafından tam olmayan blokajı ile birlikte devamlı olamayan bir dolaşan ACE inhibisyonu sonucunda doku ACE aktivasyonunda artış, ATII üretimine alternatif patolojik yolların açılması, renin ve ATI üretimini uyarılması, "aldosterone escape syndrome" gibi sonuçlar ortaya çıkar. Bu etkilerin en önemlilerinden birisi de noradrenalin düzeyinde olan değişikliklerdir. ACEI, bradikinin metabolizmasına girerek bradikinin ve dolayısı ile bradikinin B₂ reseptörünün uyarılmasını arttırır. Bilindiği üzere aşırı bradikinin salınımı, B₂ reseptörü aracılığı ile, protein kinase C artışı sağlar; bu da beta adrenerjik aktiviteyi aşırı arttırarak, noradrenalin deşarjına sebebiyet verir. Öte yandan ACEI etkisi ile doku RAS aktive

olduğundan presinaptik AT₁ reseptörlerinin uyarılmaları ile noradrenalin salınımı artar. Bununla beraber bradikinin etkisi ile de sinaptik bölgede noradrenalinin geri emilimi durdurulmuş olur. Sonuçta noradrenalin etkisi ile hipertansiyonda istenmeyen olaylar uzun zaman dilimi içinde açığa çıkar (11).

ACEI ile ATII grubu ilâçların etki mekanizmaları arasındaki en önemli iki fark reseptörleri etkilemeleri ve kininler üzerine olan etkileridir. Angiotensin II , AT₁ ve AT₂ reseptörlerini uyarır ve tam bilinmeyen bir şekilde de endotelin ET-A reseptörlerini aktive eder. ACEI etkisi ile All yapımı azaldığından etki yavaşlar. Bu azalma ise doku RAS aktivitesini arttırarak patolojik yolları açığa çıkarır . Buna karşılık, ATII tip 1 grubu ilâçlar sadece tip 1 reseptörlerini tam olarak bloke ederler. ACE aynı zamanda bir kininazdır. ACEI tarafından bu enzim inhibe edildiğinde kinin düzeylerinde artışlar meydana gelmesine rağmen ATII grubu ilaçlar ile böyle bir etki görülmez. Kininlerin yükselişi, ACEI ilaçların hipotansif etkilerini arttırır. Bu önemli etki insanlarda yapılan çalışmalarda quinaprilat veya bir bradikinin B₂ reseptör antagonisti olan lcatibant'ın yalnız başlarına ve beraber kullanıldığı bir çalışmada gösterilmiştir (49). Bu çalışmada ACE inhibisyonu etkisiyle artan akıma bağımlı vazodilatasyon bradikinin reseptör antagonistinin ilâvesi ile kaybolmuştur. Yükselen bradikinin düzeyi ACEI ilaçların diğer etkilerine de katkıda bulunabilir. İnsülin duyarlılığının düzenlenmesi, Tip II diabetes mellitusta kan şekerinin düşmesine yardımcı olabilir. Farelerde yapılan bir çalışmada, Enalapril tarafından arttırılan insülin duyarlılığı bir kinin inhibitörü tarafından inhibe edilmiş, oysa losartan insülin duyarlılığı üzerine herhangi bir etki göstermemiştir (50). Kininlerin insülin duyarlılığını arttırıcı etkisi muhtemelen iskelet adalesindeki kan akımının artması sonucu glukoz reuptake'inin artışına bağlıdır. Yukarıda da belirtildiği gibi hem ACEI hemde ATII reseptör blokerleri ilaçlar hipertansiyonda oldukça etkilidirler. Yang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; All reseptörünün losartan ile blokajının iskemi/reperfüzyon ve myokard, fonksiyonlarının korunmasında / düzelmesinde anlamlı derecede etkili olduğu görülmüştür (51).

ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ VE ENALAPRİL

Farmakoloji: Brezilya yılanlarından Bothrops jararaca'nın zehirinden elde edilen peptidlerin ACE' yi inhibe ettiği bulunduğundan sonra bunlardan bir tanesinin (bir nonapeptid olan teprotid) intravenöz yoldan kullanıldığında kan basıncını etkili bir şekilde

düşürdüğü saptanmıştır (52). ACE ve anjiyotensin etkileşimi üzerine yapılan çalışmadan, çinko-metaloprotein enzimin aktif alanının bir modeli oluşturulmuş ve ağız yoluyla verildiğinde etkili ve güçlü ACE' inhibitörleri tasarlanmıştır. Kimyasal olarak farklı üç tane ACE inhibitörü sınıfı geliştirilmiştir; bunlar ACE çinko iyonunun ligandı olan sülfhidril, karboksil ya da fosforile göre sınıflandırılmaktadır. Değişik yapılar, dokulardaki dağılımları ve atılma yollarını etkiler (12). Bu değişiklikler, ortak özellikleri olan dolaşımdaki renin-anjiyotensin mekanizmasını bloke ederek kan basıncını düşürme yeteneklerinin ötesinde, çeşitli organ işlevleri üzerindeki etkilerini değiştirebilmektedir.

Farmakokinetik Özellikler: ACE inhibitörlerinin çoğu prodrug, yani aktif bileşiğin esterleridir. Lipidde daha iyi çözünebilen prodruglar daha hızlı ve tam emilebilir. Aktif ilaç olan kaptopril, 30-60 dakikada doruk kan düzeyine erişir; enalaprilin aktif metaboliti olan enalaprilat ise yaklaşık dört saatte doruk düzeye çıkar. Biyoyararlılık açısından büyük farklar bulunmakla birlikte, olasılıkla genel etkiye katkıda bulunan ACE'ye bağlanma, doku penetrasyonu ve atılma değişik derecelerde olduğundan bunlar klinik etkilerde çok az farklılığa neden olmaktadır (45,52)

ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKERLERİ VE LOSARTAN

Anjiyotensin reseptör antagonistlerinin gelişimi son 20 yıla dayanmaktadır. İlk klinik kullanıma sunulan ATII reseptör antagonisti saralazindir. Saralazinin peptid yapıda olması nedeniyle oral yolla kullanım Amerika Birleşik Devletlerinde böbrek arter darlığı şüphesi olan bireylerde tanısal test amacıyla kullanım için izin aldı ancak hiçbir zaman antihipertansif ilaç olarak kullanılmadı ve kısa sürede piyasadan çekildi. Günümüzde tedavi alanına girmiş güçlü ve uzun etkili oral yolla kullanılan selektif ATII reseptör blokerleri şunlardır. Losartan, Valsartan, irbesartan, Eprosartan, Candesartan, Tasosartan, Forasartan, Rapisartan.

LOSARTAN

Bifenil grubu eklenmiş bir imidazol türevi olan Losartan, 461.01 molekül ağırlığında beyaz kristalize toz halinde bulunan bir bileşiktir. İlk geliştirilen ATII tip 1 reseptör blokeridir. Kompetitif bir antagonisttir. Hayvan çalışmaları, bu bileşiğin vücutta biyolojik aktif bir metabolite (EXP-3174) çevrildiğini göstermiştir. Bu bileşik, Losartandan daha güçlü bir ATII tip 1 antagonistidir. EXP-3174'ün tavşan aortundaki ATII reseptörlerine bağlanma gücü losartandan 33 kat daha fazladır. Böylece, aktif metaboliti olan losartan,

%33 biyoyararlılık gösterir. Etkisinin büyük bir bölümü aktif metaboliti olan EXP-3174 ile meydana gelir. Bu aktif metabolit ATII' in nonkompetitif bir blokeridir Oral verilen dozun yaklaşık %14'ü aktif metabolitine dönüşür (45).

Losartanın antihipertansif etkisinin yanısıra ürikozürük etkisi olduğu, serum ürik asid düzeyini anlamlı olarak düşürdüğü saptanmıştır. Losartan, sitokrom P450 tarafından biyotransformasyona uğrar. Hepatik karboksilasyonla metabolize edilen drog, aktif bir metabolit olan EXP-3174'e dönüşür. Losartan maksimum plazma konsantrasyonuna 1 saat sonra, EXP-3174 ise 3 ile 4 saat sonra ulaşır. İlacın farmakokinetiği böbrek hastalıkları ile etkilenmez. Karaciğer hastalıklarında EXP-3174'ün kan düzeyi düşer. Warfarin ve digoxin ile etkileşim görülmemiştir. Yan etkiler: Baş ağrısı (% 14), üst solunum yolu enfeksiyonu (% 6.5), baş dönmesi (% 4.1), asteni ve yorgunluk (% 3.8), öksürük (% 3.1) dir (43).

NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA ATII RESEPTÖR BLOKERİ VE ACEİ'LERİNİN İLERLEYİCİ RENAL HASAR OLUŞUMUNU ÖNLEMESİNİN MUHTEMEL MEKANİZMALARI VE KLİNİK ÖNEMİ

Deneysel olarak nefrotik sendrom oluşturulmuş hayvanlarda böbrek biyopsi örnekleri incelendiği zaman filtre olan proteinlerin proksimal tübüler epitelyal hücrelerin sitoplazmasında biriktiği görülmüştür. Bunun sonucunda tübül hücrelerinin bazal mebranlarında bütünlük bozulmakta, hücre içeriği interstisyuma geçmekte ve inflamasyon sonucu tübülointerstiyel ve glomerüler lezyonlar ortaya çıkmaktadır. Filtre edilen proteinler proksimal tübül hücreleri tarafından rezorbe edilerek lizozomlarda yıkılmakta ve proksimal tübül hücreleri protein yükleri attığı zaman fenotipik özelliklerini değiştirmektedir (1,28). Kan basıncının arttığı ölçüde glomerüllerden filtre olan proteinlerin oranı da pareler olarak artmaktadır (1). Nefrotik sendromlu hastalarda aşırı proteinüriye bağlı olarak gelişen böbrek hasarının temelinde proteinlerin glomerullardan filtre olmasıyla oluşan intra glomeruler basınç artışı yanında böbrek mikrodolaşımındaki, ilerleyici yapısal ve işlevsel glomerül anormalliklerine yol açan hemodinamik bozuklukların sonucu olduğuna inanılmaktadır (43,53). Yüksek glomerül basıncının oluşturduğu hemodinamik zorlanmanın hangi iç düzeneklerle hasara yol açtığı şu anda tam olarak bilinmemektedir. Ancak, mezangium ve endotel hücre hasarı bu bağlamda

önemli görünmektedir. Glomerül mezangiumunun glomerül içinde eksensel bir konumda bulunduğu bildirilmektedir. Yapı, fibriler bir matrikse yerleşmiş mezangial hücrelerden oluşur. Mezangiumla kapiler lümeni arasındaki tek engel, mezangial hücrelere hemen bitişik olan gözenekli bir endoteldir. Bu anatomik yapı nedeniyle, kapiler lümenden gerçekleşen plazma akışı ile beraber filtre olan protein mezangiumda birikir. Ayrıca mezangial ve endotelyal hücrelerin birbirine bitişik oluşu bu iki tip hücrenin iletişimini kolaylaştırır (29,46). Mezangium, vasküler sap bölgesinde jukstaglomerüler aygıtla ve gerek afferent, gerekse efferent glomerüler arteriyollerin lümen dışı kısmıyla temas halindedir. Mezangial hücrelerin ATII, trombosit etkinleştirici faktör tromboksan A ve endotelin gibi özgül agonistlere yanıt olarak kasılabilmesi ve bu yapısal ilişki, mezangiumun glomerüldeki mikrodolaşımı düzenlemede önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Deneysel çalışmalar, makromoleküllerin mezangiumdan geçişindeki bozulmanın, glomerül kapillerleri içindeki basınç ve akış oynamalarına bağlı olabileceğini göstermiştir. Bağışıklık sisteminden kaynaklanan hasara, diyabete ve nefrotik sendromdaki proteinüriye bağlı olarak işlevsel mezangial değişikliklerin de mezangial geçişi bozduğu kanıtlanmıştır (46).

Nefrotik sendromun deneysel modellerinde, nefropatinin gelişmesi ve ilerlemesinden artmış glomerül içi basınç ve akışlar sorumlu gözükmektedir. Karşı yana uygulanan nefrektomi ve yüksek proteinle beslenme gibi glomerül içi basıncı artırdığı bilinen deneysel yöntemlerin, deneysel biçimde oluşturulmuş nefrotik sendromda böbrek hasarını hızlandırdığı gösterilmiştir. Aslında, deneysel nefrotik sendromda sistemik kan basıncı normalken bile glomerül akış ve basınçları artar. Bu durum, glomerüldeki mikrodolaşımı denetim altında tutan afferent ve efferent vasküler dirençler, glomerüler kapiler ultrafiltrasyon katsayısı gibi hemodinamik belirleyicilerin etkileşiminde dengesizliğe bağlıdır. Ayrıca, nefrotik sendromda preglomerüler dirençlerdeki nisbi düşüklük, sistemik hipertansiyonda küçük bir artışla bile glomerül basınçlarında oransız ölçüde yükselmeleri olanaklı kılar. Bu durum, nefrotik sendromlu böbreğin hipertansiyona aşırı duyarlılığını açıklayabilir. Böbrekteki söz konusu hemodinamik değişikliklerin anlaşılmasının gerek fizyopatolojik açıdan, gerekse tedavi yönünden önemi vardır. ACE inhibisyonunun böbrek hasarındaki ilerlemeyi önleme konusunda çarpıcı bir etkisi olduğu, çok çeşitli hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu gözlemler,

böbrek hastalığı olan insanlarda da benzer bir uygulamaya gidilebileceği umudunu doğurmuştur (46).

Proteinüri, böbrek hasarının, değerlendirilmesi açısından kolay bir bulgudur. Kaptoprilin diabetes mellitus'a bağlı böbrek hastalığı olan kişilerde proteinüriyi azaltacağını bildiren ilk yayından bu yana, nefrotik sendroma yol açan pek çok tür böbrek hastalığında kaptopril ve başka ACE inhibitörleriyle benzer bulgulara ulaşıldığını bildiren bir dizi makale yayınlanmıştır (13,38,54,55). Böbrek hastalığının başlamasına ilerlemesine katılan düzenekler incelendiğinde, böbrek içi renin-anjiyotensin sisteminin patogeneizde önemli bir rol oynadığı düşünülebilir; bu da ACE inhibisyonunun yararlı etkisini açıklayabilir. ACE inhibitörlerinin AII yapımını baskılamasının yararlı etkileri, gerek hemodinamik, gerekse hemodinamik olmayan etkenlerin düzenlenmesine bağlı olabilir. ACE inhibitörleri afferent glomerüler arteriyolları efferent arteriyollerden daha çok genişleterek ve olasılıkla ultrafiltrasyon katsayısını artırıp mezangiumu gevşeterek glomerüler kapiler basıncı düşürür. Glomerül içi basınçta düşme, ayrıca mezangiumda makromolekül dolaşımını azaltır ve endotel hasarını önler. Son olarak, AII' nin ACE inhibitörlerince baskılanması, birçok glomerülopatide gözlemlenen mezangial hücre mitogenezi ve matris oluşumunu da durduruyor olabilir (56-59).

Tablo 3'de ACEI ve ATII reseptör blokeri ilaçların muhtemel renoprotektif etkileri özetlenmiştir.

Tablo 3 ACEI ve ATII reseptör blokeri ilaçların muhtemel renoprotektif etkileri

- Sistemik ve glomerüler hipertansiyonun önlenmesi
- Renal glomerüler hücrelerde hipertrofi ve hiperplazi inhibisyonu
- Ekstrasellüler matris proteinlerinin downregülasyonu
- Proteinürinin azaltılması
- Mesangial makromolekül trafiğinin önlenmesi
- Tubülointersitisiyel hasarın azaltılması
- Endotelin, TGF- β , PDGF ve diğer mediatörlerin azaltılması

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma kapsamına Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen 3.5 gr/gün /1.73 m² üzerinde proteinürisi olan nefrotik sendrom tanılı hastalar alınmıştır. Hastalarda nefrotik sendromun etiyolojisi anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları renal ve rektal biyopsi yardımıyla tesbit edilmiştir. Etiyolojik nedenin primer glomerulonefrit olduğu hastalarda öncelikle klasik immünosüpresif tedavi (Metilprednisolon, Siklofosamid vb.) uygulanmış fakat 3 ay tedaviye cevap vermeyenler dirençli kabul edilerek immünosüpresifler kesildikten 2 hafta sonra Enalapril veya Losartan tedavisine başlanmıştır. Etiyolojik nedenin SLE, Wegener granulomatozisi ve mikroskopik poliangitis olan toplam 3 hastada ise en az 6 aylık (Wegener granulomatozisi olan hastada 1.5 yıl, mikroskopik poliangitisi olan hastada 1 yıl, SLE olan hastada ise 6 ay) immünosüpresif tedavi ardından primer hastalığın remisyonda olmasına rağmen proteinürinin nefrotik düzeylerde sebat etmesi üzerine Enalapril veya Losartan başlanmıştır. Hastalarda nefrotik sendromun etyolojisinde başlıca amiloidoz, glomerulonefrit, diabetik nefropati ve kollajen vasküler hastalıklar saptanmıştır.

Çalışma gruplarındaki hastalarda tedavi süresince tedavinin etkinliğini değiştirecek diüretik ilaç, albumin kullanımı gibi tedavilerden kaçınılmıştır.

Çalışma, prospektif olarak yapılmış ve ilki 15. günde olmak üzere ayda bir kan örnekleri ve proteinüri miktarı incelenmiştir. İlaç başlanmadan önce kan kreatinin düzeylerinin normal seviyelerde olmasına özen gösterilmiş ve tedavi boyunca başta elektrolitler olmak üzere böbrek fonksiyonları yakın takip edilmiştir. Hastalarda ortalama arteriel basınç; diastolik basınç + 1/3 (sistolik basınç–diastolik basınç) formülüne göre hesaplanmıştır (60).

Çalışmamız iki grup hastayı içermektedir. Bu gruplardan birincisine Enalapril 10 mg 1x1 po, diğer gruba ise Losartan 50 mg 1x1 po verilmiştir. Enalapril kullanan 1. grup toplam 19 hastayı içermektedir. Losartan kullanan 2. gruptaki hasta sayısı ise toplam 21 dir. Çalışmaya alınan hastalarda tüm diğer antihipertansif ve lipid düşürücü ilaçlar en az 15 gün önceden kesilmiştir. Hastalara günde 0.8 g/kg protein ve 100 mmol sodyum

içeren bir diyet uygulanmıştır (2). Her ay sonunda tedavinin etkinliğini değerlendirmek için ölçümler yapılmıştır. Hastaların demografik özellikleri tablo 4 ve 5'de görülmektedir.

Tablo 4: Nefrotik sendromlu hastaların etyolojilere göre dağılımı

	Enalapril grubu (n=19)	losartan grubu (n=21)
Glomeruler hastalık		
Membranöz glomerulonefrit	3	6
Membranoproliferatif glomerulonefrit	1	3
Diabetik Nefropati	5	2
Lupus Nefriti	1	
Wegener Granulomatozu		1
Mikroskopik poliangiitis		1
Amiloidoz	9	8

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri

	Enalapril grubu (n=19)	Losartan grubu (n=21)
Cinsiyet (E/K)	11/8	15/6
Yaş (yıl)	45±14	39±17
Hastalık süresi (yıl)	2.4±0.8	2.5±1,4
Tedavi öncesi proteinüri (gr/gün)	5.83±2.29	6.02±2.30
Tedavi öncesi albumin düzeyi (gr/dl)	2.89±0.88	2.77±0.94
Tedavi öncesi ortalama arteriel basınç(mmHg)	98.5±10.5	97.9±9.2

Hastalarda serum kreatinin, Na, K, total protein ve albumin hastanemiz biyokimya laboratuvarındaki Hitachi 717 Japan otoanalizörü ile tüm parametreler için Boehringer Mannheim ticari kitleri kullanılarak yapıldı.

Hastalarda proteinüri, usulüne uygun olarak 24 saat süre ile toplanmış idrardan yaklaşık olarak 1 ml alınarak 1/20 oranında seyreltilerek dilüe idrardaki protein miktarı sülfosalisilik asit metodu ile Hitachi 717 otoanalizöründe belirlendi. Elde edilen sonuç seyreltilme faktörü ile çarpılıp 24 saatlik idrar miktarına göre hesap edilerek gr/24 saat olarak verildi. Çalışmamızda kullanılan parametrelerin normal sınırları olarak aşağıdaki değerler alınmıştır (61). BUN: 8-20 mg/dl, Kreatinin: 0.7-1.4 mg/dl, Na:135-145 mEq/l K: 3.5-5.5 mEq/l, Proteinüri: <150 mg/gün

İstatiksel analiz: Çalışma sonunda elde edilen sonuçların aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanmıştır. Bu değerler (ortalama $\pm$ SD) olarak gösterilmiştir. İstatiksel değerlendirme SPSS for Windows 7.0 istatistik programıyla her iki grup kendi içlerinde tedavi öncesi ve sonrası arasındaki değişikliklerin değerlendirilmesi nonparametrik Wilcoxon rank testi ile ayrı ayrı hesaplandı. Gruplar arası ilişkilerin tayini için regression analizi, 3 grup arasındaki tedavi sonuçlarındaki farklılığın belirlenmesi amacıyla non parametrik Kruskal-Wallis varians analizi testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık değeri için $p < 0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen nefrotik düzeyde proteinürisi olan 14'ü bayan 26'ı erkek toplam 40 hasta iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Birinci gruptaki 8'i bayan 11'i erkek toplam 19 hastaya Enalapril 10 mg/gün po, 2. gruptaki 6'sı bayan 15'i erkek toplam 21 hastaya ise 50 mg/gün po Losartan verilerek iki ayrı çalışma grubu oluşturulmuştur. Tedavisi sürdürülen hiçbir hastada direkt ilaca bağlanabilecek herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

A. Çalışma gruplarında proteinüri düzeyleri

Her türlü tıbbi tedaviye rağmen proteinürisi devam eden hastalarda başlanılan Enalapril ve Losartan tedavisi sonucunda proteinüri düzeylerinde her iki hasta grubunda da kendi içerisinde farklı sonuçlarla karşılaşmıştır.

Yaptığımız çalışmada Enalapril kullanmakta olan 1. grupta proteinüri 1. ay sonunda 5.83 ± 2.29 gr'den 5.32 ± 2.48 gr'a düşmüştür. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0.312$). Tedavinin 3. ayı sonunda ise 5.83 ± 2.29 gr'dan 4.53 ± 2.02 gr'a düşmüştür, bu sonuç tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlıdır ($P=0.002$).

Losartan kullanmakta olan 2. gruptaki hastalarda tedavinin 3. ayı sonunda proteinüri düzeyleri ortalama 6.02 ± 2.30 gr/gün'den ortalama 4.14 ± 1.80 gr/gün'e istatistiki olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir ($P=0.001$). Oysaki tedavinin 1. ayı sonunda proteinüri düzeyi 5.8 ± 2.32 gr'a düşmüş olup bu düşüş istatistiksel açıdan anlamsızdır ($P=0.207$). Enalapril kullanmakta olan 19 hastanın 3'de proteinüri miktarı değişmezken, geri kalan 16 hastada masif proteinüride belirgin azalmalar kaydedilmiştir. Bu grupta proteinüride azalma olmayan 2 hastada etiyoloji amiloidoz 1 hastada ise diabetik nefropatidir.

Losartan kullanmakta olan 2. gruptaki 21 hastadan etiyolojisinde amiloidoz olan sadece 1 hastada proteinüri düzeyi tedavinin 3. ayı sonunda değişmezken 20 hastada belirgin olarak azalma kaydedilmiştir.

Proteinüriler göz önüne alınarak 3. ay sonundaki tedavinin etkinliği değerlendirildiğinde her iki ilaçta proteinüriyi aynı miktarda azaltmıştır ($P=0.107$).

OAB ile proteinürideki azalmanın ilişkisini ortaya koymak için yapılan lineer regresyon analizinde ilişki saptanmadı; yani proteinürideki azalmanın OAB da oluşan azalmadan bağımsız olduğu görüldü ($r = -0.205$), ($p = 0.400$).

Her iki grup hastada proteinürideki azalmanın nefrotik sendroma yol açan etiyolojiye göre (glomerulonefrit, amiloidoz, diabetik nefropati) farklılık gösterip göstermediğinin ortaya çıkarılabilmesi için Kruskal-Wallis varians analizi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda proteinürideki azalmanın nefrotik sendroma sebep olan etiyolojiye göre değişmediği görüldü ($p = 0.915$).

Gerek Enalapril almakta olan 1. gruptaki hastalarda gerekse Losartan almakta olan 2. gruptaki hastalarda ilaçların proteinüri üzerinde oluşturdukları azalmanın yaşla ilişkisinin ortaya çıkarılabilmesi amacıyla yapılan regresyon analizinde her iki ilacında proteinüri üzerindeki azaltıcı etkilerinin yaşla bağıntısız olduğu görüldü ($r = 0.308$), ($p = 0.732$).

Yine benzer şekilde her iki gruptaki ilacında proteinüri üzerindeki azaltıcı etkilerinin hastaların cinsiyeti ile ilişkisiz olduğu görülmüştür ($r = 0.11$), ($p = 0.634$).

B. Çalışma gruplarında serum albumin düzeyleri

Enalapril kullanmakta olan 1. grupta bulunan hastalarda albumin değerleri 2.89 ± 0.88 gr/ dl'den 3. ay sonunda 3.19 ± 0.83 gr/dl'e yükselmiş olup bu yükselmeler istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($P = 0.011$). Bu grupta tedavinin başlangıcında 11 hastada hipoalbuminemi varken tedavi sonunda 5 hastanın hipoalbuminemisi tamamen diğerlerinin de ise kısmen düzelme görülmüş olup bir hastada değişme kaydedilmemiştir. Losartan kullanan 2. grup hastalarda da albumin değerleri 2.77 ± 0.94 gr/ dl'den 3. ay sonunda 3.09 ± 0.90 gr/dl'e yükselmiş olup bu yükselmeler istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($P = 0.001$). Enalapril kullanan 1. gruptaki hastalarda proteinürideki azalmanın serum albumin düzeylerindeki artışla olan ilişkisinin ortaya çıkarılması için yapılan linear regresyon analizinde istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır ($r = -0.104$, $p = 0.67$). Benzer şekilde Losartan alan 2. gruptaki hastalarda da serum albumin düzeylerindeki artışın proteinürideki azalmadan bağımsız olduğu görülmüştür ($r = 0.334$, $p = 0.138$). Losartan kullanan grupta 15 hasta da tedavinin başında hipoalbuminemi varken tedavi sonrası 6 hasta da tamamen hipoalbuminemi düzelmesine karşılık diğer hastalarda ise kısmi düzelmeler kaydedilmiştir.

C. Çalışma gruplarında serum total protein değerleri

Enalapril almakta olan 1. gruptaki hastalarda serum total protein düzeyleri $5,59 \pm 1.18$ gr/dl'den 6.04 ± 1.00 gr/dl'e tedavi sonunda yükselme göstermiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($P=0.011$). Yine benzer şekilde olmak üzere Losartan kullanmakta olan 2. grup hastada da serum total protein düzeyleri anlamlı bir şekilde 5.70 ± 0.99 gr/dl'den 5.9 ± 0.98 gr/dl'e yükselmiştir ($P=0.001$). Her iki ilaçta total protein düzeylerini eşit oranda artırmıştır ($p=0.622$)

D. Çalışma gruplarında serum kreatinin düzeyleri

Enalapril kullanan hastalarda başlangıç ile tedavi sonu kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Enalapril almakta olan grupta serum kreatinin düzeyi 1.21 ± 0.34 mg/ dl'den 1.23 ± 0.25 mg/dl'e yükselmiş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdır ($P=0.450$). Benzer şekilde Losartan kullanan grupta da serum kreatinin düzeyi 1.23 ± 0.32 mg dl'den 1.24 ± 0.38 mg/dl'e yükselmiş olup bu fark da istatistiksel olarak anlamsızdır ($P=0.948$). Her iki grupta tedavi sonu kan kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P=0.850$).

E. Çalışma gruplarında serum potasyum düzeyleri

Enalapril ve Losartan kullanan her iki grup hastada da tedavi öncesi ve sonrası serum potasyum düzeyleri normal sınırlar içerisinde seyretti. Hiçbir hastada tedaviye ara verilecek hiperpotasemi gelişmedi. Enalapril almakta olan grupta serum potasyum düzeyi 3.82 ± 1.1 mEq// dl'den 3.83 ± 1.25 mEq/L'e yükselmiş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdır ($P= 0.631$). Benzer şekilde Losartan kullanan grupta da serum potasyum düzeyi 3.76 ± 0.98 mEq/l'den 3.79 ± 0.78 mEq/l'e yükselmiş olup bu fark da istatistiksel olarak anlamsızdır ($P=0.496$). Yine gruplar arasında da serum potasyum düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($P= 0.621$).

F. Çalışma gruplarında serum sodyum düzeyleri

Enalapril ve Losartan kullanan her iki grup hastada da tedavi öncesi ve sonrası serum sodyum düzeyleri normal sınırlar içerisinde seyretti. Her iki grup hastada tedavi öncesi ve sonrası serum sodyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark kaydedilmedi. Enalapril almakta olan grupta serum sodyum düzeyi 141.3 ± 2.1 mEq/l'den 142.2 ± 1.88 mEq/L'e değişmiş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdır ($P= 0.640$). Benzer şekilde bu fark Losartan kullanan grupta da serum sodyum düzeyi 142.4 ± 2.96

mEq/l'den 141.3 ± 2.1 mEq/l'e değişmiş olup bu fark da istatiksels olarak anlamsızdır ($P=0.438$). Yine grupların tedavi sonu serum sodyum düzeyleri arasında da anlamlı bir fark bulunamadı ($P=0.427$).

G: Çalışma gruplarında ortalama arteryel kan basıncı düzeyleri

Hastalarda ortalama arteryel kan basıncındaki (OAB) anlamlı düşüş; tüm hastalarda tedavinin 1. ayı sonlarından itibaren başlamış olup tedavinin sonuna kadar sabit olarak devam etmiştir. Enalapril kullanan grupta ortalama arteryel basınç tedavi öncesi 98.5 ± 10.5 iken 1. ay sonunda 91.8 ± 8.5 mmHg'a düşmüştür, bu fark istatistiki olarak anlamlıdır ($P=0.001$). Tedavinin 3. ayında ise OAB 92.0 ± 9.0 mmHg'a düşmüştür bu değeri tedavi öncesine göre anlamlı olup ($p=0.002$), 1. ay sonuna göre anlamsızdır ($p=0.846$).

Losartan kullanan 2. grupta ise ortalama kan basıncı tedavi öncesi 97.9 ± 9.2 iken 1. ay sonunda 91.9 ± 9.2 mmHg'a düşmüştür bu fark istatistiki olarak anlamlıdır ($P=0.002$). Tedavinin 3. ayında ise kan basıncı 92.2 ± 6.6 mmHg olarak devam etmiştir. Bu değeri tedavi öncesine göre anlamlı olup ($p=0.021$) 1. ay sonuna göre anlamsızdır ($p=0.992$).

Ortalama arteryel basıncı her iki ilaç da eşit oranda düşürmüş olup ortalama arteryel basıncı düşürme açısından her iki ilaç arasında da anlamlı bir fark yoktur ($P=0.70$).

H. Çalışma gruplarında sistolik kan basıncı düzeyleri

Çalışmanın başlangıcı ile tedavi sonundaki sistolik kan basıncı düzeyleri arasında her iki grup hastada da kendi grupları içinde istatiksels olarak anlamlı fark bulunmuştur. Enalapril kullanan 1. grupta sistolik kan basıncı 134 ± 15.3 mmHg'dan 3. ay sonunda 123.4 ± 12.1 mmHg'a düşmüştür ($p=0.029$).

Losartan kullanan 2. grupta ise sistolik kan basıncı 132.7 ± 15.3 mmHg'dan 3. ay sonunda 122.1 ± 7.8 mmHg'a düşmüştür ($p=0.045$). Her iki ilaç da sistolik kan basıncını eşit ölçüde düşürmüş olup aralarındaki fark istatistiki olarak anlamsızdır ($P=0.628$).

İ. Çalışma gruplarında diastolik kan basıncı düzeyleri

Çalışmanın başlangıcı ile tedavi sonundaki diastolik kan basıncı düzeyleri arasında her iki grup hastada da istatiksels olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Enalapril kullanan 1. grupta diastolik kan basıncı 79 ± 10.2 mmHg'dan 3. ay sonunda 73.2 ± 8.9

mmHg'a düşmüştür (P= 0.02). Losartan kullanan 2. grupta ise diastolik kan basıncı 78.6 ± 7.3 mmHg'dan 3. ay sonunda 72.9 ± 7.4 mmHg'a düşmüştür (P= 0.03). Her iki ilacında diastolik kan basıncını düşürmesi bakımından aralarında fark bulunamadı (p=0.620). (tablo 6' de Enalapril ve Losartan'ın etkileri özet olarak verilmiştir).

Tablo 6: Enalapril ve Losartan'ın çeşitli laboratuvar bulguları üzerindeki etkileri

Enalapril grubu				Losartan grubu			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası (3.ay)	p		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası (3.ay)	p
Proteinüri (gr/gün)	5.83±2.29	4.53±2.02	p=0.002		6.02±2.30	4.14±1.80	p=0.001
Albumin (gr/dl)	2.89±0.88	3.19±0.83	p=0.011		2.77±0.94	3.09±0.90	p=0.001
T.prot. (gr/dl)	5.59±1.18	6.04±1.00	p=0.011		5.70±0.99	5.99±0.98	p=0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.21±0.34	1.23±0.25	p=0.450		1.23±0.32	1.24±0.38	p=0.948
Serum Na (mEq/l)	141.3±2.1	142.2±1.88	p=0.460		142.4±2.96	141.3±2.1	p=0.438
Serum K (mEq/l)	3.82±1.1	3.83±1.25	p=0.631		3.76±0.98	3.79±0.78	p=0.496
OAB (mmHg)	98.5±10.5	92.0±9.0	p=0.02		97.9±9.2	92.2±6.6	p=0.0210

TARTIŞMA

Deneysel olarak nefrotik sendrom oluşturulmuş olan hayvanlarda; renal biyopsi örneklerinin incelenmesi neticesinde filtre olan proteinlerin proksimal tübüler epitelyal hücrelerin sitoplazmasında biriktiği gözlenmiştir. Bunun sonucunda tübüler hücrelerin bazal mebranlarında bütünlük bozulmakta, hücre içeriği intertisyuma ekstravaze olmakta ve inflamasyon sonucu tübülointertisyel ve glomerüler lezyonlar ortaya çıkmaktadır. Glomeruler lezyonlar glomeruler hipertansiyon oluşturmakta ve proteinürinin etkisi ile glomeruler hipertansiyon dahada şiddetlenmektedir. Filtre edilen proteinler proksimal tubulus hücreleri tarafından rezorbe edilerek lizozomlarda yıkılmakta ve proksimal tübül hücreleri protein yükleri arttığı zaman fenotipik özelliklerini değiştirmektedir (1,28). Kan basıncının arttığı ölçüde glomerüllerden filtre olan proteinlerin oranı da paralel olarak artmaktadır (1). Nefrotik sendromlu hastalarda aşırı proteinüriye bağlı olarak gelişen böbrek hasarının temelinde proteinlerin glomerullardan filtre olmasıyla oluşan intra glomeruler basınç artışı yanında böbrek mikrodolaşımındaki, ilerleyici yapısal ve işlevsel glomerül anormalliklerine yol açan hemodinamik bozuklukların olduğuna inanılmaktadır (43,53). Yüksek glomerül basıncının oluşturduğu hemodinamik zorlanmanın hangi iç düzeneklerle hasara yol açtığı şu anda tam olarak bilinmemektedir. Ancak, mezangium ve endotel hücre hasarı burada önemli görünmektedir. Glomerül mezangiumunun glomerül içinde eksensel bir konumda bulunduğu bildirilmektedir. Yapı, fibriler bir matrikse yerleşmiş mezangial hücrelerden oluşur. Mezangiumla kapiler lümeni arasındaki tek engel, mezangial hücrelere hemen bitişik olan gözenekli bir endoteldir. Bu anatomik yapı nedeniyle, kapiler lümeninden gerçekleşen plazma akışı ile beraber filtre olan protein mezangiumda birikir. Ayrıca mezangial ve endotelyal hücrelerin birbirine bitişik oluşu bu iki tip hücrenin iletişimini kolaylaştırır (29,46). Mezangium, vasküler sap bölgesinde jukstaglomerüler aygıt gerek afferent, gerekse efferent glomerüler arteriyollerin lümen dışı kısmıyla temas halindedir. Mezangial hücrelerin ATII, trombosit etkinleştirici faktör tromboksan A ve endotelin gibi özgül agonistlere yanıt olarak

kasılabilmesi mezangiumun glomerüldeki mikrodolaşımı düzenlemeye önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Deneysel çalışmalar, makromoleküllerin mezangiumdan geçişindeki bozulmanın, glomerül kapillerleri içindeki basınç ve akış oynamalarına bağlı olabileceğini göstermiştir. Bağışıklık sisteminden kaynaklanan hasara, diyabete ve nefrotik sendromdaki proteinüriye bağlı olarak işlevsel mezangial değişikliklerin de mezangial geçişi bozduğu kanıtlanmıştır (46).

RAAS, temelde renal ve adrenal korteks tarafından sentezlenen hormonların aktif rol oynadığı; sodyum dengesi, ekstrasellüler sıvı volümü, potasyum dengesi ve arteriel kan basıncının düzenlenmesinde önemli fonksiyona sahip bir sistemdir. Arteriel kan basıncının düşmesi, makula densaya ulaşan sodyum klorürün azalması ve renal perfüzyonun azalması sonucu böbrekten renin salgılanır. Renin, ATI oluşumunu sağlar. ATI, ACE tarafından ATII'e dönüştürülür. ATII arterioller yatakta hemen, direkt ve güçlü vazokonstriksiyon oluşturur. Yine proksimal tübül üzerinden direkt olarak sodyum reabsorbsiyonunu artırır. Daha yavaş çalışan bir başka mekanizma ile ATII adrenal korteksten aldosteron salınımını da artırır. Artmış aldosteron salınımı sonucu gelişen sodyum retansiyonunda vasküler yatağın vazokonstriktör streslere duyarlılığını artırır. Sonuçta oluşan kan basıncı yüksekliği ve artmış sıvı retansiyon eğilimi ile renin salınımını arttıran başlangıç stimulusu ortadan kaldırılmaya çalışılır. Kuvvetli bir vazokonstriktör olan ATII sadece sistemik hipertansiyona yol açmakla kalmamakta, aynı zamanda glomerul efferent arteriyolünde afferent arteriyole göre daha güçlü bir kasılma yaparak intraglomeruler hipertansiyona neden olmakta, bu da proteinüriyi artırmaktadır. ACE inhibitörleri ve ATII reseptör antagonistlerinin klinik ve deneysel çalışmalarda efferent arteriyolde direnci azaltarak glomeruler kapiller basıncı düşürdüğü, proteinüriyi azalttığı ve böylece böbrek yetersizliğinin ilerlemesini yavaşlattığı yönünde bulgular elde edilmiştir (9,21). Diyabetik nefropatide ve IgA nefropatisinde ACE inhibitörlerinin antiproteinürik etkisinin kan basıncını düşürücü etkisinden bağımsız olduğu düşünülmektedir (13,37,62).

Renin-angiotensin-aldosteron sistemi ile ilgili yapılan çalışmalarda ATII'nin ACE dışında başka yollarla da oluştuğunu göstermiştir. Bu durum ACE inhibitörlerinin renin-angiotensin-aldosteron sistemini inhibe etmede yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Ayrıca ACE çok spesifik bir enzim değildir ve ATI dışında etki ettiği başka maddeler de

vardır. Bunlar arasında bradikinin, substance P ve nörokininler yer alır. ACE inhibitörlerinin kullanılması bu maddelerin düzeyini artırır. Bundan dolayı ATII antagonistleri ATII'nin etkilerini reseptör düzeyinde bloke ederek ACE inhibitörlerine göre daha spesifik bir etki sağlamaktadır (43,63).

Proteinüri ile seyreden böbrek hastalıkları olan hastalarda idrarla protein atılımının azaltılması glomeruler filtrasyondaki azalmayı yavaşlatarak renal fonksiyonların bozulmasını geciktirmektedir. Masif proteinürisi olan hastalarda kan basıncının etkili bir şekilde denetim altına alınması renal işlevleri daha iyi korumaktadır. Diyabetik nefropati gelişmiş hastalarda kan basıncının ACEİ ile kontrol altına alınması protein atılımını azaltarak rezidüel renal fonksiyonların daha iyi korunmasına yardımcı olmaktadır (8,62). Diyabetik nefropati gelişmiş olan Tip II diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada ise kan basıncının ACEİ ile denetlenmesi, diüretiklere, beta blokerlere ve diğer antihipertansiflere göre proteinürinin azaltılmasında, böbrek işlevlerinin korunmasında aynı derecede etkili bulunmuştur (64).

'Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study' adlı çalışmada farklı nefropatileri olan 583 hastada serum kreatininin iki katına çıkması ACEİ kullanan grupta plasebo alan gruba oranla daha az oranda bulunmuştur (38). Öte yandan bu çalışmadan çıkan önemli bir sonuç; günlük proteinüri miktarı 2 gram'ın altında olduğu hastalarda ACEİ' lerinin renoprotektif bir etkisi olmadığı ve bu etkinin günlük proteinüri miktarının 3.0 gram ve üzerinde olduğu durumlarda gözlemlendiği belirlenmiştir.

Gansevoort ve ark. günde 3 gramdan fazla proteinürisi olan 22 normotansif hastada ACEİ ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada 2. ay sonunda proteinüri 7.5 gr/gün'den 2.9 gr/gün'e düşmüştür. Tedavi süresince proteinüri bu düzeylerden farklılık göstermemiştir. Proteinürideki azalmaya serum albumin düzeylerindeki artış iştirak etmiştir. Proteinüride belirgin azalma olan hastalarda böbrek fonksiyonlarında daha az kötüleşme saptanmıştır. Normotensif nefrotik düzeylerde proteinürisi olan nefrotik sendromlu hastalarda ACEİ ile tedavinin uzun dönemde faydalı olduğu, sadece nefrotik sendromun semptomlarını azaltmadığı, aynı zamanda böbrek hasarının ilerlemesini de engellediğini göstermişlerdir (56).

ACEI' lerinin proteinürik hastalardaki kullanımına ilişkin yapılmış olan diğer bir çalışmada Ramipril Efficacy in Nephropathy Study'dir. Bu çalışmada da günlük proteinüri miktarı 3.0 gram ve üzerinde olan hastalarda ramipril plasebo ve diğer antihipertansiflere oranla daha etkili bulunmuştur. Günlük proteinüri miktarı 1.0 ile 3.0 gram arasında değişen hastalarda glomerüler filtrasyon oranındaki azalma, günlük protein atılımı 3.0 gram ve üzerinde olan gruba oranla daha az oranda gerçekleşmiştir (47).

Nefrotik sendromlu hastalarda renal yetersizliğin progresyonunun azaltılması amacıyla proteinürinin önlenmesine yönelik olarak uygulanan ACEI' leri yanında son zamanlarda ATII reseptör blokeri ilaçlarla ilgili çalışmalarda yayınlanmaktadır. Gansevoort ve ark. nefrotik düzeyde proteinürisi olan hipertansif hastalarda yaptıkları bir çalışmada, hastalara sırasıyla plasebo, 50 mg losartan, 100 mg losartan günde tek doz tedavi vermişler ve 4 ay süresince izlemişlerdir. Çalışmaya diyabetik olmayan böbrek hastalığı olan 13 olgu alınmıştır. Ortalama proteinürisi 5.6 g/gün (2.2 ile 14.4 g/gün) olan hastalardan 5 hasta glomeruloskleroz, 4 hasta membranöz glomerulonefrit, 2 hasta IgA nefropatisi, 1 hasta membranoproliferatif glomerulonefrit ve bir hastada ise minimal değişiklik hastalığı saptanmıştır. Dört aylık tedavi sonrasında 50 mg losartan ile ortalama idrarla protein atılımı %29 , 100 mg losartanla %42 oranında ileri derecede ve anlamlı olarak düşmüştür. Günlük losartan dozu 100 mg'a artırıldığında, serum potasyum düzeylerinde yükselmeler kaydedilmiştir (57).

Peters ve arkadaşlarınca mesangioproliferatif glomerulonefrit oluşturulmuş ratlarda Losartan ile birlikte düşük içerikli proteinli diyet uygulanmasını takiben patolojik içerikli TGF beta ekspresyonunda % 60 oranında azalma olduğu görülmüştür. Söz konusu bu azalma idrarda proteinürideki azalmaya paralellik arz etmektedir (37). Son zamanlarda ise nefrotik sendromlu hastalarda proteinürinin azaltılması amacıyla ACEI' leri ile ATII reseptör blokerlerinin kombine tedavisi gündeme gelmiştir. Hebert ve arkadaşlarının diyabetik nefropati gelişmiş hastalarda yaptıkları bir çalışmada tek başına Enalapril veya Losartan tedavisine kıyasla bu iki ilacın kombine tedavisinin daha etkili olduğu kanaatine varılmıştır (8).

ACEI'lerinin ve ATII antagonistlerinin kombine kullanımlarında, Zoccali ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada değişik ACE inhibitörleri alan hastalara 2 hafta boyunca ek olarak losartan tedavisi verilmiş. Hastalarda kan basıncı ve GFR'de değişiklik olmazken,

proteinürde %30'luk ek bir azalma saptamışlardır. Bu bulgular losartanın antiproteinürik etkisinin, kan basıncı ve GFR'deki değişikliklerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (65).

Russo ve arkadaşlarının non nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalar üzerinde Enalapril, Losartan ve bu iki ilacın kombinasyonun verilmesi şeklinde yaptıkları bir çalışmada hastalarda proteinürdeki azalmanın ortalama kan basıncındaki azalmadan bağımsız olduğunu göstermişlerdir (14).

Bjorck ve arkadaşları tarafından metoprolol ve Enalapril verilerek yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada her iki ilacında ortalama kan basıncını aynı oranda düşürmesinin yanı sıra GFR'de bir miktar azalma olduğu tesbit edilmiştir. Enalapril kullanan grupta proteinürdeki azalmanın % 60 daha fazla olduğu tesbit edilerek proteinüriyi etkilemedeki bu farklılığın tek başına GFR'de oluşan az miktardaki azalma ile izah edilemeyeceği ve proteinürdeki bu azalmanın hemodinamik değişikliklerden başka etkenlere bağlanabileceği iddia edilmektedir (10). Yine Apperlo ve arkadaşları tarafından non diabetik nefrotik sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada da Enalapril'le Atenolol'ün her iki grupta kan basıncını eşit bir şekilde düşürmelerine rağmen proteinürdeki azalmanın Enalapril kullanan grupta çok daha belirgin olduğu tesbit edilmiştir (7).

İngilterede Nefrotik sendromu olan membranöz glomerulonefritli bir grup hastada yapılan bir çalışmada da kullanılan Enalaprilin hiçbir renal hemodinamik değişikliğe yol açmadan proteinüriyi azalttığı görülmüştür. Yazarlar Enalaprilin bu etkisinin spesifik intraglomeruler bir etkiden kaynaklandığını düşündüklerini ifade etmektedirler (58).

ACE inhibitörleri ile proteinüriyi azaltmaya yönelik tedavi, normotansif hastalarda bile yapılmalıdır. ACE inhibitörlerinin antiproteinürik ve hemodinamik etkileri arasındaki ilişki geçicidir. Kan basıncının azaltılması saatler içinde maksimal olmaktadır, oysa anti-proteinürik etkinin maksimal olması için 28 gün üzerinde zaman gerekmektedir. Bu da hemodinamik olmayan mekanizmaların etkili olduğunu göstermektedir. Bu ajanların kullanımı ile sistemik kan basıncında herhangi bir değişiklik olmasa bile proteinürde azalma görülmektedir (66).

ATII reseptör blokeri ilaçların antihipertansif ilaç olarak tedavi alanındaki yerlerini almalarının ardından bu grup ilaçların değişik etiyolojilere bağlı nefrotik sendromlu

hastalarda antiproteinürik etkileri konusunda son yıllarda yoğun çalışmalar yapılmaktadır (43,67-69). Günümüzde geçerli olan görüşe göre, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin primer mediatörü, ATII reseptörüyle etkileşime girerek iyi bilinen etkileri ortaya çıkan ATII' dir. ATII' nin yetişkin dokularda bilinen etkilerinin hemen hepsi ATII tip 1 reseptörleri aracılığıyla olmaktadır. Bunlar vazokonstriksiyon, kardiyak kontraktilitede artış, aldosteron salınımı, glomeruler filtrasyonda artış, renal kan akımında artış, renal tubuler sodyum reabsorbsiyonunda artış, kardiyak ve vasküler hipertrofi olarak sıralanabilir (30,69). ATII tip 2 reseptörlerinin fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Bu reseptörler muhtemelen büyüme ve gelişmede rol oynamaktadır. ATII'nin etkilerinin birçoğunun tip 1 reseptörleri üzerinden olması dolayısıyla ATII reseptör antagonistleri RAS'nin efektif blokajını sağlayacaktır. Bu durumda dolaşımda ATII düzeyinin artması beklenir. Bu grup ilaçlar ACE'i inhibe etmediği için, öksürüğe yol açtığına inanılan bradikinin birikimine neden olmaz. Bunun için de ACE inhibitörlerinin en sık rastlanılan yan etkisi olan öksürük bu ilaçların kullanımı sırasında görülmez (70,71).

Gansevoort ve arkadaşlarının diabetik olmayan nefrotik düzeylerde proteinürisi olan bir grup hastada 50 ve 100 mg losartan vererek yapmış olduğu bir çalışmada 4 aylık tedavi sonrasında 50 mg verilen grupta % 29, 100 mg losartan verilen grupta ise proteinüri oranında % 42 oranında azalma kaydedilmiştir (57).

ACE inhibitörlerinin ve angiotensin II antagonistlerinin kombine kullanımlarında, Zoccali ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada değişik ACE inhibitörleri alan hastalara 2 hafta boyunca ek olarak losartan tedavisi verilmiş. Hastalarda kan basıncı ve GFR'de değişiklik olmazken, proteinüride %30'luk ek bir azalma saptamışlardır. Bu bulgular losartanın antiproteinürik etkisinin, kan basıncı ve GFR'deki değişikliklerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (65).

Russo ile arkadaşlarının Ig A nefropatili bir grup hastada yapmış oldukları bir çalışmada ACEI veya losartan ve ACEI + Losartan verilen grupta tek başına ilaç verilen gruplara göre antiproteinürik etkinin önemli derecede arttığı kaydedilmektedir (14).

Hutchison ve ark. ATII aktivitesinin ACE inhibitörleri sonrası albuminüriyi azaltmadaki spesifik etkisinin olup olmadığını araştırdıkları bir deneysel çalışma yapmışlardır. Dört gün enalapril veya losartan (6 mg/kg/gün) alan pasif Heymann nefritli sıçanlarda, Enalapril albuminüriyi 583 ± 58 mg/gün'den 286 ± 55 mg/gün'e anlamlı

olarak düşürmüştür ($p=0.001$). Losartan ile ancak 4. günden sonra albuminüride anlamlı olarak düşme görülmüştür. Çalışmada kan basıncında, albuminüride, glomeruler filtrasyon hızında ve idrarla kallikrein atılımındaki değişikliklerin ATII aktivitesinin inhibisyonuna bağlı olmadığı saptanmıştır. (29).

Çalışmamızdaki hastalarda proteinürideki azalmanın 3. ay sonunda belirgin olması, kan basıncındaki düşmenin ilk ay sonunda ortaya çıkması, tedavi süresince OAB daki düşmenin proteinürideki azalmadan bağımsız olması proteinürideki azalmanın hemodinamik değişikliklerden bağımsız olduğunu telkin etmektedir.

Enalapril almakta olan 1. grup ile Losartan almakta olan 2. grubun antiproteinürik etkilerinin karşılaştırılması neticesinde her iki grubun antiproteinürik etkileri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($P=0.107$). ATII reseptör blokerlerinin tedavi alanında kullanılmaya başlanması ile birlikte ACEİ' de olduğu gibi bu grup ilaçlarında değişik endikasyonlarda kullanılması gündeme gelmiştir. ACEİ ilaçların son 20 yıl içerisinde proteinürik hastalarda renal yetersizliğin progresyonunu azaltmak suretiyle son dönem böbrek yetersizliğine gidişi geciktirmesi pek çok çalışmada tesbit edilmiştir.

Kan basıncında meydana gelen azalma kısa sürede saatler içinde olurken antiproteinürik etkinin maksimum seviyeye ulaşması için 1 aya yakın bir zaman geçmesi gerekmektedir. Bu da olayın hemodinamik olmayan başka mekanizmaların varlığına işaret etmektedir. Proteinüri ile seyreden böbrek hastalarında bu gruba ilaçların tedavide kullanılması sonucu kan basıncında bir değişiklik olmadan da proteinüride azalma görülmektedir (66). Deneysel olarak, hayvanlarda, artmış kinin aktivitesi antiproteinürik etkiye katkıda bulunabilir (71).

Batı toplumunda böbrek yetersizliği nedenleri arasında hipertansiyon diabetten hemen sonra gelmektedir. Bütün hipertansif hastaların % 2-5 kadarında değişik derecelerde böbrek yetersizliği ile karşılaşılmaktadır. Hipertansiyonla birlikte böbrek hastalığı olduğunda, böbrek işlevlerinin kaybı hızlanmaktadır. Böbrek parenkim kaybı ile seyreden bir çok hastalıkta nefron hasarı ilerledikçe hipertansiyonda o oranda sıktır. Klinik olarak çoğu kez bir kısır döngü söz konusudur. Hipertansiyon böbrek hasarına yol açar ve buda hipertansiyonu ağırlaştırır. Artık başta diabetik nefropati olmak üzere bir çok nefropatide erken ve etkili bir antihipertansif tedavi ile bu kısır döngüyü zincirin bir

halkasından kırmak mümkündür. Hipertansiyonun ilerleyici böbrek hasarına yol açtığı mekanizma büyük olasılıkla glomerüler hipertansiyondan oluşmaktadır. Glomerül hipertansiyon, glomerüler kapiler plazma akış hızını ya da hidrostatik basıncı yükselten faktörlerden herhangi birisiyle başlamaktadır (1). Bu faktörlerden en önemlisi sistemik hipertansiyondur. Afferent arteriyoler direnç yeterince yükselmediğinden, yüksek sistemik kan basıncı glomerüle aktarılabilmektedir. Daha yüksek basınç ve/veya akış hızı da, glomerüler hücreleri tahrip eder ve ilerleyici skleroz başlayarak bir kısırdöngü başlatır (28). Glomerüler epitelyal hasarı yansıtan proteinüri derecesi, son dönem böbrek yetersizliğine ilerleme hızını gösteren güçlü bir faktördür. Proteinüri ile birlikte ortalama arteriel kan basıncındaki yükselme de renal yetersizlik progresyonunu arttıran etkenlerin başında gelmektedir (34).

Apperloo ve ark. non diabetik nefropatili hastalarda Enalapril'le yaptıkları çalışmada arteryel kan basıncının 150 ± 22 / 91 ± 13 mmHg'dan 132 ± 17 / 79 ± 10 mmHg'ya istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü belirtilmektedir (7).

Gansevoort ve ark. nefropatisi bulunan hipertansif hastalarda yaptıkları bir çalışmada, sırasıyla 50 mg Losartan, 100 mg Losartan günde tek doz vermişlerdir. Dozun uygulanmasından 24 saat sonra, 50 mg Losartan ile ortalama kan basıncında düşme % 9.2 ve 100 mg Losartan ile %10.9 bulunmuştur. Burada 100 mg Losartan ile 50 mg Losartan uygulaması arasında kan basıncını düşürmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (57).

Birçok çalışmanın sonuçları beyaz ırktan insanlarda 130-140/90 mmHg şeklindeki düzeylerin daha altındaki kan basıncı değerlerinde, böbrek hastalığı gelişme ve ilerleme hızında anlamlı azalmaların olduğu görülmüştür (72).

Bizim yaptığımız çalışmada, hem Enalapril kullanan hemde Losartan kullanan hastalarda tedaviye başlandıktan 3 ay sonraki ortalama arteriel basınç değerleri karşılaştırıldığında her iki grup içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Enalapril grubunda ortalama arteryel kan basıncı 98.5 ± 10.5 mmHg'dan 1. ay sonunda 91.8 ± 8.5 'a, üçüncü ay sonunda 92.0 ± 9.0 mmHg'ya istatistiksel olarak anlamlı bir düşme göstermiştir. Yine Losartan kullanan grupta ortalama arteryel kan basıncı 97.9 ± 9.2 mmHg'dan 1. ay sonunda 91.9 ± 9.2 mmHg'a, üçüncü ay sonunda 92.2 ± 6.6 mmHg'ya istatistiksel olarak anlamlı bir düşme göstermiştir. Bizim hastalarımızda da kan

basıncındaki düşmeler literatürde belirtilen değerler ile uyumludur. Kan basıncındaki düşmeler ilk aylardan itibaren belirgin olmaya başlamıştır. Daha öncede tartıştığımız üzere proteinürideki azalmanın ortalama arteriel basınçtaki azalma ile korelasyon göstermediği istatistiksel olarak belirtilmiş olduğundan proteinürideki azalmanın hemodinamik etkenlerden başka faktörlere bağlamak daha olası görülmektedir.

Antiproteinürik etkinin sodyum dengesiyle de yakın bir ilgisi vardır. Düşük tuzlu diyet, diüretik tedavi ve düşük proteinli diyetle antiproteinürik etkinliği artırır (30,73-75).

Kronik böbrek hastalıklarında glomeruldeki hipertansiyonu ve proteinüriyi azaltmak amacıyla bir ACE inhibitörünün kullanılması glomerul içi basıncı düşürdüğü için GFR'de azalmaya yol açar. Ancak daha sonra GFR'deki azalma hızı, bu ilacı kullanmayan hastalara göre daha yavaş olur ve son dönem böbrek yetersizliğine gidiş gecikir. ATII antagonistlerinin kullanılması ile de benzer etkiler beklenmektedir. Fakat yapılan çalışmalarda, ATII antagonistlerinin kullanılması ile ACE inhibitörlerinde görülen GFR'deki başlangıçtaki azalma gözlenmemiştir. ATII antagonistlerinin uzun süre kullanımlarında böbrek fonksiyonlarını korumada ACE inhibitörlerine bir üstünlükleri olup olmayacağı henüz bilinmemektedir (46).

Nefrotik sendromlu hastalarda idrarla protein kaybına bağlı olarak önemli derecede hipoalbuminemi gelişmekte ve bu durum hasta morbiditesi ve mortalitesi üzerinde olumsuz etkide bulunmaktadır. Gansevoort ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, nefrotik sendromu olan 14 hastaya ACE inhibitörü, 28 hastaya ise NSAİİ vermişlerdir. ACE inhibitörlerini alan grupta albumin 29.9 ± 1.8 g/l'dan, 32.7 ± 1.2 g/l'ye yükselmiştir. Kontrol grubunda ise 27.4 ± 1.6 g/l'dan, 27.8 ± 1.6 g/l'ye çok hafifçe yükselmiştir (20).

Heeg ve ark. nefrotik sendromlu 10 hastada Lisinopril ve Indometasinin etkilerini ayrı ayrı ve kombine olarak değerlendirdikleri çalışmada, Lisinopril'le serum albumin 28.2 ± 2.2 'den, 33 ± 1.6 g/l'ye yükseldiğini saptamışlardır (76).

Kaysen ve arkadaşlarının değişik etiyolojik faktörlerin neden olduğu bir grup nefrotik sendromlu hastalarda diyetteki protein kısıtlanması ile birlikte hastalarda serum albumin düzeylerinin yükseldiğini kaydetmişlerdir (77). Bu hastalar arasında bulunan amiloidoza bağlı nefrotik sendrom gelişmiş hastalarda ise diyetle protein kısıtlanmasına rağmen serum albumin düzeylerinde herhangi bir yükselme kaydedilmemiştir. Nefrotik sendromun etiyolojisinin primer glomerulonefritlere bağlı olduğu olgularda olaydan

etkilenen primer organın böbrek olmasına karşın etiyolojik nedenin amiloidoz olduğu olgularda ise böbrekler yanında başta gastrointestinal sistem olmak üzere bir çok doku ve organda amiloid birikmesine bağlı olarak yapısal ve fonksiyonel bozukluklar olduğu bilinen bir gerçektir. Nitekim amiloidozlu bir çok olguda gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı olarak durdurulamayan ishaller görülmektedir. Vaka sayısı az olmasına rağmen Kaysen ve arkadaşlarının bahsettiği amiloidli hastalarda gastrointestinal sistemde amiloid infiltrasyonu böyle bir olaydan sorumlu olabilir. Enalapril kullanan hastalar arasında proteinüri değişmeyen 3 hastadan ikisi, Losartan kullanan grupta ise proteinürisi değişmeyen bir hastanın; nefrotik sendrom nedeni amiloidozdu. Bu 3 hastada da proteinüri sabit kalmasına rağmen serum albumin düzeylerindeki progresif düşüş devam etti.

Gerek ACE inhibitörleri gerekse de ATII antagonistlerinin anti proteinürik etkilerine karşılık GFR'de azalmaya yol açarak böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyip etkilemediği tartışma konusudur. Bu iki grup ilacın RAAS üzerinde oluşturdukları inhibisyona bağlı olarak efferent arterioldeki öncelikli vazodilatasyonun ve dolayısıyla intraglomerüler basınçta azalmanın sağladığı, böbrek fonksiyonlarını koruyucu bir etkisi söz konusudur. Deney hayvanlarında, ACE inhibisyonunun renal etkisi için kininin varlığı gerektiği ileri sürülmüştür (78). Gansevoort ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ACE inhibisyonunun renal etkisi için kininin varlığının gerekmediği diyabetik olmayan böbrek hastalarında bir ACEİ ile ATII reseptör blokleri arasında böbrek koruyucu etkisi arasında bir fark olmadığı tesbit edilmiştir (79). Gansevoort ve arkadaşlarının non diyabetik nefrotik sendromlu 22 hastada yaptıkları bir çalışmada 2. aydan itibaren proteinürinin 7.5 g/günden 2.9 g/ güne azaldığını bu hastalarda proteinürideki azalmaya serum albumin düzeyinde hafif artış yanında serum kolesterol düzeylerinde belirgin düşmelerin kaydedildiği, ve ACE inhibisyonunun sadece proteinüriyi azaltmadığı bunun yanısıra progresif renal hasarı önlediği ifade edilmektedir (56).

Böbrekte, hem kortekste hem de medullada, ATII tip 1 reseptörün, varlığı gösterilmiştir. Sıçanlarda ATII infüzyonun tübülointersitiyel bölgede fibrosise neden olduğu bilinmektedir. ATII tip 1 reseptör blokörlerinin deneysel böbrek yetersizliği modellerinde, mesengial hipertrofiyi, mesengial ve tübülointersititital alanda ekstrasellüler matriks artışını inhibe ederek glomeruloskleroz oluşumunu engellediği ve proteinüriyi

azalttığı saptanmıştır (44). Deneysel çalışmaların yanısıra, kısıtlı sayıda olmakla beraber klinik çalışmalarda da ATII tip 1 reseptör antagonistlerinin, böbrek fonksiyonlarına olan etkileri araştırılmıştır (57). Yaklaşık olarak 4 yıl önce sonlanmış olan "Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE)" çalışmasında da ortalama 60 yaş üzerinde kalb yetersizliği olan 3152 hastada ATII tip 1reseptör antagonisti (losartan) ile angiotensin konverting enzim inhibitörü (kaptopril) tedavisinin etkileri karşılaştırılmış, çalışmada her iki ilacın da renal fonksiyonlardaki bozulma hızını azalttığı saptanmıştır (80).

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda renin angiotensin sistemini oluşturan komponentlerin gen yapılarının polimorfizm gösterdiği belirlenmiş ve kişilerin RAS aktivitesinin bu polimorfizmlere bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği öne sürülmüştür (81). İlk olarak tanımlanan Anjiotensin converting enzim gen polimorfizmi kromozom 17'de olan bu genin 16'ncı nötronunda 287 baz çiftinin varlığı (insersiyon, 1) veya yokluğu (delesyon, D) ile karakterizedir (59). Delesyon polimorfizmi olan kişilerde doku ve serum ACE düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Klinik çalışmalarda DD genotipinin, immunglobulin A nefropatisinde, polikistik böbrek hastalığında ve diabetik nefropatide hastalık progresyonu açısından risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca, diabetik olmayan ve böbrek yetersizliği sürecinde olan hastalarda, ACE inhibitörlerin DD genotipin varlığında böbrek yetersizliği progresyonunu yavaşlatmada başarılı olmadığı gösterilmiştir. Angiotensinogen ve ATII tip 1 reseptör gen polimorfizmi ise RAS'inde gösterilmiş diğer genetik mutasyonlardır. Anjiotensinojen gen polimorfizmi ise bu genin 2. aksonunda nokta mutasyonu sonucu oluşur ve bu molekülün 235 nolu amino asidi metionin yerine treonin ile yer değiştirmesi ile karakterizedir (M235T). TT genotipine sahip kişilerin angiotensinogen konsantrasyonunun daha yüksek olduğu ve bu genotipin hipertansif bireylerde normontansiflere göre daha sık olduğu saptanmıştır (59,81).

Yaptığımız çalışmada, serum kreatinin düzeyi açısından her iki grup hastada da tedavi başlangıcı ile sonu arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Aynı zamanda her iki grup hastada gruplar arasında kreatinin değerlerinde anlamlı değişiklikler bulunamamıştır. Bunun nedenleri arasında proteinürinin azaltılması ile renal yetersizliğin progresyonunun yavaşlaması etken olabilir. Nefrotik sendromlu hastalarda seyir sırasında zaman zaman reversibl akut böbrek yetersizliği meydana gelebilir. Bu

hastalarda yapılan böbrek biyopsisinde glomerullerde daha çok minimal değişiklikler not edilmekte ve böbrek yetersizliği izah edilememektedir. Bu hastaların bir kısmında onkotik basınç azalmasına bağlı olarak ileri derecede volum kaybına rastlandığından uygulanan diüretik ve/ veya anti hipertansif tedavinin akut böbrek yetmezliğinden sorumlu olabileceği iddia edilmektedir. Yine aynı iddia sahipleri tarafından nefrotik böbreğin iskemik zararlanmalara karşı normal böbreğe oranla daha hassas olduğu ileri sürülmektedir (82). O halde nefrotik sendromun seyri sırasında anti hipertansif tedaviye bağlı olarak akut böbrek yetersizliğide olabilmektedir. Ancak bizim takipimiz sırasında hiçbir hastada akut böbrek yetersizliği veya tedaviye bağlı olarak kreatinin değerlerinde yükselmeler kaydedilmedi.

ACEI ilaç kullanan hastalarda hiperpotasemiye seyrek olmayarak rastlanılmaktadır. Andersen ve arkadaşlarının Tip I diabetik hastalarda Enalapril 10 – 20 mg, Losartan 50 – 100 mg vererek yaptıkları plasebo karşılaştırmalı bir çalışmada Enalapril 10 mg ve 20 mg ile yapılan her iki tedavide de serum potasyum düzeylerinin başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak yükseldiği buna karşılık losartan kullanan her iki grupta da serum potasyum düzeylerinin anlamlı değişmediği bildirilmektedir. Enalapril kullanan hastalarda serum potasyum düzeyleri yükselmesine karşılık bunun klinik olarak önemli olmadığı vurgulanmaktadır (6).

Gansevoort ve arkadaşlarının bir grup hipertansif hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada losartan 50 mg ile 100 mg günde tek doz yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışmada, 50 mg losartan ile serum potasyum düzeyleri 4.2 ± 0.1 mEq/l den 4.3 ± 0.1 mEq /l ye yükseldiği görülerek bu değişimin anlamlı olmadığı vurgulanmaktadır. Losartan 100 mg verilmesiyle potasyum düzeyi 4.6 ± 0.1 mEq/l'e yükselmiştir ki bu klinik olarak anlamlı bulunmuştur (57).

1997 yılında bitirilen ELITE çalışmasında da serum potasyum düzeyleri captopril kullanan grupta tedavi öncesi ile sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlıyken, Losartan kullanan grupta tedavi öncesi ile sonrası arasında anlamlı değişiklik bulunmamıştır (68).

Bizim çalışmamızda her iki grup hastada tedavi öncesi ve sonrası serum potasyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark kaydedilmedi. Aynı zamanda hastalarda tedaviyi bıraktıracak veya ara verdirecek tehlikeli hiperkalemi de gelişmedi. Hiperkalemi gelişmemesinin nedenleri hastalarda sıkı bir şekilde uygulanan potasyumdan zengin

yiyeceklerin kısıtlanması yanında verilen her iki ilacında dozunun nisbeten yüksek olmaması olabilir. Litertürde bildirilen vakalarda daha ziyade Enalapril 20 mg ve losartan 100 mg dozlarında verildiklerinde istatistiksel olarak anlamlı hiperkalemi gelişmektedir. Yine bu hastalar potasyum koruyucu diüretikte alıyorlar ise potasyum düzeylerindeki artışlar tehlikeli olabilmektedir (57,83).

Sonuç olarak nefrotik sendromlu hastalarda ATII reseptör blokeri Losartan ACEI Enalapril kadar proteinüriyi anlamlı miktarda azaltmıştır. Her iki ilaçlada proteinürideki azalmanın OAB'lardaki düşüşten bağımsız olduğu tesbit edilmiştir.



SONUÇLAR

Uygulanan klasik tedaviye cevap alınamayan nefrotik sendrom hastalarında bir Anjiotensin II antagonisti olan Losartan ile bir ACE inhibitörü olan Enalaprilin etkilerini karşılaştırdığımız çalışmada aşağıda belirtilen sonuçlara varıldı.

1. Gerek Enalapril ($p=0.002$) gerekse Losartan ($p=0.001$) kullanan hastalarda tedavinin 3.ayı sonunda proteinüri düzeylerinde tedavinin başlangıcına göre önemli azalma saptanmıştır.
2. Proteinüriler göz önüne alınarak 3. ay sonundaki tedavinin etkinliği değerlendirildiğinde her iki ilacın antiproteinürik etkileri açısından aralarında bir fark olmadığı görülmüştür ($P=0.107$).
3. Ortalama arteriel basınçlar anlamlı oranda gerek Enalapril ($p=0.002$) gerekse Losartan'la ($p=0.021$) düşmüştür. Düşüş miktarı ilaçlar arasında farklılık göstermiyordu ($p=0.70$).
4. Her iki grupta da proteinürideki azalmanın OAB'da oluşan azalmadan bağımsız olduğu görüldü ($r= -0.205$, $p=0.400$).
5. Her iki ilaç da sistolik ve diastolik kan basıncını eşit ölçüde düşürmüş olup aralarındaki fark istatistiki olarak anlamsızdır ($P=0.628$, $p=0.620$).
6. Primer glomerulonefrit, diabetik nefropati ve amiloidoza bağlı olarak nefrotik sendrom meydana gelmiş olgularda nefrotik sendromun etiyolojisi ile her iki ilacın oluşturduğu proteinürideki azalma açısından aralarında bir fark olmadığı görüldü ($p=0.915$).
7. Hastalarda ilaçların proteinüri üzerinde oluşturdukları azaltıcı etkilerinin hasta yaşı ve cinsiyetinden bağımsız olduğu saptandı ($r=0.308$, $p=0.732$; $r=0.11$, $p=0.634$) sırasıyla.

8. Her iki ilaç da total protein düzeylerini eşit oranda arttırmıştır ($p=0.622$).
9. Çalışmaya alınan her iki gruptaki hastada da serum albumin düzeylerinde 3. ay sonunda belirgin yükselmeler kaydedilmiş olup bu değerler tedavi ile proteinürinin azaltılmasının bir delili olarak yorumlandı (Enalapril $p=0.011$, Losartan $p=0.001$).
10. Her iki grup hastada da tedavi boyunca serum kreatinin düzeylerinde bir değişiklik olmamıştır (Enalapril ile $p=0.450$, Losartan ile $p=0.850$).



ÖZET

Nefrotik sendromda proteinüri, tanı için önemli olduğu kadar renal yetmezliğe götüren önemli sebeplerden birisidir. Pek çok çalışmada ACEİ'lerinin proteinüriyi azalttığı ve renoprotetif oldukları gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı ACEİ ile benzer etki mekanizmalı AT1 reseptör blokerlerinden Losartan'ın nefrotik sendromda proteinüriye etkisini ACEİ Enalapril ile kıyaslamaktır.

Primer ve sekonder glomerüler hastalıklarla, diyabetik nefropati ve amiloidoza bağlı olarak gelişen nefrotik sendromlu ve normotensif 40 hastada (14 K, 26 E) bu çalışma yapıldı. 19 hastaya (8 K, 11 E) Enalapril 10 mg 1X1, 21 hastaya Losartan 50 mg 1X1 verilmiştir. Hastalarda proteinüri sülfosalisilik asit metodu ile Hitachi 717 otoanalizöründe belirlendi.

İstatiksel değerlendirme için "SPSS for Windows 7.0" istatistik programıyla Wilcoxon rank testi, regression analizi, Kruskal-Wallis varians analizi testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık değeri için $p < 0,05$ kabul edildi.

Yaptığımız çalışmada Enalapril kullanan grupta proteinüri 3. ay sonunda anlamlı miktarda düşmüştür ($P=0.002$). Losartan kullanmakta olan 2. gruptaki hastalarda da tedavinin 3. ayı sonunda proteinüri düzeyleri önemli miktarda düşmüştür ($P=0.001$). Her iki ilaç da proteinüriyi aynı miktarda azaltmıştır ($P=0.107$).

Enalapril ve Losartan gruplarında proteinürideki azalmanın OAB da oluşan azalmadan bağımsız olduğu görüldü ($r = -0.205$), ($p=0.400$). Her iki grupta da proteinürideki azalmanın nefrotik sendroma sebep olan etiyolojiye göre değişmediği görüldü ($p=0.915$).

Ayrıca ilaçların proteinüri üzerinde oluşturdıkları azaltıcı etkilerinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğu görüldü ($r=0.308$, $p=0.732$; $r=0.11$, $p=0.634$) sırasıyla.

Kan total protein ve albumin düzeyleri Enalapril ($p=0.01$) ve Losartan ($p=0.001$) kullananlarda anlamlı olarak yükseldi. Ortalama arteriel basınç Enalapril'le ($p=0.002$) ve Losartan'la ($p=0.02$) anlamlı ölçüde düştü. Her iki ilaç da aynı oranda düşürmüştür ($p=0.70$). Her iki grup hastada da ilaca bağlı yan etkiye rastlanmadı.

Sonuç olarak antiproteinürik etkilerinin benzer olduğu bulunan bu iki ilacın da antiproteinürik etkilerinin antihipertansif etkilerinden bağımsız olduğu görülmüştür. Bu

nedenle her iki ilacın da bilinen tedavi yöntemlerine cevap vermeyen nefrotik sendromlu olgularda proteinürinin tedavisinde etkili bir seçenek olduğu söylenebilir.



ABSTRACT

Comparison between the angiotensin II receptor antagonist losartan and the angiotensin-converting enzyme inhibitor Enalapril in proteinuria of patients with nephrotic syndrome

As proteinuria plays a major role in the diagnosis of nephrotic syndrome, it is at the same time, one of the prominent causes of chronic renal failure. It has been indicated in many studies that ACEI's decrease proteinuria and that they are renoprotective. Our purpose in this study is to compare the effect of Losartan having similar effect mechanism with that of ACEI, effects on the proteinuria in nephrotic syndrome.

This study was included 40 patients with primary and secondary glomerular disease and those with nephrotic syndrome due to diabetic nephropathy and amyloidosis (14 F, 26 M). Nineteen patients (8 F, 11M) were given Enalapril 10 mg 1X1 and 21 of them were given losartan 50 mg 1X1. In the patients proteinuria was detected with sulfosalysilic acide method in Hitachi 717 autoanalysatore.

Wilcoxon rank test, regression analysis test, Kruskal-Wallis variance analysis test were used with SPSS for windows 7.0 stastical evaluation. $p < 0.05$ was accepted for stastically significance value. Proteinuria has decreased significantly at the end of third month in the group used Enalapril in this study ($p=0.002$), and proteinuria levels have showed a significant decrease in second group patients using Losartan at the end of third month of the treatment ($p=0.001$). Both drugs have decreased proteinuria at the same level ($p=0.107$).

It was seen that decrease in proteinuria in both groups was independent from the decrease in mean arterial blood pressure ($r = - 0.205$, $p = 0.400$). Likewise, decrease in proteinuria in both groups did not change due to etiology causing nephrotic syndrome ($p=0.915$). Moreover decreased effects of the drugs on proteinuria were independent from age and sex ($r=0.308$, $p=0.732$; $r=0.11$, $p=0.634$).

Blood total protein and albumin levels increased significantly in patients used Enalapril ($p=0.01$) and Losartan ($p=0.001$). Mean arteriel blood pressure showed a significantly decrease with Enalapril ($p=0.002$) and Losartan ($p=0.001$). Both Enalapril

and Losartan have decreased at the same level ($p=0.70$). No adverse effect was detected in both patients group due to Enalapril or Losartan.

Consequently, it was observed that antiproteinuric effects of both drugs were similar and that this effect of these drugs were independent from antihypertensive effects. It can be said that the use of this drugs is an effective choice in symptomatic therapy of proteinuria in cases with nephrotic syndrome which do not respond to known treatment methods.



KAYNAKLAR

1. Glassock RJ. Glomerular diseases. In Glassock RJ, Massry SG (eds): Textbook of Nephrology. Williams and Wilkins, Baltimore USA, 1995, p: 681-768.
2. Harris RC, Ismail N. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1994;23:477-497.
3. Humphrey M. Mechanisms and management of nephrotic edema. Kidney Int 1994;45:266-281.
4. Kaysen GA. Hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Kidney Int 1991; suppl 31:8-15.
5. Sheps SG, Roccella EJ. Reflections on the sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Curr Hypertens Rep 1999;1:342-345.
6. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Parving HH Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. Kidney Int 2000;57:601-606.
7. Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. Short-term antiproteinuric response to antihypertensive treatment predicts long-term GFR decline in patients with non-diabetic renal disease. Kidney Int 1994; (suppl 4):174-178.
8. Hebert LA, Falkenhain ME, Nahman Jr NS, Cosio FG, O'Dorisio TM Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy. AmJ Nephrol 1999;19:1-6.
9. Lama G, Luongo I, Piscitelli A, Salsano ME. Enalapril: antiproteinuric effect in children with nephrotic syndrome. Clin Nephrol 2000;53:432-436.
10. Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. BMJ 1992 8;304:339-343.

11. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999;33:613-662.
12. Leonetti G, Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor. A guide to selection. *Drugs* 1995;49:516-531.
13. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S. Long-term benefit of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patient with severe immunoglobulin A nephropathy: A comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am J Kidney Dis* 1994;23:247-254.
14. Russo D, Pisani A, Balletta MM, De Nicola L, Savino FA, Andreucci M, Minutolo R. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999;33:851-856.
15. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995;10:754-759.
16. Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM, Rodicio JL. Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1992;20:240-248.
17. Comper WD, Glasgow EF. Charge selectivity in kidney ultrafiltration. *Kidney Int* 1995;47:1242-1251.
18. Abboud HE. Growth factors in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993;43:252-267.
19. Brown CB, Cameron JS, Turner DR, Chantler C, Ogg CS, Williams DG, Bewick M. Focal segmental glomerulosclerosis with rapid decline in renal function ("malignant FSGS"). *Clin Nephrol* 1978;10:51-61.
20. Gansevoort RT, Heeg JE, Vriesendorp R, De Zeeuw D, De Jong PE. Antiproteinuric drugs in patients with idiopathic membranous glomerulopathy. *Nephrol Dial Transp* 1992; (Suppl 1): 91-96.

21. Klahr S. Chronic renal failure: management. *Lancet* 1991;338:423-434.
22. Glasscock RJ. Symptomatic therapy. In: *Treatment of Primary Glomerulonephritis* Ponticelli C, Glasscock R (eds). Oxford Medical Publications, Oxford, p:8-24, 1998.
23. Keane WF, Mulcahy WS, Kasiska BL, Kim Y, O'Donnell MP. Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney Int* 1991;39:41-48.
24. Liach F, Papper S, Massry SG. Hypercoagulability, renal vein thrombosis and other thrombotic complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1985;28:429-439.
25. Robert A, Olmer M, Sampol J, Gugliotta JE, Casanova P. Clinical correlation between hypercoaguability and thromboembolic phenomena. *Kidney Int* 1987;31:830-835.
26. Bernard DB. Extrarenal complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1988;33:1184-1202.
27. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, et al. Free and total 1, 25-hydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int* 41;1992:161-165.
28. Jacobson HR. Chronic renal failure: Pathophysiology. *Lancet* 1991; 338:419-427.
29. Hutchison FN, Webster SK. Effect of ANG II receptor antagonist on albuminuria and renal function in passive Heymann nephritis. *Am J Physiol* 1992;263:311-318.
30. Orth SR, Ritz E. The Nephrotic Syndrome. *N Eng J Med* 1998;338:1202-1211.
31. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C, Williams DG. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978 ;10:213-218.
32. West ML, Jindal KK, Bear RA, Goldstein MB. A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987;32:579-582.

33. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2426-2439.
34. Ruggenenti P, Perna A, Zoccali C, Garini G, Gherardi G, Salvadori M, Scolari F, Schena FP, Remuzzi G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 31:354-359.
35. Yoshioka T, Mitarai T, Kon V, et al. Role of angiotensin II in an overt functional proteinuria. *Kidney Int* 1986;30:538-554.
36. Walser M, Hill S, Tomalis EA. Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low-protein diet. *Am J Kidney Dis* 1996;28:354-364.
37. Peters H, Border WA, Noble NA. Angiotensin II blockade and low-protein diet produce additive therapeutic effects in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000;57:1493-1501.
38. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Benazepril on the Progression of Chronic Renal Insufficiency. *N Engl J Med* 1996;334:939-945.
39. Maschio G, Alberti D, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Janin G, Zucchelli P. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33 Suppl 1 16-43.
40. Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. *Circulation* 1994;89:493-498.
41. Fan L, Mukaddam-Daher S, Javeshghani D, Quillen E Jr, Gutkowska J. Renal effects of prolonged intrarenal infusions of angiotensin II and atrial natriuretic peptide in sheep. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;3:427-433.

42. Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1993;87:1816-1828.
43. Johnston CI. Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan. *Lancet* 1995;346:1403-1407.
44. Dzau VJ, Mukoyama M, Pratt RE. Molecular biology of angiotensin receptors: Target for drug research? *Hypertension* 1994; (suppl 2):1-3.
45. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977;196:441-444.
46. Ichikawa I. Will angiotensin II receptor antagonist be renoprotective in humans? *Kidney Int* 1996;50:684-692.
47. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int* 1998;53:1209-1216.
48. Roberts WA, Noble NA. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *N Eng J Med* 1994;331:1286-1292.
49. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997;95:1115-1118.
50. Tomiyama H, Kushiroya T, Abeta H, Ishii T, Takahashi A, Furukawa L, Asagami T, Hino T, Saito F, Otsuka Y, et al. Kinins contribute to the improvement of insulin sensitivity during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor. *Hypertension* 1994;23:450-455.
51. Yang BC, Phillips MI, Ambuehl PE, Shen LP, Mehta P, Mehta JL. Increase in angiotensin II type 1 receptor expression immediately after ischemia-reperfusion in isolated rat hearts. *Circulation* 1997;96:922-926.

52. Ondetti MA, Williams NJ, Sabo EF, Pluscec J, Weaver ER, Kocy O. Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops Jaraca*: isolation, elucidation of structure and synthesis. *Biochemistry* 1971;10:4033-4039.
53. Kamper AL, Strangaard S, Leyssac PP. Effect of enalapril on the progressin of chronic renal failure. *Am J Hypertension* 1992;5:423-430.
54. Bianchini G, Letizia C, Domenici A, Scavo D. The effect of enalapril on nephrotic proteinuria and determination of serum angiotensin-converting enzyme before and after treatment. *Drugs Exp Clin Res* 1991;5:263-269.
55. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:497-504.
56. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Long-term benefits of the antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22:202-226.
57. Gansevoort RT, de Zeeuw D, Shahinfar S, Redfield A, de Jong PE. Effects of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens Suppl* 1994;12:37-42.
58. Thomas DM, Hillis AN, Coles GA, Davies M, Williams JD Enalapril can treat the proteinuria of membranous glomerulonephritis without detriment to systemic or renal hemodynamics. *Am J Kidney Dis* 1991;18:38-43.
59. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, et al. Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1995;96:2162-2169.
60. Özcan R. *Kalb Hastalıkları*, İstanbul ,Nobel Tıp Kitabevi,1983,s: 61.
61. Kratz A, Lewandrowski KB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Normal reference laboratory values. *N Engl J Med* 1998;33:1063-1072.

62. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rahde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
63. Fyhrquist F, Metsarinne K, Tikkanen I. Role of angiotensin II in blood pressure regulation and in the pathophysiology of cardiovascular disorders. *Journal of hypertension suppl* 1995;5:19-24.
64. Panielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving HH. Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997;46:1182-1188.
65. Zoccali C, Valvo E, Russo D, Panichi V, Zuccala A. Antiproteinuric effect of Losartan in patients with chronic renal diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:234-235.
66. Weidmann P, Boehlen LM, de Courten M. Effects of different antihypertensive drugs on human diabetic proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:582-584.
67. Nielsen S, Dollerup J, Nielsen B, Jensen HA, Mogensen CE. Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enalapril controlled 3 months study. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 Suppl 2:19-23.
68. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. J. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study--ELITE II. *Card Fail* 1999;5:146-154.
69. Pratt RE, Wang D, Hein L, Dzau VI. The AT2 isoform of the angiotensin II receptors mediates myointimal hyperplasia following vascular injury. *Hypertension*. 1992;20:737-745.
70. Goa KL, Wagstaff AJ. Losartan potassium. A Review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in management of hypertension. *Drugs* 1996;51:820-845.

71. Zuccalla A, Navarro M, Catanzaro O. Effects of B1 and B2 kinin receptor antagonists in diabetic mice. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;74:586-589.
72. Rosansky SJ, Hoover DR, King L, Gibson J. The association of blood pressure levels and change in renal function in hypertensive and nonhypertensive subjects. *Arch Intern Med* 1990;150:2073-2076.
73. Diamond JR. Brief review: effects of dietary intervention on glomerular pathophysiology. *Am J Physiol* 1990;27:1-8.
74. Gansevoort RT, Heeg JE, Dikkeschei FD, de Zeeuw D, de Jong PE, Dullaart RPE. Symptomatic antiproteinuric treatment decreases serum lipoprotein (a) concentration in patient with glomerular proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:244-250.
75. Ordonez JD, Hiaatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993;44:638-642.
76. Heeg JE; de Jong PE; Vriesendorp R, De Zeeuw D. Additive antiproteinuric effect of the NSAID indomethacin and the ACE inhibitor lisinopril, *Am J Nephrol* 10 1990; (Suppl 1):94-97.
77. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I, Jones H, Hutchinson FN. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 1986;29:572-577.
78. Komers R, Cooper ME. Acute renal hemodynamic effects of ACE inhibition in diabetic hyperfiltration: role of kinins. *Am J Physiol* 1995;268:588-594.
79. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994;45:861-867.
80. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997;349:747-752.

81. Gumprecht J, Zychma MJ, Grzeszczak W, Zukowska-Szczechowska E. Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen. M235T polymorphisms: risk of chronic renal failure. End-Stage Renal Disease Study Group. Kidney Int 2000;58:513-519.
82. Smith JD, Hayslett JP. Reversible renal failure in the nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1992;19:201-213.
83. Warner NJ, Rush JE, Keegan ME. Tolerability of enalapril in congestive heart failure. Am J Cardiol 1989 21;63:33-37.

