



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANTASYON YAPILAN HASTALARDA  
PROTEİNÜRİNİN KRONİK REJEKSİYON SÜRECİNDE GRAFT  
YAŞAM SÜRESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Araştırma Görevlisi: Dr. Hamza SÜMTER**

**ANKARA-2010**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANTASYON YAPILAN HASTALARDA  
PROTEİNÜRİNİN KRONİK REJEKSİYON SÜRECİNDE GRAFT  
YAŞAM SÜRESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Araştırma Görevlisi: Dr. Hamza SÜMTER**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Turan ÇOLAK**

**ANKARA-2010**

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları katkılarından dolayı başta Sayın rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, Dahili Tıp Bilimleri Başkanı Sayın Prof. Dr. Bülent Özin'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fatma Nurhan Özdemir Acar'a,

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danışmanım, çok değerli hocam Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Turan Çolak'a,

Eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm değerli hocalarına, kendilerinden bir şeyler öğrenme fırsatı bulduğum tüm iç hastalıkları uzmanlarına, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayat boyu sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

*Dr. Hamza SÜMTER*

*Ankara/2010*

## ÖZET

Renal transplantasyon sonrası görülen proteinüri sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Meydana gelen proteinürilerin etyolojisinde transplantasyon öncesi renal lezyonlar, allograft rejeksiyonu süresince immünolojik hasar, iskemi reperfüzyon hasarı, kronik allograft nefropatisi, yeni veya tekrarlayan glomerülonefrit, donörün yaşı, uzamış sıcak soğuk iskemi süresi, reflü nefropatisi, renal ven trombozu ve akut rejeksiyon atakları örnek olarak gösterilebilir. Erken dönemdeki proteinüriler graft ve hasta yaşam süresi üzerinde çok anlamlı değilken ilerleyen süreç içinde devan eden proteinüriler hem graft hem de hasta yaşam süresi üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. Proteinürisi olmayan hastalardaki beş yıllık yaşam yüzdeleri %80-85 lerde iken proteinürisi olanlardaki bu oran %50-60 aralığında seyretmektedir. Ayrıca proteinürinin düzeyi de yine graft ve hasta yaşam süresi üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. Örneğin proteinüri düzeyi 2 gr/gün altındaki proteinürilerde graft yaşam süresi 16,5 yıl iken 2 gr/gün üzeri proteinürilerde bu süre 5,6 yıla gerilemektedir.

Çalışmamıza, 1998 – 2005 yılları arasında Ankara Başkent Üniversitesi'nde böbrek nakli olan 130 hasta dahil edildi. Hastaların post-transplant dönemde 5 yıllık verileri elde edildi. Vaskülit, renal arter darlığı, diyabeti olan böbrek nakilli hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Proteinürik etkisinden dolayı sirolimus kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların proteinüri miktarı 24 saatlik idrarda türbidimetrik yöntem ile çalışıldı. Proteinüri miktarı 24 saatte 500 mg'ın altında (grup I), 500 mgr - 1 gr arasında olanlar (grup II) ve 1 gr ve üzerinde olanlar (grup III) olmak üzere hastalar 3 gruba ayrıldı. Her bir hastanın demografik, klinik ve laboratuvar değerleri retrospektif olarak kaydedildi. Kaydedilen parametreler; yaş, cinsiyet, nakil öncesi diyaliz süresi, vücut kitle indeksi, panel reaktif antikor, HLA mismatch sayısı, kan basıncı düzeyleri, AKŞ değerleriydi.

Hastaların %17,6'sında orta veya ağır proteinüri saptandı. Grup I ve Grup II'de 1., 2., 3., 4. ve 5. yıl serum kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup III'de 1., 2., 3., 4. yıl serum kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak 5. yıldaki serum kreatinin düzeylerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arasında 1., 2., 3., ve 4. yıllarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, 5. yıldaki ortalama serum kreatinin düzeylerindeki yükselme hem grup I-III hem de grup II-III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

VKİ açısından 25 kg/m<sup>2</sup> üzeri ve altı olarak hastalar ikiye ayrıldığında, grup I ve II de gruplar arasında proteinüri yönünden fark yokken, grup III'de VKİ 25 kg/m<sup>2</sup> den yüksek olan hastaların proteinüri miktarı istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Proteinüri miktarı 500 mg/gün'den daha yüksek olan hastaların hepsi ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokerleri almaktaydı. Buna rağmen hastalardaki proteinüri devam etmekte ve uzun dönemde greft böbrek fonksiyon kaybı kaçınılmaz olmaktadır. Proteinürinin mi kreatinin yüksekliğine neden olduğu yoksa kreatinin yüksekliğinin mi glomerüler hasar sonucu proteinüriye neden olduğu sorusu akla gelebilir. Bu çalışmada graft böbrek biyopsileri ilk 3 yılda yapılmıştır. Hastalardaki serum kreatinin yüksekliğinin 5. yılda ortaya çıkması proteinürinin, serum kreatinin yüksekliğine yol açtığını düşündürmektedir.

Görüldüğü gibi böbrek nakilli hastalardaki saptanan proteinüri hastalar için bir risk faktörüdür. Daha önceki çalışmalar ve bu çalışma göstermiştir ki, proteinüri hem immünolojik (akut rejeksiyon) hem de non-immünolojik nedenlerle ( VKİ > 25kg/m<sup>2</sup>) oluşabilmektedir. Bir kez proteinüri oluştuğunda ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri ile yoğun tedaviye rağmen daha kötü graft böbrek fonksiyonuna yol açmaktadır.

## **ABSTRACT**

Proteinuria after renal transplantation is a frequently observed entity. Etiology of proteinuria can be exemplified by renal lesions prior to transplantation, immunologic injury within allograft rejection process, ischemia reperfusion injury, chronic allograft nephropatia, new onset or recurrent glomerulonephritis, donor age, delayed hot and cold ischemia times, reflux nephropatia, renal vein thrombosis and acute rejection attacks. Early period proteinurias apperantly do not affect graft and patient survival however continuing proteinuria in longer periods have adverse effects on both graft and patient survival. While five year survival of patients without proteinuria is 80-85%, with proteinuria this number decreases to 50-60%. Also level of proteinuria has negative effects on both graft and patient survival. For instance while patients with a protenuria level of 2 g/d has a graft survival of 16.5 years, graft survival of patients with proteinuria levels above 2 g/d decreases to 5.6 years.

## **Materials and Method**

In our study we included 130 renal trasnplantations patients who have undergone transplantation between 1998 and 2005 in Ankara Baskent University. We obtained 5 year post-transplantation data of these patients. Patients with vasculitis, renal artery stenosis and diabetes were excluded from the study. We also excluded patients under cirolimus treatment since it has proteiunuric effects. 24 hour proteinuria levels were detected using turbidimetric method. We divided these patients into three groups according to their 24 hour proteinuria levels. Patients with 24 hour proteinuria levels below 500 mg were regarded as group I, within 500mg – 1 g as group II and above 1 g as group III. We noted demographics, clinical and laboratory values of each patient retrospectively. The investigated parameters were as follows; age, sex, dialysis period before transplantation, body mass index, panel reactive antibody, HLA mismatch number, blood pressure levels and fasting blood glucose levels.

## **Results**

We found medium or heavy proteinuria in 17.6% of patients. We did not find any statistically significant difference between group I and group II according to their 1st, 2nd, 3rd, 4th or 5th year serum creatinin levels. In group III there was no statistically significant difference according to their 1st, 2nd, 3rd or 4th year serum creatinin levels. However, the rise in serum creatinin levels in the 5th year was found to be statistically significant. Between groups there was no statistically significant difference between 1st, 2nd, 3rd or 4th year serum creatinin

levels, however the increase in the 5th year mean serum creatinin levels was found to be statistically significant between group I and group II and between group II and group III.

When we divide patients according to body mass index who are above or below  $25\text{kg/m}^2$  there was no statistically significant difference between group I and II regarding proteinuria. Within group III patients with BMI above  $25\text{kg/m}^2$  the level of proteinuria was found to be statistically significant.

All patients with a proteinuria of 500 mg/d or above were taking ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers. However they had continuing proteinuria and in the long term graft function loss was inevitable. The question of whether proteinuria causes creatinin elevation or creatinin elevation leads to proteinuria secondary to glomerular injury remains to be unanswered. In this study graft biopsies were performed in the first 3 years after transplantation. Since serum creatinin levels elevated after 5th year we think that proteinuria caused serum creatinin increase.

In conclusion, detection of proteinuria in renal transplantation patients is a risk factor. Previous studies in accordance to the present study show that proteinuria can be caused by both immunological (acute rejection) and non-immunological ( $\text{BMI} > 25\text{kg/m}^2$ ) reasons. Whenever proteinuria develops worse graft kidney function develops even after intense treatment with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers.

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

|                                                  |     |
|--------------------------------------------------|-----|
| Teşekkür.....                                    | i   |
| Özet.....                                        | ii  |
| İngilizce Özet.....                              | iv  |
| İçindekiler Dizini .....                         | vi  |
| Kısaltmalar Dizini .....                         | vii |
| Şekiller Dizini.....                             | ix  |
| Tablolar Dizini.....                             | x   |
| Grafikler.....                                   | xi  |
| 1. Giriş ve Amaç.....                            | 1   |
| 2. Genel Bilgiler .....                          | 3   |
| Proteinüri Tanım.....                            | 5   |
| Proteinüri Saptama Yöntemleri.....               | 13  |
| Proteinüri Çeşitleri.....                        | 16  |
| Proteinüride Tedavi .....                        | 22  |
| Posttransplant Dönemde Proteinüri.....           | 25  |
| Posttransplant Dönemde Proteinüri Tedavisi ..... | 30  |
| 3. Gereç ve Yöntem .....                         | 32  |
| 4. Bulgular .....                                | 33  |
| 5. Tartışma .....                                | 37  |
| 6. Sonuç.....                                    | 39  |
| 7. Kaynaklar.....                                | 40  |



## KISALTMALAR

ACE : Anjiotensin Coverting Enzim

AIPRI: Angiotensin-converting enzyme inhibition in renal disease

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ARB : Anjiotensin Reseptör Blokörleri

CAN : Chronic Allograft Nefropati

DM : Diyabetes Mellitus

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

GFR: Glomerüler Filtrasyon Değeri

GKD : Glomerüler Kapiller Duvar

HCV: Hepatit C Virus

HLA: Human Lokosit Antigen

IGF: İnsülin Like Faktor

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

MA : Molekül Ağırlığı

MCP : Monosit Kemoatraktan Protein

MDRD: The Modification of Diet in Renal disease

NAG : N-asetil  $\beta$ -D-Glukoz aminidaz

NF- $\kappa$ B: Nükleer Faktör- $\kappa$ B

NKF/K/DOQI : National Kidney Foundation ,Dialysis Outcomes Quality Initiative

NS : Nefrotik Sendrom

NSAİİ : Steroid Dışı Anti İnflamatuvar İlaçlar

PDGF: Platelet Derivated Growth Faktor

PTH: Paratiroid Hormon

RANTES: Regulated on Activation, Normal T expressed and secreted

PRA : Panel Reaktif Antikor

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

TGF- $\beta$  : Transforming Growt Faktor- $\beta$

THG: Uromucoid

VKİ: Vücut Kitle İndeksi



## ŞEKİLLER

**Şekil-1** Glomerüler kapiller duvar

**Şekil-2** Glomerüler filtrasyon bariyeri

**Şekil-3** Slit Diyafram

**Şekil-4** Glomerüler kapiller duvar

**Şekil-5** Rodewald ve Karnovsky tarafından çizilen slit diyafram yapısı



## **TABLÖLAR**

Tablo-I:KBY'nin evreleri

Tablo-II:Ülkemizde 2005 verilerine göre diyaliz tedavisine başlanan hastalar

Tablo-III: Glomerüler Proteinüri nedenleri

Tablo-IV Proteinüri oluşum mekanizmaları

Tablo-V: Hastaların demografik özellikleri

Tablo-VI: Hastaların KBY Etiyolojileri

Tablo-VII: Hastaların gruplara göre özellikleri.

Tablo-VIII: Gruplar arasında VKİ'nin dağılımı

Tablo-IX: Hastalara yapılan graft böbrek biyopsisi sonuçlarının gruplara göre dağılımı

## GRAFİKLER

Grafik I: Serum ortalama kreatinin düzeyinin gruplar arasında yıllara göre değişimi



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Böbrek esas olarak bir kan filtre sistemi olup kanın kompozisyonunu, volümünü ve kan basıncını regüle eder. Böbreğin sekretuar, regülatör ve hormonal fonksiyonlarında görev alan temel anatomik yapısı nefron olup, kanın filtre edildiği glomerülü oluşturan kapiller yumaktan sıvı ve tuzların filtre edilip temizlendiği renal tübüllerden oluşur. Bir böbrekte yaklaşık bir milyon nefron bulunur. Proteinüri nefron hasarında görülebilen patolojik durumlardan birini oluşturmaktadır.[1-2].

Proteinüri 24 saatte 150-160 mg'dan daha fazla idrarla protein kaybedilmesini tanımlar. Altta yatan renal patolojilerde bir günlük idrarla atılan protein kaybı genellikle 1000 mg'ın üzerinde olup nefrotik düzeyde proteinüriden bahsedilebilmesi için bir günlük idrarla atılan protein kaybı 3500 mg'ı geçmesi gerekir. Proteinüri son dönem böbrek yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliğinin progresyonunda artışa neden olmaktadır[3-4].

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) glomerüler filtrasyon değerindeki azalma sonucunda böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma halini yansıtmaktadır [5]. Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda uygulanan seçkin tedavi yöntemlerinden biri olup hemodiyaliz, periton diyalizi gibi diğer tedavi seçenekleri de daha sıklıkla başvuru alan tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır.

Böbrek nakli gerek canlı vericiden gerekse kadavradan yapılan başarılı nakillerde diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil, tamamı yerine getirilir. Ayrıca tüm böbrek fonksiyonlarının yerine getirilmesini sağlaması ve hastalar için sürekli diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorlukları ortadan kaldırmasından dolayı böbrek nakli hasta yaşam kalitesine belirgin bir biçimde pozitif katkı sağlamaktadır[5]. Ancak böbrek nakillerinde kronik rejeksiyon, allograft glomerulopati, rekürren veya de novo glomerulonefrit, reflü nefropatisi veya renal ven trombozu gibi nedenlerden dolayı proteinüri gelişebilmektedir. Böbrek nakli sonrası ilk bir yılda görülen proteinüri %15-30 oranında bir prevalansa sahip olup graft yaşam süresi üzerinde olumsuz etkiye neden olmaktadır. Protein kaybı 2 gr/günün altında olanlarda ortalama yaşam süresi 16,5 yıl iken; 2gr/günün üzerinde olanlarda ise bu süre 5,6 yıl gibi daha kısa olabilmektedir[6].

Proteinürinin tedavisinde hem böbrek nakli öncesi, hem de nakil sonrasında steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar(NSAİİ), düşük proteinli diyet, dipiridamol, Anjiotensin Coverting Enzim(ACE) inhibitörleri, Anjiotensin Reseptör Blokörleri (ARB), nondihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri (Ön: Diltiazem) gibi çeşitli tedavi seçenekleri uygulanmaktadır.

Bu çalışmada böbrek nakli yapılan hastalarda artan proteinüri değerlerinin graft yaşam süresi üzerindeki olumsuz etkisinin ve kullanılan ACE inhibitörleri, ARB'lerin etkisi altında proteinüri değerlerindeki değişimin gösterilmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER:

Kronik böbrek yetmezliği(KBY) progresif ve geri dönüşsüz olarak böbrek fonksiyon kaybı olarak tanımlanabilir. NKF/K/DOQI (National Kidney Foundation, Dialysis Outcomes Quality Initiative )’ye göre glomerüler filtrasyon değeri (GFR) üzerinden kronik böbrek hastalığı sınıflandırılabilir (Tablo-I)[7].

| Evre | Tanımlama                                         | GFR(ml/dk/1,73m <sup>2</sup> ) |
|------|---------------------------------------------------|--------------------------------|
| 1    | Böbrek hasarı var ama artmış GFR ile birlikte     | >90                            |
| 2    | İlımlı GFR düşüşü ile birlikte olan böbrek hasarı | 60-89                          |
| 3    | Orta derecede azalmış GFR düşüşü                  | 30-59                          |
| 4    | Şiddetli GFR düşüşü                               | 15-29                          |
| 5    | Böbrek yetmezliği                                 | <15                            |

Tablo-I:KBY’nin evreleri

KBY progresyonunda modifiye edilemeyen(yaş,cinsiyet,ırk,genetik) ve modifiye edilebilen (proteinüri, hipertansiyon, kan şekeri, kan lipid düzeyi, obezite, hiperürisemi, sigara, alkol, kafein vb.) faktörler yer alır[8].

Türkiye’deki KBY sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte 2005 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre bu sayı yaklaşık olarak 38000 dir. Diyaliz tedavisine başlanan hastalarda etiyolojik olarak karşımıza çıkan en sık neden Diyabetes Mellitus(DM)tur. Diğer faktörler tablo-2 de sıralanmıştır[9].



| KBY Nedenleri               | %    |
|-----------------------------|------|
| Diabetes Mellitus           | 27,2 |
| Hipertansiyon               | 25   |
| Kronik Glomerülonefrit      | 7,5  |
| Ürolojik hastalıklar        | 6    |
| Polikistik böbrek hastalığı | 4,3  |
| Piyelonefrit                | 3,6  |
| Renal vasküler hastalık     | 1,8  |
| Diğer nedenler              | 4,8  |
| Belirsiz                    | 17,7 |
| Bilgi yok                   | 2,1  |
|                             |      |

Tablo-II:Ülkemizde 2005 verilerine göre diyaliz tedavisine başlanan hastalar

## PROTEİNÜRİ TANIM

Proteinüri idrarda protein miktarının erişkinlerde 150 mg/24 saat, çocuklarda 140 mg/m<sup>2</sup> 'yi geçmesini ifade eder [8]. Normal bireyler 150 mg/gün'den daha az total protein ve 30 mg/gün kadar albümin atarlar. Proteinüri böbrek hasarının temel bulgusu olup birçok böbrek hastalığında fibrogenesis ve glomerulosklerozis gelişimine bağlı hastalık progresyonunun önemli bir göstergesidir[10]. Proteinüri ile genel popülasyonda morbidite ve mortalitede artış söz konusudur[11].

### Glomerüler filtrasyon fizyolojisi ve proteinüri

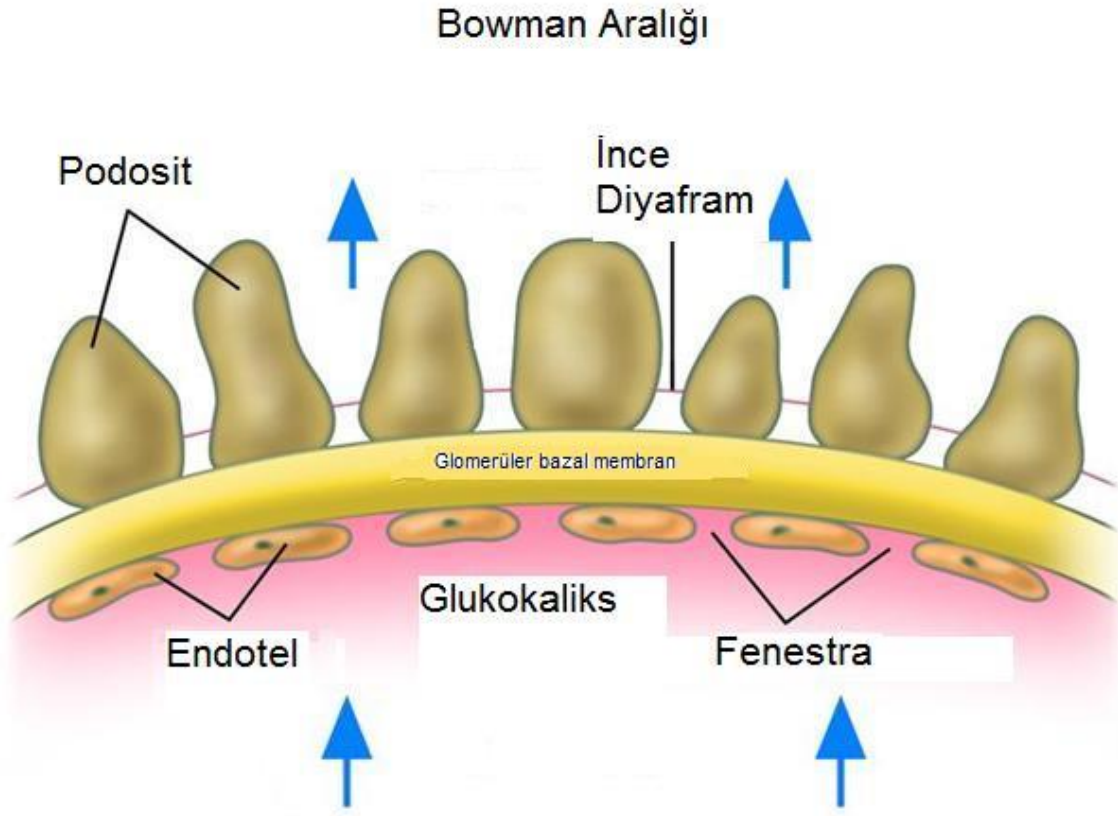
Glomerüler kapiller duvar (GKD); endotelial vasküler hücreler, glomerüler bazal membran, epitelial hücreler (podosit) ve bu podositler arasındaki slit diaframdan oluşur[12]. Glomerüler bazal membranın temel yapısını tip4 kollajen, nidogen, laminin, heparan sülfat proteoglikanlar oluşturur[13].

Herhangi bir molekülün glomerüler kapiller duvardan filtre olması molekülün büyüklüğü ile ters orantılıdır. Ayrıca glomerüler filtrasyonda elektriksel yük ve hemodinamik kuvvetler de (afferent arterioller plazma akım oranı, transkapiller hidrolik basınç gradyanı, plazma onkotik basıncı, ultrafiltrasyon katsayısı) etkilidir. Endotel hücrelerinin seçici bariyere katkısı yoktur. Endotel hücreleri arasında bulunan pencereler kanın şekilli elemanlarının geçişini engeller ancak makromoleküllerin filtrasyona engel olamazlar. Plazma proteinleri, endotel açıklıklardan kolaylıkla geçerek bir direnç ile karşılaşmadan glomerüler bazal membrana ulaşır. Özellikle küçük molekül ağırlıklı proteinler, glomerüler bazal membran boyunca ekstraselüler olarak geçerek slit diaframa ulaşır. Büyük molekül ağırlıklı proteinlerin geçişini sınırlayan glomerüler bazal membran, fibrillerden oluşan bir ağ şeklindedir ve iç içe geçen fibriller ufak delikli bir filtre işlevi gören fonksiyonel porlar içerir. Glomerüler bazal membran büyüklük seçici bariyerin major kısmını oluşturmaya karşın son yıllarda yapılan çalışmalar podositlerin ayaklı çıkıntılarının arasını kapatan ve slit diyafram adı verilen ince bir membran üzerinde yoğunlaşmaktadır. Podositler glomerüler filtrasyon bariyerinin en dış kısmını oluştururarak glomerüler kapilleri tarak dişleri şeklinde sarar. Her bir tarak dişini, birbirine komşu podositlerin ayaklı çıkıntıları oluşturur. Slit diyafram ayaklı çıkıntıların

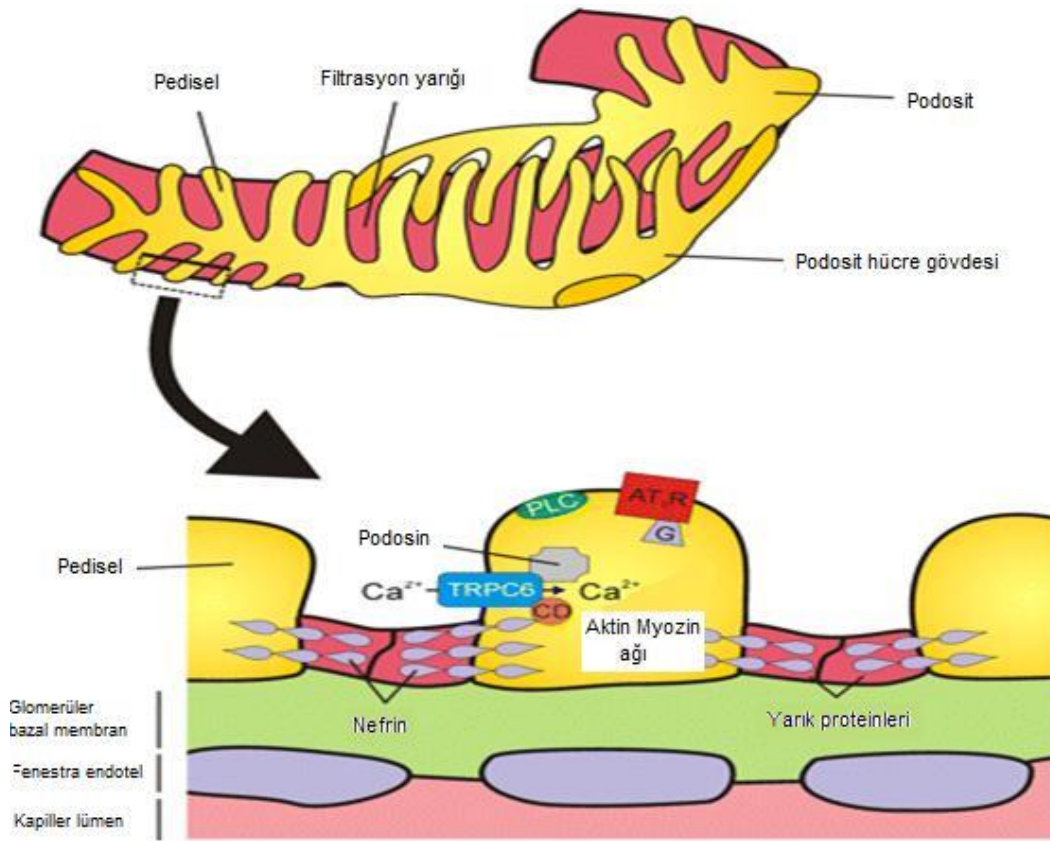
birbiri ile ilişkisini sağlar. Filtrasyon delikleri içeren bir köprü olan slit diyafram glomerüler bazal membran ile yakın ilişkili bir membrandır. Slit diyafram, glomerüler filtrasyon bariyerinin biyolojik aktif bileşenidir. Slit diyafram hakkında ilk bilgi 1974'te Rodewald ve Karnovsky tarafından edinilmiş olup halen yapısı bilinmemektedir[14]. Bundan 25 yıl sonra nefrin proteini tespit edilmiştir[15-17]. Yan yana gelmiş lipidlerden oluşan mikrodomanler slit diyaframın fonksiyonel organizasyonunda görevlidir[18-19].Günümüzde slit diyaframın moleküler yapısı ve fonksiyonu ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Slit diyaframda varlığı gösterilen proteinlere hergün bir yenisi eklenmektedir.Bu yapı taşlarına örnek olarak nefrin, CD2AP, podosin, NEPH-1 vb. gösterilebilir[20-21].

Endotelyal hücreler ve glomerüler bazal membran yapılarında bulunan heparan sülfat proteoglikanlar nedeniyle negatif yük taşırlar podosit ve ayaklı çıkıntılarının yüzeyleri negatif yüklü sialoproteinlerle kaplıdır. Bu yapılar, nedeniyle güçlü negatif elektrik yükü taşıyan ayaklı çıkıntılarının birbirine yapışması da engellenmiş olur. Dolaşımdaki makro moleküllerin büyük kısmı fizyolojik pH'da anyonik özellik taşıdıklarından albümin gibi büyük anyonların geçişi bu şekilde engellenir[22].

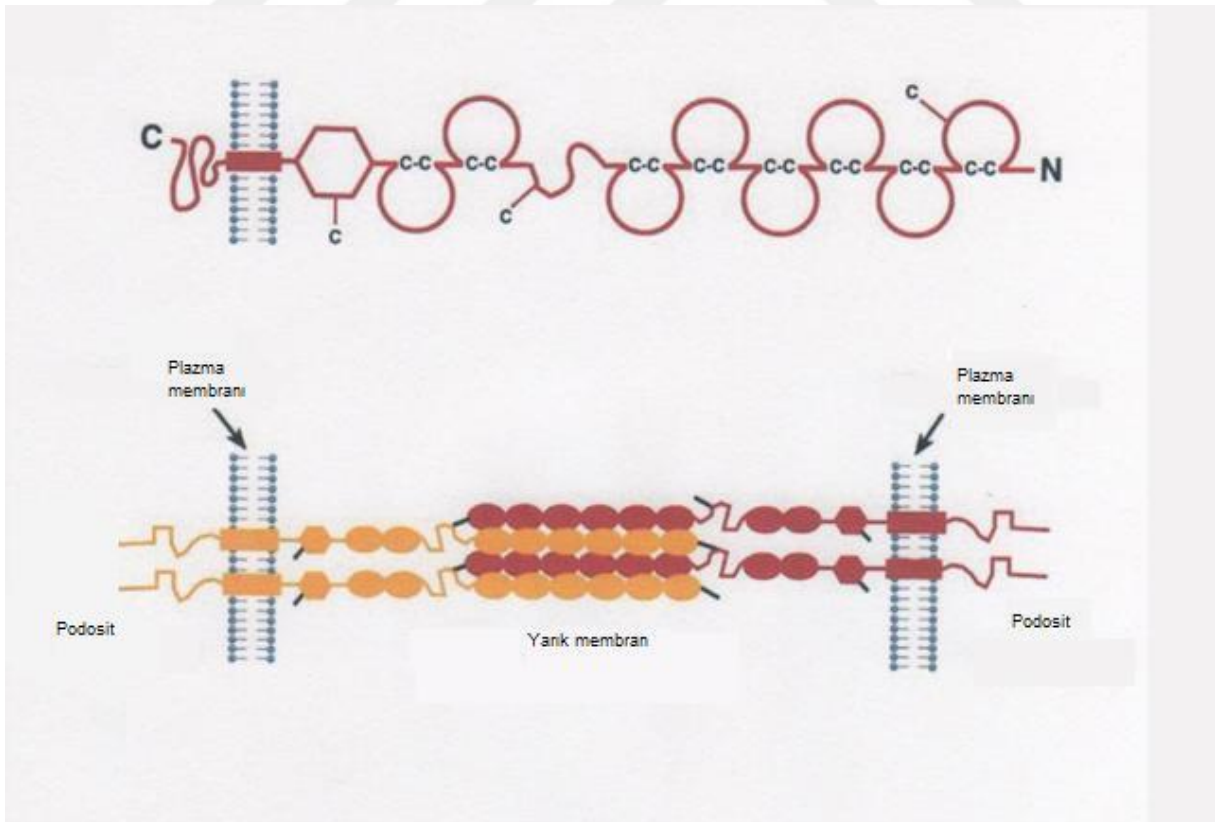
Aşağıdaki şekillerde (şekil1,2,3,4,5) glomerüler fitrasyon bariyeri, glomerüler bazal membran, slit diyafram ve slit diyaframda saptanmış olan proteinsel yapılar gösterilmeye çalışılmıştır.



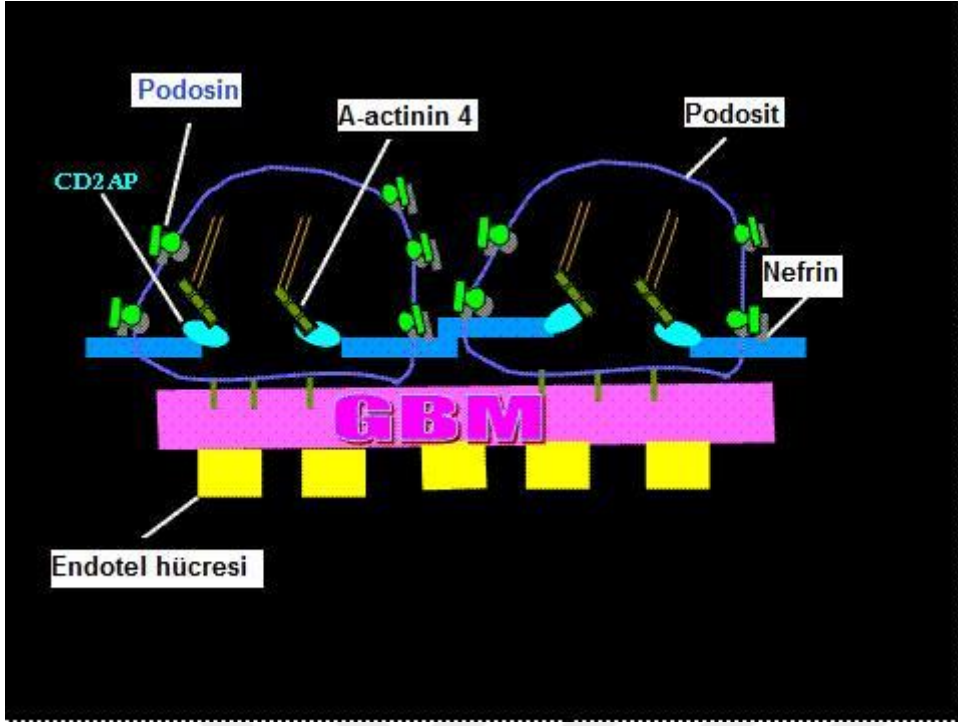
Şekil-1 Glomerüler kapiller duvar



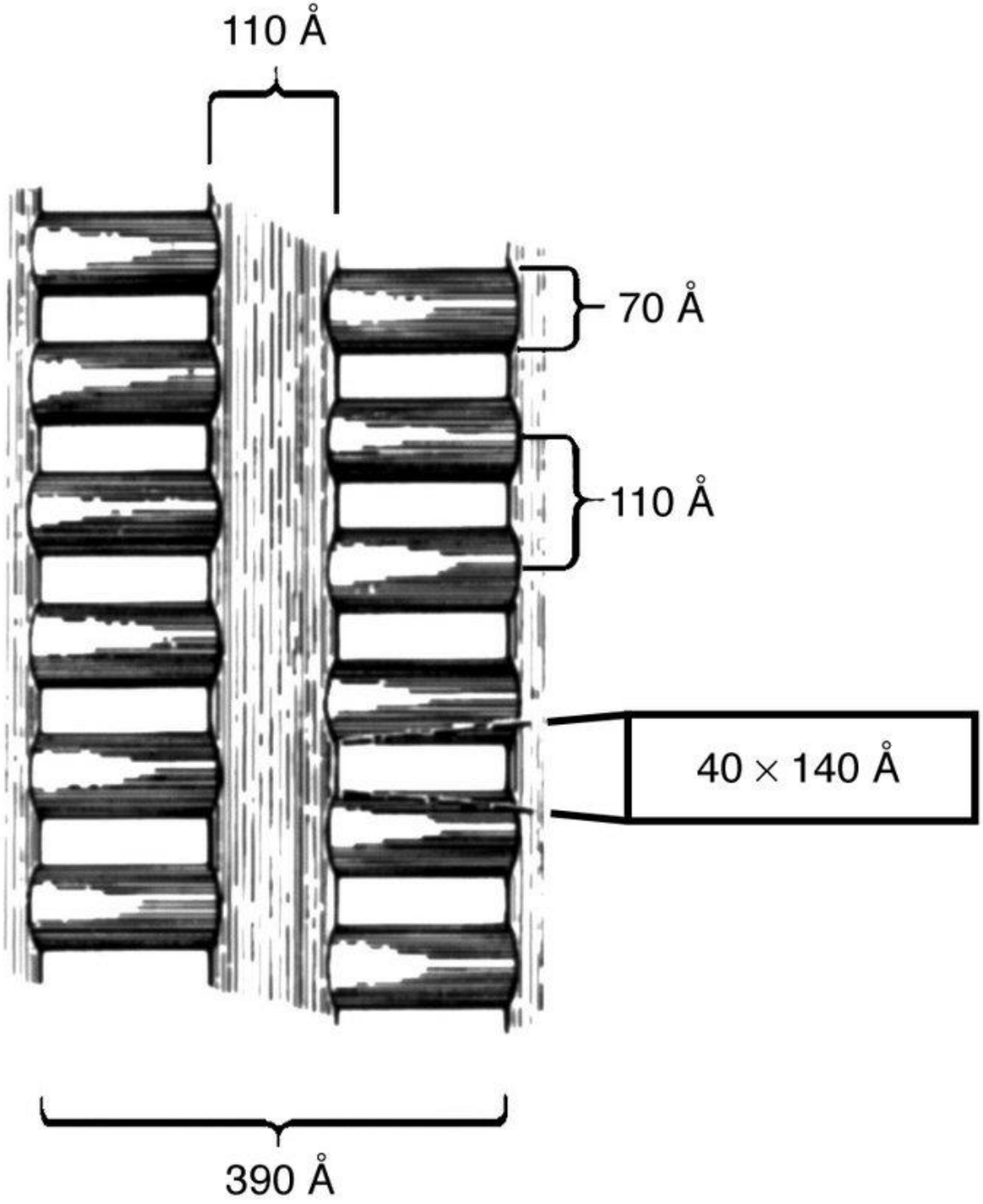
Şekil-2 Glomerüler filtrasyon bariyeri



Şekil-3 Slit Diyafram



Şekil-4 Glomerüler kapiller duvar



Şekil-5 Rodewald ve Karnovsky tarafından çizilen slit diyafram yapısı

Molekül ağırlığı inulin kadar (M.A-5000 dalton) veya daha küçük olan maddeler, kapiller duvarı suya benzer şekilde serbest olarak geçerler. Plazma proteinlerinin molekül ağırlığı

arttıkça, glomeruler membrandan geçişleri giderek azalır. Normalde IgM (MA.900000 dalton) gibi yüksek molekül ağırlıklı maddeler glomerüler filtratta sadece eser miktarlarda bulunurlar. Albumin (M.A 60000 dalton) gibi rölatif olarak daha küçük molekül ağırlıklı maddeler yüksek plazma konsantrasyonları nedeni ile biraz daha fazla miktarda idrara geçerler. Molekül ağırlıkları 15000- 40000 dalton arasında olan proteinler glomerülden daha kolay geçebilmelerine rağmen, plazmada daha düşük konsantrasyonlarda bulundukları için idrara daha az oranda çıkarlar. Ayrıca, ultrafiltrata geçen albumin, tubulus hücreleri tarafından hemen hiç emilmediği halde, düşük molekül ağırlıklı proteinler (retinol bağlayıcı protein, peptidler, hormonlar(PTH, insülin vb), Immünglobulin parçaçıkları(hafif zincir, beta-2 mikroglobulin) ve çeşitli enzimler (lizozim, amilaz gibi)) proksimal tübüllerde aktif olarak geri emilirler ve katabolize edilirler [23]. Bu proteinler tübüllerin reabsorbsiyon ve metabolize etme kapasitesini aşacak şekilde filtre olursa idrarda saptanabilirler[24].

Normal idrarın protein bileşimi yaklaşık %40-60 albumin, %40 Tamm-Horsfall proteini (THG=uromucoid), %15 immunoproteinler (IgG, IgA) ve %5-10 düşük molekül ağırlıklı proteinlerden (sistatin-C,  $\beta$ 2-mikroglobulin (M.A 11800 dalton), lizozim (M.A 14500 dalton), retinol bağlayıcı protein (M.A 21000 dalton),  $\alpha$ -1 mikroglobulin (M.A 27000 dalton),  $\alpha$ <sub>1</sub>-asit glikoprotein (M.A 40000 dalton) ve bir çok polipeptid yapıda hormon ve enzimler) oluşmaktadır. Ayrıca idrar yollarına dökülen diğer hücreler ve lökositler de idrar proteinine katkıda bulunur[21, 23, 25].

### **Proteinüri ve böbrek hasarı:**

Günümüzde glomerüler hasarın temelinde artmış intraglomerüler basıncın ve eşlik eden inflamasyonun rolü açık olarak bilinmektedir. İntraglomerüler basınç artışı, esas olarak üç ana sebepten dolayı; var olan nefron kaybını karşılamak amacıyla kompensatuar olarak, diyabetes mellitus örneğinde olduğu gibi renal vazodilatasyon sonucu ya da glomerüler hastalık sonucu geçirgenliğin bozulması ve buna bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızının azalmasına bir tepki olarak düzeltici amaçlı ortaya çıkabilir. Artan basınç, direkt mekanik etki ile endotel hücre hasarına, mesengial hücreler üzerinde oluşturduğu baskı ile de inflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasına yol açar. İnflamasyon ise zaten var olan hasarın artmasına sebep olur ve bu iki etken kısır döngü ile birbirlerine bağlanırlar. Proteinüri ise bu iki etkenin hem sonucu hem de sebebi olabilmektedir[23].



Sonuç olarak, günümüzde; proteinürinin eşlik ettiği glomerülopatilerde, glomerüler kapiller bariyer üzerinden gerçekleşmekte olan anormal protein trafiğinin hastalığın bir parçası olmasının yanı sıra intrinsik bir toksisiteye yol açtığı ve hastalığın ilerlemesine doğrudan katkısı olduğu kabul edilmektedir. Proteinürinin bu etkisi, esas olarak var olan inflamasyonu artırmasından kaynaklanmaktadır. Buna yönelik kanıtlar arasında atılan protein miktarının, tübülointerstisiyel infiltrattaki inflamatuvar hücre ve özellikle T lenfosit miktarı ile ilişkisi olması gösterilebilir[26]. Özellikle T lenfosit miktarı, böbrek fonksiyon kaybının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir[26].

### **Proteinüriye bağlı hasar mekanizmaları:**

Proteinürinin tübülointerstisiyel hasarı artırmaya yol açan birden fazla mekanizma var gibi gözükmektedir. Bu mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir;

- Uzun süreli ve fazla miktarda protein geri Emilimi proksimal hücre fonksiyonunu bozmakta ve lizozomal enzim kaçağına yol açmaktadır[27] [21].
- Albumin geri Emilimi sırasında albumin ile birlikte yağ asitleri de emilmektedir.Emilen bu yağ asitleri kapiler duvarlarda ve interstisiyumda birikerek kemoatraktan aktiviteleri sayesinde inflamasyonu uyarmaktadırlar[28].
- Filtre edilerek tübüler alana geçen kompleman faktörleri, özellikle proksimal tübül hücrelerine bağlanarak aktive olmakta ve hücre hasarına yol açmaktadır[29].
- Transferrin gibi bazı moleküllerin proksimal hücreler üzerinde doğrudan toksik etkileri vardır [21, 23].
- Protein geri Emilimi, özellikle proksimal tübül hücrelerinde, gen transkripsiyonunu da etkilemektedir.

Yapılan *in-vitro* çalışmalarda; lipidden arındırılmış albumin, transferrin ve IgG'ye maruz bırakılan proksimal tübül hücrelerinin konsantrasyona bağımlı şekilde giderek artan miktarlarda endotelin-1 sentezledikleri gösterilmiştir [30]. Albumin ve transferrinin monosit kemoatraktan protein (MCP-1) geninin transkripsiyonunu uyardığı, bu uyarının luminal protein geri Emiliminin lizin aracılığıyla engellenmesi halinde ortadan kalktığı gösterilmiştir [30-31].

- Benzer şekilde albuminin RANTES(Regulated on Activation,Normal T expressed and secreted- IL-8 süper ailesinden bir sitokin) sitokin miktarında artışa yol açtığı bilinmektedir [32]. Kültür hücrelerinde MCP-1, RANTES ve endotelin-1'in, tübülointerstisiyel alandaki

hasarın lokalizasyonu ile uyumlu olacak şekilde, bazolateral bölgelerde kümelenmeye eğilimli oldukları da bilinmektedir [10]. Endotelin-1, MCP-1 ve RANTES ile ilgili bu invitro çalışmalar invivo gözlemlerle de uyumludur. Moleküler düzeyde inflamatuvar gen transkripsiyonunun artmasına yol açan faktör, nükleer faktör-k $\beta$ 'dir (NF-k $\beta$ ). Normalde proksimal hücre sitoplazmasında inaktif durumda bulunan bu faktör, proksimal hücre içindeki albumin ve idrarla atılan protein miktarının artmasına paralel olarak artmakta ve inflamatuvar gen transkripsiyonu üzerindeki engellemeyi ortadan kaldırmaktadır [33]. NF-k $\beta$ 'ya bağlı genlerin aktive olması ile kemotaktik proteinler ve immunoregülatör sitokinler salınır. Sonuçta inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve fibrojenik sitokinlerin etkisi ile interstisyel fibroblastlarda, matriks birikimi ve parankimada skarlaşma olduğu ileri sürülmektedir[21].

- Proteinüriye eşlik eden inflamasyonda, normalde proksimal hücre bazal duvarda bulunması gereken T lenfosit CD40 reseptörleri tübüler duvara kaymaktadır[34]. T lenfositlerine bağlanmış proksimal hücreler daha fazla inflamatuvar sitokin ve kemoatraktan üretmektedirler.
- Protein geri emilimine bağlı hormonal (artmış glukagon ve IGF-1 salınımı) ve intrarenal (artmış sodyum emilimi sonucu aktive olan tübüloglomerüler geri uyarı) değişikliklerle ortaya çıkan hiperfiltrasyon ve artmış intraglomerüler basınç söz konusudur.

### **Böbrek hasarının göstergesi olarak proteinüri**

Yapılan çalışmalarda tanı konduğu sıradaki proteinüri düzeyinin, altta yatan hastalıktan bağımsız ve tek başına böbrek hastalığının prognozunu öngörebildiği gösterilmiştir [35] [10]. Benzer sonuçlar The Modification of Diet in Renal disease (MDRD) ve Angiotensin-converting enzyme inhibition in renal disease (AIPRI) çalışmalarında da elde edilmiştir. [36].

### **PROTEİNÜRİ SAPTAMA YÖNTEMLERİ**

**Dipstick (albustiks) testleri:** Bu testler protein, özellikle albumin varlığında kağıt striplere emdirilmiş boyaların renk değiştirmesi esasına dayanmaktadır. Semikantitatif değerlendirmede 0 dan ++++'ya kadar derecelendirme yapılır, Bu ise 0 ile >500mg/dl lik proteinüriyi yansıtır. Alt saptama limiti protein tipi oranıyla değişmektedir ve 15-30 mg/dl arasındadır. Unutulmaması gereken bir diğer nokta değerlendirmenin idrarın yoğunluğu ile olan ilişkisidir. Örneğin 1.030 dansitedeki bir idrarda ++ proteinüri anlamlı olmayabilirken 1.005 dansitedeki + proteinüri anlamlı bir değeri yansıtabilir. Ancak hafif zincirler ve bazı

düşük molekül ağırlıklı proteinlerin bu yöntemle saptanamayacakları unutulmamalıdır [21, 37]. Bu yöntemle Bence Jones proteini de aranmaz.

Dipstick yönteminde kullanılan metod, proteinlerin pH indikatörleri (Bromfenol) üzerinde oluşturdıkları renk kodlamasından yararlanmaya dayanır. İdrar pH'sı tampon ile 3'te tutulur. İndikatör sarı renktedir, anyonik olan protein varlığında maviye doğru miktara göre tonlarda değişim gözlenir[21].

Bu metodla fizyolojik idrar protein konsantrasyonlarında eser miktarda protein saptanır. Dipstick yöntemi ile proteinüri araştırılması bazı durumlardan etkilenmektedir: idrarın aşırı konsantre olması, idrarın alkali olması(alkali tedavi veya bakteriyel kontaminasyon) ve antiseptikler (klorheksidin), kuarterner amonyum bileşikler, amidoaminler, ranitidin gibi H-2 reseptör blokerleri kullanımı yanlış pozitif sonuca neden olabilir. Bu metod idrar turbiditesinden, radyografik ajanlardan etkilenmez.Tolbutamid metabolitleri idrardaki kontrast maddeler (ürografin), yüksek penisilin tedavisi sırasında ısıtma ve sülfosalisilik asit yöntemi ile yanlış pozitif sonuçlar elde edilir. Fakat bu maddeler dipstick sonuçlarına etki etmez[21, 37].

**Turbidimetrik testler-kalitatif:** Sülfosalisilik asit(SSA) ve trikloro asetik asit(TCA) ile yapılan presipitasyon yöntemleri ise idrarda albumin dışındaki proteinlerin de saptanmasını sağlar. Pozitif sonuç, idrarda albumin dışındaki bir proteinin genellikle immünglobulin hafif zincirlerinin varlığını işaret eder. Sülfosalisilik asit yöntemi çok duyarlı bir yöntem olup 100 ml'lik idrarda 5-10 mg proteini ve Bence Jones proteinini de tespit edebilir. Ancak tolbutamide, kontrast maddeler ve penisilin yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir.

Bu yöntemde; örnek santrifüj edilir. Süpernatanttan ve SSA'ten eşit miktarda 3'er ml alınarak karıştırılır.10 dakika bekletilerek tekrar karıştırılır. Oda ışığında bulanıklık ve çökelti oluşumu gözlenerek derecelendirme yapılır [21].

Negatif: bulanıklık yok(yaklaşık 5 mg/dl)

Eser + :Fark edilir bulanıklık(yaklaşık 20 mg/dl)

+ :Aşık bulanıklık, granülasyon yok(yaklaşık 50 mg/dl)

++ :Bulanıklık ve granülasyon, topaklanma yok(yaklaşık 200mg/dl)

+++ :Bulanıklık, granülasyon ve topaklanma(yaklaşık 500mg/dl)

++++ :Çökelti oluşturmuş protein kümeleri(yaklaşık >1g/dl)

**Spesifik proteinlerin ölçümleri:** Glomerüler selektivitenin tahmininde ve tübüler proteinürinin değerlendirilmesinde gereklidir. İdrar proteinlerinin tekil olarak kantitatif değerlendirilmesinde immünassay metodu kesinlik ve duyarlılık açısından tercih edilen yöntemdir.

**Bence Jones proteini:** İdrarda Bence Jones proteininin belirlenmesinde immünfiksasyon elektroforezi en güvenilir yaklaşımdır.

**Myoglobin:** Myoglobin(17400 dalton) hem içeren küçük bir proteindir. Normalde glomerüler filtrasyon sırasında proksimal tübüllerde endositoz ve proteolizle yıkılır. Tipik olarak idrarda filtre edilenin % 0,001-5 oranında görülür. Rabdomiyoliz sırasında büyük miktarlarda protein plazmaya salınır ve tübüllerden geri emilim mekanizmaları yetersiz kalır, idrarda artmış miktarda myoglobin görülür. Direkt olarak tübüllere toksik etki yapar. Akut tübüler nekroz ve böbrek yetmezliğine neden olabilir.

**Tübüler proteinüri testleri:** Tübüler proteinüriyi gösteren testler renal allograft rejeksiyonu, aminoglikozid ve kadmiyum toksisitesi ve kronik pyelonefritlerin izlenmesinde kullanılır ve idrardaki düşük molokül ağırlıklı proteinlerin ölçümü tübüler hasarın değerlendirilmesinde en yaygın yaklaşımdır. Retinol bağlayıcı protein ve  $\alpha$ -1 mikroglobulin en yaygın ölçülen proteindir.  $\alpha$ -1 mikroglobulin(31000 dalton) karaciğerde sentezlenip kana salındıktan sonra hem serbest hem de çeşitli yüksek moleküler kütleli kompleksler halinde (IgA ile kompleksler oluşturma kapasitesi ve serbest formu) glomerülerden serbestçe süzülür. Retinol bağlayıcı protein de karaciğerde sentezlenir ve plazmada prealbumin ile kompleksleşmiş halde bulunur. A vitaminin taşıyıcı proteinidir. Tübüler hasarın tanınmasında retinol bağlayıcı protein, alfa-1 mikroglobulinden daha duyarlı olabilir ancak alfa-1 mikroglobulinin idrarda daha yüksek konsantrasyonlarda bulunması ve mükemmel stabilitesi, tübüler hasar belirteci olarak klinik çalışmalarda kullanımını kolaylaştırır. Henlenin çıkan kalın kolunda lokalize olan Tamm-Horsfall proteini (THG=uromucoid) ise daha çok distal tübüler hasar belirteci olarak kullanılır. Lizozim nötrofilik granüllerde, monosit ve makrofajlarda, dalak, böbrek ve GIS gibi çeşitli doku ve organlarda bulunur. Böbreklerden serbestçe süzülür ve proksimal tübüllerden geri emilir. Lizozimüri monositik lösemili hastaların izleminde kullanılır[21].

İdrar protein miktarının kesin(kantitatif) olarak değerlendirilmesinde zamanlı idrar örneklerinde protein ölçümü gerekmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 24 saatlik protein atılımı ile rastgele alınan idrar örneğindeki protein/kreatinin oranı (her ikisi de mg/dl olmak koşulu ile) arasında sıkı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Normal oran 0,1-0,2 arasındadır. Oranın 1'e yakın olması proteinürinin 1 gr olduğu anlamına gelir [38].

Bu yöntemin sağlıklı sonuçlar vermeyeceği durumlar da mevcuttur. İdrarda atılan kreatinin miktarının beklenenden farklı olduğu durumlar bunlardan biridir. Örneğin kas kitlesi yüksek ve buna bağlı olarak da idrarda atılan kreatinin miktarı fazla olan bireyde protein atılımı düşük hesaplanabilecekken, tersine kaşektik bireyde mevcuttan daha fazla protein atılımı hesaplanacaktır. Yine bu yöntemle iyi huylu proteinüri durumları (ortostatik proteinüri vb.) tanımak mümkün değildir. Bu yöntemin diyabetik nefropatili hastalarda uygulanması halinde de yanlış sonuçlar alınmaktadır. [21, 23].

#### **Proteinüri çeşitleri:**

Aşağıdaki kriterler göre belirlenebilir[24].

- 1) Atılan protein miktarına göre proteinüriler**
- 2) Devam etme süresine göre proteinüriler**
- 3) Oluşum mekanizmasına göre proteinüriler**

#### **Atılan protein miktarına göre proteinüriler:**

**Ağır proteinüriler (> 4gr/gün):** Karakteristik olarak nefrotik sendromda (NS) görülür. NS tipik olarak glomerüler disfonksiyon ya da hasar ile ilişkilidir.

**İlımlı proteinüriler (1-4 gr/gün):** En sık nefroskleroz multipl myelom ve toksik nefropatide görülür. Ayrıca alt üriner sistemin dejeneratif malign ve inflamatuvar hastalıklarında taş gibi iritan varlığında görülebilir[39].

**Hafif proteinüriler(< 1 gr/gün):** Nefroskleroz, kronik interstisyel nefrit, polikistik böbrek hastalığı, medüller kistik hastalık gibi konjenital hastalıklar ve renal tübüler hastalıklarla birlikte görülebilir.

**Mikroalbüminüri:** Normal düzeyin üzerinde olan ancak dipstick ile saptanamayan bir albümin atılımı söz konusudur. İdrar örneğinde 20-200 µg /dk (mg/l) veya 30-300 mg/gün albümin veya albümin/keratinin oranının kadında  $\geq 3,5$  mg/mmol (32 mg/gr), erkekte  $\geq 2,5$  mg/mmol ( 23 mgr/gr) bulunmasıdır. Beş yıldan uzun süreli diyabetli olan hastaların %4 - 15'inde mikroalbüminüri görülmektedir. Mikroalbüminürinin görüldüğü diğer hastalıklar içerisinde hipertansiyon, gebelik (preeklamsi, maternal morbidite, fetal morbidite), non-diabetik renal hastalık, idrar yolları enfeksiyonu, ağır egzersiz, kalp yetmezliği sayılabilir[39].

#### **Devam etme süresine göre proteinüriler:**

**Sürekli (persistan) proteinüriler:** Proteinürinin devamlı olarak saptanması altta yatan sistemik veya renal bir hastalık göstergesidir ve mutlaka yakın izlem gerektirir. 60 yaş üzeri hasta popülasyonunda 60 yaş altındakilere göre proteinüri insidansı belirgin olarak daha yüksektir.

**Geçici (transient) proteinüri:** Proteinürinin bir idrar örneğinde saptanırken bir diğer idrar örneğinde saptanmaması olarak tanımlanır. En sık rastlanan proteinüri şeklidir. Erkeklerde %5, kadınlarda %7 oranında görülür[40]. Mekanizmasında norepinefrin ya da angiotensin-II artışına bağlı ortaya çıkan geçirgenlik değişikliğinin rol oynadığı düşünülmektedir[40-42]. Hem düşük hem de yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin atılımının artması, tübüler ve glomerüler patolojinin bir arada olduğunu düşündürmektedir. Geçici proteinüri; fonksiyonel, intermitant ya da ortostatik (postüral) olabilir.

**A) Fonksiyonel proteinüri:** Fizyolojik olarak egzersiz, ateş, konjestif kalp yetmezliği, obstrüktif uyku apnesi soğuğa maruziyet gibi stres oluşturan faktörler geçici olarak artmış protein atılımına yol açabilir. Fonksiyonel proteinüriler genellikle günde 1 gr'dan azdırlar[37-38].

Egzersiz proteinürisi normal şahısların %20'si ağır eforu takiben alınan ilk idrarda protein çıkarırlar. Bu proteinüri birkaç dakikalık istirahat ile geçer. Egzersiz esnasında renal kan akımındaki değişiklik sonucu proksimal tübüllerdeki geçici iskemiye bağlı olarak az emilmeleri ile meydana geldiği kabul edilir. Küçük molekülü ve selektiftirler.

Febril proteinüri sık olarak genç ve çok yaşlıların enfeksiyonlarının akut fazında görülür. Nedeni tam olarak tespit edilememiştir. Geçici olarak glomerül geçirgenliğinin artması ile ilgili görülmektedir[38].

**B) İntermitant proteinüri:** Arada normal dönemler olan ataklar halinde proteinüri görülmesidir. Bu hastalar hipertansiyon veya diğer sebepler açısından 6 haftada bir takip edilmelidir. Ancak iyi prognozluurlar. Gebelikte de geçici proteinüri görülebilir fakat mutlaka ileri araştırma gereklidir.

**C) Ortostatik (postüral) proteinüri:** Genç erişkinlerin %2-5'inde görülen bir durumdur. Genelde 1gr/gün altında protein atılımı vardır. Proteinüri renal konjesyon ve iskemi ile sonuçlanan lordotik pozisyona bağlıdır. [21]. Nedeni belli olmayıp renal venin baskı altında kalmasıyla meydana gelen glomerüler staza bağlı olduğu düşünülmektedir. Nonselektiftir. Ayakta durur pozisyonda protein atılımının artmasına karşın yatar pozisyonda proteinüri olmaması ile karakterizedir. Tanı için kişi yatmadan önce mesanesini boşaltması konusunda bilgilendirilmeli, sabah kalkar kalkmaz ilk idrarı alınmalı, yürüyerek ve ayakta geçirilen iki saat sonrasında tekrar idrar örneği alınarak her iki örnekte protein ölçümü yapılmalıdır. İlk örnekte protein negatif ikincisinde pozitif saptanması ile tanı konabilir.

### **Oluşum mekanizmasına göre proteinüriler:**

Glomerüler, tübüler, overflow, postrenal proteinüri olmak üzere 4 grupta incelenir. Klinikte karşılaşılan sürekli proteinürinin en sık sebebi glomerüler proteinüridir.

**A) Glomerüler proteinüri:** Glomerüler geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak görülen (35 Å'dan büyük), klinikte en çok karşılaşılan ve en önemli patolojik proteinüridir. Genelde 1gr/gün'den fazladır. Glomerüler proteinüri nedenleri tablo-I'de özetlenmiştir. Glomerüler proteinüride, filtrasyon bariyerindeki defektlere sekonder olarak glomerüler kapiller duvar geçirgenliği değişmiş ve makromoleküllerin glomerüler filtrata geçişi artmıştır. Böyle bir durumda albumin idrara çıkan en belirgin proteindir. Bu sebeple de proteinüri ve albuminüri terimleri birbirlerinin yerine kullanılabilir[25]. Albümin dışında idrara transferrin  $\alpha$ -1 asit glikoprotein,  $\alpha$ -1 antitripsin, prealbümin, antitrombin gibi büyüklük ve elektriksel yük olarak albümine benzer proteinlerin daha az oranda IgG gibi yüksek moleküler ağırlıklı proteinlerin ve

çok az oranda da düşük molekül ağırlıklı proteinlerin idrarla atılımı söz konusudur. Glomerüler selektivite korunduğu sürece büyük moleküller idrarda görünmezler( $\alpha$ -2 makroglobülin,  $\beta$ -lipoprotein). Bu proteinler idrarda görüldüğünde selektivite düşmüştür ve bu durum daha büyük glomerüler hasara işaret eder. Zaman zaman nefrotik sınırlara varan proteinüriye eşlik eden hematüri, eritrosit silendirleri ve lipidüri hastada glomerüler bir hastalık düşündüren idrar bulgularıdır[23].





| Glomerüler Proteinüri nedenleri |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Birincil Glomerüler Hastalıklar | <p>Minimal değişiklik hastalığı</p> <p>Mezengial proliferatif glomerülonefrit(IgA ve IgM nefropatisi)</p> <p>FSGS</p> <p>Mezengiokapiller glomerülonefrit</p> <p>Fibriler glomerülonefrit</p> <p>Kresentik glomerülonefrit</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| İkincil Glomerüler Hastalıklar  | <p><b>İlaçlar</b>(Civa, altın bileşikleri, eroin, penisilamin, kaptopril, lityum, probenesid, NSAİİ)</p> <p><b>Allerjenler</b>(arı sokması, polen ve süt )</p> <p><b>Enfeksiyonlar</b>(bakteriyel, viral, protozoal, helmintik)</p> <p><b>Neoplazi</b>(solid tümörler, lenfoma, lösemiler)</p> <p><b>Multisistem Hastalıklar</b>(SLE, Henoch-shönlein purpurası, amiloidozis)</p> <p><b>Heterodofamilyal Hastalıklar</b>(diabetes mellitus, konjenital nefrotik sendrom, fabry hastalığı, Alport sendromu)</p> <p><b>Diğer Nedenler</b>(transplant rejeksiyonu, reflü nefropatisi, gebelik toksemisi)</p> <p><b>Diğer glomerüler proteinüriler</b>(egzersiz sonrası proteinüri, benign ortostatik proteinüri, febril proteinüri)</p> |

Tablo-III: Glomerüler proteinüri nedenleri

**B) Tübüler proteinüri:** Bu durum düşük moleköl ağırlıklı proteinlerin ( $\alpha$ -1 mikroglobülin,  $\beta$ -2 mikroglobülin, aminoasitler, retinol bağlayıcı protein, immünglobulin ve hafif zincir proteinleri, ribonükleaz, lizozim, insülin) idrarla atılımı ile ortaya çıkmaktadır. Proteinüri miktarı nadiren 2g/gün üzerine çıkar. Tübüler proteinüri genelde 1gr/gün'den azdır. Sağlıklı bireylerde bu proteinler glomerüllerden filtre edildikten sonra tamamına yakını geri emilmektedir. Ancak var olan bu tübülointerstisyel hasar bu geri emilimi bozabilir. Tübülointerstisyel proteinüri zaman içerisinde altta yatan hastalığa bağlı nefron kaybı nedeniyle glomerüler proteinüriye dönebilir. İskemik (akut tübüler nekroz, ağır egzersiz, şiddetli soğuk, aminoglikozid, amfoterisin-b), metabolik(K eksikliği), immünolojik (transplantasyon sonraki rejeksiyon), konjenital (Fankoni sendromu, renal tübüler asidoz) sebepler bu tip proteinüriye yol açabilirler. Tübüler proteinüri içinde yer alan proteinlerden en önemlisi beta-2 mikroglobülinidir. İdrar çubukları düşük moleköl ağırlıklı proteinleri tanımadıklarından dipstik yöntemi bu tür proteinüri tanısında faydalı değildir[21,23].

**C) Overflow (taşma-prerenal) proteinüri:** Bu durum nefronun normal geri emme kapasitesini aşacak miktarda düşük moleköl ağırlıklı protein üretilmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır(multipl myelomadaki beta-2 mikroglobülin, benign monoklonal gamopati, makroglobulinemi, malign lenfomalarda görülebilen Bence Jones proteinürisi, kas travmalarında görülen myoglobinüri, hemolitik trasfüzyon reaksiyonlarında görülen hemoglobinüri, dissemine intravasküler koagülopati durumunda artan fibrin yıkım ürünleri lösemilerde görülebilen lizozimüri, pankreatitteki amilaz)[21, 23, 38].

Bence Jones proteinürisi: idrarda Ig hafif zincirlerinin bulunmasıdır ve multipl myelom, malign lenfoma, makroglobülinemi ile ilişkilidir. Myelomdaki insidansı %50-80 arasındadır[21].

**D) Postrenal proteinüri:** Böbreklerin aşağısındaki idrar yollarından kaynaklanan proteini yansıtır ve genellikle inflamasyon, kanama ve malignensi nedeniyledir. IgA sekresyonu artmıştır. İnflamatuvar, kan ve malign hücreler için idrar sedimentinin mikroskopik incelenmesi ile tanı konur[43].

Tablo-4'te proteinürinin oluşum mekanizmasına göre tipleri özetlenmiştir

| <b>Proteinürinin Tipi</b> | <b>Mekanizması</b>                                    | <b>Örnek</b>                  |
|---------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Glomerüler                | Permeabilite artışı                                   | Albumin, IgG                  |
| Tübüler                   | Reabsorbsiyon azalması                                | B <sub>2</sub> -mikroglobulin |
| Overflow                  | Plazma konsantrasyon artışı<br>Reabsorbsiyon azalması | Ig hafif zinciri              |
| Postrenal                 | Enfeksiyon                                            | IgA                           |

Tablo-IV Proteinüri oluşum mekanizmaları

### **TAMMHARSFOLL PROTEİNÜRİ:**

Tammharsfoll proteini idrardaki silendirlerin ana maddesini (matriksini) oluşturan bu mukoprotein tübüllerde yapılır ve yine tübüllerden sekrete edilir. Henle kulpu kalın çıkan kol ve distal tübülden üretilir. İnterstisyel nefritte oluşan iltihabi ve fibrotik değişimde rolü vardır[38].

### **HÜCRESEL PROTEİNÜRİ:**

Santrifüje edilemeyen hematüridi idrarda eritrosit proteini tespit edilebilir. 1 ml’de 100 eritrosit pozitif protein verir. Bunun gibi prostat sekresyonu ve menstrüasyonda da hücrel proteinüri saptanabilir[38].

Klinikte ise proteinüri karşımıza esas olarak iki şekilde çıkabilir. Geçici ve inatçı (sebat eden) proteinüri şeklinde olabilir. Geçici proteinüri yukarıda tanımlanmakla birlikte inatçı (sebat eden) proteinüri ise genel olarak altta yatan sistemik ya da böbreğe yerleşik bir hastalığın varlığında ortaya çıkmaktadır. Örneğin konjestif kalp yetmezliğinde, artmış angiotensin II ve norepinefrine bağlı geçirgenlik artışı ve proteinüri olabilir[44]. Glomerüler hastalıklarda ise primer (fokal glomerüloskleroz, membranöz nefropati vb) ya da sekonder (diyabetes mellitus, sistemik hipertansiyon vb) tutulumla bağlı olarak gelişebilir.

### **PROTEİNÜRİDE TEDAVİ**

Bu tedavi yaklaşımları başlıca iki başlık altında toplanabilir:

- 1. Diyetle protein kısıtlaması**
- 2. Kan basıncı kontrolü.**

**Diyette protein kısıtlaması:** Deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda diyetle protein kısıtlamasının glomerül içi basıncı [45-46] ve glomerüler hipertrofiyi [47] azaltarak glomerüloskleroza gidişi yavaşlattığı gösterilmiştir. Protein kısıtlaması hemodinamik yararlarının yanısıra; TGF- $\beta$ (transforming growth faktor- $\beta$ ) ve PDGF(platelet derivated growth faktor) gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltıp, ekstraselüler matriks üretimini de baskılayabilmektedir[48],[49].

İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise kronik böbrek hastalığı olan bireylerde günlük protein alımının 0.6 gr/kg/gün ve hatta keto-amino asit karışımları ile destek verilmek şartı ile 0.3 gr/kg/gün'e kadar kısıtlamanın güvenli ve faydalı olduğu gösterilmiştir [50-53]. Ancak protein malnütrisyonundan kaçınmak için yeterli kalorinin sağlanması ve verilen proteinin en az %60'ının yüksek biyolojik değeri olması gerekmektedir[51].

Nefrotik sendromda protein kısıtlamasının faydalı olup olmadığı net değildir. Hayvan deneylerinde protein kısıtlaması ile proteinüri miktarı (olasılıkla azalmış intraglomerüler basınca bağlı) ve karaciğer protein üretimi azalmaktadır. Net sonuç olarak serum albumin düzeyi değişmemektedir [54-55]. Yine hayvan deneylerinde protein kısıtlamasına rağmen malnütrisyon gelişmediği gösterilmiştir[56]). Genel durumu iyi ve hastalığı durağan dönemde olan hastalarda idrarda atılan her 1 gr/gün protein için 1-1.5 gr ilave yapmak ve yeterli kalori alımını gözetmek üzere 0.6 gr/kg/gün'e kadar protein kısıtlamasının güvenli olduğu söylenebilir[57]. Ancak ağır proteinürisi olan (10-15 gr/gün) ve altta yatan hastalığı aktif ve katabolik süreçte olan hastalarda ise aynı güvenlik söz konusu olmayabilir.

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalar ise, muhtemelen hastalığın doğasından gelen iştahsızlığa bağlı olarak, müdahale edilmese de kendiliğinden protein kısıtlı diyet almaktadırlar. Kreatinin klirensi 25 ml/dk olan hastalarda günlük protein alımının 0.5-0.7gr/kg/gün'e kadar düştüğü gösterilmiştir [58].

Kronik böbrek yetmezliğine giden hastalarda protein kısıtlamasının faydası ile ilgili veriler çelişkilidir. Diyabetik ve kronik glomerülopatili hastalarda yapılan çalışmalar diyet modifikasyonu ile hastaların yaklaşık %75'inde glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın yavaşladığı ve hatta durduğu, bu etkinin başlangıç glomerüler filtrasyon hızı 15 ml/dk olan bazı hastalarda bile ortaya çıkabildiğini göstermiştir[59-61]. Buna karşıt olarak ise daha büyük ve kontrollü bir çalışmada GFR'de ilk iki yıl içerisinde bir miktar düzelme olsa bile

bunun anlamlı düzeylerde olmadığı görülmüştür[62]. Şu ana kadar yapılmış olan en geniş analiz olan MDRD'de[50] ise protein kısıtlamasının yıllık 1.1 ml/dk kadar düşük bir fayda sağladığı, hatta protein kısıtlanan hastalarda ilk dört ay içerisinde, muhtemelen azalan glomerül içi basınca bağlı olarak, ciddi GFR düşüşleri olduğu gösterilmiştir. Yine de çalışmaya katılan hastaların başlangıç ortalama GFR değerleri (39 ml/dk) göz önüne alındığında, yıllık 1 ml/dk'lık bir kazancın bile diyaliz tedavisine başlamayı 3-4 yıl kadar geciktirip, hayat kalitesini yükselteceği gözden kaçırılmamalıdır.

Her ne kadar kesin olmasa da genel kanı, özellikle diabetik hastalarda, 0.6 gr/kg/gün'e kadar protein kısıtlaması yapılan ve alınan proteinin yüksek biyolojik verimlilikte olmasına özen gösterilen diyet modifikasyonlarının, diyaliz başlangıcını geciktirdiği ve hayat kalitesini iyileştirdiği yönündedir.

**Kan basınç kontrolü:** Hedef kan basınç değerleri ve uygun ilaç seçeneğinin ne olması gerektiği tam olarak kesin değildir. Bunun en önemli istisnası diyabetik hastalardır. Bu grupta ACE inhibitör tedavisinin, diğer antihipertansiflere göre proteinüriyi azaltıcı ve böbrek fonksiyonunu koruyucu etkisinin daha iyi olduğu bilinmektedir. ACE inhibitörleri bu etkiyi, sistemik kan basıncı üzerindeki etkilerinin ötesinde, efferent arteriol tonusunu düzenleyerek glomerül içi basıncı kontrol edebilmeleri ile sağlamaktadırlar. Bu etki hipertansif olmayan hastalarda bile görülebilmektedir [63].

Diabetik olmayan hastalarda yapılan çalışmalar Bu hasta grubunda da ACE inhibitör tedavisinin protein atılımını %35-40 oranında azalttığı bilinmektedir. Bu etki özellikle glomerüler mikro dolaşımda angiotensin-II'ye bağımlı hale geldiği, önceden düşük sodyumlu diyet ya da diüretik kullanan ve göreceli olarak azalmış plazma hacmine sahip olan hastalarda daha belirgindir[64-65]. ACE inhibitor tedavisinin diabetik ve diabetik olmayan hastalarda proteinüri miktarında benzer bir azalma sağladığı gözlenmiştir, ancak diğer antihipertansifler de diabetik hastalarda etkindirler[66].

$\beta$ -bloker ve diüretikler tek başlarına kullanıldıklarında göreceli olarak daha az etkinliğe sahipken kombinasyon tedavisinde ACE inhibitörü monoterapisi ile eş etkinlik gösterdiklerine dair bazı veriler mevcuttur[67].

Kalsiyum kanal blokörleri ile ilgili olarak ise çelişkili bilgiler vardır. Bu ajanlardan özellikle nifedipin, afferent arteriolde genişleme ile glomerül içi basıncı ve dolaylı olarak proteinüri ve renal hasarı artırabilmektedir. Bu nedenle nifedipin ile sağlanan sistemik kan basınç kontrolünün proteinüriye yansımaları beklemek doğru değildir. Diltiazem ve verapamilde ise böyle zararlı bir etki en azından diyabetik hastalarda görülmemektedir[66].

ARB'lerinin etkinliği tam olarak aydınlatılmamıştır. Hayvan modellerinde çelişkili sonuçlar vardır. ARB'leri ile ACE inhibitör tedavisinin eş etkinlikte olduğunu [67] gösteren çalışmalar olduğu gibi, ACE inhibitör etkinliğinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da vardır [68]. ACE inhibitör etkinliğinin yüksekliği, bu ilaç kullanıldığında artan kinin miktarına bağlıdır. Kininin bu etkisi efferent arteriyolları genişleterek glomerül içi basınçta ek düşme yapmasına bağlanmaktadır[69]. Bu etki ARB'lerde görülmez. Kombinasyon tedavisinin ise her iki monoterapidenden daha etkin olabileceği söylenmektedir[70-71].

Bu bilgiler ışığında proteinürinin tedavisinde protein kısıtlamasının ve antihipertansif tedavinin uygun şekilde kombinasyonunun en önemli basamak olduğu görülmektedir. Bu iki ana tedavi yöntemi dışında non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ), yanıt veren hasta grubunda (proteinüride azda olsa azalma) uzun dönemde böbrek hastalığının gelişme hızını azaltıcı etkileri olduğunu bildiren randomize olmayan çalışmalar da vardır[72]. Glomerüler hastalık sonucu azalan glomerüler filtrasyon hızını artırmak amacıyla böbrekte prostoglandin sentezi ve bunun sonucunda da renal kan akımı ve intraglomerüler basınç artmaktadır. NSAİİ ise renal vazokonstriksiyon ile basıncı düşürmekte ve böylece glomerüler filtrasyon hızında %20'ye, protein atılımında ise %50'ye varan azalmalar sağlayabilmektedirler[73-74].

## **POSTTRANSPLANT DÖNEMDE PROTEİNÜRİ**

Renal transplantasyon sonrası görülen proteinüri değişik kaynaklarda çeşitli sıklıklarda belirtilmekle birlikte ortalama olarak hastaların %10-40'ında görülür[75-77]. Renal transplantasyondan sonraki 1 yıllık dönemde büyük plazma proteinlerine karşı geçirgenlik %15-30 oranında artmaktadır[78-80].

Proteinüri etyolojisinde transplantasyon öncesi renal lezyonlar, allograft rejeksiyonu süresince immünolojik hasar, iskemi reperfüzyon hasarı, kronik allograft nefropatisi, yeni veya

tekrarlayan glomerülonefrit, donörün yaşı, uzamış sıcak soğuk iskemisi süresi, reflü nefropatisi, renal ven trombozu ve akut rejeksiyon atakları örnek olarak gösterilebilir[81].

Bu bağlamda etyolojideki nedenler dışında risk faktörlerinden bahsedecek olursak vücut kitle indeksi (BMI) > 25kg/m<sup>2</sup> olması, obezite, yüksek kolesterol düzeyleri posttransplant proteinüri için risk faktörüdür[82-84]. Yine Renal transplantasyon öncesi anti-HCV antikorlarının varlığı posttransplant dönemde de novo glomerüler lezyon gelişimi ve proteinüri için risk faktörüdür[85]. Üriner albumin atılımı hem graft hem de hasta yaşam süresi için güçlü bir risk faktörüdür[86].

Proteinüri hem graft yaşam süresi hem de hasta yaşam süresi için olumsuz bir durumdur [78-80, 87-90]. Fernandez-Fresnedo ve arkadaşları tarafından 3365 renal transplantasyonlu üzerinde yapılan bir çalışmada proteinürisi olmayanlara göre proteinürisi olanlarda yaklaşık olarak 2,5- 3,5 kat fazla graft yetmezliği saptanmıştır[10].

Transplantasyondan hemen sonra geçici olarak karşımıza çıkan proteinüri sonradan gözden kaybolur. Bu durum büyük ihtimalle perioperatif dönemdeki graftın iskemik hasarından kaynaklanmakta olup[91] böbrek üzerine etkisi iyi bir şekilde tesbit edilememiştir[92]. Persistan proteinürinin tersine erken proteinüri artmış transplant yetmezliği ile ilişkili değildir[93-94]. 1500 mg/gün'den daha fazla proteinüri allograft biyopsiyi de içeren araştırma gerektirir[95]. Non nefrotik düzeydeki proteinürinin allograft yaşam süresi üzerine etkileri hakkında literatürde yeterli bilgi bulunmazken ağır proteinürlü renal transplantasyonlu hastalarda prognoz kötüdür[80, 96]. Posttransplant dönemde nefrotik düzeye varan proteinüri sıklığı %3,2 ile %12,8 aralığında değişir[75-76, 80, 89, 97-101]. Nefrotik düzeydeki proteinürinin bir yıllık graft yaşam süresi %75,3 iken beş yıllık graft yaşam süresi %37,5'lerdedir. Proteinürisi olmayanlarda bu oran 1 yıllık graft yaşam süresi %87,5 iken 5 yıllık graft yaşam süresi %52,5'lerdedir[101].

Erken dönem çok düşük proteinürilerin ise timoglobulin gibi immünsupresif protokollerin sık kullanımına bağlı geliştiği düşünülmektedir[102].

6 aydan kısa süren proteinüriler (transient) akut rejeksiyonda görülebilir. Bu durum %8,9 dan %30,5'e kadar olan bir sıklıktadır[88]. İlk 6 hafta içindeki proteinüri neredeyse alıcıların %100'ünde saptanabilir[88]. Erken dönem düşük düzeyli proteinüri etyolojisinde donör yaşı(yaşlı veya pediatrik vericilerden yapılan nakiller) ve donör ölüm sebebi, akut rejeksiyon, transplantasyon öncesi renal lezyonlar, reperfüzyon hasarı, immünolojik hasar yer alır[103].

6 aydan uzun süren (persistan) proteinüri tekrarlayan ve yeni gelişen glomerülonefrit alloantijen bağımlı veya bağımsız kronik allograft nefropati, transplant glomerülopati ilişkili kronik rejeksiyon, progresif siklosporin toksisitesi, renal ven trombozu, reflü nefropatisi, diyabetes mellitus ve nadir akut rejeksiyonda görülür[104]. Persistan proteinüri 5 yıllık graft yaşam süresini % 81,72'den %61,8' e geriletir[87].

Retrospektif bir analizde Hohage ve arkadaşları 1980-1990 yılları arasında renal transplantasyonlu olan 327 hastayı değerlendirmişler ve transplantasyon sonrası 6 ayda 250-1000 mg/gün proteinüri olan hasta oranı %25,5 saptamışlardır. Proteinüri olmayan hastalardaki 5 yıllık graft süresi %85,6 iken proteinüri olanlarda %58,9 olarak saptandı[88]. İlginç olarak proteinüri ile alıcının cinsiyeti, alıcının yaşı, diyaliz süresi, donör yaşı, soğuk iskemi süresi, doku uyumsuzluğu ile bir ilişki saptanmamıştır[104].

Halimi ve arkadaşları hipertansiyonu olup proteinürisi bulunmayan 75 renal transplantasyonlu hastada 1 aylık antihipertansif tedaviyi kesip izlediler. 75 hastanın 46'sında mikroalbüminüri vardı. Mikroalbüminürik hastaların sistolik kan basınçları daha yüksekti ve daha fazla akut rejeksiyon saptandı. Mikroalbüminüriklerin %45,7'sinde akut rejeksiyon varken, normoalbüminüriklerin %17,2'sinde akut rejeksiyon saptandı[105].

Proteinüri düzeyi graft yaşam süresi üzerinde etkili olup 2 gr/gün altındaki proteinürilerde 16,5 yıl iken 2 gr/gün üzeri proteinürilerde bu süre 5,6 yıla gerilemektedir[76]. 1 gr/günden az olan 6 ay üzerindeki proteinüriler de allograft yaşam süresinde olumsuz etkilidir.

Retrospektif bir çalışmada 450 renal transplantasyonlu hasta üzerinde proteinüri derecesinin kreatinin klirensi üzerindeki azalmanın en güçlü belirleyicisi olduğu gözlenmiştir[106].

Membranöz glomerülopati renal transplantasyondan sonra nefrotik sendromun en sık nedenlerinden biridir. Membranöz glomerülopati transplantasyonda yeni bir hastalık olarak veya başlangıç nefropatisinin rekürrensine bağlı olarak görülebilir[107]. Bir çok çalışma HCV nin de novo membranöz glomerülopatinin gelişiminde rol oynadığını göstermiştir[108]. HCV taşıyan transplantasyonlu hastaların antiviral tedavileri ile de novo membranöz glomerülopati insidansında modifikasyon görülebilmektedir[109]. De novo membranöz glomerülopati gelişimi HCV nin böbreğe direkt etkisi ile veya virüs yükü ile daima ilişkili değildir[110]. Bir diğer membranöz glomerülopati gelişim mekanizması da kullanılan tedavi kaynaklıdır. Burada Anti-CD-20 monoklonal tedavi kullanımı sonucu ortaya salınan çeşitli



antikorlar immün cevabı tetikler ve Th-2(T helper-2) polarizasyonuna neden olur. Buna bağlı de novo membranöz glomerülopati gelişebilir[110].

Son dönem renal allograft kaybı progresif renal disfonksiyonu göstermekte olup kronik allograft nefropati(CAN) olarak adlandırılır [111]. Nakil olan böbrekteki en sık yetmezlik nedeni kronik allograft nefropatidir[81]. CAN'nin ana patolojik bulguları interstisyel fibrozis, glomerülosklerozis, vasküler fibrointimal proliferasyon ve tübüler atrofi ile karakterizedir[112]. Kronik allograft yetmezliği uzamış proteinüri ile ilişkilidir.[75]. Massy ve arkadaşları renal transplantasyonlu stabil hastalara göre kronik allograft yetmezliği olan hastalarda 500 mg/gün'den fazla proteinürinin 4 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır[113].

Kronik allograft glomerülopati mezengial skleroz, glomerüler kapiller dublikasyon, lamina rara internanın kalınlaşması ve elektron dens depotizlerin yokluğu ile karakterizedir[114]. Transplant glomerülopati 40 yıldan daha fazla süredir bilinmektedir[115]. Patogeneizde glomerüler kapiller hipertansiyon iskemik hasar, T hücre aracılı hasar yer alır. Sis ve arkadaşları [116] rejeksiyonların %71'inde T hücre aracılı %26'sında antikor aracılı rejeksiyon geliştiğini saptamışlardır. Ayrıca class-II HLA antikorları class-I HLA antikorlarına göre transplant glomerülopati ile daha fazla sıklıkla ilişkilidir[116]. Graft yaşam süresi için transplant glomerülopati kötü prognoz göstergesidir[117]. Transplant glomerülopati 6 ay içinde nadirken insidansı 1 yılda %4'ten 5 yılda %20,2'ye kadar artar[114]. Kronik allograft glomerülopati kronik allograft nefropati vakalarında %38'e varan oranlarda bulunabilir. kronik allograft glomerülopatisi olan hastalarda olmayanlara göre proteinüri düzeyi daha yüksektir[116]. Fakat allograft glomerülopati varlığı veya yokluğunun ağır proteinüri gelişimi ile ilişkisi yoktur. Proteinüri hafiften nefrotik düzeye kadar olabilir ve progresif böbrek fonksiyon kaybına kadar ilerleyebilir[118]. Transplant glomerülopati akut rejeksiyon olan veya akut rejeksiyon hikayesi olan hastalarda daha sık görülür[114].

Renal transplantasyon alıcılarında donör yaşı, cinsiyet, hipertansiyon, trans öncesi diyaliz süresi, lipid profili, vücut kitle indeksi, sigara hikayesi, proteinüri kardiovasküler hastalıklar için anlamlı bulunmuştur [119]. Kardiyovasküler hastalık renal trans alıcıları için major bir ölüm sebebidir[11, 120-122]. Fernandez ve arkadaşları tarafından 532 kişilik renal transplantasyonlu hasta üzerinde kardiovasküler risk değerlendirilmiş. Dirençli proteinürisi olan (>500mg/gün ve 6 aydan uzun süreli ) hastaların proteinürisi olmayanlara göre kardiovasküler hastalık için artmış risk taşıdıkları saptanmıştır. Graft kaybı için 4 kat, hasta ölümü için 2 kat risk saptanmıştır[120].

Son yıllarda mikroalbuminüri genel popülasyonda kardiovasküler risk markeri olarak düşünülmektedir[123]. Yudkin ve arkadaşları 40 yaş üzeri hastalarda kardiovasküler komplikasyonları değerlendirmişler. Mikroalbuminürisi bulunanlarda kardiovasküler hastalık riski %74 iken mikroalbuminürisi bulunmayanlarda %30 olarak saptamışlardır[124]. 3,6 yıllık takip sonrası mortalite oranlarını mikroalbuminürisi olanlarda %33, mikroalbuminürisi olmayanlarda %2 olarak bulundular. Bu çalışmalar yaşlı bir popülasyonda da doğrulanmıştır [125]. Mikroalbuminürisi DM olan kişilerde renal risk için bir marker olarak düşünülür[126]. Genel popülasyonda mikroalbuminürinin belirleyicileri sistolik ve diyastolik kan basıncı, obezite, dislipidemi, glukoz, sigara, sodyum alımıdır[127-130]. Mikroalbuminüri renal transplantasyon alıcılarında ise kardiovasküler risk için iyi bir marker olmayabilir. Çünkü bu parametre lipid anormallikleri, obezite, açlık glukozu ile ilişkili değildir [123].

Üriner N-asetil  $\beta$ -D-glukoz aminidaz (NAG) lizozomal proksimal tübüler epitelin bir enzimi olup hasarın(proteinürinin) bir markeridir[131]. Akut rejeksiyon veya tübüler nekrozu tahmin etmek amaçlı yakın posttransplant dönemde üriner NAG kullanılabilir[132-133]. Uzun dönemde kalsinörin inhibitör kullanan hastalar için üriner NAG'ın sağlayacağı bilgi sınırlıdır. Çünkü kalsinörin inhibitörleri proksimal tübüler hasara katkıda bulunabilir[134-135]. Kalsinörin inhibitörleri toksisite mekanizması kompleks, multifaktöryel olup tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat vaskülopati, tübüler atrofi, tübülointerstisyel nefrit, fibrozise neden olur[136-138].

Normalde üriner protein/kreatinin oranı 24 saatlik idrar örneğindeki proteinüri ile korelasyon gösterirken [139-140] yakın posttransplant dönemde proteinüri göstergesi olarak değeri sınırlıdır. Çünkü yakın posttransplant dönemde fazla üriner kreatinin atılımı nedeni ile oran olması gerekenden düşük çıkabilir. Diğer taraftan geçikmiş renal fonksiyon veya takrolimus toksisitesine bağlı akut renal yetmezlik nedeni ile oran yüksek çıkabilir. Posttransplant dönemde proteinüri göstergesi olarak 24 saatlik idrar ile değerlendirmek daha doğru sonuç verir[140].

## POSTTRANSPLANT DÖNEMDE PROTEİNÜRİ TEDAVİSİ

Renal transplantasyon sonrası olan proteinüriler ACE inhibitörleri ve ARB değerlendirilmiştir[141]. ACE inhibitörleri veya ARB'lerin antiproteinürik etkisi kan basıncından bağımsızdır[142]. Bir çalışmada proteinürisi bulunan 12 renal transplantasyonlu hastada lizinopril 3 ay süre ile değerlendirilmiş ve proteinürinin anlamlı bir şekilde azaldığı( $2,98 \pm 2,06$  gr/gün'den  $2,06 \pm 2,29$  gr/güne,  $p < 0,01$ ) saptanmıştır[143]. ACE inhibitörünün tedaviden çekilmesi ile bazal proteinüri düzeylerine yeniden dönüldüğü görülmüştür.

Küçük prospektif 12 aylık bir çalışmada ARB losartan şiddetli proteinürisi bulunan ( $\geq 3600$  mg/gün) 16 renal transplantasyonlu hastada çalışılmış ve proteinüride belirgin azalma saptanmıştır (Ortalama  $5,68 \pm 2,1$  gr/gün yerine  $2,87 \pm 2,53$  gr/gün,  $p: 0,003$ )[144]. Bundan başka 16 hastanın 10'unda 2 ayda 24 saatlik proteinüride belirgin azalma görülmüştür.

ACE inhibitör kullanımı proteinüriyi azaltmıştır fakat ACE inhibitörlerinin graft yaşam süresi üzerindeki etkisi bilinmemektedir[143, 145-146]. ACE inhibitörleri hasta ve graft yaşam süresini uzattığına dair bulgular vardır[147-148]. ACE inhibitörleri kronik allograft nefropatiyi de yavaşlatabilmektedir[149]. Retrospektif bir çalışmada ACE inhibitör ve/veya ARB alan veya almayan renal transplantasyonlu hastaların graft yaşam süreleri değerlendirilmiş. Çalışmaya 1990 ile 2003 yılları arasındaki transplantasyon olan 2031 hasta alınmış. Transplantasyonlu hastaların ACE inhibitör veya ARB kullananlardaki yaşam süresi oranı %74 iken kullanmayanlarda %53 ( $p < 0,001$ ) olarak bulunmuştur. Çalışmada ACE/ARB ile tedavinin graft yetmezliğinde %45 lik , hasta ölüm riskinde %43 lük azalma olduğu saptanmıştır[141].

Fakat Opez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ACE/ARB nin hasta ve graft yaşam süresi üzerine etkisini saptayamamışlardır[150].

Posttransplant dönemde ACE inhibitörleri ve/veya ARB'lerle tedavi edilmesine rağmen proteinüri varlığı durumunda graft yaşam süresinin kötü olduğunu tahmin ettirir[151].

Ca kanal blokerleri ise posttransplant kan basıncını düzeltmesine rağmen proteinüriyi artırır[152-153].

ACE inhibitörleri ayrıca renal transplantasyonlu hastalardaki eritrositozis tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılır[154-155]. ACE inhibitörleri eritropoietin düzeylerinde düşüğe neden olur.

İmmüsupresif tedavi ajanlarından siklosporin nefropatilerde podosit hücre iskeletini stabilize ederek antiproteinürik etkisini gösterir. Takrolimusta bu etki gösterilmemiştir[156].



## **GEREÇ ve YÖNTEM:**

Çalışmamıza, 1998 – 2005 yılları arasında Ankara Başkent Üniversitesi'nde böbrek nakli olan 130 hasta dahil edildi. Hastaların post-transplant dönemde 5 yıllık verileri elde edildi. Vaskülit, renal arter darlığı, diyabeti olan böbrek nakilli hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Proteinürik etkisinden dolayı sirolimus kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların proteinüri miktarı 24 saatlik idrarda türbidimetrik yöntem ile çalışıldı. Proteinüri miktarı 24 saatte 500 mg'ın altında (grup I), 500 mgr - 1 gr arasında olanlar (grup II) ve 1 gr ve üzerinde olanlar (grup III) olmak üzere hastalar 3 gruba ayrıldı. Her bir hastanın demografik, klinik ve laboratuvar değerleri retrospektif olarak kaydedildi. Kaydedilen parametreler; yaş, cinsiyet, nakil öncesi diyaliz süresi, vücut kitle indeksi, panel reaktif antikor, HLA mismatch sayısı, kan basıncı düzeyleri, AKŞ değerleriydi. Böbrek nakli yapılan hastaların hepsi üçlü immünsupresif tedavi almaktaydı. Bu üçlü tedavi kalsinörin inhibitörü, mikofenolat mofetil ve steroidden oluşmaktaydı. Kalsinörin inhibitörlerinden takrolimus 0,1 mg/kg, kan düzeyi 8-15 ng/ml, siklosporin A 5-8 mg/kg kan düzeyi (C0) 200-300 ng/ml olacak şekilde ayarlandı. Mikofenolat mofetil 2 gr/gün ikiye bölünmüş dozda verildi. Steroid tedavisinin idame dozu 10 mg prednizolon olarak ayarlandı.

Nefrotik düzeyde proteinürisi olması nedeni ile böbrek biyopsisi yapılan ve biyopsi sonucu rekürren glomerülonefrit veya de novo glomerülonefrit olan hastalar, proteinürinin böbrek fonksiyonuna direkt etkisini araştırmak için çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 for Windows kullanıldı. Hastalar proteinüri miktarına göre 3 gruba ayrıldıktan sonra, gruplar arasındaki farklılıklar independent t-testi ile analiz edildi. P değeri < 0,05 olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR:

Başkent Üniversitesinde 1998-2005 yılları arasında böbrek nakli olmuş 130 hasta çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların posttransplant dönemde 5 yıllık verileri elde edildi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri tablo-V’ de özetlenmiştir. Hastaların KBY etiyolojileri Tablo-VI yer almaktadır.

|                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| Yaş (yıl)                        | 31,2±10  |
| Cinsiyet K/E                     | 30/100   |
| Canlı/kadavra                    | 103/27   |
| Nakil öncesi diyaliz süresi (ay) | 25±30    |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )         | 24,5±3,5 |
| Donör yaşı (yıl)                 | 39±12,7  |

Tablo-V: Hastaların demografik özellikleri

| <b>KBY Etiyolojisi</b> |    |
|------------------------|----|
| Bilinmeyen             | 64 |
| Alport                 | 4  |
| Amiloid                | 8  |
| Berger                 | 2  |
| FGSG                   | 4  |
| Nefrolitiazis          | 7  |
| Pyelonefrit            | 3  |
| SLE                    | 3  |
| VUR                    | 11 |
| Glomerülonefrit        | 24 |

Tablo-VI: Hastaların KBY Etiyolojileri

Hastalar 24 saatlik proteinüri miktarına göre 3 gruba ayrıldı. Grup I; 0-499 mg a kadar, grup II; 500 mg-999 gr arası, grup III; 1 gr ve üzeri proteinüri olarak tanımlandı. Hastaların %17,6’sında orta veya ağır proteinüri saptandı. Hastaların gruplara göre özellikleri ve sonuçları tablo-VII de özetlenmiştir.

|                             | Grup I     | Grup II   | Grup III | P      |
|-----------------------------|------------|-----------|----------|--------|
| Yaş                         | 31±9,7 yıl | 30,8±11,6 | 33±12,2  | P>0,05 |
| Cinsiyet (K/E)              | 27/85      | 2/10      | 1/5      | P>0,05 |
| Canlı/Kadavra               | 89/23      | 9/3       | 5/1      | P>0,05 |
| Donör yaşı                  | 38,2±12,2  | 47,5±13   | 39±15,4  | P>0,05 |
| Nakil Öncesi Diyaliz Süresi | 25,2±30    | 27,6±28   | 25,4±38  | P>0,05 |

Tablo-VII: Hastaların gruplara göre özellikleri.

Gruplar arasında, hastaların yaş, cinsiyet, canlı veya kadavra donör, donör yaşı, böbrek nakli öncesi diyaliz süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Ancak VKİ açısından 25 kg/m<sup>2</sup> üzeri ve altı olarak hastalar ikiye ayrıldığında, grup I ve II de gruplar arasında proteinüri açısından fark yokken, grup III'de VKİ 25 kg/m<sup>2</sup> den yüksek olan hastaların proteinüri miktarı istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur(tablo-VIII).

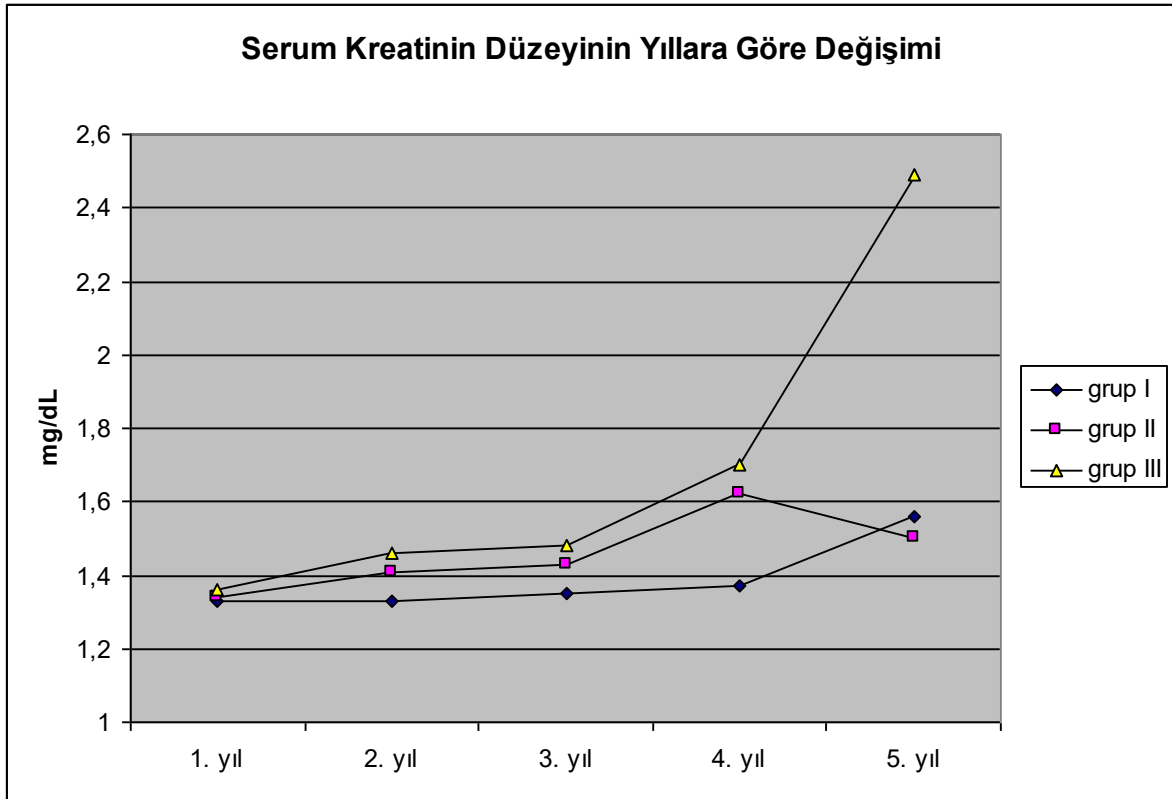
|                          | Grup I   | Grup II  | Grup III |
|--------------------------|----------|----------|----------|
| VKİ<25 kg/m <sup>2</sup> | 88       | 9        | 2        |
| VKİ>25 kg/m <sup>2</sup> | 24       | 3        | 4        |
| p                        | P > 0,05 | P > 0,05 | P < 0,05 |

Tablo-VIII: Gruplar arasında VKİ'nin dağılımı

Posttransplant dönemde 5 yıllık takibi yapılan hastaların yıllık serum kreatinin düzeyleri gruplar arasında incelendiğinde;

- 1- Grup I; 1., 2., 3., 4. ve 5. yıl serum kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu grupta serum ortalama kreatinin düzeyleri sırasıyla, 1.3±0.45, 1.33±0.51, 1.37±0.56, 1.37±0.42, 1.56±1 mg/dL olarak saptanmıştır.

- 2- Grup II; 1., 2., 3., 4. ve 5. yıl serum kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu grupta serum ortalama kreatinin düzeyleri sırasıyla,  $1.3 \pm 0.2$ ,  $1.4 \pm 1.49$ ,  $1.5 \pm 0.45$ ,  $1.6 \pm 0.9$ ,  $1.5 \pm 0.47$  mg/dL olarak saptanmıştır.
- 3- Grup III; 1., 2., 3., 4. yıl serum kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak 5. yıldaki serum kreatinin düzeylerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu grupta serum ortalama kreatinin düzeyleri sırasıyla,  $1.3 \pm 0.4$ ,  $1.3 \pm 0.5$ ,  $1.4 \pm 0.5$ ,  $1.7 \pm 0.48$ ,  $2.4 \pm 1.3$  mg/dL olarak saptanmıştır.



Grafik I: Serum ortalama kreatinin düzeyinin gruplar arasında yıllara göre değişimi

Bu bulguya paralel olarak hastaların ortalama serum kreatinin düzeyleri yıllara göre incelendiğinde; gruplar arasında 1., 2., 3., ve 4. yıllarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, 5. yıldaki ortalama serum kreatinin düzeylerindeki yükselme hem grup I-III hem de grup II-III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Hastalara çeşitli nedenlerle yapılan graft böbrek biyopsilerinin gruplara göre dağılımı tablo-IX'de özetlenmiştir.



| <b>Graft Böbrek Biyopsisi</b>  | <b>Grup I</b> | <b>Grup II</b> | <b>Grup III</b> |
|--------------------------------|---------------|----------------|-----------------|
| Yok                            | 30            | 3              | 0               |
| Non-Spesifik Değişiklikler     | 3             | 0              | 0               |
| Kronik Rejeksiyon              | 35            | 3              | 4               |
| Akut Rejeksiyon                | 19            | 5              | 4               |
| Tübül Epitel Hasarı            | 23            | 1              | 2               |
| Kalsinörin İnhibitör Toksitesi | 1             | 0              | 0               |

Tablo-IX: Hastalara yapılan graft böbrek biyopsisi sonuçlarının gruplara göre dağılımı

Graft böbrek biyopsileri hastaların posttransplant dönemde ilk 3 yılında yapılmıştır. Graft böbrek biyopsi sonuçlarına göre gruplar değerlendirildiğinde, non-spesifik değişiklikler, kronik rejeksiyon, tübül epitel hasarı her üç grupta aynı oranda görülürken, akut rejeksiyon geçiren hastalarda proteinüri miktarının daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hasta verileri toplanırken, akut rejeksiyon döneminde tespit edilen serum kreatinin değerleri ve proteinüri miktarı değerlendirmeye alınmamıştır. Akut rejeksiyon tedavisinden sonraki kontrolünde saptanan serum kreatinin değerlerine ve proteinüri miktarına göre istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. Bunun nedeni persistan proteinürinin serum kreatinin düzeyi üzerine etkisini incelemektir.

Proteinüri miktarları ele alındığında 5 yıllık dönemde hastaların %97'sinin aynı grupta kaldığı, proteinüri miktarının artmadığı veya azalmadığı gözlenmiştir. Proteinürik hastaların ilerleyen dönemlerde de proteinürik kaldığı saptanmıştır.

Grup II ve grup III de bulunan hastaların hepsi ATII antagonisti ya da ACE inhibitörü almaktaydı. Bu ilaçlara başlamadan önce hastalara doppler USG ile renal arter incelemesi yapılmıştır. ACE inhibitörü başlanan hastalar 1 ay sonra serum kreatinin düzeyi kontrol edilmiştir.

## TARTIŞMA:

Proteinüri böbrek hastalığında bağımsız bir belirleyicidir. Son zamanlarda proteinüri, direkt mezenkimal toksisite, tübüler yüklenme, proinflamatuvar indüksiyon gibi mekanizmalar ile renal allograft alıcılarında bağımsız mediatör olarak sunulmaktadır. Proteinüri prevalansı böbrek nakilli hastalarda epidemiyolojik çalışmalarda %10-25 arasında saptanmaktadır[75-77, 151]. Bizim çalışmamızda proteinüri miktarı 500 mg dan fazla olan hastaların yüzdesi 23 olarak saptanırken, 1 gr dan daha fazla proteinürisi olan vakaların yüzdesi 12 olarak görülmektedir. Ancak bizim bu çalışmamızdaki amaç proteinürinin greft böbrek üzerine etkisinin araştırılması olduğundan, proteinüri yapabilecek de novo veya rekürren glomerülonefritler proteinüri yapabilecek ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldığından bu oran düşük çıkmıştır.

VKİ'nin 25 kg/m<sup>2</sup>'den büyük olduğu hastalarda proteinürinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Ayrıca aşırı kilonun varlığı graft yetmezliğinde bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir. Fazla kilo ve obezite hiperfiltrasyon veya de novo glomerülonefrite yol açarak proteinüriye neden olabilmektedir[151]. Bizim çalışmamızda da VKİ'nin >25 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda daha fazla proteinüri ve dolayısı ile daha kötü böbrek fonksiyon testleri saptanmıştır. VKİ 25 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olan hastalarda daha fazla proteinüri miktarı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bir çok çalışmada panel reaktif antikor(PRA) yüksekliğinin yüksek immünolojik risk faktörü olduğu ve daha yüksek oranda proteinüriye neden olduğu yayınlanmıştır. Merkezimizde PRA yüksekliği olan hastalara böbrek nakli yapılmadığından bizim çalışmamızda PRA sonuçları değerlendirmeye alınmamıştır.

İspanya'da çok merkezli yapılan bir çalışmada, 3365 hasta değerlendirilmiş ve akut rejeksiyon ataklarının proteinüriye neden olduğu ve graft yaşam süresini kısalttığı gösterilmiştir[78]. Drimal ve arkadaşlarının 925 böbrek nakilli hasta üzerinde yaptığı çalışmada, akut rejeksiyon sonrası proteinürinin arttığı ve daha kısa graft yaşam süresi olduğunu göstermişlerdir[151]. Bizim de çalışmamızda yüksek proteinürili hastalarda akut rejeksiyon ataklarının daha fazla olduğunu saptadık.

Bir çok çalışmada persistan proteinürinin posttransplant dönemde ilk bir yılda graft fonksiyon bozukluğuna yol açtığı söylene de bazı çalışmalarda [93-94] persistan proteinürinin geç

dönemde greft fonksiyonlarını bozduğu yayınlanmıştır. Bizim çalışmada da ilk 4 yılda proteinürisi olan ve olmayan hasta grupları arasında serum kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, 5. yılda yüksek proteinürisi olan gruptaki greft fonksiyon kaybı aşikar olarak saptanmıştır.

Proteinüri allograft glomerüler hasarın bir göstergesidir. Glomerüler hastalık gösterilemese bile proteinüri olan böbrek nakilli hastalarda allograft prognozunun kötü olduğu gösterilmiştir[78-80]. Proteinüri miktarı 1 gr/gün'ün üstünde olan hastalarda glomerüler hasar gösterilemese bile fibrozis ve atrofi saptanmaktadır. Bu hastaların allograft yaşam süresi daha kısa olmaktadır[80, 96]. Bizim çalışmamızda da rekürren glomerülonefrit ve de novo glomerülonefrit saptanan hastalar çalışmaya alınmamasına karşın proteinüri miktarı yüksek olan hastalarda 5 yıllık takipte serum kreatinin düzeyinin belirgin derecede arttığı bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda kadın cinsiyet ve böbrek nakli olduğu dönemde ileri yaşın proteinüri insidansını arttırdığı söylene de, yine bu durumun kadın hastalarda ve yaşlı alıcılarda donörlerin kadın veya daha ileri yaşta olduğu, ideal donörlere oranla bu durumun nefron yükünü arttırdığı ve buna bağlı olarak proteinüri miktarının yüksek olduğu öne sürülmüştür[119, 151]. Bizim çalışmamızda kadın cinsiyetin ve böbrek nakli olduğu dönemde ileri yaşta olmanın, proteinüri miktarını etkilemediği bulunmuştur. Bu çalışmada kadın cinsiyette ve böbrek nakli olduğu dönemde ileri yaşta olan hastaların donör yaşları açısından diğer gruplar arasında fark yoktu.

Proteinüri miktarı 500 mg/gün'den daha yüksek olan hastaların hepsi ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokerleri almaktaydı. Buna rağmen hastalardaki proteinüri devam etmekte ve uzun dönemde greft böbrek fonksiyon kaybı kaçınılmaz olmaktadır. Proteinürinin mi kreatinin yüksekliğine neden olduğu yoksa kreatinin yüksekliğinin mi glomerüler hasar sonucu proteinüriye neden olduğu sorusu akla gelebilir. Bu çalışmada greft böbrek biyopsileri ilk 3 yılda yapılmıştır. Hastalardaki serum kreatinin yüksekliğinin 5. yılda ortaya çıkması proteinürinin, serum kreatinin yüksekliğine yol açtığını düşündürmektedir.

## SONUÇ:

Görüldüğü gibi böbrek nakilli hastalardaki saptanan proteinüri hastalar için bir risk faktörüdür. Daha önceki çalışmalar ve bu çalışma göstermiştir ki, proteinüri hem immünolojik (akut rejeksiyon) hem de non-immünolojik nedenlerle ( VKİ > 25kg/m<sup>2</sup>) oluşabilmektedir. Bir kez proteinüri oluştuğunda ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri ile yoğun tedaviye rağmen daha kötü graft böbrek fonksiyonuna yol açmaktadır.



## KAYNAKLAR

1. Beqiraj, *Böbrek nakilli hastalarda sirolimus ve takrolimusun proteinüri ve kreatinin klirensi üzerine olan etkileri*. Uzmanlık tezi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Dahiliye Kliniği, 2008.
2. Mcphee S, R.L.V., F.Ganong W. , *Pathophysiology of Disease*. .Fourth edition San Francisco, Lange 2006.
3. Mcphee S, M.T.L., A Papadakis M. , *Current Medical Diagnosis Treatment*. LangeiForthy-fourth edition, San Francisco, 2005: p. 867-868.
4. Kunz R, F.C., Wolbers M, Mann JF, *Effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease*. Ann Intern Med, 2008. **148**: p. 30-48,.
5. Akpolat T, U.C., Süleymanlar G., *Nefroloji El Kitabı*. Nobel Tıp, 2007. **Dördüncü baskı**: p. 283-284.
6. Peddi VD, D.D., Hariaran S. Transplant proc. 29:, *Proteinüria following renal transplantation: Correlation with histopathology and outcome*. Transplant proc. 29 1997 p. 101-103.
7. Akpolat T, U.C., Süleymanlar G, *Nefroloji El Kitabı*. Nobel Tıp. Dördüncü baskı, 2007: p. 299.
8. Johnson R, F.J., *Comprehensive Clinical Nephrology*. Second edition, Florida, Elsevier, , 2003.
9. Akpolat T, U.C., Süleymanlar G, *Nefroloji El Kitabı*. Dördüncü baskı, İstanbul, Nobel Tıp, 2007: p. 284.
10. Remuzzi, G. and T. Bertani, *Pathophysiology of progressive nephropathies*. N Engl J Med, 1998. **339**(20): p. 1448-56.
11. Grimm, R.H., Jr., et al., *Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial*. Kidney Int Suppl, 1997. **63**: p. S10-4.
12. Pavenstadt, H., W. Kriz, and M. Kretzler, *Cell biology of the glomerular podocyte*. Physiol Rev, 2003. **83**(1): p. 253-307.
13. Miner, J.H., *Renal basement membrane components*. Kidney Int, 1999. **56**(6): p. 2016-24.
14. Rodewald, R. and M.J. Karnovsky, *Porous substructure of the glomerular slit diaphragm in the rat and mouse*. J Cell Biol, 1974. **60**(2): p. 423-33.
15. Ruotsalainen, V., et al., *Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(14): p. 7962-7.
16. Holthofer, H., et al., *Nephrin localizes at the podocyte filtration slit area and is characteristically spliced in the human kidney*. Am J Pathol, 1999. **155**(5): p. 1681-7.
17. Holzman, L.B., et al., *Nephrin localizes to the slit pore of the glomerular epithelial cell*. Kidney Int, 1999. **56**(4): p. 1481-91.
18. Cherukuri, A., M. Dykstra, and S.K. Pierce, *Floating the raft hypothesis: lipid rafts play a role in immune cell activation*. Immunity, 2001. **14**(6): p. 657-60.
19. Viola, A., et al., *T lymphocyte costimulation mediated by reorganization of membrane microdomains*. Science, 1999. **283**(5402): p. 680-2.
20. R, K., *Proteinüri ve laboratuvar değerlendirmesi*. Türk klinik biokimya dergisi, 2006. **4**(3): p. 133-145

21. Kocabaş, *Proteinüri ve laboratuvar değerlendirmesi*. Türk klinik biokimya dergisi, 2006. **4(3)**: p. 133-145
22. Kaysen, G.A., et al., *Mechanisms and consequences of proteinuria*. Lab Invest, 1986. **54(5)**: p. 479-98.
23. Tatal E, S.S., *Proteinuria: diagnosis, pathophysiology and treatment*. Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2003: p. 127-133.
24. Gonzalez-Buitrago, J.M., L. Ferreira, and I. Lorenzo, *Urinary proteomics*. Clin Chim Acta, 2007. **375(1-2)**: p. 49-56.
25. Kural A, B.A.M., Kantaroğlu N., *Mikroalbuminüri ve klinik önemi*. Türkiye klinikleri tıp bilimleri dergisi 1993. **13**: p. 13-18.
26. D'Amico, G., F. Ferrario, and M.P. Rastaldi, *Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of renal damage*. Am J Kidney Dis, 1995. **26(1)**: p. 124-32.
27. Remuzzi, G. and T. Bertani, *Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules?* Kidney Int, 1990. **38(3)**: p. 384-94.
28. Kees-Folts, D., J.L. Sadow, and G.F. Schreiner, *Tubular catabolism of albumin is associated with the release of an inflammatory lipid*. Kidney Int, 1994. **45(6)**: p. 1697-709.
29. Biancone, L., et al., *Alternative pathway activation of complement by cultured human proximal tubular epithelial cells*. Kidney Int, 1994. **45(2)**: p. 451-60.
30. Zoja, C., et al., *Proximal tubular cell synthesis and secretion of endothelin-1 on challenge with albumin and other proteins*. Am J Kidney Dis, 1995. **26(6)**: p. 934-41.
31. Wang, Y., et al., *Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein*. J Am Soc Nephrol, 1997. **8(10)**: p. 1537-45.
32. Zoja, C., et al., *Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-kappa B activation*. Kidney Int, 1998. **53(6)**: p. 1608-15.
33. Barnes, P.J. and I.M. Adcock, *NF-kappa B: a pivotal role in asthma and a new target for therapy*. Trends Pharmacol Sci, 1997. **18(2)**: p. 46-50.
34. van Kooten, C., et al., *Possible role for CD40-CD40L in the regulation of interstitial infiltration in the kidney*. Kidney Int, 1997. **51(3)**: p. 711-21.
35. Ruggenenti, P., et al., *Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. The "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN)*. Kidney Int Suppl, 1997. **63**: p. S54-7.
36. Maschio, G., et al., *Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group*. N Engl J Med, 1996. **334(15)**: p. 939-45.
37. Braunwald E, F.A., Kasper D, Hauser S, Longo D, *Harrison İç Hastalıkları*. 15. edisyon, 2004. **1,2**: p. 266,1589.
38. İliçin G, B.K., Süleymanlar G, Ünal S, *İç Hastalıkları*. Güneş ktavevi, 2005. **1-2**: p. 1235,1456.
39. Fuller CE, T.G., Henry JB. , *Basic Examination of Urine*. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 20th Edition, 2001: p. 373-6.
40. Robinson, R.R., *Isolated proteinuria in asymptomatic patients*. Kidney Int, 1980. **18(3)**: p. 395-406.
41. Poortmans, J.R., *Postexercise proteinuria in humans. Facts and mechanisms*. JAMA, 1985. **253(2)**: p. 236-40.

42. Poortmans, J.R., et al., *Indirect evidence of glomerular/tubular mixed-type postexercise proteinuria in healthy humans*. Am J Physiol, 1988. **254**(2 Pt 2): p. F277-83.
43. Burtis CA, A.E., Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. Elsevier Saunders pp.4th Edition, 2006: p. 575-7, 812-8, 1686-9.
44. Carrie, B.J., et al., *Albuminuria and the permselective properties of the glomerulus in cardiac failure*. Kidney Int, 1980. **17**(4): p. 507-14.
45. Meyer, T.W., et al., *Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury*. Kidney Int, 1987. **31**(3): p. 752-9.
46. Zatz, R., et al., *Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985. **82**(17): p. 5963-7.
47. Miller, P.L., et al., *Glomerular hypertrophy aggravates epithelial cell injury in nephrotic rats*. J Clin Invest, 1990. **85**(4): p. 1119-26.
48. Fukui, M., et al., *Low-protein diet attenuates increased gene expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta in experimental glomerular sclerosis*. J Lab Clin Med, 1993. **121**(2): p. 224-34.
49. Nakamura, T., et al., *Low protein diet blunts the rise in glomerular gene expression in focal glomerulosclerosis*. Kidney Int, 1994. **45**(6): p. 1593-605.
50. Kopple, J.D., et al., *Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study*. Kidney Int, 1997. **52**(3): p. 778-91.
51. Mitch, W.E., *Dietary protein restriction in chronic renal failure: nutritional efficacy, compliance, and progression of renal insufficiency*. J Am Soc Nephrol, 1991. **2**(4): p. 823-31.
52. Walser, M., et al., *Should protein intake be restricted in predialysis patients?* Kidney Int, 1999. **55**(3): p. 771-7.
53. Aparicio, M., et al., *Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(4): p. 708-16.
54. Kaysen, G.A., R.W. Davies, and F.N. Hutchison, *Effect of dietary protein intake and angiotensin converting enzyme inhibition in Heymann nephritis*. Kidney Int Suppl, 1989. **27**: p. S154-62.
55. Kaysen, G.A., et al., *A low-protein diet restricts albumin synthesis in nephrotic rats*. J Clin Invest, 1989. **83**(5): p. 1623-9.
56. Choi, E.J., et al., *Metabolic responses to nephrosis: effect of a low-protein diet*. Am J Physiol, 1994. **266**(3 Pt 2): p. F432-8.
57. Maroni, B.J., et al., *Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein-restricted diet*. J Clin Invest, 1997. **99**(10): p. 2479-87.
58. Ikizler, T.A., et al., *Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure*. J Am Soc Nephrol, 1995. **6**(5): p. 1386-91.
59. Zeller, K., et al., *Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1991. **324**(2): p. 78-84.
60. Walker, J.D., et al., *Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy*. Lancet, 1989. **2**(8677): p. 1411-5.
61. Ihle, B.U., et al., *The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency*. N Engl J Med, 1989. **321**(26): p. 1773-7.

62. Locatelli, F., et al., *Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group.* Lancet, 1991. **337**(8753): p. 1299-304.
63. Lewis, E.J., et al., *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group.* N Engl J Med, 1993. **329**(20): p. 1456-62.
64. Heeg, J.E., et al., *Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril.* Kidney Int, 1989. **36**(2): p. 272-9.
65. Bedogna, V., et al., *Effects of ACE inhibition in normotensive patients with chronic glomerular disease and normal renal function.* Kidney Int, 1990. **38**(1): p. 101-7.
66. Gansevoort, R.T., et al., *Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials.* Nephrol Dial Transplant, 1995. **10**(11): p. 1963-74.
67. Kloke, H.J., et al., *Angiotensin-converting enzyme inhibition and the combination of a beta blocker and a diuretic are equally effective in lowering proteinuria in patients with glomerulonephritis.* Nephrol Dial Transplant, 1993. **8**(9): p. 808-13.
68. Lafayette, R.A., et al., *Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass.* J Clin Invest, 1992. **90**(3): p. 766-71.
69. Ichikawa, I., *Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans?* Kidney Int, 1996. **50**(2): p. 684-92.
70. Hutchison, F.N., X. Cui, and S.K. Webster, *The antiproteinuric action of angiotensin-converting enzyme is dependent on kinin.* J Am Soc Nephrol, 1995. **6**(4): p. 1216-22.
71. Russo, D., et al., *Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy.* Am J Kidney Dis, 1999. **33**(5): p. 851-6.
72. Vriesendorp, R., et al., *Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on proteinuria.* Am J Med, 1986. **81**(2B): p. 84-94.
73. Shemesh, O., et al., *Nature of the glomerular capillary injury in human membranous glomerulopathy.* J Clin Invest, 1986. **77**(3): p. 868-77.
74. Heeg, J.E., P.E. de Jong, and D. de Zeeuw, *Additive antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and non-steroidal anti-inflammatory drug therapy: a clue to the mechanism of action.* Clin Sci (Lond), 1991. **81**(3): p. 367-72.
75. Cheigh, J.S., et al., *Kidney transplant nephrotic syndrome: relationship between allograft histopathology and natural course.* Kidney Int, 1980. **18**(3): p. 358-65.
76. Peddi, V.R., et al., *Proteinuria following renal transplantation: correlation with histopathology and outcome.* Transplant Proc, 1997. **29**(1-2): p. 101-3.
77. Beetham, R. and W.R. Cattell, *Proteinuria: pathophysiology, significance and recommendations for measurement in clinical practice.* Ann Clin Biochem, 1993. **30** (Pt 5): p. 425-34.
78. Fernandez-Fresnedo, G., et al., *Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation.* Nephrol Dial Transplant, 2004. **19** Suppl 3: p. iii47-51.
79. Roodnat, J.I., et al., *Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival.* Transplantation, 2001. **72**(3): p. 438-44.
80. First, M.R., et al., *Proteinuria following transplantation. Correlation with histopathology and outcome.* Transplantation, 1984. **38**(6): p. 607-12.



81. Paul, L.C., *Chronic allograft nephropathy: An update*. *Kidney Int*, 1999. **56**(3): p. 783-93.
82. Friedman, A.N., et al., *Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation*. *Am J Kidney Dis*, 2003. **41**(2): p. 480-7.
83. Sancho, A., et al., *Effect of overweight on kidney transplantation outcome*. *Transplant Proc*, 2007. **39**(7): p. 2202-4.
84. Roodnat, J.I., et al., *Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation*. *Transplantation*, 2000. **69**(8): p. 1704-10.
85. Hestin, D., et al., *Pretransplant hepatitis C virus infection: a predictor of proteinuria after renal transplantation*. *Transplantation*, 1998. **65**(5): p. 741-4.
86. Halimi, J.M., et al., *Urinary albumin excretion and the risk of graft loss and death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2007. **7**(3): p. 618-25.
87. Bear, R.A., et al., *Proteinuria in renal transplant recipients: incidence, cause, prognostic importance*. *Transplant Proc*, 1988. **20**(6): p. 1235-6.
88. Hohage, H., et al., *Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients*. *Nephron*, 1997. **75**(2): p. 160-5.
89. Yildiz, A., et al., *The prognostic importance of severity and type of post-transplant proteinuria*. *Clin Transplant*, 1999. **13**(3): p. 241-4.
90. Cosio, F.G., et al., *Renal allograft survival following acute rejection correlates with blood pressure levels and histopathology*. *Kidney Int*, 1999. **56**(5): p. 1912-9.
91. Artz, M.A., et al., *Time course of proteinuria after living-donor kidney transplantation*. *Transplantation*, 2003. **76**(2): p. 421-3.
92. Ibis, A., et al., *Early onset proteinuria after renal transplantation: a marker for allograft dysfunction*. *Transplant Proc*, 2007. **39**(4): p. 938-40.
93. Frey, B.M., et al., *[Proteinuria and kidney transplantation. A quantitative immunochemical study of 7 protein clearances during the first 50 days following implantation of cadaver kidney]*. *Schweiz Med Wochenschr*, 1977. **107**(34): p. 1181-90.
94. Sethi, K., et al., *Proteinuria following renal transplantation*. *Nephron*, 1977. **18**(1): p. 49-59.
95. Myslak, M., et al., *Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant*. *Am J Transplant*, 2006. **6**(7): p. 1660-5.
96. Castela, A.M., et al., *Pathological differential diagnostics of proteinuria and late failure after renal transplantation*. *Transplant Proc*, 1992. **24**(1): p. 110-2.
97. Berger, B.E., et al., *De novo and recurrent membranous glomerulopathy following kidney transplantation*. *Transplantation*, 1983. **35**(4): p. 315-9.
98. Perez Fontan, M., et al., *Early proteinuria in renal transplant recipients treated with cyclosporin*. *Transplantation*, 1999. **67**(4): p. 561-8.
99. Kim, H.C., et al., *Proteinuria in renal transplant recipients: incidence, cause, and prognostic importance*. *Transplant Proc*, 1994. **26**(4): p. 2134-5.
100. Park, J.H., et al., *Persistent proteinuria as a prognostic factor for determining long-term graft survival in renal transplant recipients*. *Transplant Proc*, 2000. **32**(7): p. 1924.
101. Vathsala, A., et al., *Proteinuria in cyclosporine-treated renal transplant recipients*. *Transplantation*, 1990. **49**(1): p. 35-41.

102. Gavela Martinez, E., et al., *Induction treatment with low-dose thymoglobulin or basiliximab in renal transplants from older donors*. Transplant Proc, 2008. **40**(9): p. 2900-2.
103. Halimi, J.M., et al., *Early low-grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation*. Am J Transplant, 2005. **5**(9): p. 2281-8.
104. Reichel, H., M. Zeier, and E. Ritz, *Proteinuria after renal transplantation: pathogenesis and management*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(2): p. 301-5.
105. Halimi, J.M., et al., *[Microalbuminuria in hypertensive, non-proteinuric renal transplant recipients: role of previous acute rejection episodes and sodium intake]*. Arch Mal Coeur Vaiss, 2001. **94**(8): p. 933-6.
106. Barnas, U., et al., *Parameters associated with chronic renal transplant failure*. Nephrol Dial Transplant, 1997. **12 Suppl 2**: p. 82-5.
107. Schwarz, A., et al., *Impact of de novo membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation*. Transplantation, 1994. **58**(6): p. 650-4.
108. Sabry, A.A., et al., *A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy*. Nephrol Dial Transplant, 2002. **17**(2): p. 239-45.
109. Cruzado, J.M., et al., *Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance*. Am J Transplant, 2003. **3**(3): p. 357-60.
110. Kamar, N., et al., *Treatment of hepatitis C virus infection (HCV) after renal transplantation: implications for HCV-positive dialysis patients awaiting a kidney transplant*. Transplantation, 2006. **82**(7): p. 853-6.
111. Colvin, R.B., *Chronic allograft nephropathy*. N Engl J Med, 2003. **349**(24): p. 2288-90.
112. Ramanathan, V., et al., *Chronic allograft nephropathy and nephrotic range proteinuria*. Clin Transplant, 2005. **19**(3): p. 413-7.
113. Massy, Z.A., et al., *Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors*. Kidney Int, 1996. **49**(2): p. 518-24.
114. Fotheringham, J., C.A. Angel, and W. McKane, *Transplant glomerulopathy: morphology, associations and mechanism*. Nephron Clin Pract, 2009. **113**(1): p. c1-7; discussion c7.
115. Hood, B., et al., *Glomerulopathy in the transplanted kidney*. Scand J Urol Nephrol, 1970. **4**(2): p. 135-42.
116. Sis, B., et al., *Transplant glomerulopathy, late antibody-mediated rejection and the ABCD tetrad in kidney allograft biopsies for cause*. Am J Transplant, 2007. **7**(7): p. 1743-52.
117. Shimizu, T., et al., *Clinicopathological analysis of transplant glomerulopathy cases*. Clin Transplant, 2009. **23 Suppl 20**: p. 39-43.
118. Gloor, J.M., et al., *Transplant glomerulopathy: subclinical incidence and association with alloantibody*. Am J Transplant, 2007. **7**(9): p. 2124-32.
119. Ibis, A., et al., *Posttransplant proteinuria is associated with higher risk of cardiovascular disease and graft failure in renal transplant patients*. Transplant Proc, 2009. **41**(5): p. 1604-8.
120. Fernandez-Fresnedo, G., et al., *The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients*. Transplantation, 2002. **73**(8): p. 1345-8.

121. Valmadrid, C.T., et al., *The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus*. Arch Intern Med, 2000. **160**(8): p. 1093-100.
122. Kannel, W.B., et al., *The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study*. Am Heart J, 1984. **108**(5): p. 1347-52.
123. Halimi, J.M., et al., *Microalbuminuria in hypertensive nonproteinuric renal transplant recipients: influence of previous acute rejection episodes and sodium intake*. Transplant Proc, 2002. **34**(3): p. 801-2.
124. Yudkin, J.S., R.D. Forrest, and C.A. Jackson, *Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington Diabetes Survey*. Lancet, 1988. **2**(8610): p. 530-3.
125. Damsgaard, E.M., et al., *Eight to nine year mortality in known non-insulin dependent diabetics and controls*. Kidney Int, 1992. **41**(4): p. 731-5.
126. Mogensen, C.E., et al., *Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria*. Lancet, 1995. **346**(8982): p. 1080-4.
127. Mimran, A., et al., *Albuminuria in normals and essential hypertension*. J Diabetes Complications, 1994. **8**(3): p. 150-6.
128. Redon, J., et al., *Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension*. Am J Hypertens, 1994. **7**(9 Pt 1): p. 801-7.
129. Tichet, J., et al., *Epidemiology of microalbuminuria in a French population*. J Diabetes Complications, 1994. **8**(3): p. 174-5.
130. Cirillo, M., et al., *Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study*. Arch Intern Med, 1998. **158**(17): p. 1933-9.
131. Bone, J.M., et al., *Calcineurin inhibitors and proximal renal tubular injury in renal transplant patients with proteinuria and chronic allograft nephropathy*. Transplantation, 2005. **79**(1): p. 119-22.
132. Wellwood, J.M., et al., *Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase assay in renal transplant recipients*. Transplantation, 1978. **26**(6): p. 396-400.
133. Kotanko, P., R. Margreiter, and W. Pfaller, *Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and neopterin aid in the diagnosis of rejection and acute tubular necrosis in initially nonfunctioning kidney grafts*. Nephron, 2000. **84**(3): p. 228-35.
134. Tataranni, G., et al., *Usefulness of the assessment of urinary enzymes and microproteins in monitoring ciclosporin nephrotoxicity*. Nephron, 1992. **60**(3): p. 314-8.
135. Gruber, S.A., et al., *Comparative pharmacokinetics and renal effects of cyclosporin A and cyclosporin G in renal allograft recipients*. J Clin Pharmacol, 1997. **37**(7): p. 575-86.
136. Burdmann, E.A., et al., *Cyclosporine nephrotoxicity*. Semin Nephrol, 2003. **23**(5): p. 465-76.
137. Romano, G., et al., *Systemic and intratubular effects of cyclosporin-A and tacrolimus on the rat kidney*. Eur J Pharmacol, 2000. **399**(2-3): p. 215-21.
138. Bennett, W.M., et al., *Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy*. Kidney Int, 1996. **50**(4): p. 1089-100.
139. Steinhauslin, F. and J.P. Wauters, *Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio*. Clin Nephrol, 1995. **43**(2): p. 110-5.

140. Chua, A.N., et al., *Proteinuria in pediatric renal transplant recipients during the first 60 post-transplant days*. *Pediatr Transplant*, 2006. **10**(8): p. 957-61.
141. Barama, A.A., *Mechanisms and management of proteinuria in kidney transplant patients*. *Drugs*, 2008. **68 Suppl 1**: p. 33-9.
142. Altiparmak, M.R., et al., *Is losartan as effective as enalapril on posttransplant persistent proteinuria?* *Transplant Proc*, 2001. **33**(7-8): p. 3368-9.
143. Traindl, O., et al., *The effects of lisinopril on renal function in proteinuric renal transplant recipients*. *Transplantation*, 1993. **55**(6): p. 1309-13.
144. Dominguez-Gil, B., et al., *Losartan reduces massive proteinuria in kidney transplant patients: a pilot study*. *Transplant Proc*, 2002. **34**(1): p. 368-9.
145. Bochicchio, T., et al., *Fosinopril prevents hyperfiltration and decreases proteinuria in post-transplant hypertensives*. *Kidney Int*, 1990. **38**(5): p. 873-9.
146. Borchhardt, K., et al., *Low dose angiotensin converting enzyme inhibition and glomerular permselectivity in renal transplant recipients*. *Kidney Int*, 1997. **52**(6): p. 1622-5.
147. Heinze, G., et al., *Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation*. *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(3): p. 889-99.
148. Artz, M.A., et al., *Blockade of the renin-angiotensin system increases graft survival in patients with chronic allograft nephropathy*. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. **19**(11): p. 2852-7.
149. Zaltzman, J.S., et al., *The benefits of renin-angiotensin blockade in renal transplant recipients with biopsy-proven allograft nephropathy*. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. **19**(4): p. 940-4.
150. Opelz, G., et al., *No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report*. *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(11): p. 3257-62.
151. Sancho, A., et al., *Risk factors and prognosis for proteinuria in renal transplant recipients*. *Transplant Proc*, 2007. **39**(7): p. 2145-7.
152. Mehrens, T., et al., *The beneficial effects of calcium channel blockers on long-term kidney transplant survival are independent of blood-pressure reduction*. *Clin Transplant*, 2000. **14**(3): p. 257-61.
153. Amuchastegui, S.C., et al., *Chronic allograft nephropathy in the rat is improved by angiotensin II receptor blockade but not by calcium channel antagonism*. *J Am Soc Nephrol*, 1998. **9**(10): p. 1948-55.
154. Gaston, R.S., et al., *Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation*. *Ann Intern Med*, 1991. **115**(12): p. 954-5.
155. Conlon, P.J., et al., *The beneficial effect of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation*. *Transplantation*, 1993. **56**(1): p. 217-9.
156. Mathieson, P.W., *Proteinuria and immunity--an overstated relationship?* *N Engl J Med*, 2008. **359**(23): p. 2492-4.