



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA
ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİNİN
KULLANIMININ ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ**

Dr. Çağlar COŞARDERELİOĞLU SEÇER

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İhsan ERGÜN**

**ANKARA
2017**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımlarıyla bizlere örnek olan, bilgilerini ve deneyimlerini her zaman bizlerle paylaşan değerli hocalarımdan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN olmak üzere, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Halil Bingöl DEĞERTEKİN'e, Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI'ya, Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fikri İçli'ye, Romatoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nurşen Düzgün'e ve Hematoloji Bilim Dalı'nda görev yapmış olan Sayın Prof. Dr. Meltem Aylı'ya, uzmanlık eğitimim boyunca bilgisinden faydalandığım, tez yazma sürecimin her aşamasında hoşgörü ve sabırla yanımda olan tez danışmanım Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İhsan ERGÜN'e, bilgi birikimlerini daima bizlerle paylaşan, her zaman kolayca ulaşabildiğimiz öğretim üyeleri Yard. Doç. Dr. Ceyla Konca Değertekin'e, Yard. Doç. Dr. Ali Kemal Oğuz'a, Yard. Doç. Dr. Mehmet Özen'e ve Yard. Doç. Dr. Şebnem Kalaylı'ya, birlikte huzur içinde çalıştığımız, her zaman yanımda olan arkadaşlarım, Uzm. Dr. Aysun Kartal, Uzm. Dr. Betül Polat, Uzm. Dr. Kıvanç Kaya ve Uzm. Dr. Leyla Akdoğan'a, çalışma arkadaşlarım Dr. Gülay Köse ve Dr. Canan Hajiyev'e teşekkür ederim.

Son olarak, beni bugünlere getiren, her zaman örnek olan, destekleyen sevgili aileme ve hep yanımda olan, motivasyon kaynağım canım eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Çağlar COŞARDERELİOĞLU SEÇER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Renal transplantasyon.....	3
3. OLGULAR VE YÖNTEM	13
3.1. Çalışma amacı.....	13
3.2. Çalışma merkezi	13
3.3. Olgular	13
3.3.1. Çalışmaya alınma kriterleri	13
3.3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri	13
3.4. Verilerin toplanması.....	13
3.4.1. Toplanan veriler	14
3.5. Etik kurul.....	15
3.6. İstatistiksel analiz	15
4. BULGULAR.....	16
4.1. Çalışmaya alınan olguların değerlendirilmesi.....	16
4.1.1. Çalışmaya alınan olgular	16
4.1.2. Olguların genel özellikleri	16
4.1.3. Olguların ARB öncesi laboratuvar ve fizik muayene bulguları.....	17

4.1.4. Olguların ARB sonrası laboratuvar ve fizik muayene bulguları	18
4.2. Olguların ARB öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması	19
4.3. İlacın kesilme nedenleri ve yan etki profili	20
5. TARTIŞMA	21
6. ÖZET	25
7. SUMMARY	27
8. KAYNAKLAR	29



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
RRT	: Renal replasman tedavileri
KDIGO	: Kidney disease improving global outcomes
ADEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokörleri
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
NKF	: National Kidney Foundation
KDOQI	: Kidney disease outcomes quality initiative
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
HLA	: İnsan lökosit antijeni
eGFH	: Estimated (tahmini) GFH
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
AT-II	: Anjiyotensin II
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü - beta
MDRD	: Modification of diet in renal disease
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
MAP	: Ortalama arter basıncı
RNA	: Ribo nükleik asit
Hb	: Hemogloblin
NODAT	: New onset diabetes after transplantation

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri.	4
Tablo 2. 2015 yılı içinde ilk kez RRT'ye başlayan hastaların (çocuk hastalar dahil) uygulanan RRT tipine göre dağılımı [16]	5
Tablo 3. 2015 yılı içinde renal transplant yapılan hastaların donör kaynağına göre dağılımı. 6	
Tablo 4. 2015 yılı içinde renal transplant yapılan hastaların yaş dağılımı.	7
Tablo 5. Renal transplanttan sonra önerilen testler ve sıklıkları.	8
Tablo 6. ARB tedavisi öncesi bakılan parametreler	17
Tablo 7. ARB tedavisi sonrasında değerlendirilen parametreler.	18
Tablo 8. ARB tedavisi öncesinde ve sonrasında değerlendirilen parametreler.	20

1. GİRİŞ

Dünyada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) vakalarının giderek artması ile paralel olarak, renal replasman tedavilerine (RRT) ihtiyaç da giderek artmaktadır (1-3).

Renal replasman tedavilerinden, renal transplantasyon, SDBY’de en seçkin tedavi seçeneğidir. Renal transplantasyon, hastaların hayat kalitesini artırırken, aynı zamanda diyaliz tedavilerine göre daha uzun hasta sağ kalımı sağlamaktadır (3-5). Transplantasyon bekleyen hasta sayısının giderek artmasına rağmen, uygun organ bulmadaki zorluk nedeni ile tüm ihtiyacı karşılayacak sayıda transplantasyon yapılamaması bize yapılan transplantasyonlardaki greft sağ kalımının önemini göstermektedir (6).

Renal allograft fonksiyonunu değerlendirmede kullandığımız iki önemli parametreden biri serum kreatinin seviyesi, diğeri ise proteinürüdür (7). Proteinüri, idrarla günlük 150 mg’ın üzerinde protein atılmasıdır. Albümin ise bir plazma proteindir ve idrarda 30 mg’ın altında atılımı normaldir. Atılım, 30-300 mg/gün ise mikroalbüminüri, >300 mg/gün ise makroalbüminüri olarak adlandırılır. Albüminüri, aşikar proteinüri gelişmeden tespit edilebilir ve erken böbrek hasarının en önemli göstergelerindedir. Kullanılan proteinüri sınırına göre renal transplant hastalarında proteinüri prevalansı %7,5 ile %45 arasında değişmektedir (8).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) klinik uygulamalar kılavuzuna göre transplant alıcılarının proteinüri yönünden rutin taranması önerilmektedir (9).

Proteinürinin, mortalite ve kardiyovasküler hastalıklar ile de ilişkisi olduğu renal transplant alıcılarında gösterilmiştir (10,11). Sonuç olarak, proteinüriyi kontrol altında tutmak bu hastalar için hem greft sağ kalımını arttırmada, hem de alıcının yaşam süresini arttırmada oldukça önemlidir (12,13).

Hipertansiyonu olan 18 yaş ve üstü renal transplant alıcılarına, KDIGO Klinik Uygulamalar Kılavuzu’na göre 1 gr ve üstü proteinüri varlığında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ) veya anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB’ler) ilk seçenek olarak önerilmektedir (9).

Renoprotektif ve kardiyoprotektif etkinlikleri gösterilmiş, ADEİ'lerin ve ARB'lerin renal transplant alıcılarında albüminüri tedavisinde kullanımı halen tartışmalı bir konudur. Albüminüri üzerine bu ilaçların etkinlikleri gösterilse de hiperkalemi, anemi, glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma, greft yaşam süresinde kısalma gibi yan etkilerinden de bahsedilmektedir.

Biz bu çalışmada, albüminüri/proteinüri nedeniyle ARB tedavisi alan renal transplant alıcılarında tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi ve tedaviye bağlı gelişen yan etkileri belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Renal transplantasyon

Kronik böbrek hastalığı (KBH), altta yatan böbrek hastalığının nedeninden bağımsız olarak üç aydan uzun süren objektif böbrek hasarı (genellikle üriner albümin atılımının ≥ 30 mg/gün olmasının tespiti veya eşdeğerleri) ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73m^2 'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Hasarın veya azalmış böbrek fonksiyonun üç aydan uzun süreli olması kronik böbrek hastalığı ve akut böbrek hastalığı ayırımı için oldukça önemlidir. 2002 yılında National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) tarafından KBH tanımı ve evrelemesine ilişkin kılavuz yayınlanmıştır. Bu kılavuz KDIGO tarafından 2012 yılında yeniden düzenlenerek evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve albüminüriye dayanan kronik böbrek hastalığı sınıflaması eklenmiştir (14). KDIGO kılavuzuna göre KBH'nin evreleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği evresinde, hayati risk oluşturan üremiden korunmak için renal replasman tedavilerinden birini uygulamak gerekmektedir. Günümüzde uygulanan renal replasman tedavileri hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondur.

Tablo 1. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri.

GFH Evreleri	GFH (ml/dk/1.73 m2)	Tanımlar
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
Albüminüri Evreleri (mg/gün)	Albümin atılım oranı	Tanımlar
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

Renal replasman tedavilerine ihtiyaç, dünyada son dönem böbrek yetmezliği vakalarının artması ile doğru orantılı olarak çoğalmaktadır (2,3,15). Türkiye’de de bu durum dünya ile benzer seyretmektedir. 2015 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu’na göre 2015 yılında (çocuk hastalar dahil) Türkiye’de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliği nokta prevalansı milyon nüfus başına 935,4 olarak saptanmıştır. 2015 yılında Türkiye’de renal replasman tedavisi insidansı milyon nüfus başına 147,3 olarak hesaplanmıştır. 2015 yılı içinde ilk kez RRT’ye başlayan hastaların (çocuk hastalar dahil) uygulanan RRT tipine göre dağılımına bakıldığında (Tablo 2), hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalar tüm hastaların %82,69’u, periton diyalizi yapılan %8,58’i, preemtif dönemde transplantasyon yapılan ise % 8,73’üdür (16).

Tablo 2. 2015 yılı içinde ilk kez RRT'ye başlayan hastaların (çocuk hastalar dahil) uygulanan RRT tipine göre dağılımı (16)

Tedavi seçenekleri	Uygulanma sıklığı (Yüzde)
Hemodiyaliz	82.69
Periton diyalizi	8.58
Renal transplantasyon	8.73

Renal replasman tedavileri arasında seçim yaparken, renal transplantasyonun hayat kalitesini artırması, mortaliteyi azaltması gibi olumlu etkileri yanında (3–5), maliyet - etkinlik yönünden diğer tedavilere üstünlüğü de göz önüne alınmalıdır. Ülkemizde bir yıllık hemodiyaliz masrafı; 22.759 Amerika Birleşik Devletleri (ABD) doları iken periton diyalizi masrafı 22.350 ABD dolarıdır. Renal transplantasyon için ise ilk yıl maliyet 23.393 ABD doları iken ikinci yıl için 1.028 ABD dolarıdır. Görüldüğü gibi ilk bir yıl içinde renal transplantasyonun maliyeti diyaliz maliyetine yakinken, daha sonraki yıllarda bu maliyet giderek azalmaktadır ve takip süresi uzadıkça renal transplantasyon daha maliyet-etkin olmaktadır (17).

Dünyada modern anlamda ilk renal transplantasyon, Viyana'da 1902'de Macar kökenli bir cerrah olan Dr. Ullman tarafından hayvanlar üzerinde denenmiştir. 1933 yılında ise kadavradan ilk renal transplantasyon, Dr. Voronov tarafından yapılmıştır. İlk başarılı renal transplantasyon ise ABD'de 1954 yılında tek yumurta ikizleri arasında yapılmıştır (18). 1960'larda azatiopirin ve prednizon kullanımı ile başarı oranları artmaya başlamıştır. O yıllarda bir yıllık greft sağ kalımı %50 ile 75 arasında değişmekteyken, 1980'lerin başında siklosporinin akut ve kronik rejeksiyonun engellenmesinde kullanılmaya başlaması ve muromonab-CD3'ün (OKT3 monoklonal antikor) akut rejeksiyon tedavisinde kullanılması ile bir yıllık sağ kalım oranlarında belirgin bir artış görülmüştür (19–21). Sonraki yıllarda, mikofenolat mofetil ve takrolimus gibi daha yeni immüsupresiflerin kullanımı ile akut rejeksiyon oranlarında önemli azalmalar olurken, sağ kalım oranları da artmıştır (19,22,23). İmmüsupresif ilaçlar dışında başarıyı etkileyen diğer faktörler arasında İnsan Lökosit Antijeni (HLA) uyumu ve kan grubu uyumuna gösterilen özenin artması da sayılabilir.

Canlı donörden alınan greftlerde, greft sağ kalım oranları, kadavradan alınan greftlere göre daha yüksektir (24,25). Şu an renal transplantasyonda geline nokta Amerika verilerine baktığımızda kadavradan nakillerle greftin bir yıllık sağ kalımı %92 oranındayken, canlı donörden yapılan nakillerde greftin bir yıllık sağ kalımı %96 oranında bulunmuştur. Uzun dönem sağ kalımda da iyileşme olurken bu iyileşme kısa dönem kadar belirgin değildir. On yıllık takipte kadavradan alınan greftin sağ kalımı %46'ya gerilerken, canlı donörden yapılan nakillerdeki greft sağ kalımı %59 olarak bulunmuştur. Canlı donörden yapılan nakillerde ortalama beklenen yaşam süresi 20 yıl iken, kadavradan yapılan nakillerde yaklaşık 14 yıldır (26). Türkiye verilerine baktığımızda, canlı donörden yapılan nakillerde ölüm oranı %1,7 iken, kadavradan yapılan nakillerde ölüm oranı %7,61 olarak bulunmuştur (16).

Türkiye 2015 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu'ndaki verilere (Tablo 3) baktığımızda, 2015 yılında toplam 3.204 böbrek nakli yapılmıştır. Kadavra donörü oranı % 20,91 (toplam 67 hasta) iken canlı donörden yapılan nakil oranı %79,09'dur (toplam 2.534 hasta). Pre-emptif dönemde yapılan nakillere bakıldığında ise kadavra donör oranı %1,68 iken canlı donör %98,32'dir. Toplam nakil sayısında ise son 4 yılda %7 civarında bir artış dikkati çekmektedir (16).

Tablo 3. 2015 yılı içinde renal transplant yapılan hastaların donör kaynağına göre dağılımı.

Donör kaynağı	Yüzde
Canlı donör	79,09
Kadavra donör	20,91
Toplam	100

2015 Türkiye verilerine göre transplant yapılan hastaların % 63,55'i erkek, %36,45'i kadındır. En çok transplant yapılan yaş grubu her iki cinsiyette de 20-44 yaş aralığı iken, bunu 45-64 yaş aralığı takip etmektedir. En az transplant yapılan yaş aralığı ise 75 yaş ve üstüdür (16). Transplant yapılan hastaların yaşlara göre dağılımı detaylı olarak Tablo 4'te verilmektedir.

Renal transplant hastalarında yaşla orantılı olarak mortalite oranları artmaktadır (27), pediatrik grup dışlandığında, 18-34 yaş aralığında mortalite en az düzeyde görülür (26).

Bütün bu gelişmelere rağmen, transplantasyon oranları ve transplantasyon bekleyen hasta sayıları arasında giderek artan bir fark olması, bize yapılan transplantasyonlardaki greft sağ kalımının önemini göstermektedir (6).

Tablo 4. 2015 yılı içinde renal transplant yapılan hastaların yaş dağılımı.

Yaş	Toplam sayı	Yüzde
0-19	244	7,62
20-44	1.571	49,03
45-64	1.274	39,76
65-74	112	3,5
≥ 75	3	0,09
Toplam	3.204	100

Greft sağ kalımını etkileyen faktörlerin başlıcaları allograft kaynağı, hastanın yaşı, komorbid durumların varlığı ve ciddiyetidir, diğer olası sebepler ise cinsiyet, ırk, immünsupresyon düzeyi ve sigara kullanımınıdır. Avrupa’da yapılan bir çalışmada transplantasyonun birinci yılından sonra 40 yaş üstü erkeklerde, kadavradan yapılan nakillerde, diyabet veya hipertansiyonu olanlarda ve sigara kullanıcılarında artmış ölüm oranları gösterilmiştir (28).

Renal transplant alıcıları greft ve hasta sağ kalımını arttırmak için yakın takip edilmelidirler. 2009 KDIGO klinik uygulamalar kılavuzuyla benzer olarak renal transplant alıcılarının takibinde greft fonksiyonunu değerlendirmek için bakılması gereken kriterler Tablo 5’te özetlenmiştir (7).

Tablo 5. Renal transplanttan sonra önerilen testler ve sıklıkları.

Test	Sıklık
Basit biyokimya paneli (eGFH içeren), fosfor ve magnezyum	Her kontrolde
Tam kan sayımı	Her kontrolde
İdrar analizi	Her kontrolde
İmmünespresif düzeyleri	Her kontrolde
Spot idrar albümin kreatinin oranı	Her kontrolde
Açlık plazma glukozu	İlk dört hafta haftada bir, üç-altı ay sonra yılda bir
HbA1c	Üç ayda bir ya da her kontrolde (daha nadirse)
Lipid profili	Üç ayda bir ya da her kontrolde (daha nadirse)
PTH ve 25-OH vit D	Hemen sonra ve 6-12 ayda bir
BK virüs PCR kanda ve idrarda	İlk altı ay ayda bir, daha sonra 9-12-18-24. Aylarda
CMV virüs PCR kanda (profilaksi almayanlarda)	İlk üç ay her hafta

Renal allograft fonksiyonu değerlendirmede kullandığımız iki önemli parametre serum kreatinin seviyesi ve proteinüridir (7). eGFH bu hastalarda, normal sağlıklı bireylere göre bir miktar düşük olabilir, kreatinin seviyesi ise transplanttan sonra genellikle 1,1 mg/dl'nin üstündedir. Bu küçük farkın başlıca nedenleri yalnızca tek böbreğin transplantasyonunun yapılması, donör ve alıcının boyut farkları, iskemik hasar, vazokonstriksiyona sebep olabilen kalsinörin inhibitörlerinin kullanımındır (7).

Takipte kullandığımız bir diğer önemli kriter ise proteinürüdür. Böbrek fonksiyonları normal olan sağlıklı bir kişide düşük molekül ağırlıklı proteinler glomerüllerden az miktarda filtre olurlar. Bu proteinlerin önemli bir bölümü proksimal tübüllerden geri emilir. Eğer, bu proteinler tübüllerin kapasitesini aşarsa idrarda proteinüri görülecektir. Normal şartlar altında, idrarda saptanan proteinleri; albümin (<30mg/gün), henle kulpunun çıkan kalın kolunda üretilen Tamm-Horsfall proteini,

beta 2 mikroglobulin, alfa 1 mikroglobulin ve retinol bağlayan globulin gibi düşük molekül ağırlıklı proteinler oluşturur. Glomerüler bazal membranın ultrafiltrasyon kapasitesi yüksektir. Büyük molekül ağırlıklı solütler bu membrandan geçemez. Solütlerin geçişi molekül ağırlıklarına, yüklerine, yapılarına göre değişir. Bu geçiş molekülün büyüklüğü ile ters orantılı olarak gerçekleşir. Negatif yüklü moleküllerin geçişi, glomerüler bazal membrandaki negatif yüklü heparan sülfat ve proteoglikanlar tarafından engellenmiş olur.

Proteinüriler oluşma mekanizmalarına göre glomerüler proteinüri, tübüler proteinüri, taşma proteinürileri olarak üçe ayrılırlar. Glomerüler proteinüriler, makromoleküllerin glomerüler duvardan fazla miktarda filtre olması nedeniyle görülürler. Glomerüler proteinüride, proteinüri genelde 1000 mg/gün'den daha fazla düzeydedir. Tübüler proteinüriler, düşük molekül ağırlıklı proteinlerin atılmasıyla oluşur. Normalde bu moleküller filtre edildikten sonra tamama yakın geri emilirler fakat tübüler bir hasar varsa bu geri emilim bozulacaktır. Çoğunlukla, 24 saatlik idrarda 1000 mg'dan az proteinüriye neden olurlar. Bir diğer proteinüri tipi olan taşma proteinürisi ise nefronun geri emme kapasitesini aşacak miktarda düşük molekül ağırlıklı protein üretilmesine ve filtre edilmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Renal transplantlı hastalarda, proteinürinin tipi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (29–31). Bu çalışmaların çoğunda baskın proteinüri tipi, tübüler tiptir. Proteinürinin miktarı ve tübüler proteinüri oranı arasında ters bir ilişki vardır (29). Glomerüler proteinüri ise de novo glomerüler hastalığın rekürensi, transplant glomerülopatisi, hipertansiyon ilişkili glomerülopati veya kronik allograft nefropatisi kaynaklıdır (32).

Renal transplantlı hastalarda en sık proteinüri sebepleri nativ böbreğin kalıcı hastalığı, allograft rejeksiyonu, ilaç toksisitesi, de novo ve rekürrent glomerüler hastalıktır (9).

İdrarda proteinüriyi saptamak için 24 saatlik idrarda protein, spot idrarda protein kreatinin oranı veya spot idrarda albümin kreatinin oranı bakılabilir. Her ne kadar 24 saatlik idrarda protein ölçümü altın standart olsa da, spot idrarda proteinüri değerlendirmek daha kolay ve maliyet-etkindir (33). 2014 yılında 197 transplant hastasında yapılan bir çalışmada 24 saatlik idrar ve spot idrar protein düzeylerinde

anlamli bir farklılık bulunmamıştır ve birbirlerinin yerine kullanılabileceği söylenmiştir (34). Transplant hastalarında, albüminüriyi (≥ 30 mg/gün) ve proteinüriyi (≥ 150 mg/gün) değerlendirmek için özel değerler belirlenmediğinden, normal popülasyon ile aynı sınırlar kullanılmaktadır (33).

Kullanılan proteinüri sınırına göre renal transplant hastalarında proteinüri prevalansı %7,5 ile %45 arasında değişmektedir (8). Amer ve ark. 150 mg/gün'ü sınır olarak kullandıklarında 12 aylık takipte prevalans %45 olarak bulunurken (35), bir başka çalışmada sınır 300 mg/gün alındığında prevalans %34,3 olarak bulunmuştur (Ibis et al., 2007). Proteinüri eşik değerini 1gr/gün alan bir başka çalışmada ise proteinüri prevalansı %7,5'a kadar düşmektedir (36).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) klinik uygulamalar kılavuzuna göre transplant alıcılarının proteinüri yönünden ilk ay bir defa, sonraki ilk bir yıl üç ayda bir, daha sonra ise yılda bir kontrol edilmesi önerilir (9).

Proteinüri, renal hasara yol açabilir bu nedenle greft kaybının göstergelerinden biri olarak sayılmaktadır (37,38). Mortalite ve kardiyovasküler hastalıklar ile de ilişkisi renal transplant alıcılarında gösterilmiştir (10,11). Sonuç olarak, proteinüriyi normal seviyede tutmak bu hastalar için hem greft sağ kalımını uzatmak, hem hasta yaşam süresini uzatmak için oldukça önemlidir (12,39).

337 renal transplant alıcısında yapılan bir çalışmada, proteinürisi 500 mg/gün'den fazla olanlar ve 500 mg/gün'den az olanların beş yıllık izlemi sonrasında proteinürisi 500 mg/gün'den fazla olanlarda nakil böbrek sağ kalımı %69 iken, 500 mg/gün'den az olan grupta ise %93 olarak saptanmıştır (40). Bir başka çalışmada altı aydan uzun süreli 500 mg/gün'den fazla proteinürisi olan ve olmayan 532 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada, proteinürisi olan grupta kardiyovasküler hastalık riski dört kat, nakil böbrek kaybı riski dört kat, hasta kaybı riski iki kat artmış olarak bulunmuştur (10). Yine bir başka çalışmada, proteinürisi 1000 mg/gün'den fazla olan ve olmayan iki grup karşılaştırılmış ve proteinürisi olan grupta beş yıllık nakil böbrek sağ kalımı %69 iken, proteinürisi olmayan grupta %84 olarak bulunmuştur (41). Böbrek transplantasyonu sonrası proteinürisi olan 276 hastanın alındığı çalışmada proteinürinin glomerüler patolojiden ve glomerüler filtrasyon hızından bağımsız

olarak böbrek sağ kalımını azalttığı görülmüştür (35). Sonuç olarak renal transplant hastalarında proteinüriyi saptayarak, uygun müdahalede bulunmak oldukça önemlidir.

Proteinürinin tedavisinde, 1990 yıllarda iki randomize kontrollü çalışmada, diyetle protein kısıtlanması denenmiştir. 0,55 gr/kg veya 0,70 gr/kg protein ile proteinüri oranlarında anlamlı bir azalma gözlenmiştir (42,43). Fakat, bu olumlu sonuçlara rağmen transplant hastalarının beslenme statülerini kötüleştirmemek için bu yöntem çok denenmemiştir ve kullanılmamıştır (8).

Renal transplant hastalarında hipertansiyon tedavisinde kullanılan kalsiyum kanal blokörlerinin proteinüri üzerine etkisine bakan iki çalışmanın meta analizinde bu ilaç grubu ile proteinüri üzerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (44).

Renal transplantlı hastalarda gelişen proteinüride denenilen bir diğer tedavi ajanı ise pentoksifilindir. 17 hastada ilk 3 ayda proteinüriyi $2,65 \pm 2,15$ gr/gün'den $2,13 \pm 1,13$ gr/gün'e anlamlı azaltırken 6 ayın sonunda proteinüri yeniden ilk düzeyine yükselmiştir (45).

Kidney Disease Improving Global Outcomes klinik uygulamalar kılavuzu'nda hipertansiyonu da olan renal transplant alıcılarında, idrar protein atılımı 1g/gün'den fazla olan 18 yaş ve üstü hastalar ile protein atılımı 600 mg/m²/gün'den fazla olan 18 yaşından küçük hastalar için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ya da anjiyotensin reseptör blokörleri ilk seçenek olarak önerilmektedir (9).

Kronik allograft disfonksiyonu, greft kaybının en önemli nedenlerindedir (46). Kronik allograft nefropati, akut rejeksiyon, ilaç toksisitesi ve rekürren/ de novo nefropatiden bağımsız gelişen progresif ilerleyen renal disfonksiyon olarak tanımlanmıştır (47). Kronik allograft hasarı olan hastalar için mevcut tedavi, kalsinörin inhibitörlerinin minimalizasyonu, iyi kan basıncı kontrolü, kan şekeri kontrolü, dislipidemi tedavisi ve sirolimus kullanımındır (48). Anjiyotensin II (AT-II) de bu hasarın gelişiminde önemli bir rol oynar, renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) fazla aktive olması ile jukstaglomerüler hipertrofi gelişir, bunun sonucunda sistemik ve glomerüler hipertansiyon meydana gelir ve proteinüri gelişir, bu durum renal allograft hasarı için bağımsız risk faktörüdür (48).

Anjiyotensin reseptör blokörleri, antihipertansif etkilerini anjiyotensin II tip 1 reseptörlerini bloke ederek, anjiyotensin-II'nin vazokonstrüktör etkisini ve aldosteron

salınımını önleyerek gösteren anti hipertansif ajanlardır. Kan basıncını azaltmanın yanında proteinürü de azaltırlar. ARB'lerin proteinüri üzerindeki etki mekanizmalarından en önemlileri, sistemik ve intraglomerüler basıncın uzun süreli azaltılması, antiproliferatif etki, antifibrotik etki ve podosit slit diyafram yapısının korunmasıdır (49). ARB'ler bu etkileri ile renal transplantasyondan önce de kronik böbrek hastalarında görülen proteinürüde standart tedavilerde (12,50,51). ARB'lerin renoprotektif etki mekanizmalarından biri ise transforme edici büyüme faktörü-beta'nın (TGF- β) indüklediği kollajen formasyonunu engellemeleridir (52).

ARB'lerin bu olumlu etkileri yanında hiperkalemi, hipotansiyon, öksürük, anjiyoödem, ürtiker ve kreatinin artışı gibi yan etkileri mevcuttur (53). En sık görülen yan etkileri ise hiperkalemi ve anemidir (54–57). Renal transplant alıcılarında da özellikle kalsinörin inhibitörleri kullananlarda hiperkalemi, anemi ve eGFH'de azalma ARB'lerin potansiyel yan etkileridir. Avusturya'da 2.031 renal transplant alıcısı ile yapılan bir çalışmada ARB'ler artmış greft ve hasta sağ kalımı ile ilişkili bulunmuştur (58). 17.209 renal transplant alıcısı ile yapılan bir başka çalışmada ise RAAS inhibitörleri ile greft ve hasta sağ kalımı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir (59).

Losartan, anjiyotensin II tip 1 reseptörünün potent, selektif ve non-peptid inhibitörüdür. Losartanın kan basıncı, proteinüri üzerine etkileri, serum ürik asit ve hemoglobin (Hb) seviyelerini azaltıcı etkinliği de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (60–64).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve ARB'ler ile tedavi edilen renal transplantlı hasta sayısı gün geçtikçe artsa da (65), ARB'lerin yararları ve yan etkileri açısından hala çelişkili sonuçlar mevcuttur (8).

Bu nedenle, biz bu çalışmada ARB olarak losartanın renal transplantlı hastalarda proteinüri/albuminüri üzerinde etkinliğini gösterirken, aynı zamanda hiperkalemi, anemi, GFH'de azalma, ürtiker gibi sık görülen yan etkiler yönünden de renal transplant alıcılarını değerlendirerek, ARB'lerin güvenilirliğini de göstermeyi amaçladık.

3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma amacı

Renal transplant sonrası albüminüri/proteinüri gelişen hastalarda ARB kullanımının etkinliğini ve güvenilirliğini göstermeyi amaçladık. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır.

3.2. Çalışma merkezi

Çalışma, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.3. Olgular

Çalışmaya, canlı vericiden renal transplant gerçekleştirilen Ocak 2016 ile Eylül 2016 tarihleri arasında ardışık iki ayrı kontrolde albüminüri/proteinüri gösterilen ve bu nedenle ARB tedavisi başlanan 17 renal transplant alıcısı dahil edildi.

3.3.1. Çalışmaya alınma kriterleri

1. Canlı vericiden renal transplant gerçekleştirilen,
2. 18 yaş üzeri
3. İki ayrı birbirini izleyen takipte spot idrarda yeni başlangıçlı albüminürisi/proteinürisi olan
4. Daha önce ARB ve/veya ADEİ kullanmamış
5. Albüminüri nedeniyle ARB başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

1. Kadavradan nakil yapılan renal transplant alıcıları,
2. Proteinüri gelişmeden önce, başka bir sebeple ADEİ veya ARB kullanan
3. Dosya taraması sırasında veri toplanmasında yetersizlik olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.4. Verilerin toplanması

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Nefroloji Polikliniği'nde takip edilen hastaların dosyaları taranarak, veriler kayıt edildi.

3.4.1. Toplanan veriler

Çalışmaya alınan olgulardan toplanan veriler şunlardır:

A. ARB kullanımı öncesi veriler:

1. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet)
2. Mevcut komorbid hastalıklar (diabetes mellitus, hipertansiyon, vb.)
3. Diyabet tedavisi
4. Transplant sonrası geçen süre
5. Tedavi öncesi fizik muayene bulguları (iki ölçüm sonrası ortalama arteriyel basınç (MAP), hipovolemi bulgusu vb)
6. Laboratuvar verileri (ARB öncesi kan üre nitrojeni, kreatinin, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ile eGFH hesaplanması, sodyum, potasyum, total protein, albümin, tam kan sayımı, ürik asit, spot idrarda albüminüri tayini)
7. Başlanan ARB (losartan) dozu ve diüretik miktarı

B. ARB sonrası veriler/değerlendirme:

1. Tedavi sonrası fizik muayene bulguları (iki ölçüm sonrası ortalama arteriyel basınç (MAP), hipovolemi bulgusu vb)
2. Laboratuvar verileri (ARB sonrası kan üre nitrojeni, kreatinin, MDRD ile eGFH hesaplanması, sodyum, potasyum, tam kan sayımı, ürik asit, spot idrarda albüminüri tayini)
3. ARB kullanım süresi
4. İlaç sonrası gelişen yan etkiler (öksürük, döküntü, hipotansiyon, vb)
5. İlaç kesilme nedenleri

3.5. Etik kurul

Çalışmaya, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi etik kurulundan 26052017-2 proje başvuru numarası ile 26 Mayıs 2017 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır.

3.6. İstatistiksel analiz

Çalışmaya ait verilerin istatistik analizi “SPSS for Windows 23.0” paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Shapiro-Wilk analizi ile normallik testi yapıldı. Normal dağılımlı değişkenler için bağımlı t testi, normal dağılımlı olmayan değişkenler için Wilcoxon analizi kullanıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Frekans/yüzde ile tanımlamalar yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak seçilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya alınan olguların değerlendirilmesi

4.1.1. Çalışmaya alınan olgular

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Nefroloji Polikliniği'nde takip edilen renal transplant alıcılarından takiplerinde albüminüri/proteinüri gelişen, öncesinde ADEİ ve ARB kullanmamış, albüminüri/proteinüri nedeni ile ARB başlanmış olan toplam 17 hasta çalışmaya dahil edildi.

4.1.2. Olguların genel özellikleri

Çalışmaya alınan 17 olgunun yaş ortalaması $49,1 \pm 11,8$ yılı. Çalışmaya alınan en genç hasta 25 yaşında iken, en yaşlı hasta 70 yaşındaydı. Hastaların 12'si (%70,6) erkek, 5'i (%29,4) ise kadındı.

Hastaların renal transplant sonrası ortalama takip süreleri $31,8 \pm 11,2$ aydı. Hastalara albüminüri/proteinüri nedeni ile tedavi başlandıktan sonra ilk kontrole kadar geçen süre ortalama 2.14 aydı.

Tüm hastalar immünsupresif tedavi olarak, takrolimus, mikofenolat mofetil ve prednizolon kullanmaktaydı. Üç hastada (%17,6) renal transplant sonrası yeni gelişen diyabet (NODAT-New onset diabetes after transplantation) mevcuttu. Hastaların biri oral anti diyabetik kullanırken, diğer ikisi insülin tedavisi kullanmaktaydı. Hastaların 10'unda (%58,8) tedavi öncesi hipertansiyon tanısı mevcuttu.

Hastaların takipte kan üre nitrojeni, kreatinin, sodyum, potasyum, total protein, albümin, tam kan sayımı, ürik asit düzeyleri görüldü ve MDRD ile eGFH hesaplandı. Albüminüri tayini için spot idrarda albümin, kreatinin oranı kullanıldı, ARB olarak da losartan kullanıldı. Spot idrarda albüminürisi/proteinürisi olan dört hastaya (%23,5'ine) 100 mg, 13 hastaya (%76,4'üne) ise 50 mg losartan başlanmıştı. Altı hastaya (%35,3) tiyazidli form verilirken 11 hastaya (%64,7) tiyazidsiz form verilmişti. Aşikâr proteinürisi olan dört hastaya tedavi öncesi renal biyopsi yapılmıştı ve biyopsi sonuçları kronik allograft nefropatisi olarak raporlanmıştı.

4.1.3. Olguların ARB öncesi laboratuvar ve fizik muayene bulguları

Renal transplant alıcılarının transplanttan sonra geçen ortalama süresi $31,8 \pm 11,2$ aydı. Albüminürinin en geç saptandığı hastada transplant sonrası geçen süre 54 aydı. Albüminüri/proteinürinin en erken tespit edilme süresi ise transplanttan sonra 14. aydı.

Hastaların tedavi başlanmadan önceki son kontrollerinde ortalama albüminüri seviyesi $330,5 \pm 375$ mg/gün olarak hesaplandı. En yüksek albuminüri $1,3$ gr/gün iken en düşük albüminüri 32 mg/gün olarak hesaplandı.

ARB öncesi hastaların kreatinin düzeyleri $1,23 \pm 0,2$ mg/dl iken, eGFH (MDRD'ye göre hesaplanmış) düzeyleri $66,2 \pm 20,7$ ml/dk/1.73m² olarak hesaplandı. Hastaların tedavi öncesi sodyum (Na) değeri $137,7 \pm 2,7$ mEq/lt, potasyum (K) değeri ise $3,8 \pm 0,3$ mEq/lt idi. Hastaların ortalama Hb değeri $15 \pm 2,3$ gr/dl idi. Hastaların ARB öncesi ortalama ürik asit düzeyi $5,8 \pm 1,5$ mg/dl olarak ölçülmüştü. Hastaların ortalama albümin düzeyleri $3,9 \pm 0,2$ gr/dl iken total protein düzeyleri ise ortalama $7 \pm 0,5$ gr/dl olarak hesaplandı.

Tablo 6. ARB tedavisi öncesi bakılan parametreler

Parametreler	ARB öncesi (Ortalama \pm Standart sapma)
Kreatinin (mg/dl)	$1,23 \pm 0,2$
eGFH (MDRD) ml/dk/1.73m ²	$66,2 \pm 20,7$
Na (mEq/L)	$137,7 \pm 2,7$
K (mEq/L)	$3,8 \pm 0,3$
Ürik asit (mg/dl)	$5,8 \pm 1,5$
Albuminüri (mg/gün)	330 ± 375
Hemoglobin (gr/dl)	$15 \pm 2,3$
Albumin (gr/dl)	$3,9 \pm 0,2$
Total protein (gr/dl)	$7 \pm 0,5$
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)	$95,3 \pm 9,1$

ARB öncesi fizik muayenede hastaların ortalama arter basınçları (MAP) $95,3 \pm 9,1$ mmHg olarak ölçüldü. En yüksek MAP 113 mmHg olarak, en düşük ise 83 mmHg olarak ölçülmüştü. Hastaların fizik muayanesinde patolojik bulgu rastlanmadı.

ARB tedavisi öncesi bakılan parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri yukarıdaki Tablo 6’da verilmiştir.

4.1.4. Olguların ARB sonrası laboratuvar ve fizik muayene bulguları

ARB tedavisi sonrası ilk kontrol ortalama 2,1 ay ($\pm 1,16$ ay) sonra yapılmıştı. Kontrole kadar en uzun geçen süre 4 ay iken en kısa süre 1 aydı.

Hastaların tedavi sonrası ilk kontrolde ortalama albüminüri seviyesi 178 ± 244 mg/gün olarak hesaplandı. Tedavi sonrası ilk kontrolde en yüksek albüminüri 805 mg/gün iken en düşük albümin atılımı 5 mg/gün olarak hesaplandı.

ARB tedavisi sonrası hastaların kreatinin düzeyleri $1,1 \pm 0,2$ mg/dl iken, eGFH (MDRD’ye göre hesaplanmış) düzeyleri $67,3 \pm 18,9$ ml/dk/1.73m² olarak hesaplandı. Tedavi sonrası sodyum (Na) değeri $136,7 \pm 3,9$ mEq/L, potasyum (K) değeri ise $4,1 \pm 0,4$ mEq/L idi. Hastaların ortalama Hb değeri $14,1 \pm 2,2$ gr/dl idi. Hastaların ARB sonrası ortalama ürik asit düzeyi $5,9 \pm 1,2$ mg/dl olarak ölçülmüşü.

ARB sonrasında fizik muayenede hastaların ortalama arter basınçları (MAP) $93,8 \pm 9,7$ mmHg olarak ölçüldü. En yüksek MAP 110 mmHg olarak ölçülmüşü. En düşük ise 73 mmHg olarak ölçüldü. ARB tedavisi sonrası bakılan parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 7’de verilmiştir

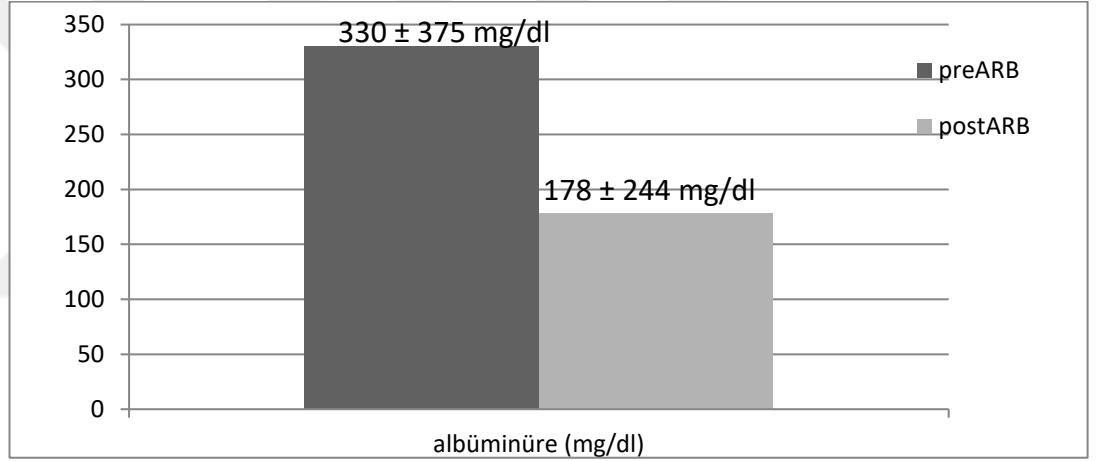
Tablo 7. ARB tedavisi sonrasında değerlendirilen parametreler.

Parametreler	ARB sonrası(Ortalama \pm Standart sapma)
Kreatinin (mg/dl)	$1.18 \pm 0,2$
eGFH (MDRD) ml/dk/1.73m ²	$67.3 \pm 18,9$
Na (mEq/L)	$136,7 \pm 3,9$
K (mEq/L)	$4.1 \pm 0,4$
Ürik asit (mg/dl)	$5.9 \pm 1,2$
Albuminüri (mg/gün)	178 ± 244
Hemoglobin (gr/dl)	$14.1 \pm 2,2$
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)	$93.8 \pm 9,7$

4.2. Olguların ARB öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması

Renal transplant alıcılarının ARB öncesi albüminüri seviyeleri ortalama $330,5 \pm 375$ mg/gün iken, losartan tedavisi sonrası alıcıların ortalama albuminüri düzeyi 178 ± 244 mg/gün'e geriledi (Grafik 1). Albüminüri seviyesindeki bu gerileme anlamlı bulundu ($p= 0,001$). Hastaların albüminüri seviyesi dört (%23,5) hastada normale dönerken, 13 (%76,5) hastada normoalbuminüri seviyesine dönüş olmadı. Hastaların birinde albüminüri seviyesinde değişme olmazken yalnızca bir hastada albüminüri seviyesi 96 mg/gün'den 180 mg/gün'e yükseldi. Toplam 15 hastada (%88,2) albüminüri seviyesi azaldı. Hastaların ortalama albüminüri azalma yüzdeleri $55,7 \pm 25$ olarak hesaplandı.

Grafik 1. Albüminüri seviyesindeki azalma.



*Wilcoxon Signed Ranks Test ** $P=0.001$

Hastaların kreatinin düzeyleri $1,23 \pm 0,2$ mg/dl'den, $1,1 \pm 0,2$ mg/dl'ye geriledi. Kreatininindeki bu düşüş anlamlı bulunmadı ($p= 0,802$). Hastaların MDRD ile hesaplanan eGFH düzeylerinin ise $66,2 \pm 20,7$ ml/dk/1.73m²'den $67,3 \pm 18,9$ ml/dk/1.73m²'ye yükseldiği görüldü ($p= 0,665$).

Hastaların ARB sonrası Na düzeyi $137,7 \pm 2,7$ mEq/lt'den, $136,7 \pm 3,9$ mEq/lt'ye geriledi ($p= 0,092$). K düzeyi ise $3,8 \pm 0,3$ mEq/lt'den, $4,1 \pm 0,4$ mEq/lt'ye ARB tedavisi sonrası yükseldi ve bu yükselme anlamlı idi ($p= 0,016$). Renal transplant alıcılarında ARB kullanımı sonrası Hb değerinin $15 \pm 2,3$ gr/dl'den $14,1 \pm 2,2$ gr/dl'ye gerilediği görüldü ($p= 0,121$). Hastaların ARB öncesi ortalama ürik asit düzeyi 5,8

$\pm 1,5$ mg/dl iken, ARB sonrası ortalama ürik asit düzeyi $5,9 \pm 1,2$ mg/dl olarak ölçülmüştü, ürik asitteki bu artış anlamlı bulunmadı ($p= 1,000$).

Son olarak ortalama arteriyel basınç (MAP) $95,3 \pm 9,1$ mmHg'dan $93,8 \pm 9,7$ mmHg'ya geriledi fakat bu düşüş Tablo 8'de görüldüğü üzere istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,615$).

Tablo 8. ARB tedavisi öncesinde ve sonrasında değerlendirilen parametreler.

Parametreler	ARB öncesi (Ortalama \pm Standart sapma)	ARB sonrası (Ortalama \pm Standart sapma)	P değeri
Kreatinin (mg/dl)	1.23 ± 0.2	1.18 ± 0.2	0,802
eGFH (MDRD) ml/dk/1.73m ²	66.2 ± 20.7	67.3 ± 18.9	0,665
Na (mEq/L)	137 ± 2.7	136 ± 3.9	0,092
K (mEq/L)	3.8 ± 0.3	4.1 ± 0.4	0,016
Ürik asit (mg/dl)	5.8 ± 1.5	5.9 ± 1.2	1,000
Albüminüri (mg/gün)	330 ± 375	178 ± 244	0,001
Hemoglobin (gr/dl)	15 ± 2.3	14.1 ± 2.2	0,121
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)	95.3 ± 9.1	93.8 ± 9.7	0,615

4.3. İlacın kesilme nedenleri ve yan etki profili

Hastaların hiçbirinde öksürük nedeni ile ilaç kesilmezken, yine hiçbir hastada döküntü ve anjiyoödem görülmedi. Hastaların yalnızca birinde eGFH'deki düşme nedeni (76 ml/dk/1.73m²'den 55 ml/dk/1.73m²'ye) ile ilaç kesilirken, bu hastada da losartan kesilmesi sonrası eGFH ve kreatinin eski düzeyine (1.51 mg/dl'den 1.15 mg/dl'ye) döndü. Yalnızca bir hastada hipotansiyon nedeni ile ARB tedavisine ara verildi. Bir hastada normoalbüminüri seviyesine dönüş olduğu için ilaç kesildi. Bu hastada, albüminüri 32 mg/dl'den 5 mg/dl'ye gerilemişti. Toplam 14 hastada (%82,3) ARB tedavisine devam edildi.

Potasyum düzeyindeki artış anlamlı olsa da, hiçbir hastada hiperpotasemi nedeni ile ilaç kesilmedi ve hiçbir hastada ciddi yan etki görülmedi.

5. TARTIŞMA

Proteinürinin, renal transplant hastalarında en sık sebebi olarak kronik allograft nefropatisi gösterilmiştir (66). Kronik allograft nefropatisi, renal transplantasyondan sonra en sık diyalize dönüş sebebidir (67–69). Bizim çalışmamızda da 4 hastaya biyopsi yapılmış ve patoloji sonuçları kronik allograft nefropatisi ile uyumlu bulunmuştur.

Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin inhibisyonunun tedavideki rolü hayvan modellerinde daha önce gösterilmiştir (70). ADEİ'lerin, lökosit infiltrasyonunu azalttığı, büyüme faktörünün mRNA'sını azalttığı ve proteinüriyi azalttığı sıçan modelinde gösterilmiştir (71). Kronik allograft nefropatisi biyopsi ile gösterilen 100 renal transplant alıcısında yapılan bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılarak, ilk gruba ADEİ ya da ARB verilirken ikinci gruba ilaç verilmemiş. ADEİ olarak ramipril kullanılırken ARB olarak losartan kullanılmış. Birinci gruptaki hastaların 33'ünde proteinüri (ortalama 2,45 gr/gün) saptanırken, ikinci grupta 31 hastada proteinüri (1,83 gr/gün) saptanmış. Bir yıllık tedavi sonrasında birinci grupta proteinüride ortalama 1,41 gr/gün'lük bir azalma olurken, ikinci grupta 0,83 gr/gün'lük bir azalma olmuştur ve iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (48). Bizim çalışmamızda da, renal transplant alıcılarında ARB kullanımı ile albüminüri düzeyinde anlamlı gerileme sağlandı (ARB öncesi albüminüri seviyeleri ortalama $330,5 \pm 375$ mg/gün iken, losartan tedavisi sonrası alıcıların ortalama albuminüri düzeyi 178 ± 244 mg/gün'e) ve dört hastada da normoalbuminüri seviyesine dönüş gözlemlendi. Normoalbuminürik düzeyde albüminürisi olan 35 renal transplantlı hastada valsartan ile albüminüri 25.9 ± 19.1 mg/gün'den 12.0 ± 9.6 mg/gün'e anlamlı düzeyde gerilerken, ilaca bağlı belirgin bir yan etki görülmemiştir (72). Calvino ve ark. yaptığı bir çalışmada ise hipertansiyon nedeni ile losartan kullanan (25-100 mg/gün) renal transplant hastaları proteinüri yönünden değerlendirilmiş, proteinüride anlamlı bir azalma (1.0 ± 0.87 vs 0.4 ± 0.83 g/l, $P=0.003$) gözlemlenmiştir (73). Heinze ve ark. ise yaptıkları çalışmada ADEİ ve ARB'lerin 10 yıllık hasta ve greft sağ kalımı ile ilişkilerini araştırmışlardır, bu çalışmada proteinüri olsun ya da olmasın renal transplant hastalarının bu ilaç grubundan faydalandığı gösterilmiştir (58). Lisinopril ile yapılan bir çalışmada ise proteinüride anlamlı azalma saptanırken, greft

fonksiyonlarındaki azalma miktarında fark saptanmamıştır (74). 72 hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise 10 yıllık takip sonrası, ACE inhibitörleri ile proteinüride azalma olmazken, renal graft fonksiyonunda bozulma olmadan, genel ve kardiyovasküler alanda olumlu etkiler görülmüştür (75).

Bizim çalışmamızda, hastaların kreatinin düzeyleri $1,23 \pm 0,2$ mg/dl'den, $1,1 \pm 0,2$ mg/dl'ye gerilerken, MDRD ile hesaplanan eGFH düzeylerinin ise $66,2 \pm 20,7$ ml/dk/1.73m²'den $67,3 \pm 18,9$ ml/dk/1.73m²'ye yükseldi (p= 0,665). Yalnızca bir hastada eGFH'deki düşme nedeni (76 ml/dk/1.73m²'den 55 ml/dk/1.73m²'ye) ile ilaç kesilmiştir. Bu hastada da losartan tedavisinin kesilmesi sonrası eGFH ve kreatinin düzeyi eski seviyesine (1.51 mg/dl'den 1.15 mg/dl'ye) dönmüştür. Bravo ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada bir hastaya proteinüri, altı hastaya eritrositoz ve 50 hastaya ise hipertansiyon nedeni ile ADEİ olarak lisinopril başlandıktan sonra eGFH anlamlı olarak artmıştır (76). 21 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde ADEİ veya ARB kullanan renal transplant alıcılarındaki eGFH düşüşü (ortalama 5.7 ml/dk azalma) kontrol grubuna göre anlamlı saptanırken, bazal eGFH, takip süresi ve transplanttan sonra geçen sürenin bu düşüşle ilişkili olmadığı görülmüştür (54).

Anjiyotensin reseptör blokörlerinin en sık görülen yan etkilerinden biri, hiperkalemidir. Bizim çalışmamızda, hiçbir hastada belirgin yan etki görülmezken, potasyum seviyesi anlamlı olarak ($3,8 \pm 0,3$ mEq/lt'den, $4,1 \pm 0,4$ mEq/lt'ye) yükselmiştir (p= 0,016). Fakat, hiçbir hastada hiperkalemi nedeniyle ilaç kesilmemiştir ve potasyum ciddi seviyeye kadar yükselmemiştir. Normoalbuminürisi olan hastalarda valsartan kullanımı sonrası takipte ise, yalnızca bir hastada hiperpotasemi görülürken, tedaviye bir hafta devam edildiğinde bu hastada da potasyumun normal seviyeye indiği görülmüştür (72). Hiremath ve ark. yaptığı 21 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde ADEİ veya ARB kullanan renal transplant alıcılarındaki proteinüride anlamlı azalma gözlenirken, potasyumda anlamlı bir artış gözlenmiştir (54). 31 pediatrik transplant hastasında losartan kullanımı ile yapılan bir başka çalışmada ise K seviyesinin 4 mmol/L'den, losartan kesilmeden önce ortalama 5,7 mmol/L'ye yükseldiği görülmüştür ve bu yükselme anlamlı bulunmuştur, yine aynı çalışmada ürik asit seviyesinde ise azalma mevcuttur (61). Yine, bir başka çalışmada bu ilaçların proteinüri yanında TGF-beta ve ürik asit seviyelerini de azalttığı gösterilmiştir, bu ilaçların hem tedavide hem de kronik allograft hasarını önlemede rolü olduğu

söylenmiştir (77). Bizim kliniğimizde takipli hastalarda ise bu çalışmalarla uyumlu olmayan bir şekilde, ARB sonrası ortalama ürik asit düzeyi $5,8 \pm 1,5$ mg/dl'den, ortalama $5,9 \pm 1,2$ mg/dl'ye yükselmiştir fakat ürik asitteki bu artış anlamlı bulunmamıştır ($p= 1,000$).

Calvino ve ark.'nın yaptığı losartan kullanılan bir başka çalışmada, renal transplant hastalarında proteinüride anlamlı azalma yanında, ilaca bağlı yan etki olarak yalnızca Hb seviyesinde anlamlı bir azalma (13.5 ± 1.74 g/dl'den 12.2 ± 2.19 g/dl'ye; $P=0.001$) gözlenmiştir (73). Anemi, RAAS blokajının sık görülen yan etkilerindendir. Bu çalışmada hastalar losartan ile ortalama 14,2 ay takip edilirken, bizim çalışmamızda bu sürenin daha kısa olması bu farkı açıklayabilir. Hiremath ve ark. da 12 aylık takip sonrası hemoglobinde %3,5'luk bir azalma göstermiştir (54). ADEİ ve ARB'ler geçmişte transplant sonrası gelişen eritrositoz tedavisinde kullanılmıştır (78,79). RAAS blokajının eritropoez üzerindeki etkisi ilk olarak 1980'lerde ADEİ kullanılan hipertansiyon hastalarında anemi görülmesi ile ortaya konulmuştur (80). Bu etki, anjiyotensin II'nin inhibisyonu ile hem eritropoetin azalması hem de eritropoezin uyarılmasının azalmasına bağlanabilir (81). Anjiyotensin eritropoezi, büyüme faktörü gibi uyarmaktadır (82). Bu mekanizma tam olarak aydınlatılmamış olsa da ADEİ ve ARB'lerin inhibitör etkilerinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (83,84). Bu alanda yapılan daha yeni bir çalışmada ise 270 renal transplant alıcısı incelenerek yüksek Hb seviyelerinde, RAAS blokajının Hb'yi azaltıcı etkisi gösterilirken, daha düşük Hb seviyelerinde ise blokajın Hb'de artış yönünde etkisi gösterilmiştir (52). Her ne kadar, Vlahakos ve ark. da bu çalışmaya benzer olarak RAAS blokajının Hb'yi azaltıcı etkisinin daha yüksek Hb seviyelerinde belirgin olduğunu gösterse de, mekanizma tam olarak açıklanamamıştır (57). Düşük albüminüri seviyelerinde ARB kullanımı ile yapılan bir çalışmada ise yalnızca bir hastada Hb düşüşü görülürken kullanılan valsartan dozunun 80 mg/gün'den 40 mg/gün'e azaltılması ile bu hastada da anemi düzelmiştir (72). Bizim çalışmamızda ise, renal transplant alıcılarında ARB kullanımı sonrası Hb değerinin $15 \pm 2,3$ gr/dl'den $14,1 \pm 2,2$ gr/dl'ye gerilediği görüldü, fakat bu azalma anlamlı saptanmadı ($p= 0,121$). ARB'ler hemoglobindeki bu azalma nedeniyle özellikle polisitemia verası olan renal transplant alıcılarında da tercih sebebi olabilirler (65).

Farklı sebeplerle ADEİ olarak lisinopril başlanan 57 renal transplant alıcısının retrospektif değerlendirilmesinde dört hastada öksürük gelişirken, bir hastada greft fonksiyonu kötüleşmiş ve bir hastada da hipotansiyon gelişmiştir (76). Bizim çalışmamızda da bir hastada hipotansiyon nedeni ile ilaç kesilirken, hiçbir hastada öksürük, döküntü ve anaflaksi görülmemiştir.

Kombinasyon tedavilerine baktığımızda, ARB ve direkt renin inhibitörü aliskiren ile yapılan bir çalışmada, proteinüride ciddi azalma gözlenirken, hiperkalemi, anemi ve eGFH'de düşüş gibi görülebilecek yan etkiler dual blokajda da gözlenmemiştir (85).

Biz çalışmamızda, 17 renal transplant alıcısı üzerinde ARB tedavisi ile albüminüri seviyesinde belirgin azalma gösterilmesi yanında hiçbir hastada kalıcı bir yan etki gözlemedik. Bir hastada hipotansiyon nedeniyle, bir hastada da kreatinin seviyesinde yükselme nedeniyle ilaç kesildi. Renal transplant alıcılarında ADEİ veya ARB başlandıktan sonra mutlaka renal fonksiyon ve potasyum takibi yapılmalıdır. Bu yaptığımız klinik çalışma sonucunda, renal transplant hastalarında ARB kullanımının etkili ve güvenli olduğunu gözlemledik.

6. ÖZET

Renoprotektif ve kardiyoprotektif etkinlikleri gösterilmiş, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve anjiotensin reseptör blokörlerinin renal transplant alıcılarında kullanımı halen tartışmalı bir konudur. Albüminüri üzerine etkinlikleri gösterilse de hiperkalemi, anemi, glomerüler filtrasyon hızında azalma, graft yaşam süresinde azalma gibi yan etkilerinden de bahsedilmektedir.

Bu çalışmada Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde takip edilen renal transplant alıcılarından albüminüri nedeniyle ARB olarak losartan başlanan renal transplant alıcılarının ARB tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar ve klinik özelliklerini karşılaştırarak ARB'lerin etkinliğini ve yan etkilerini göstermeyi amaçladık. Çalışmamıza, öncesinde anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve ARB kullanmamış ve albüminürisi nedeniyle ARB başlanan tüm hastalar (17 vaka) dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $49,1 \pm 11,8$ yılı (5 kadın, 12 erkek). Hastaların üçünde NODAT gelişmişti. Hastaların % 58,8'inde tedavi öncesi hipertansiyon tanısı mevcuttu. Transplant sonrası geçen süre $31,8 \pm 11,2$ aydı. ARB başlandıktan sonra ilk kontrole kadar geçen ortalama süre $2,1 \pm 1,1$ aydı. Hastaların % 64,7'si tiyazidsiz bir ARB preparatı kullanırken, % 35,3'üne tiyazidli bir preparat başlanmıştı. ARB'lerin etkinliğine baktığımızda; albüminürideki azalma oranı başlangıca göre ortalama %55 düzeyinde olmuştur. Yan etki profilini incelediğimizde ise, ARB öncesi potasyum $3,8 \pm 0,3$ mEq/L iken ARB sonrası $4,1 \pm 0,4$ mEq/L'ye yükselmiştir. Bu artış ARB'lerin beklenen bir etkisi olsa da hiçbir hastada hiperkalemi nedeniyle ARB tedavisinin kesilmesine gerek kalmamıştır. Bu ilaçların bilinen bir diğer yan etkisi de eGFH'deki azalmadır. Çalışmamızda yalnızca bir hastada kreatinin değeri bazale göre %20'nin üzerinde yükseldiği için ARB kesilmiş ve takibinde kreatinin düzeyi normal seviyeye dönmüştür. Hastaların hiçbirinde öksürük ve/veya allerjik reaksiyon gözlenmezken bir hastada ortostatik hipotansiyon gelişmesi üzerine ARB kesilmiştir.

Hastalarda albüminüri belirgin olarak azalırken, kreatinin, eGFH, hemoglobin değerleri üzerinde belirgin değişiklik gözlenmemiştir. Potasyum düzeyinde hafif bir artış olurken, hiçbir hastada ciddi hiperkalemi görülmemiştir. Bu çalışmada, 17 renal transplant alıcısı üzerinde ARB tedavisi ile albüminüri seviyesinde belirgin azalma

gösterilmesi yanında hiçbir hastada kalıcı bir yan etki görülmemiştir. Bir hastada hipotansiyon nedeniyle, bir hastada da kreatinin seviyesinde yükselme nedeniyle ilaç kesilmiştir. Klinik deneyimlerimiz sonucu renal transplant alıcılarında ARB kullanımının güvenli ve etkili olduğu söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler : Renal transplantasyon, Proteinüri, Albüminüri, Anjiyotensin reseptör blokörleri, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri



7. SUMMARY

Although renoprotective and cardioprotective effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers have been demonstrated, their use in renal transplant recipients is still controversial. Further, side effects such as reduction in glomerular filtration rate, reduced graft survival, hyperkalemia, and anemia are mentioned in addition to their efficacy on albuminuria.

In this thesis, positive and negative effects of ARBs are investigated. To this end, we consider laboratory and clinical data of renal transplant recipients who took losartan as an ARB agent due to albuminuria. We included cases who had no history of using angiotensin converting enzyme inhibitor and ARB and who started using ARB due to albuminuria. 12 of patients were male among total of 17 patients with mean age $49,1 \pm 11,8$ years. NODAT had developed in three patients. 58.8% of patients were diagnosed with hypertension before the therapy. Mean time after transplantation was $31,8 \pm 11,2$ months. The average time to first follow up after ARB had been started was $2,1 \pm 1,1$ months. 64.7% of patients used a thiazide-free ARB preparation, while the rest used ARB plus thiazide. Albuminuria level reduced by 55% compared to that before the therapy. As a measure of side effect characteristics, we see an increase in potassium to $4,1 \pm 0,4$ mEq/L from $3,8 \pm 0,3$ mEq/L with ARB intake. Even though this was an expected consequence of ARB, none of the patients developed hyperkalemia. Decrease in eGFH is another common side effect of ARB drugs. In our study, we discontinued ARB therapy of only one patient who had creatinine advanced by 20% above nominal reference value. Creatinine recovered back to normal values after ARB was cut. There was no cough and / or allergic reaction in patients. However, ARB was discontinued in only one patient because of orthostatic hypotension.

We have seen a significant reduction in albuminuria while there is no notable change in creatinine, eGFH, and hemoglobin values in patients. There was a slight increase in potassium levels of some patients without any severe hyperkalemia. In summary, a significant reduction in albuminuria was observed with ARB treatment on 17 renal transplant recipients, but no permanent side effects were observed in any patient. Note that ARB therapy was discontinued in two patients due to increase in

creatinine level in one and hypotension development in the other. Our clinical experience suggests that the use of ARB in renal transplant recipients is safe and effective.

Keywords : Renal transplantation, Proteinuria, Albuminuria, Angiotensin receptor blockers, Angiotensin converting enzyme inhibitors



8. KAYNAKLAR

1. Ree RM. Chronic Low-grade Inflammation in Renal Transplantation [Internet]. University Library Groningen][Host]; 2009 [cited 2017 Apr 21]. Available from: <http://www.rug.nl/research/portal/files/14636919/c1.pdf>
2. Lysaght MJ. Maintenance Dialysis Population Dynamics: Current Trends and Long-Term Implications. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jan 1;13(suppl 1):S37–40.
3. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Woude FJVD. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Nov 1;9(11):2135–41.
4. Ojo AO, Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Williams L, Berling DP. Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1994 Jul;24(1):59–64.
5. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of Survival Probabilities for Dialysis Patients vs Cadaveric Renal Transplant Recipients. *JAMA*. 1993 Sep 15;270(11):1339–43.
6. Hariharan S, McBride MA, Bennett LE, Cohen EP. Risk factors for renal allograft survival from older cadaver donors. *Transplantation*. 1997 Dec 27;64(12):1748–54.
7. Overview of care of the adult kidney transplant recipient - UpToDate [Internet]. [cited 2017 May 3]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-care-of-the-adult-kidney-transplant-recipient?source=machineLearning&search=renal%20transplant&selectedTitle=1~150§ionRank=1&anchor=H25669040#H25669040>
8. Shamseddin MK, Knoll GA. Posttransplantation Proteinuria: An Approach to Diagnosis and Management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jul 1;6(7):1786–93.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.
10. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, De Francisco ALM, Cotorruelo JG, Sanz De Castro S, et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation*. 2002 Apr 27;73(8):1345–8.

11. Roodnat JI, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation*. 2001 Aug 15;72(3):438–44.
12. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003 Aug 19;139(4):244–52.
13. Halimi J-M, Buchler M, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marlière J-F, et al. Urinary albumin excretion and the risk of graft loss and death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2007 Mar;7(3):618–25.
14. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Work group membership. *Kidney Int*. 2012;2:1.
15. Ree RM. Chronic Low-grade Inflammation in Renal Transplantation [Internet]. University Library Groningen][Host]; 2009 [cited 2017 Apr 21]. Available from: <http://www.rug.nl/research/portal/files/14636919/c1.pdf>
16. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2015. Türk Nefroloji Derneği;
17. Erek E. Cost of renal replacement therapy in Turkey. *Nephrology*. 2004;
18. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. SUCCESSFUL HOMOTRANSPLANTATION OF THE HUMAN KIDNEY BETWEEN IDENTICAL TWINS. *J Am Med Assoc*. 1956 Jan 28;160(4):277–82.
19. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved Graft Survival after Renal Transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2000 Mar 2;342(9):605–12.
20. Merion RM. Cyclosporine: Five Years’ Experience in Cadaveric Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 1985;310:148-154.
21. Ortho Multicenter Transplant Study Group. A Randomized Clinical Trial of OKT3 Monoclonal Antibody for Acute Rejection of Cadaveric Renal Transplants. 1985. (*N Engl J Med*; vol. 313:337-342).
22. A COMPARISON OF TACROLIMUS (FK506) AND CYCLOSPORINE FOR IMMUNOSUPPRESSION IN RENAL TRANSPLANTATION [Internet]. LWW. [cited 2017 Apr 22]. Available from: http://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1997/04150/A_COMPARISON_OF_TACROLIMUS__FK506__AND.13.aspx
23. MYCOPHENOLATE MOFETIL FOR THE PREVENTION OF ACUTE REJECTION IN RENAL TRANSPLANTATION [Internet]. LWW. [cited 2017 Apr 22]. Available from:

http://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1995/08000/MYCOPHENOLATE_MOFETIL_FOR_THE_PREVENTION_OF_ACUTE.3.aspx

24. McCullough KP, Keith DS, Meyer KH, Stock PG, Brayman KL, Leichtman AB. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998-2007: access for patients with diabetes and end-stage renal disease. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2009 Apr;9(4 Pt 2):894–906.
25. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2005 Apr;5(4 Pt 2):843–9.
26. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition Textbook [Internet]. [cited 2017 Apr 22]. Available from: <http://www.harrisonsim.com/>
27. Becker BN, Becker YT, Pintar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Friedman A, et al. Using renal transplantation to evaluate a simple approach for predicting the impact of end-stage renal disease therapies on patient survival: observed/expected life span. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2000 Apr;35(4):653–9.
28. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1997 Aug;12(8):1672–9.
29. Halimi J-M, Matthias B, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marlière J-F, et al. Respective predictive role of urinary albumin excretion and nonalbumin proteinuria on graft loss and death in renal transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2007 Dec;7(12):2775–81.
30. Schaub S, Mayr M, Hönger G, Bestland J, Steiger J, Regeniter A, et al. Detection of subclinical tubular injury after renal transplantation: comparison of urine protein analysis with allograft histopathology. *Transplantation.* 2007 Jul 15;84(1):104–12.
31. Teppo A-M, Honkanen E, Finne P, Törnroth T, Grönhagen-Riska C. Increased urinary excretion of alpha1-microglobulin at 6 months after transplantation is associated with urinary excretion of transforming growth factor-beta1 and indicates poor long-term renal outcome. *Transplantation.* 2004 Sep 15;78(5):719–24.
32. Seeman T. Management of proteinuria in the transplanted patient. *Pediatr Nephrol.* 2015 Jun;30(6):889–903.
33. Tsampalieros A, Knoll GA. Evaluation and Management of Proteinuria After Kidney Transplantation: *Transplantation.* 2015 Oct;99(10):2049–60.

34. Mombelli C, Giordani M, Imperiali N, Bedini M, Luxardo R, Heredia A, et al. Proteinuria/creatininuria index and its correlation with the 24-hour proteinuria in renal transplanted patients. *Transplant Proc.* 2013 May;45(4):1635–8.
35. Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, et al. Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2007 Dec;7(12):2748–56.
36. Chung J, Park SK, Park JS, Kim SC, Han DJ, Yu E. Glomerulonephritis is the major cause of proteinuria in renal transplant recipients: histopathologic findings of renal allografts with proteinuria. *Clin Transplant.* 2000 Oct;14(5):499–504.
37. Hohage H, Kleyer U, Brückner D, August C, Zidek W, Spieker C. Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Nephron.* 1997;75(2):160–5.
38. Morath C, Zeier M. When should post-transplantation proteinuria be attributed to the renal allograft rather than to the native kidney? *Nat Clin Pr Nephrol.* 2007;3: 18 –19.
39. Urinary Albumin Excretion and the Risk of Graft Loss and Death in Proteinuric and Non-Proteinuric Renal Transplant Recipients [Internet]. PubMed Journals. [cited 2017 Apr 24]. Available from: <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/17217438/>
40. Sancho A, Gavela E, Avila A, Morales A, Fernández-Nájera JE, Crespo JF, et al. Risk factors and prognosis for proteinuria in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007 Sep;39(7):2145–7.
41. Park JH, Park JH, Bok HJ, Kim BS, Yang CW, Kim YS, et al. Persistent proteinuria as a prognostic factor for determining long-term graft survival in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2000 Nov;32(7):1924.
42. Biesenbach G, Zazgornik J, Janko O, Hubmann R, Syré G. Effect of mild dietary protein restriction on urinary protein excretion in patients with renal transplant fibrosis. *Wien Med Wochenschr 1946.* 1996;146(4):75–8.
43. Salahudeen AK, Hostetter TH, Raatz SK, Rosenberg ME. Effects of dietary protein in patients with chronic renal transplant rejection. *Kidney Int.* 1992 Jan;41(1):183–90.
44. Cross NB, Webster AC, Masson P, O’Connell PJ, Craig JC. Antihypertensive treatment for kidney transplant recipients. *Cochrane Libr [Internet].* 2009 [cited 2017 Apr 18]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003598.pub2/full>
45. Shu KH, Wu MJ, Chen CH, Cheng CH, Lian JD, Lu YS. Effect of pentoxifylline on graft function of renal transplant recipients complicated with chronic allograft nephropathy. *Clin Nephrol.* 2007 Mar;67(3):157–63.

46. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2002 Feb 21;346(8):580–90.
47. Jevnikar AM, Mannon RB. Late kidney allograft loss: what we know about it, and what we can do about it. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2008 Mar;3 Suppl 2:S56-67.
48. Shah PR, Kute VB, Saboo DS, Goplani KR, Gumber MR, Vanikar AV, et al. Safety and efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in chronic allograft injury. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2011;22(6):1128.
49. Lassila M, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Antiproteinuric effect of RAS blockade: new mechanisms. *Curr Hypertens Rep*. 2004 Oct;6(5):383–92.
50. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):851–60.
51. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med*. 1993 Nov 11;329(20):1456–62.
52. Mikolasevic I, Zaputovic L, Zibar L, Begic I, Zutelija M, Klanac A, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors lower hemoglobin and hematocrit only in renal transplant recipients with initially higher levels. *Eur J Intern Med*. 2016 Apr;29:98–103.
53. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008 Apr 10;358(15):1547–59.
54. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2007 Oct;7(10):2350–60.
55. J G, Hg K, W S, Eh S. Anemia in renal transplant recipients caused by concomitant therapy with azathioprine and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Transplantation*. 1993 Sep;56(3):585–9.
56. Stigant CE, Cohen J, Vivera M, Zaltzman JS. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2000 Jan;35(1):58–63.
57. Vlahakos DV, Canzanello VJ, Madaio MP, Madias NE. Enalapril-associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1991 Feb;17(2):199–205.

58. Heinze G. 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 Jan 18;17(3):889–99.
59. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Dohler B. 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 Sep 27;17(11):3257–62.
60. Ito S, Naritomi H, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, et al. Impact of serum uric acid on renal function and cardiovascular events in hypertensive patients treated with losartan. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2012 Aug;35(8):867–73.
61. Sakallı H, Baskın E, Bayrakcı US, Moray G, Haberal M. Acidosis and hyperkalemia caused by losartan and enalapril in pediatric kidney transplant recipients. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2014 Aug;12(4):310–3.
62. Schmidt A, Gruber U, Böhmig G, Köller E, Mayer G. The effect of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CsA. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2001 May;16(5):1034–7.
63. Tanji N, Ohoka H, Shimamoto K, Ikeda T, Miyauchi Y, Yokoyama M. Effects of angiotensin II receptor blocker on proteinuria in renal transplant recipients. *Vivo Athens Greece*. 2004 Aug;18(4):433–6.
64. Zhu X, Chen J, Han F, Cheng M, Xu L, Zhang L, et al. Efficacy and safety of losartan in treatment of hyperuricemia and posttransplantation erythrocytosis: results of a prospective, open, randomized, case-control study. *Transplant Proc*. 2009 Nov;41(9):3736–42.
65. Cross NB, Webster AC. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors—Beneficial Effects Seen in Many Patient Groups May Not Extend to Kidney Transplant Recipients: Transplantation. 2016 Mar;100(3):472–3.
66. Peddi VR, Dean DE, Hariharan S, Cavallo T, Schroeder TJ, First MR. Proteinuria following renal transplantation: correlation with histopathology and outcome. *Transplant Proc*. 1997 Mar;29(1–2):101–3.
67. Chronic Rejection [Internet]. PubMed Journals. [cited 2017 Apr 30]. Available from: <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/8737863/>
68. Matas AJ, Burke JF, DeVault GA, Monaco A, Pirsch JD. Chronic rejection. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1994 Feb;4(8 Suppl):S23-29.
69. Paul LC. Chronic renal transplant loss. *Kidney Int*. 1995 Jun;47(6):1491–9.

70. Porter KA, Dossetor JB, Marchioro TL, Peart WS, Rendall JM, Starzl TE, et al. Human renal transplants. I. Glomerular changes. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* 1967 Jan;16(1):153–81.
71. Zollinger HU, Moppert J, Thiel G, Rohr HP. Morphology and pathogenesis of glomerulopathy in cadaver kidney allografts treated with antilymphocyte globulin. *Curr Top Pathol Ergeb Pathol.* 1973;57:1–48.
72. Uchida J, Machida Y, Iwai T, Iguchi T, Kamada Y, Naganuma T, et al. Low-grade albuminuria reduction with angiotensin II type 1 receptor blocker in renal transplant recipients. *J Nephrol.* 2011;24(4):515–21.
73. Calviño J, Lens XM, Romero R, Sánchez-Guisande D. Long-term anti-proteinuric effect of Losartan in renal transplant recipients treated for hypertension. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2000 Jan;15(1):82–6.
74. Amara AB, Sharma A, Alexander JL, Alfirevic A, Mohiuddin A, Pirmohamed M, et al. Randomized controlled trial: lisinopril reduces proteinuria, ammonia, and renal polypeptide tubular catabolism in patients with chronic allograft nephropathy. *Transplantation.* 2010 Jan 15;89(1):104–14.
75. Paoletti E, Bellino D, Marsano L, Cassottana P, Rolla D, Ratto E. Effects of ACE inhibitors on long-term outcome of renal transplant recipients: a randomized controlled trial. *Transplantation.* 2013 Mar 27;95(6):889–95.
76. Bravo P, Felgueiras J, Santos C, Oliveira C, Ponce P. Angiotensin-converting enzyme inhibitors after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2008 Apr;40(3):740–2.
77. el-Agroudy AE, Hassan NA, Foda MA, Ismail AM, el-Sawy EA, Mousa O, et al. Effect of angiotensin II receptor blocker on plasma levels of TGF-beta 1 and interstitial fibrosis in hypertensive kidney transplant patients. *Am J Nephrol.* 2003 Oct;23(5):300–6.
78. Flores CA, Ardiles LG, Aros CA, Muñoz CC, Schneider HO, Ramírez JA, et al. Valsartan-induced hematocrit changes in renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2005 Apr;37(3):1586–8.
79. Formica RN, Friedman AL, Lorber MI, Smith JD, Eisen T, Bia MJ. A randomized trial comparing losartan with amlodipine as initial therapy for hypertension in the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2006 May;21(5):1389–94.
80. Verhaaren HA, Vande Walle J, Devloo-Blancquaert A. Captopril in severe childhood hypertension--reversible anaemia with high dosage. *Eur J Pediatr.* 1986 Apr;144(6):554–6.

81. Julian BA, Brantley RR, Barker CV, Stopka T, Gaston RS, Curtis JJ, et al. Losartan, an angiotensin II type 1 receptor antagonist, lowers hematocrit in posttransplant erythrocytosis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1998 Jun;9(6):1104–8.
82. Lamperi S, Carozzi S. Erythroid progenitor growth in erythrocytotic transplanted patients. *Artif Organs*. 1985 May;9(2):200–4.
83. Ajmal A, Gessert CE, Johnson BP, Renier CM, Palcher JA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on hemoglobin levels. *BMC Res Notes*. 2013 Nov 4;6:443.
84. Kato H, Ishida J, Matsusaka T, Ishimaru T, Tanimoto K, Sugiyama F, et al. Erythropoiesis and Blood Pressure Are Regulated via AT1 Receptor by Distinctive Pathways. *PloS One*. 2015;10(6):e0129484.
85. López V, Martín M, Cobelo C, Aranda P, Cabello M, Sola E, et al. Renin-Angiotensin System Dual Blockade Using Angiotensin Receptor Plus Aliskiren Decreases Severe Proteinuria in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2010 Oct;42(8):2883–5.