

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

DIABETES MELLİTUSLU HASTALARDA KAPTOPRİLLİ ^{99m}Tc MAG₃
SİNTİGRAFİSİ CEVABININ ACE GEN POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ

142095

Dr Bilge VOLKAN SALANCI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Belkıs ERBAŞ

ANKARA
2004

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve bu tezi ortaya çıkarmam için gerekli bilgi birikimini sağlamamda büyük emeği olan değerli hocalarım Prof. Dr. Tülin Aras, Prof. Dr. Biray Caner, Prof. Dr. Meltem Çağlar, Prof. Dr. Ömer Uğur, Doç. Dr. Pınar Özgen Kıratlı ve Yrd. Doç. Dr. Eser Lay Ergün'e; tez çalışmamdaki katkılarından dolayı HÜTF İç Hastalıkları AD Endokrinoloji Ünitesinden Prof. Dr. Tomris Erbaş ve Uzm. Dr. Selçuk Dağdelen ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Genetik Bölümü'nden Prof. Dr. Ergül Tunçbilek ve Doç. Dr. Mehmet Alikashifoğlu'na; Uzm. Dr. Emel Ceylan Günay başta olmak üzere birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün araştırma görevlisi arkadaşlarıma; bölümümüz teknisyenlerine ve bütün çalışanlarına; tezimin ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Belkıs Erbaş'a; her zaman bana destek olan eşim Dr. Ekrem Doruk Salancı'ya ve hayatım boyunca beni hep cesaretlendiren ve her zaman yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Kaptoprilli böbrek sintigrafisi renal arter stenozunun ayırıcı tanısı için kullanılan bir yöntem olup, özgüllüğü % 75 ile %100 arasında değişmektedir. Diabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, kalsiyum kanal blokörü kullanımı, dehidratasyon gibi nedenlerle izlenen hafif veya önemli derecede bilateral parenkimal retansiyon, yöntemin özgüllüğünün düşük olmasına yol açmaktadır. Bu nedenlerden biri olan diyabetik nefropati gelişiminde, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) geninde insersiyon/delesyon polimorfizmi de etkili olmaktadır. ACE gen polimorfizmi intrarenal renin-anjiyotensin-aldosteron (PRA) aktivasyonuna sebep olarak böbreklerde hemodinamik değişimlere sebep olmaktadır. Bu değişimler ACE inhibitörlerine ve anjiyotensin II (A-II) reseptör blokörlerine verilen yanıtı etkilemektedir. Bu çalışma diabetes mellituslu hastalarda ACE inhibisyonunun renal hemodinami üzerine etkisinin $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ böbrek sintigrafisi ve klirens ölçümü ile incelenmesi, ACE gen polimorfizminin bulgular üzerinde etkisinin olup olmadığının araştırılması amacıyla yapılmıştır.

Tip 2 diyabet tanısı ile izlenen 60 hastaya bazal ve kaptoprilli $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ sintigrafisi yapıldı. $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ klirensi Bubeck yöntemine göre tek kan örneği kullanılarak hesaplandı. Plazma ACE, aktif renin, PRA, A-II ve aldosteron düzeyleri ölçüldü. ACE gen (I/D) polimorfizmi PCR yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Hastaların %56.7 sinde bazal ve kaptopril sonrasında normal sintigrafi elde edildi. %28.3 ünde ise bazalde izlenen parenkimal retansiyon değişmedi veya artış gösterdi. Hastalar genotiplere göre üç grup altında incelendi (DD: 24, ID: 23, II: 13). ACE düzeyleri DD grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Kaptoprile cevap olarak $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ klirensi II grubunda sadece %10 hastada, DD grubunda ise %50 hastada düşüş gösterdi. Klirens değişim oranı II grubunda 16.46 ± 24.27 iken, DD grubunda -4.3 ± 15.6 idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.024$). İzlenen klirens değişikliği hastaların HbA_{1c} düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdi.

ACE gen polimorfizmi alt grupları arasında kaptoprile izlenen renal hemodinamik cevap farklılık göstermektedir ve bu nedenle de kaptoprilli renal sintigrafinin özgüllüğünün düşmesine yol açan bir faktör olarak kabul edilmelidir. $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ klirensi ölçümü intrarenal RAS aktivasyonu olan hastaların değerlendirilmesinde ve ACE inhibitörleri tedavisine yanıtın önceden kestirilmesinde kullanılabilecek bir yöntem olabilir.

ABSTRACT

Captopril Renal Scintigraphy is a method used for the differential diagnosis of renal artery stenosis with a specificity varying between 75% and 100%. Mild to severe bilateral parenchymal retention due to such causes as diabetes mellitus (DM), essential hypertension, usage of calcium channel blockers and/or dehydration lowers the specificity of this method. The pathogenesis of diabetic nephropathy, involves the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene. The ACE gene polymorphism, by way of an activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAS), causes hemodynamical changes in the kidneys, and therefore affect the response to ACE inhibitors and angiotensin II (A-II) receptor blockers. The current study is conducted to observe the effect of ACE inhibition on renal hemodynamics in patients of DM through $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ renal scintigraphy and clearance study, and to evaluate whether the ACE gene polymorphism has any effect upon the findings.

Sixty patients who are followed with the diagnosis of type 2 DM were subjected to basal and captopril $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ renal scintigraphy. The clearance of $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ was calculated by using single blood sampling per patient according to the Bubeck method. The levels for plasma ACE, active renin, plasma renin activity, A-II and aldosterone were measured. The ACE gene polymorphism (I/D) was evaluated with the PCR method. 56.7% of the patients were found to have normal basal and captopril scintigraphies. In 28.3%, parenchymal retention observed during the basal scintigraphy either did not change or increased. According to their genotypes for ACE gene, the patients were examined in three groups of DD (24), ID (23) and II (13). ACE levels were significantly high among the DD patients. While only 10% of the patients in II group showed a decrease in the clearance of $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ in response to captopril, it was 50% of the patients in DD group. While the percent change for clearance in II group of patients was $16.46 \pm 24.27\%$, it was $-4.3 \pm 15.6\%$ in DD group of patients, and the difference between them was statistically significant ($p=0.024$). The percent changes for clearances of the patients were negatively correlated to their HbA_{1c} .

Difference of renal hemodynamical response to captopril can be observed between the patients according to ACE gene polymorphism, and the mentioned polymorphism should be considered as a factor that decreases the specificity of

renal captopril scintigraphy. Measurements of $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ clearance may be used to evaluate the patients with intrarenal RAS activation and predict the possible responses to ACE inhibitor therapy.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Anatomi ve Fizyoloji	2
2.2. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi Bileşenleri	3
2.3. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları	8
2.4. Renovasküler Hipertansiyon	17
2.5. Kaptoprilli Böbrek Sintigrafisi	19
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	
3.1. Hastalar	22
3.2. ACE Düzeyleri Ölçümü	23
3.3. Aktif Renin, PRA, Anjiotensin II, ve Aldosteron ölçümü	23
3.4. Böbrek Sintigrafisi	24
3.5. Genetik İnceleme	28
3.6. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	
4.1. Genel Özellikler	30
4.2. Kaptoprile Cevap	32
4.3. Böbrek Sintigrafisi	34
4.4. Genetik İnceleme	39
5. TARTIŞMA	49
6. KAYNAKLAR	61
7. EKLER	

7.1.	Hastaların Genel Özellikleri	73
7.2.	Hastaların Hormon Düzeyleri	75
7.3.	Hastaların Sintigrafik Parametreleri	79



SİMGELER ve KISALTMALAR

- A-I:** Anjiotensin I
A-II: Anjiotensin II
ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACEI: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ARB: Anjiotensin II reseptör blokörleri
AT₁R: Anjiotensin II tip 1 reseptörü
AT₂R: Anjiotensin II tip 2 reseptörü
BUN: Kan üre düzeyi
DD: ACE geni polimorfizmi, homozigot delesyon alleli
DM: Diabetes mellitus
DN : Diyabetik nefropati
EPRF: Efektif renal kan akımı
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
HbA_{1c}: Hemoglobin A_{1c} (glikozillenmiş hemoglobin)
II: ACE geni polimorfizmi, homozigot insersiyon alleli
JG: Jukstaglomerüler
KBS: Kaptoprilli böbrek sintigrafisi
K_m: Reaksiyonun maksimum hızının yarısına eşit olduğu sıradaki substrat konsantrasyonu
Kre: Serum kreatinin düzeyi
mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit
MAP: Ortalama kan basıncı “ mean arterial pressure”
NO: Nitrik oksit
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PDFG : Platelet büyüme faktörünün
PRA:Plazma renin aktivitesi
RAS: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
RPF : Renal plazma akımı
RVH : Renovasküler hipertansiyon
TER: ^{99m} Tc-MAG3 için tübüler ekstraksiyon hızı

TGF- β : Transforming growth factor- β

TA: Arterial tansiyon

T_{max} : Radyoaktif maddenin böbreklerde maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı

T_{1/2}: Radyoaktif maddenin yarılanma zamanı

T_{20/3}: 20. dakikadaki radyoaktivite sayımlarının 3. dakikadaki sayımlara oranı

RKT: Çalışma sonunda böbrek parenkiminde kalan radyoaktif madde yüzdesi

UF: Ultrafiltrat

VKI: Vücut kütle indeksi



ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 2.1: Böbrek tübüllerinin ve kan damarlarının temsili görünümü	2
Şekil 2.2: Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemi bileşenleri	4
Şekil 2.3: Diyabetik nefropatinin ilerleyişi	12
Şekil 4.1: Yüzde TER değişimi ve TER farkı değerleri ile HbA _{1c} arasındaki negatif ilişki.	37
Şekil 4.2: Yüzde TER değişimi ve TER farkı değerleri ile bazal TER değerleri arasındaki ilişki.	37
Şekil 4.3: Yüzde TER değişim oranlarına göre oluşturulmuş grupların ortalama HbA _{1c} değerleri	38
Şekil 4.4: Yüzde TER değişim oranlarına göre oluşturulmuş grupların bazal TER değeri ortalamaları	38
Şekil 4.5: TER değişim oranının genetik alt gruplara ve cinsiyete göre ortalama değerleri	41
Şekil 4.6: Mikroalbuminurik ve normoalbuminurik olan hastalarda ACE polimorfizmine göre % TER değişim ortalama değerleri.	43
Şekil 4.7: DD homozigot bir hastanın böbrek sintigrafisi	44
Şekil 4.8: II homozigot hastanın böbrek sintigrafisi görüntüleri	45
Şekil 4.9: ID heterozigot bir hastanın böbrek sintigrafisi görüntüsü	46
Şekil 4.10: ID heterozigot bir hastanın böbrek sintigrafisi görüntüleri	
Şekil 4.11: II homozigot bir hastanın kaptoprilli böbrek sintigrafisi görüntüleri	47

TABLO

	Sayfa no
Tablo 4.1: Hastaların tanımsal özellikleri	30
Tablo 4.2: Hastaların kaptopril öncesi ve sonrasında ölçülen kan basıncı ve serum hormon değerleri	34
Tablo 4.3: Bazal ve kaptoprilli sintigrafide sintigrafik parametreleri	35
Tablo 4.4: ACE gen polimorfizmi alt gruplarında tanımlayıcı özellikler	39
Tablo 4.5: ACE genotiplerine göre bazal hormon değerleri	40
Tablo 4.6: ACE gen polimorfizmi alt tiplerinde hasta dağılımı ve ortalama %TER cevabı	41
Tablo 4.7: Yüzde TER değişimi gruplarına göre ACE genotip alt gruplarının dağılımı	42



1. GİRİŞ

Diyabetik nefropatinin (DN) gelişiminde hiperglisemi ve hipertansiyon önemli rol oynamaktadır. Ancak bu çevresel faktörlerin yanı sıra hastaların kalıtsal bazı özellikleri de hastalığın ilerleyişinde etkili olmaktadır. ACE insersiyon/delesyon polimorfizmi, böbrekte doku düzeyinde anjiotensin II (A-II) düzeylerini yükseltmektedir. A-II ise hemodinamik ve hücre düzeyindeki etkileri ile DN patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemindeki (RAS) farklılıklar hem hastalığın gidişini hem de proteinüriyi ve hipertansiyonu önlemek için kullanılan ACE inhibitörlerine (ACEI) ve anjiotensin reseptör blokörlerine (ARB) verilen yanıtı etkilemektedir.

Bu çalışma, tip 2 DM'de kaptopril ile oluşturulan ACE inhibisyonunun böbrek işlevleri üzerine etkisinin $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ böbrek sintigrafisi ile incelenmesi ve ACE gen polimorfizminin bulgular üzerinde etkisinin olup olmadığının araştırılması amacıyla yapılmıştır. Çalışma bir ACEI olan kaptopril verilmesinden sonra böbrek kan akımının bir göstergesi olan $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ klirensi değişimlerinin ve bunun genetik alt gruplar ile ilişkisinin araştırılması esasına dayanmaktadır. Ayrıca, kaptoprilli böbrek sintigrafisinde diyabetik hastalarda gözlenen ve yalancı pozitif bir yanıt olan çift taraflı parankimal retansiyonun ACE gen polimorfizmi ile ilişkisinin olup olmadığı incelenmiştir.

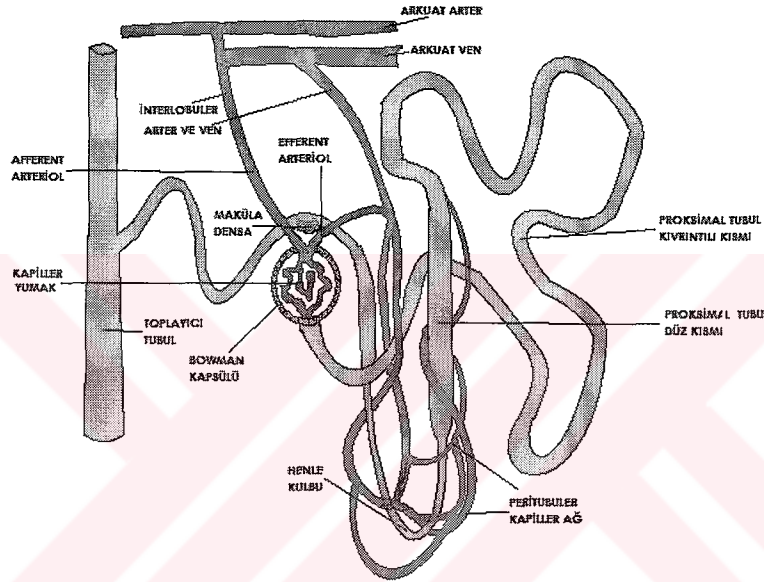
ACE geni polimorfizminin çift taraflı ve özgül olmayan, parankimal retansiyon şeklinde izlenen sintigrafik paternlerle ilişkisi olduğu gösterilebilirse, yanlış pozitif sintigrafi nedenleri açıklığa kavuşturulduğu gibi, kaptoprilli sintigrafi ile böbrek işlevlerinde azalma izlenen hasta gruplarının ACE inhibitorleri ve anjiotensin II reseptör blokörleri (ARB) ile tedavisi için uygun olup olmadığı tartışması için ön bilgiler elde edilmiş olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi ve Fizyoloji

2.1.1. Böbrek Anatomisi

Aortadan dal alan ana renal arterler her iki böbreğin kanlanmasını sağlamaktadır. Renal arterler, böbrek hilusunu geçtikten sonra interlober ve interlobuler dallara ayrılır ve en uçta afferent ve efferent arteriöl olarak sonlanır (Şekil 2.1). Eşlenik renal venler ise benzer şekilde ana renal venler adını alır ve renal hilusu terk eder.



Şekil 2.1: Böbrek tübüllerinin ve kan damarlarının temsili görünümü

Afferent arteriöl renal cisimciğin damarsal kısmına uzanan kapiller bir yumak yapar. Kapiller yumak epitel bir kapsül olan Bowman kapsülü ile sarılıdır. Kapsül duvarı iki kattan oluşur. İç kısım podositleri bulundurur ve kapiller damarları sarar, dış kısım ise yapıyı sınırlar (46).

Bazal membran, podositlerin birincil ve ikincil ayakları uzantıları ve bu ayakçıkların arasında uzanan ayırıcı zar, ultrafiltratın süzülmesinden sorumlu olan filtrasyon bariyeri oluşturmaktadır. Ayırıcı zar ve bazal membran, albümin ve daha büyük proteinlerin ultrafiltrata karışmasını önleyen en önemli yapısal bileşendir (80). Salgıladıkları matriks proteinleri ile kapiller damarlara destek olan mezengiyal hücreler kapiller damarların arasındaki boşluklarda bulunur.

Renal cisimciğin hemen yakınında, afferent arteriolün ‘tunica media’sının içinde başkalaşmış düz kas hücreleri olan “jukstaglomerüler” (JG) hücreler bulunmaktadır. Bu hücreler renin salgılanmasından sorumludur. Bunun hemen yakınında ise distal kıvrıntılı tübül duvarında, ultrafiltrat konsantrasyonlarındaki değişiklikleri algılayabilen maküla densa hücreleri bulunmaktadır (46).

2.2. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi Bileşenleri

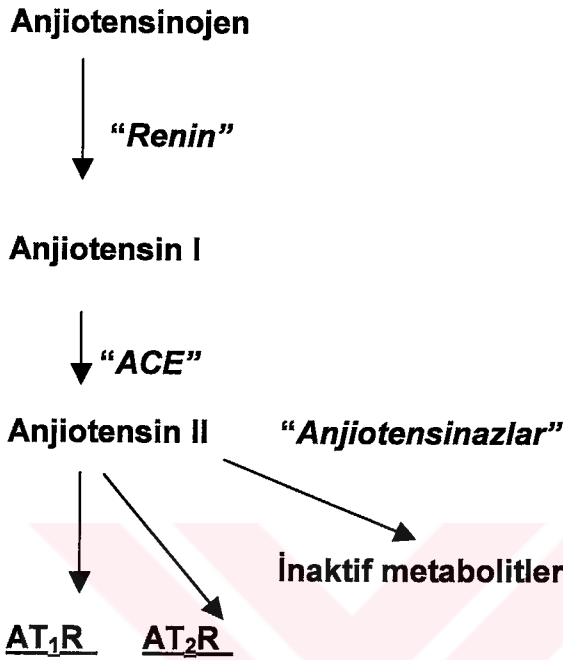
Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (Şekil 2.2) ekstraselüler sıvının hacminin ve sodyum dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu sistem kan kaybı, ekstraselüler sıvı kaybı, hipotansiyon, düşük sodyum alımı ve artmış sempatik sistem uyarısı gibi durumlarda devreye girer.

Sistemik kan basıncı düşüklüğünü algılayan karotid sinüs ve aortik baroreseptörlerinin uyarısı ile sempatik sistem devreye girer. Bu etki, JG hücrelerden renin salgılanmasını uyandır. Proteolitik bir enzim olan renin anjiotensinojeni anjiotensin 1'e (A-I) yıkar. Daha sonra ACE enzimi aracılığı ile A-I' den anjiotensin II (A-II) oluşur. A-II' nin üç önemli etkisi vardır: adrenal bezden aldosteron sentezini artırır ve böylece böbreklerden sodyum ve dolayısı ile su tutulmasını sağlar, efferent arteriolde vazokonstriksiyona sebep olarak glomerüler filtrasyon basıncını yükseltir ve son olarak periferik damarlarda yaygın vazokonstriksiyon yaparak kapiller alanda göllenmiş olan kanın sistemik dolaşıma dönüşünü artırır. Bütün bunların net etkisi kan basıncının artması ve hemostazın sağlanmasıdır (49).

Renin ve anjiotensinin salgılandığı en önemli organ böbreklerdir. Lokal RAS aktivasyonunun belirlenmesinde lokal mRNA düzeylerinin saptanması yol gösterici olmaktadır. Böbrek tübül hücrelerinde ve jukstaglomerüler hücrelerde renin ve anjiotensin mRNA düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (102). Bu bulgular RAS'nin sistemik olduğu kadar lokal etkilerinin de araştırılmasına sebep olmuştur. RAS bileşenlerinin böbreğin farklı bölgelerinde bulunması ile özellikle A-II'nin parakrin etkilerinin bulunduğu ve bunların diyabet başta olmak üzere pek çok hastalığın patogenezinde rol oynadığı belirlenmiştir (34).

2.2.1. Anjiotensinojen

Anjiotensinojen α_2 -globülin yapısında bir proteindir ve karaciğer tarafından yüksek düzeylerde sentezlenir. Karaciğerde anjiotensinojen sentezini artıran uyarılar glukokortikoidler ve östrojenlerdir.



Şekil 2.2: Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemi bileşenleri

Kalp, damarsal yapılar, böbrekler ve yağ dokusu anjiotensinojenin daha az miktarda sentezlendiği yerlerdir (16). Bu protein renin enziminin substratıdır ve anjiotensinlerin ön-molekülüdür. Anjiotensinojen normalde serumda renin enziminin K_m (K_m : reaksiyonun maksimum hızının yarısına eşit olduğu sıradaki substrat konsantrasyonu) düzeylerinde bulunmaktadır. Bu nedenle anjiotensinojenin serum düzeyindeki ufak değişiklikler A-II düzeyinde önemli değişimler ile sonuçlanır. (35) .

Anjiotensinojen aynı zamanda böbreklerde de sentezlenmektedir. İlgili mRNA düzeyleri özellikle proksimal tübül epitel hücrelerinde bulunmuştur ve bu bulgu interstitiel alandaki ve proksimal tübüllerdeki A-I ve A-II düzeylerindeki yükselmeyi açıklamaktadır (42).

2.2.2. Renin

Renin, büyük bir molekül olan angiotensinojeni keserek daha küçük bir molekül olan A-I'e dönüştüren bir enzimdir. Böbrek afferent arteriolünde bulunan JG hücrelerden salgılanan renin, anjiotensinojenden bir dekapeptit olan A-I oluşmasına sebep olur. Renin salgılanmasını arttıran uyaranlar β_1 sempatik sistem aktivitesi, düşük arteriyal kan basıncı ve distal tübüllerden azalmış sodyum reabsorbsiyonudur (68).

Son zamanlarda tanımlanan bir önemli nokta ise renin reseptörlerinin varlığıdır. In vitro ortamda reninin mezengiyal hücre yüzeyindeki özgül reseptörlerine bağlanması sonucunda bu hücrelerin hipertrofiye uğradığı belirlenmiştir. Bu reseptör klonlanmış ve hem renini hem de prorenini bağlayabildiği belirlenmiştir (68).

2.2.3. Angiotensin Dönüştürücü Enzim

Aktif olmayan A-I'in A-II'ye dönüşümünü sağlayan ACE ise başta akciğerler olmak üzere tüm organların endotel hücrelerinde bulunmaktadır. Bu enzim bir metalloproteaz olup, iki aktif karboksi terminali, iki çinko grubu içermektedir ve dipeptidil karboksi peptidaz olarak işlev görmektedir. ACE sayesinde A-I'in karboksi terminalinde bulunan iki aminoasit kesilir ve bir octopeptid olan A-II'ye dönüştürülmesi mümkün olur (35).

Enzimin çözülebilir ve membrana bağlı olarak bulunan iki ayrı formu vardır. Hücre membranına bağlı olarak bulunan ACE'ye, yüksek oranda böbreklerde proksimal nefronun fırça yüzü kenarında; daha az olmakla birlikte endotel hücrelerinde ve nöroepitelyal hücrelerde rastlanmıştır (16).

ACE enzimi birden fazla substratı katalizleyebilir. A-I sentezi dışında bradikininin ve kallidinin yıkımını sağlamaktadır. Böylece hem etkin vazodilatörlerin etkisini ortadan kaldırır hem de vazokonstrüksiyon sağlar.

2000'li yıllarda ikinci bir ACE (ACE2) bulunmuştur. Bu enzim ACE ile yapısal homoloji göstermekle birlikte karboksi peptidaz olarak çalışır. Görevi A-I'i A-II'ye dönüştürmek yerine A-I'i işlevsel olmayan peptidlere çevirmektir. Bu nedenle A-II etkisini azaltıcı etki göstermektedir (16).

2.2.4. Anjiotensin II

Anjiotensin II'nin Yapısı

Anjiotensin II oktapeptid yapıda bir hormondur. A-I'in, ACE enzimi ile kesilmesi sonucunda metabolik olarak aktif form olan A-II oluşur. A-II oldukça kısa plazma yarı ömrüne sahiptir ve saniyeler içinde anjiotensinazlarca parçalanır.

İki en önemli sistemik etkisi adrenal bezden aldosteron salınımını uyarması, bölgesel ve sistemik vazokonstrüksiyon oluşturması ve renal tübüller üzerine etki ederek su ve sodyum tutulumunu arttırmasıdır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda A-II'nin aynı zamanda kimaz, karboksipeptidaz katepsin G gibi farklı enzimler tarafından da oluşturulabileceği gösterilmiştir. Ayrıca A-II'nin yıkılması ile oluşan bazı peptidlerin (Anj 1-7, A-III, A-IV) de biyolojik olarak aktif olduğu belirlenmiştir (34).

Anjiotensin II'nin Etkileri

A-II sistemik etkilerinin hemen tamamı Anjiotensin II tip 1 reseptör (AT₁R) aracılığı ile oluşur. Bunlar sistemik vazokonstrüksiyon, glomerüler filtrasyonun düzenlenmesi, aldosteron sentez ve salınımının uyarılması, tübüler transportun düzenlenmesidir. A-II'nin sistemik vazokonstrüksiyon yapıcı etkisine bağlı olarak renal plazma akımı (RPF) bir miktar azalmaktadır. Böbrekte efferent arteriolde vazokonstrüksiyon yaparak glomerül kapillerlerinde peritübüler kolloid osmotik basıncı ve filtrasyon basıncını arttırır. Buna bağlı olarak da filtrasyon fraksiyonu artar. Bu etkide A-II'nin diğer bir reseptörü olan AT₂R aracılığı ile efferent arteriolde vazodilatasyon yapan peptidlerin (nitrik oksid, prostaglandinler) sentezini arttırmasının da rolü bulunmaktadır. A-II'nin böbrek tübüllerinde Na⁺/H⁺ ve Na⁺/HCO₃⁻ transport proteinleri ile bazolateral membrandaki Na⁺-K⁺-ATPaz aktivitesi üzerinde de etkisi vardır. Düşük konsantrasyonlarda bu sistemlerin çalışmasını uyarırken yüksek A-II düzeyleri transportun önlenmesine sebep olur. (102).

Hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiler doğrultusunda A-II'nin böbrek işlevi üzerinde olduğu kadar hücre büyümesini ve fibrozisi arttırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir. A-II etkisi ile mezengiyal hücrelerde "transforming growth factor-β" (TGF-β) sentezi artmaktadır (34). Bu yol ile

hemen hemen bütün mezengiyal ve endotel hücreleri ile fibroblastlarda çoğalma; tübül hücrelerinde hipertrofi gözlenmektedir. A-II bazı özel koşullarda ise hücrelerde apoptozisi arttırmaktadır (102).

Hastalık patogeneğinde rol oynadığı düşünülen bir başka A-II etkisi ise bazı sitokinlerin sentez ve salınımının artması ve buna paralel olarak gerek monositlerin ve makrofajların uyarılarak inflamatuvar reaksiyonların başlatılmasıdır (102).

Anjiotensin II'nin Reseptörleri

A-II etkilerini AT₁R ve AT₂R reseptörleri aracılığı ile göstermektedir. Her iki reseptörün de böbrekte heterojen bir dağılımı vardır. Günümüze kadar en sık çalışılan ve etkileri detaylı olarak belirlenen A-II reseptör alt tipi AT₁R'dir.

AT₁R geni, insanda 3. kromozom üzerinde bulunmaktadır. Reseptör, hücre membranı yedi kez geçen "7 transmembran-spanning" reseptör ailesi grubunda bulunmaktadır ve etkilerini G-proteini aracılığı ile oluşturmaktadır (47). G-proteininin uyarılması sonrasında adenilat siklaz inhibe edilirken fosfolipazlar aracılığı ile hücre içi ikincil mesajcılar devreye sokulur. Reseptör, kan basıncında yükselme, kalbin kasılabilirliğinin artması, vazokonstriksiyon ve adrenal bezin uyarılarak aldosteron salgılanması gibi A-II'nin bilinen klasik etkilerinin oluşmasında görev almaktadır.

AT₂R ise 1996 yılında tanımlanmış ve fetal dokularda büyük oranlarda eksprese edildiği belirlenmiştir. Bu alt tipin G-proteinleri ile ilişkisi gösterilememiş olup, reseptörün AT₁R etkilerine antagonist etki gösterdiği belirlenmiştir. Yüksek A-II düzeylerinde AT₁R'den farklı olarak reseptör düzeylerinde "down" regülasyon olmaz. Bu özelliğin patofizyolojik durumlarda bölgesel RAS etkinliğinde farklılığa sebep olduğu düşünülmektedir (47). AT₂R uyarılması sonrasında nitrik oksit düzeylerindeki artış ve buna bağlı olarak kan basıncında düşme gözlenmektedir. Ang II'nin AT₂R aracılı diğer etkileri ise büyümenin inhibisyonu, hücre farklılaşmasını uyarılması ve apoptozdur (102).

2.2.5. Anjiotensin III & IV

A-II aminopeptidaz A tarafından Anjiotensin III'e dönüştürülür ve sonrasında Anjiotensin IV oluşur. Anjiotensin IV'ün dokuda AT₄ reseptörleri aracılığı ile plazminojen aktivatörü inhibitörü 1'i aktive ettiği ve bu sayede

böbrekte fibrosis gelişimini uyardığı belirlenmiştir (102). A-II düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda Anjiotensin IV enzimlerinde artış gözlenmektedir ve bu da renal hasar oluşumunda rol oynamaktadır.

2.2.6. İntrarenal Renin-Anjiotensin Sistemi

RAS sisteminin yukarıda adı geçen bütün bileşenleri, daha önce sanılanın aksine, böbrekte de bulunmaktadır. Renine, anjiotensinojene ve ACE'ye ait mRNA'lar böbreğin çeşitli bölgelerinde daha fazla olacak şekilde ekstrakte edilmiştir. Buna göre A-II reseptörlerinin böbrek içinde en fazla bulunduğu kısımlar: renal arterioller, glomerüllerdeki mezengiyal hücreler, proksimal tübül hücrelerinin bazolateral ve apikal membranlarıdır (16).

Anjiotensinojen ise en fazla olarak proksimal tübül hücrelerinden izole edilmiştir ve bu nedenle tübüler alanda bulunduğu belirlenen A-I ve A-II'nin öncül molekülü rolünü üstlenmektedir. Proksimal tübül hücrelerinin aynı zamanda renin sentezlediği de belirlenmiştir ve bu bulgu da anjiotensinojenin ve diğer anjiotensinlerin varlığını destekler (16).

Böbrekte hücreler arası sıvılardan yüksek miktarlarda A-II izole edilmiştir ve bu düzeyler serumdakinin yaklaşık 1000 katıdır (71). Bu nedenle A-II diğer RAS komponentlerinin transkripsiyonunu arttırarak intrarenal RAS'ın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca A-II transporttan sorumlu yapıların (Na^+/H^+ exchanger, $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ co-transporter, Na^+/K^+ ATPaz) çalışmasını düzenlemektedir ve bütün bu etkiler sonuç olarak sodyumun ekskresyonunun azalmasına sebep olmaktadır (16).

AT_1R de böbrek içinde yaygın olarak bulunmaktadır. Afferent ve efferent arteriollerin düz kas hücreleri, proksimal tübül hücrelerinin fırçamsı kenarlarında, kalın yükselen Henle kulbunun epitel hücrelerinde distal tübül hücrelerinde, glomerüllerin podositlerinde ve maküla densa hücrelerinde yüksek miktarlarda AT_1R bulunmaktadır (47).

2.3. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları

2.3.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) toplumda en sık gözlenen endokrin hastalık olup, metabolik anormalliklerle karakterize olan ve retinopati, nefropati ve vasküler uzun dönem komplikasyonlar ile seyretmektedir. Hastalık sınıflamasında

primer ve sekonder olmak üzere iki ana başlık bulunmaktadır. Otoimmün olan (Tip1) ve olmayan (Tip2) DM en sık gözlenen primer DM alt tipleridir (68).

2.3.2. Diabetes mellitus'un komplikasyonları

DM, toplumdaki en önemli morbidite ve erken ölüm sebeplerinden birini oluşturmaktadır. Ayrıca, travmatik olmayan alt ekstremite ampütasyonunun, son dönem böbrek yetmezliğinin ve körlüğün en sık gözlenen sebebidir. Bütün bu komplikasyonların oluşumu, hipergliseminin düzeyi ve süresi ile doğru orantılıdır ve bu nedenle diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar sıkı glisemik izlem ile kontrol altına alınabilmektedir.

DM'nin körlüğe sebep olabilecek komplikasyonları retinopati, katarakt ve glokomdur. Görme keskinliğindeki azalma DM süresi ile doğru orantılı olup, 20 yıl sonrasında tip 1 diyabetiklerin %40'unda, tip 2 diyabetiklerin ise % 5 - 10'unda ciddi retinopati gelişmektedir (31).

DM'lu hasta popülasyonunda gözlenen bir diğer komplikasyon ise nöropatidir. Çoğunluğu klinik belirti vermemekle birlikte diyabetik hastaların % 60-65'inde nöropati geliştiği belirlenmiştir (31). En sık gözlenen tip, distal nöropatidir. Bunu karpal tünel sendromu ve otonom nöropati takip etmektedir. Distal nöropati nedeni ile yapılan alt ekstremite amputasyonları DM hasta popülasyonunda oldukça sık gözlenmektedir.

Koroner arter hastalığı diyabetik hastalarda (özellikle Tip 2 DM' ta) normal popülasyona oranla 2 kat daha fazla gözlenmektedir. Özellikle bu grup diyabetik hastalarda eşlik eden hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hipertriglisemi, sigara içimi ve belirgin obezite gibi risk faktörlerinin varlığı koroner arter hastalığı riskini 2-4 oranında arttırmaktadır (2).

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Hiperglisemi, diyabetik mikrovasküler komplikasyonların oluşmasındaki en önemli etkidir. Hipergliseminin izlenmesinde kullanılan bir parametre olan HbA_{1c} düzeylerinin kontrol altına alındığı hastalarda diyabetik komplikasyonların oluşumunda belirgin azalma gözlenmektedir (13).

Normal bireylerde hiperglisemi sonrasında hiperinsülinemi ve böbrek kan akımında artış gözlenmektedir; oluşan vazodilatasyon sonrasında proksimal tübülden sodyum retansiyonunu artırarak insüline bağlı sodyum

retansiyonuna sebep olmaktadır (88). DM'lu hastaların erken dönemlerinde ise hiperglisemi, kan akımında artmaya ve buna bağlı mikrovasküler düzeyde basınç artışına, bir diğer deyişle hipertansiyona sebep olur. Buna paralel olarak kapiller yatakta nitrik oksit (NO) sentezi ve A-II'ye duyarlılık artar; damar geçirgenliğinde artma gözlenir. Bu etki hastalığın erken dönemlerinde uygun tedavinin başlanması ile geri döndürülebilirken hastalığın ilerlemesi durumunda kalıcı bir hal alır (13).

Hiperglisemiden en çok etkilenen hücreler, damar endotel hücreleridir ve pek çok komplikasyonun gelişmesinde rol oynamaktadır. Bu hücreler, serumda yüksek düzeylerde glukoz ile karşılaştığında glukozun hücre içine alınmasını sınırlayamaz. Buna bağlı olarak da hücre içi glukoz düzeyleri yükselir.

Kapiller yatakta glukoz konsantrasyonundaki artış nedeni ile damar duvarlarında bulunan proteinlere PAS pozitif karbonhidratlar eklenir. Zamanla bu proteinler birikir. Kapiller damarların çevresindeki perisitler ve mezengiyal hücreler uyarılır ve bu hücrelerden büyüme faktörlerinin salgılanması artar. Bu büyüme faktörleri (örn: TGF β 1: doku büyüme faktörü- β), hücre dışı matriks sentezini artırır. Bölgedeki hücrelerin apoptoza yönelmesine sebep olur, ayrıca endotel hücrelerinde bazı genlerin (örn: Glut1'in, büyüme faktörlerinin, adezyon moleküllerinin genleri) ekspresyonunda artma meydana gelir. Bu moleküllerin düzeylerindeki artış lökositlerin aktive olması ile sonuçlanır. Sözü geçen bütün bu değişimler kapiller damarlarda daralmalara ve tıkanmalara sebep olur (13).

Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar ise mikrovasküler komplikasyonlardan farklı olarak DM'lu hastalara özgül değildir; normal bireylerde de gözlenir. Ancak diyabetik bireylerde daha ilerleyicidir. DM'li hastalarda endotel disfonksiyonu insülin direncine ve hiperglisemiye bağlı olarak gelişmektedir. İnsülin fizyolojik dozlarda NO sentezini artırarak antiaterojenik bir etki oluşturur. İnsülin direnci varlığında ise platelet büyüme faktörünün (PDGF) sentezini artırır ve damar düz kas hücrelerinin çoğalmasına sebep olur. (13).

İnsülin direnci ve hiperglisemi, hastalarda aynı zamanda dislipidemi gelişiminden de sorumludur.

2.3.3. Diyabetik Nefropati

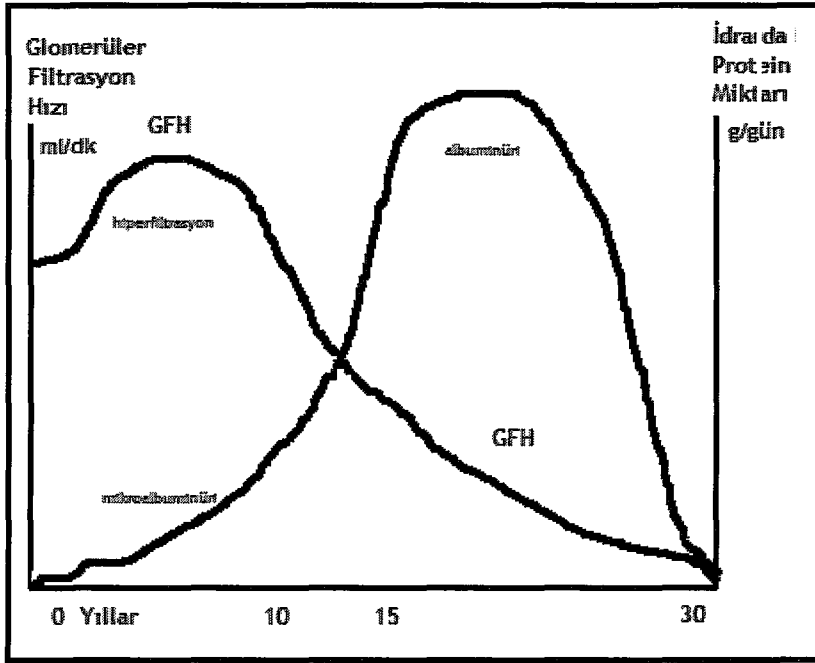
DM, bütün dünyada böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir. Hastalığın bir komplikasyonu olan diyabetik nefropati (DN) tanısı hastaların steril idrarlarında süregen proteinürinin belirlenmesi ile konur (6). Bu hastaların hemen hepsinde diyabetik retinopati eşlik eder. Hastalık uzun yıllar sessiz seyredebilmektedir ancak, tanı aldıktan sonra böbrek fonksiyonlarında devamlı bir düşme ve böbrek yetmezliğine ilerleyiş gözlenir (93).

DN gelişiminde hipergliseminin rolü büyüktür. Ayrıca poliyol oluşumu, protein kinaz C aktivasyonu ve glikozillenmiş son-ürün oluşumu hem tip 1 hem de tip 2 DM hastalarındaki komplikasyonların sebebidir.

Son yıllarda yapılan in vitro çalışmalarda ise mikro ve makrovasküler hastalıklarda renin-anjiyotensin sisteminin de yer aldığını göstermektedir (34). Sistemik RAS, kan basıncının düzenlenmesinde ve hacim dengesinin sağlanmasında önemli yere sahiptir. Ancak bu sistemin doku ve organlar üzerinde hücre büyümesini, gelişmesini ve doku onarımını düzenleyici lokal etkileri de bulunmaktadır.

Diyabetik Nefropatinin Kliniği

Tip1 DM tanısı alan hastaların bir çoğunda erken dönemde böbreklerde RPF, GFR ve ultrafiltrat (UF) miktarında artma (Şekil 2.3) gözlenebilir. Bunlara paralel olarak da böbrek boyutlarında artma gözlenir (94). DM (tip1 ve 2) tanısı alan hastaların 1/3'ünde GFH normalin %20-40'ı oranında yükselir. Hiperfiltrasyonun oluşum mekanizmasında hiperglisemi, artmış renal plazma akımı, hidrostatik basınç farkının artması, devreye giren çeşitli hormonlar ve vazoaaktif bileşikler sayılmaktadır. Rudberg tarafından yürütülen 8 yıllık prospektif çalışmada, bazal GFH ile DN gelişimi arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (84).



Şekil 2.3: Diyabetik nefropatinin ilerleyişi

Hastalığın erken dönemlerinde elektron mikroskopik inceleme ile ilk gözlenen değişiklik glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve mezengiyal matriks sentezinin artmasıdır, ancak DN eşlik eden yapısal anormallikler olmadan da gözlenebilmektedir. Bu değişimler hastalık başlangıcından 1.5-3 yıl sonra gözlenmeye başlar ve 3.5-5 yılda belirginleşir. Diğer glomerüler hastalıklarda olduğu gibi DN'de de gözlenen ayırıcı zarın moleküler içeriğinin değişmesidir. Daha sonraki evrelerde podositlerin ayaksal uzantılarının sayısında azalma izlenir. Bu aşamada klinikte mikroalbuminüri saptanabilir. Ancak albuminüri derecesi ile morfolojik anomaliler arasında ilişki bulunamamıştır (13).

Evre 3 DN'de mikroalbuminüri düzeyleri giderek yükselirken hastalarda hipertansiyon da gözlenmeye başlar. Bu sırada hiperfiltrasyon ve böbrek boyutlarındaki artış da devam eder. Hastalarda mikroalbuminüri tanısı üç idrar örneğinin en az ikisinde 30 mg/24 saat' den fazla ve 300 mg/24 saat' den az albuminürinin belirlenmesi ile konur (2)

Hem Tip 1 hem de Tip 2 DM hastalarında erken dönemde proteinüri ve glomeruloskleroz birlikte gözlenmektedir. Sistolik kan basıncında yükselme glomerüllerde afferent arteriollerde hidrostatik basınç artışına sebep olmaktadır. Buna bağlı olarak endotel yüzeyinde hasarlanma, mezengiyal

hücrelerde çoğalma ve matriks sentezinde artma izlenmektedir. Bu değişimler sonraki dönemlerde glomerüllerde hipertrofik değişikliklerin oluşması ile sonuçlanır (93).

Hastaların büyük çoğunluğunda bir kaç yılın sonunda glomerüllerde ışık mikroskopu ile bazı morfolojik değişimler izlenmektedir. Bu morfolojik değişimler glomerüllerde yaygın (diffüz) ya da odakal olarak izlenebilir. Patolojik değişiklikler arasında ilk tanımlanan ve Tip1 diyabetiklerde en sık gözlenen tip yaygın glomerülosklerozdur. Uzun yıllar DM tanısı ile izlenen hastalarda rastlanan patolojik görünüm ise nodüler lezyonlardır ve glomerüllerde iyi sınırlı PAS+ nodüller ile karakterizedir.

Hastalığın son evresinde 24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla albümin atılımı saptanır. Bu dönemde böbrek işlevselliği giderek azalmakta ve bu tabloya hipertansiyon eşlik etmektedir. GFH hastalığın ilerleyişine paralel olarak düşer. Kronik böbrek hastalığında hem tübüllerde hem de interstitiumda özgül olmayan bazı değişiklikler izlenmektedir. Ayrıca arteriollerde hyalinosis hastalık için tanısaldır. Tutulumun derecesi DM süresi, hipertansiyon varlığı ve serum kreatinin düzeyleri ile doğru orantılıdır (93).

Tip 1 DM'da tanı sırasında renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon sık rastlanan bir bulgudur. Ve bunlar genellikle geridönüşümsel değişikliklerdir.

Diyabetik Nefropatinin Patogenezi

Hiperglisemi varlığında dolaşımdaki ve doku yapısındaki proteinlerde bulunan lizin içeren rezidüel herhangi bir enzime gereksinim duyulmayan bir reaksiyona girerek glukozillenir. Daha sonra proteinlerin arasında ve kendi içlerinde meydana gelen ileri glikozillenmeler ile ileri glikozilasyon ürünleri "advanced glycosylation end products" adı verilen glikozillenmiş proteinler oluşur. Bu değişimler glomerüllerin bazal membranındaki proteinlerin içerdiğinde bazı yapısal değişimlere sebep olur, ayrıca mezengiyal matriks proteinlerinin sentezinin artmasına ve çeşitli büyüme faktörlerinin salgılanmasına bağlı olarak hücre işlevlerinin bozulması ile sonuçlanır (93). Kan glukoz düzeylerinde yükselmeye bağlı olarak kapiller kan akımında artış ve endotel hücrelerinde disfonksiyonu ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca hücre dışı matriks içeriğinin sentezinin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasının

artmasının yanısıra kapiller vazokonstrüksiyon nedeni ile perfüzyonun azalması, hücrelerde apoptozun uyarılmasına sebep olmaktadır (93).

Glukozun kendisi de mezengiyal hücrelerde direkt olarak kollajen, fibronektin ve laminin gibi proteinlerin ve çeşitli büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin sentezini arttırmaktadır. DM komplikasyonlarının gelişmesinde bu doku büyüme faktörlerinin rolü bulunmaktadır. Bunlardan “transforming growth factor beta” (TGF- β) ve “vasküler endotelial growth factor” hem diyabetik nefropati hem de diyabetik retinopati patogenezinde yer almaktadır. Doku hasarı varlığında RAS ve büyüme faktörleri ortaklaşa çalışarak onarım çalışmalarını başlatır. Ancak DM’ lu hastalarda bu sistemler uygunsuz çalışmaktadır; doku hasarı sonrasında onarım yerine fibrosis ve uygunsuz yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon) gerçekleşir. Ayrıca makrofajların uyarılmasına ve mononükleer hücre infiltrasyonuna sebep olan bazı sitokinlerin ve enzimlerin düzeylerindeki artıştan da A-II sorumlu tutulmaktadır. Bu yol ile DM’ lu hastalarda fibrosis ve sonrasında ilerleyici böbrek hastalığı gelişmektedir (34).

Yapılan in vitro çalışmalarda A-II’nin proksimal tübül epitel hücrelerinde, mezengiyal hücrelerde ve interstitiumdaki fibroblastlarda TGF- β ekspresyonunu uyardığı belirlenmiştir. Bu bulgu diyabetik hastalarda biyopsi örneklerinde artmış TGF- β düzeylerinin belirlenmesi ile desteklenmiştir. Ayrıca hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda ACE inhibitörlerinin ve AT₁R blokörlerinin kullanılması ile dokuda TGF- β düzeylerinin düşme saptanmıştır (34).

Günümüzde mikroproteinürinin DN’nin öncül lezyonu olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle aynı zamanda hastanın prognozunu önceden tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. Bazı fenotipik özellikler ise (hipertansiyon, glisemik kontrolün sağlanamaması, obezite, sigara vs) bu ilerleyişte rol oynamaktadır ve bu risk faktörlerinin kontrol altına alınması hastalığın ilerleyişini yavaşlatmaktadır. Mikroalbuminüri, geliştikten sonra genelde ilerleyicidir, ayrıca genellikle farklı bazı organlardaki anormallikler ile birlikte görülmektedir.

A-II DM’lu hastalarda proteinüri patogenezinde de rol oynamaktadır. A-II’nin efferent arteriol üzerine, glomerüler plazma akımına, ve glomerül içi basınç üzerine olan etkileri bu komplikasyonun gelişiminden sorumlu

tutulmaktadır (34). Proteinürik hastalarda izlenen podosit ayaklarının kaybı ve bu ayakların kalınlaşması, podosit pore membran proteini olan nefrin proteini düzeylerindeki yükselmelerin ACE inhibitörlerinin ya da AT₁R blokörlerinin kullanılması ile gerilemesi de bu hipotezi desteklemektedir (34). Yapılan bir çalışmada ACEi ve ARB' ye cevap olarak hipertansiyonu ve/veya mikroalbüminürisi olan Tip 1 DM' da RPF da artış olduğu ve GFR de izlenen artışın RPF' daki değişim ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Artmış vazodilatör cevabın intrarenal RAS aktivasyonu ile uyumlu olduğu ve çalışma grubundaki hastaların % 80' inden fazlasında intrarenal RAS aktivasyonu olduğu bildirilmiştir (39). ARB ile mikroalbüminürik Tip 2 hastaların tedavisi sırasında yapılan hemodinamik çalışmalar ERPF daki artışın hemen başladığını, GFR' nin sabit kaldığını ve FF değerinin düştüğünü, mikroalbüminürik etkinin kan basıncı düşüşünden bağımsız olarak hemen başladığını göstermiştir (15). Ancak ARB ve ACEi tedavisine verilen yanıt diyabetik bireyler arasında farklılık göstermektedir, bu ilaçlardan sonra oluşan vazodilatör yanıt geniş bir aralıkta dağılmaktadır (39). Gözlemlenen kişisel farklılıkların nedenleri arasında genetik farklılıklar da önem taşımaktadır.

Renin-Anjiotensin Sistemi Etkisi ve Tedavi

RAS kan basıncının ayarlanmasında ve hacim dengesinin sağlanmasında önemli bir yere sahiptir. Diyabetik hastalarda ise lokal ve sistemik RAS arasında farklılık söz konusu olabilmektedir. DM' lu hastalarda sistemik renin düzeylerinin baskılandığı bilinmektedir, ancak böbrek içindeki A-II'nin etkisi abartılıdır (82). Tedavi edilmeyen diyabetik farelerde glomerülde artan A-II düzeylerine paralel olarak A-II reseptörlerinin azaldığı belirlenmiştir (9).

RAS, diyabetik nefropatinin ilerlemesindeki en önemli etkenler olan hipertansiyon, proteinüri ve mononükleer hücre infiltrasyonunda önemli rol oynamaktadır (77).

A-II etkisi ile böbreklerde hiperfiltrasyon, efferent arteriolde vazokonstrüksiyon ve buna bağlı olarak da intraglomerüler basınçta ve glomerüler plazma akımında yükselme gözlenir. A-II, bu hemodinamik etkilerin yanısıra podositlerin ayakçıklarının sayısında azalmaya ve bu uzantılarda

küntleşmeye sebep olur. RAS blokajı ile ayırıcı zar proteinlerinin ekspresyonu yeniden düzenlenebilir ve stabilizasyon sağlanır, proteinüri azalır (83).

DN hastalarında kaptopril ya da bir AT₁R blokörü olan irbesartan kullanıldığında renal plazma akımında artma, lokal RAS'nin devreden çıkmasına bağlı olarak böbrekteki arteriollerde yaygın vazodilatasyon izlenmektedir (39 ve 72) . Ayrıca DN tedavisinde ACEI, ARB ve bu ilaçların birlikte kullanımı sonrasında gerek kısa dönemde gerekse uzun dönemde nefropati gelişimi kontrol altına alınmakta; proteinüri belirgin olarak azalmaktadır (3, 4, 5, 76 ve 78)

2.3.4. Genetik Değerlendirme

Son yıllarda yapılan çeşitli araştırmalarda genetik farklılıkların da diyabetik komplikasyonların gelişiminde rol oynadığı belirlenmiştir. RAS pek çok hastalığın (DM, esansiyel hipertansiyon, kardiovasküler hastalıklar) patogenezinde önemli rol oynamaktadır.

Bu sistem bileşenlerinden ACE geninde tanımlanan insersiyon/delesyon polimorfizminin diyabetik hastalarda nefropati gelişimi üzerindeki etkisi son yıllarda pek çok araştırmaya konu olmuştur. DM hastalarında böbrek hastalığı prevalansını değiştirmese de hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperlipidemiden sonra DN riskini arttıran önemli bir değişken ACE geninde tanımlanan polimorfizmdir (65 ve 103).

ACE geni insersiyon (I) ve delesyon (D) allellerinin varlığına göre üç farklı genotipten "DD, ID ve II" oluşmaktadır. ACE enziminin plazma düzeyleri her bir polimorfizm tipinde farklı bulunmuştur. Homozigot (DD) bireylerdeki ACE düzeyleri homozigot (II) bireylerdekine göre %60 oranında daha fazla bulunmuştur. En düşük ACE düzeylerinin ise homozigot II bireylerde olduğu belirlenmiştir (65)

D allelinin varlığı uzun dönemde diyabetik nefropati gelişmesinde ve hiperglisemiye bağlı oluşan patolojilerin ilerlemesinde rol oynamaktadır (28 ve 86). Ayrıca Tip 1 DM'da D alleli içeren (DD / DI) bireylerde bazal membran kalınlığındaki artış yalnız I alleli taşıyanlara göre daha ilerleyicidir (84). D alleli hemodialize giren son dönem böbrek yetmezlikli diyabetik hastalarda daha fazla bulunmuştur (98).

ACE geninde tarif edilen polimorfizm aynı zamanda hastalarda DN gelişimini yavaşlatmak için kullanılan (ACEI) tedavisine yanıtın farklılık göstermesinden de sorumlu olabileceği de yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (43). ACE inhibitörlerinin diyabetik nefropatiye gidiş sürecini yavaşlattığı kanıtlanmıştır. İdrarda mikroalbümin varlığında ACE inhibitörlerinin kullanılması günlük idrarla atılan protein miktarını azaltmakta; glomerüler basıncın düşmesini sağlamaktadır. Ancak ACE polimorfizmi nedeni ile ACE inhibitörlerine verilen cevap farklı olmaktadır (62).

Her ACE gen polimorfizmi ACE inhibitörlerine cevapta da önemli rol oynamaktadır. Ayrıca normal bireylerde yapılan çalışmalarda AT₁R geni polimorfizmi nedeni ile anjiotensin reseptör blokörüne verilen yanıtın da farklılık gösterdiği belirlenmiştir (57).

2.4. Renovasküler Hipertansiyon

2.4.1. Tanım

Renovasküler hipertansiyon (RVH), ana renal arterin ve/veya dallarının stenozuna bağlı oluşan ve kronik olarak yükselme eğilimi gösteren hipertansiyon tipi olarak tanımlanmaktadır (20). Seçilmemiş populasyonda yıllık görülme sıklığı %1-5 arasında bildirilmekle birlikte hipertansiyon nedeni ile izlenen hasta grubunda hastalığın görülme sıklığı % 67 olarak bildirilmektedir (20).

En sık gözlenen sebep arteriosklerozdur ve toplam vakaların % 70-75'inden sorumludur. Hastalar genellikle ileri yaşlardadır. Darlık sıklıkla renal arterin proksimal 2-3 cm' inde gözlenir, pek çok vakada ostial tutulum rapor edilmiştir. Hastalık sıklıkla her iki renal arteri tutma eğilimindedir. Arteriosklerozdan sonra en sık gözlenen RVH sebebi ise fibromusküler displazidir. Bu tip RVH daha çok genç kadınlarda gözlenir, ve damarın medial kas tabakasında hipertrofi ile kendini gösterir. Daha düşük sıklıkta gözlenen sebepler arasında trombus, emboli, anevrizmalar sayılabilir.

RVH oluşum mekanizmasının temelinde renin anjiotensin sistemi bulunmaktadır. Stenotik renal arter nedeni ile ilgili böbreğin kanlanması azalacak ve buna bağlı olarak böbrek glomerüllerinden süzülen ultrafiltrat miktarı azalacaktır. Bu durum idrar akımının azalmasına sebep olur. Distal tübüllere ulaşan idrar miktarındaki azalma efferent arteriol duvarındaki

jukstaglomerüler aparat hücrelerinden renin salgılanmasını sağlar. Bunu anjiotensinojenden A-I ve sonrasında ACE enzimi etkisi ile A-II oluşumu izler. A-II etkin periferik vazokonstrüksiyon yaparken bir yandan da AT₁R reseptörleri aracılığı ile aldosteron salgınmasına ve renal tübüllerden sodyum ve su tutulmasına sebep olur. Bu refleks mekanizma ilgili böbreğin kanlanması normal düzeye çeker iken hastada hipertansiyon oluşmasına sebep olur. Deneysel hayvan modellerine göre erken dönemde oluşan hipertansiyon renin-A-II etkisi ile oluşmaktadır. Ancak daha ileri evrelerde hipertansiyonun en önemli sebebi aldosteron etkisi ile sodyum ve sıvı tutulmasıdır (20).

2.4.2. Tanı Yöntemleri

RVH'un klinik önemi hastalığın erken dönemlerinde renal arterdeki darlığın düzeltilmesi ile hipertansiyonun tedavi edilebilmesidir. Bu nedenle hastalığın erken tanısı oldukça önemlidir.

Tanıda kullanılan birinci basamak yöntem doppler ultrasonografidir. Tecrübeli ellerde tanı kesinliği %90'lara ulaşmakla birlikte renal arter dallarındaki darlıklarda başarısız olması, yapanın tecrübesine bağımlı olması nedeni ile kesin tanı koymakta her zaman yardımcı olamamaktadır. Obez hastalarda ve batın içi gaz varlığında tercih edilmez. Ayrıca RVH değil renal arterlerdeki darlığı göstermesi de tetkikin bir diğer dezavantajdır.

RVH tanısının konmasında eskiden beri kullanılmakta olan bir yöntem kaptoprilli böbrek sintigrafisidir (KBS). Bu tetkik ^{99m}Tc-DTPA ya da ^{99m}Tc-MAG₃ kullanılarak hastalara oral yoldan 50mg kaptopril verilmesinden sonra RAS'indeki değişikliğin gösterilmesi prensibine dayanmaktadır. Kaptopril etkisi ile darlık olan taraftaki GFH'daki düşmenin (^{99m}Tc-DTPA) ya da bunun etkisi ile idrar akım hızındaki azalmaya bağlı olarak parenkimal radyoaktif madde retansiyonunun (^{99m}Tc-MAG₃) saptanması ve bu değişikliklerin bazal sintigrafide düzelmesi RVH açısından anlamlıdır. KBS'nin özgüllüğü %85-100 arasında değişmektedir (91). Ancak tetkikin duyarlılığı böbrek işlevlerinin bozulmasına paralel olarak düşmektedir.

Bir diğer anatomik görüntüleme yöntemi son yıllarda popüler olan manyetik rezonans anjiografidir. Ana renal arterlerdeki darlıkların gösterilmesindeki duyarlılığının %90-95 düzeylerindedir. Ancak orta

derecedeki darlıkları olduğundan fazla göstermektedir. BT anjiyografi yine anatomik olarak renal arterlerdeki darlığı gösterebilmekte ancak tetkik sırasında iyotlu kontrast kullanılması bir dezavantaj oluşturmaktadır.

“Digital Subtraction Angiography” selektif renal anjiyografiye göre daha kolay uygulanabilen ve daha az invazif bir tanı yöntemidir. Ancak daha düşük rezolüsyona sahiptir ve obez hastalarda ve abdomende gaz varlığında tanısız duyarlılığı oldukça düşüktür.

Selektif renal anjiyografi renal arter darlığının gösterilmesinde halen altın standarttır. Invazif bir tanı yöntemi olmasına rağmen aynı seansta tedavinin de yapılabilmesi en önemli avantajıdır. Ancak renal anjiyografi RVH varlığını göstermez. Hastalığın tanısında altın standart girişimsel renal anjiyografi ile renal arterdeki darlığın ortadan kaldırılmasından sonra hipertansiyonun düzeldiğinin gösterilmesidir.

2.4.3. Tedavi

RVH tedavisi, ilgili renal arterdeki darlığın girişimsel yöntemlerle açılmasıdır. Günümüzde bu amaçla en sık kullanılan yöntem balon ile dilatasyon ya da darlık olan bölgeye stent yerleştirilmesidir. Tedavi sonrasında hastanın hipertansiyonunun düzelmesi beklenir, ve bu durumda RVH tanısı kesinleşir.

2.5. Kaptoprilli Böbrek Sintigrafisi

2.5.1. Böbrek Sintigrafisi

Böbrek sintigrafisi, noninvazif olarak böbreklerin kanlanması ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılan rutin görüntüleme yöntemlerinden birisidir. Sintigrafi ile böbreklerin konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonlarının değerlendirilmesinin yanı sıra, farklı radyofarmasötiklerin kullanılması ile böbrek işlevlerini yansıtan çeşitli ölçütler de hesaplanabilmektedir. Bunlar arasında klinikte en sık kullanılan radyofarmasötikler: GFR' nın değerlendirilmesi için kullanılan $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ve tübüler fonksiyonların değerlendirilmesi için kullanılan $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ 'tür (10).

Böbrek sintigrafisinde her iki böbrekteki radyoaktif madde konsantrasyonunun zamana göre değişimi zaman-aktivite eğrileri kullanılarak değerlendirilmektedir. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde bu

eğrilerden elde edilen maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı (T_{max}), radyoaktif maddenin yarılanma zamanı ($T_{1/2}$) ve çalışma sonunda böbrek parenkiminde kalan radyoaktif madde yüzdesi (RPT) kullanılmaktadır.

2.5.2. Kaptoprilli Böbrek Sintigrafisi

KBS ise hipertansif hastalarda renovasküler hipertansiyon öntanısının değerlendirilmesi için uygulanmaktadır. KBS'nin bir diğer endikasyonu ise ACE inhibisyonu sonrasında akut dönemde böbrek fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmektir (24 ve 30).

Renal Arter Stenozunda Kaptoprilli Böbrek Sintigrafisi:

Renal arter stenozuna bağlı olarak kanlanması azalmış olan böbrekte glomerüler filtrasyon hızı da düşer. Glomerül içi basınç ve dolayısı ile GFR'nı arttırmak için ise RAS devreye girmektedir. Bu koruyucu mekanizma ile etkilenen böbreğin bir süre daha normal işlev görmesi sağlanmış olur. KBS'nin bazal ayağında bu dönemde böbreğin kanlanması ile konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonları normaldir.

Kaptopril verildikten sonra koruyucu refleks sistemi olan RAS devreden çıkmaktadır (79). Bu nedenle renal arter stenozundan etkilenen böbrekte GFR'da düşme; böbreğin radyoaktif maddeyi konsantre etme yeteneğinde ve ekskresyon fonksiyonlarında azalma saptanmaktadır. $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ ile yapılan KBS'nde bu durum, (kullanılan ajanın tübüler sekresyon ile atılması nedeni ile) radyoaktif maddenin böbrek parankiminden atılmasında yavaşlamaya sebep olmaktadır ve böbrekte parenkimal retansiyon olarak kendini göstermektedir (92).

Yorumlama:

KBS'nin yorumlanmasında bazal böbrek fonksiyonlarında kaptopril verilmesinden sonra gözlenen değişimler göz önünde bulundurulmaktadır.

Glomerüler filtrasyon ile atılan bir ajan olan $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ kullanıldığında kaptopril sonrasında GFR'da azalma olması önemli bir belirteçtir .

Tübüler fonksiyonların değerlendirilmesi için $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ kullanıldığında ise ilgili böbrekteki idrar akım hızının azalmasına bağlı olarak böbrek parenkiminden (proksimal tübülden) radyoaktif maddenin

yıkanmasındaki gecikme tanısai olarak kullanılmaktadır. Kaptoprilli $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ ile böbrek sintigrafisi yapılan hastalarda renal arter stenozu olmamasına rağmen hastaların bir bölümünde, yanlış pozitif sonuç oluşturacak şekilde, bilateral olarak renal fonksiyonların azaldığı ve parankimal retansiyon olduğu izlenebilmektedir (8). Özgül olmayan bir cevap olarak kabul edilen bu sintigrafik patern esansiyel hipertansiyon, diyabetik nefropati, kalsiyum antagonisti kullanımı, kollojen doku hastalıkları veya hipovolemi/hipotansiyon ile bağıntılı olarak ortaya çıkabilmektedir (12, 18, 19, 22, 23, 52, 56 ve 97). Ancak bu paternin gerçek sebebi tam olarak açıklanamamıştır. KBS'nin değerlendirilmesinde yanlış pozitif sonuçlara yola açan bu sintigrafik görünümün gerçek sebebinin açıklığa kavuşturulması önem taşımaktadır.



3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma Şubat 2003 - Temmuz 2004 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genetik Ünitesi ve Hacettepe Hastaneleri Klinik Patoloji Laboratuvarı katılımı ile gerçekleştirildi. Hacettepe Hastaneleri Etik Komisyonu tarafından çalışma onaylandı ve 5/6/2002 tarih ve LUT 02/34 no.lu proje olarak Hacettepe Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklendi.

3.1. Hastalar

Çalışmaya İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi tarafından tip 2 diabetes mellitus tanısı ile izlenen hastalar alındı. Hastaların klinik sorgulamaları ve fizik muayeneleri yanısıra böbrek fonksiyon testleri, HbA_{1c} düzeyleri, idrarda albümin miktarı, lipid profilleri, kan basıncı izlemleri yapıldı. Sistemik bir başka hastalığı olan, primer böbrek hastalığı olduğu bilinen bireyler, renal arter stenozu şüphesi olanlar ve diyabetik nefropatiye bağlı renal yetmezliği olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Gerek görüldüğünde renal ultrasonografi, doppler sonografi ve MR angiografi yapıldı.

Hastalarda 3 ayrı ölçümde sistolik / diastolik kan basıncının 120/80 mmHg'nin üzerinde olması hipertansiyon olarak kabul edildi (1,2)

Hastalardan 24 saatlik idrar toplamaları istenerek örneklerde protein ve kreatinin miktarı ölçümleri yapıldı. 24 saatlik idrarda protein atılımı 30 mg/24saat değerinin üzerinde olanlar mikroalbüminürik, 300 mg/24saat üzerinde olanlar ise makroalbüminürik (2) olarak kabul edildi. Serum kreatinin miktarları kullanılarak Cocroft-Gault formülüne (1.1) (17) göre kreatinin klirensi değerleri hesaplandı.

Cocroft-Gault formülüne göre kreatinin klirensi formülü:

$$K_{re} = CF \times [140 - Y \times A \times 1.73] / 1000 \times S_{kre} \times VY \quad 1.1$$

CF: Cinsiyet Faktörü (Kadın:1.05; Erkek:1.23)

S_{kre}: Serum kreatinin düzeyi (mg/dl)

VY: Vücut yüzeyi (m_2)

Y: Yaş (yıl)

A: Ağırlık (kg)

Her bir hastanın sintigrafiye alınmadan önce boyları ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksi (kg/m^2) ve vücut yüzeyi değerleri hesaplandı. Vücut kitle indeksi 18.5-24.9 kg/m^2 arasında olan hastalar normal, 25-29.9 kg/m^2 arasındakiler kilolu ve 30'un üzerindeki obez kabul edildi (64).

HbA1c Variant II ticari kiti (Biorad, 2003, Fransa) ile "High Pressure Liquid Chromatography" yöntemine göre çalışıldı. İyi glisemik kontrolün göstergesi olarak %7 nin altında olması istendi (95)

Her bir hastaya biri bazal şartlarda ve diğeri 50 mg kaptoprilin oral verilmesinden bir saat sonra olmak üzere iki kez $^{99m}Tc-MAG_3$ ile böbrek sintigrafisi çekildi. Her iki çalışma öncesinde de hasta diyetlerinde tuz kısıtlaması yapılmadı. Kaptoprilli çalışma öncesinde ve hastalara ağızdan kaptopril verildikten sonra alınan kan örnekleri kullanılarak serumda ACE, A-II, plazma aktif renin (PRA) ve Aldosteron düzeyleri ölçüldü. Hastalardan alınan periferik kandan izole edilen DNA kullanılarak ACE geni polimorfizmi çalışıldı.

3.2. ACE Düzeyleri Ölçümü

Serumda ACE düzeylerinin ölçülmesi için oda sıcaklığında alınan kan örneklerinin serumları hızla ayrıldıktan sonra $-20^{\circ}C$ 'de saklandı. Elde edilen örnekler spektrofotometrik yöntem (Sigma Diagnostics, ABD) ile çalışıldı. Testin duyarlılık ve kesinlik için tanımlanmış varyasyon katsayıları sırası ile: %5, %5, % 3 ve %4, %2, % 1'dir. Her çalışmada standart kontrol kullanılmış olup gerektiğinde kalibrasyon yapılmıştır. Kullanılan kit için tanımlanan normal değer 8-52 U/L idi.

3.3. Aktif Renin, PRA, Anjiotensin II, ve Aldosteron Ölçümü:

Bazal kan değerleri için hastalara kaptopril verilmeden hemen önce ve kaptopril sonrası kan değerleri için ise kaptoprilli sintigrafik çalışma başladığı anda örnekler alındı. Örneklemeden önce hastalar en az 15 dk'lık sırtüstü yatar pozisyonda dinlendirildi. Aktif renin ve aldosteron ölçümü için kan örnekleri oda sıcaklığında, PRA ve A-II için ise $4^{\circ}C$ ' sağlanacak şekilde buzlu

tüplere alındı. Kan örneklerinin serumu hemen ayrılarak (A-I ve A-II için 4°C'da santrifüj edildi) -20°C'de saklandı. Tüm kan örnekleri uygun şekilde saklandıktan sonra aynı gün ve aynı kit kullanılarak çalışıldı. RIA ve IRMA testleri için radyoaktivite ölçümleri Berthold marka (Germany) gama sayaç ile yapıldı.

Aktif Renin düzeyleri "DSL-25100 Active Renin" kiti kullanılarak IRMA yöntemi ile ölçüldü. Yöntemin kesinliği için hesaplanan varyasyon katsayıları intra-assay için %4.3, %1.4 ve %2; inter-assay için ise %3, %2.1 ve %1.9'dur. Renin için normal sınırlar: 2.4-21.9 pg/mL idi.

Anjiotensin II (Euria-angiotensin II, Malmö-İsveç) düzeylerinin ölçümü için RIA yöntemi kullanıldı. Bu testin kesinliği için tanımlanmış varyasyon katsayıları ise intra-assay için %3.3, %3 ve inter-assay için %4.8, %3.9'dur. Anjiotensin II için normal değerler: Sabah 9-10 saatleri arası: 19-38 pMol/L idi.

Aldosteron (DSL-8600 ACTIVE Aldosterone, Texas-ABD) kiti ile RIA yöntemi ile ölçüldü. Testin kesinliği için belirlenmiş olan varyasyon katsayıları intra-assay için %3.3, %4.5, %3.9 ve inter-assay için %7.9, %3.3, %3.5 olarak bildirilmiştir. Aldosteron için serumda tanımlanan normal aralıklar şöyledir: Sabah erken (yatar pozisyonda): 29.4-161.5 pg/mL; ortalama: 68.9 pg/mL.

Plazma renin aktivitesi (PRA) ölçümleri INCSTAR, (UK) kiti kullanılarak RIA yöntem ile ölçüldü. Normal aralıklar normal tuz alımı için 1.67 ± 0.83 ng/mL/sa; yatar pozisyon için 1.24 ± 1.09 ng/mL/sa'dir.

3.4. Kaptoprilli Böbrek sintigrafisi

Hastalara bazal şartlarda ve en az bir gün sonra kaptoprilli ^{99m}Tc -MAG3 böbrek sintigrafisi çekildi. ^{99m}Tc -MAG₃ klirensi ölçümü için kan örnekleri alındı. Hastaların hepsi tarafından çalışma ile ilgili yazılı bilgilendirme ve izin belgeleri imzalandı.

3.4.1. Hasta Hazırlığı

Hastaların hem kaptoprilli hem de bazal sintigrafi öncesinde kullanmakta oldukları ilaçlardan ACEI, ARB, kalsiyum kanal blokörleri ya da diüretikler kandaki yarı-ömürlerine göre (en az 48 saat önceden) kesildi.

Oral yoldan verilen kaptoprillin emiliminin iyi olması için hastalar kaptoprilli sintigrafi çekimi öncesinde 4 saat aç bırakıldı.

Her iki çekim öncesinde hastalara i.v. damar yolu açıldı ve % 0.9 NaCl (8-10 cc/kg olacak şekilde) ile hidrasyona başlandı. Hastalar bazal sintigrafi öncesinde en az 15 dk dinlendirildikten sonra tansiyonları ölçülüp not edildi. KBS çekimi öncesinde ise bazal arteriyel tansiyonları (TA) ölçüldü ve not edildi, kaptoprillin ağızdan 50 mg dozunda verilmesinden sonra 15 dk'da bir, bir saat süre ile tansiyon izlemi yapıldı. İzlem sırasında TA'inde düşme saptanan hastaların i.v sıvı miktarı ayarlandı ve tansiyon takibine devam edildi. Sistolik ve diastolik kan basınçlarına ek olarak ortalama kan basıncı (MAP) değerleri formülü (Formül 1.2) kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Ortalama Kan Basıncı} = [(2 \times \text{Diastolik basınç}) + \text{Sistolik basınç}] / 3 \quad 1.2$$

Her hastanın çekime alındığı sırada böbrek fonksiyon testleri [kan üre düzeyi (BUN) ve serum kreatinin (kre) düzeyi] değerlendirildi. Normal aralığın (BUN için 4.6 – 23 mg/dl, kre için 0.6 -1.2 mg/dl) dışındaki değerlere sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.4.2. Hasta Çekimi

MAG₃ kiti (Malinckrodt Medical, Holland) üretici firmasının önerisi doğrultusunda yeni sağılmış Tc^{99m}-perteknetat ile işaretlendi. Elde edilen ^{99m}Tc-MAG₃ +4°C'de buzdolabında saklandı. Kitler radyoaktivite ile bağlandıktan sonra en geç 3. saate kadar kullanıldı.

^{99m}Tc-MAG₃ kitinin bağlanma verimliliği, her bir çalışma öncesinde kağıt kromatografi yöntemi kullanılarak ölçüldü. Kitlerin bağlanma verimliliği %95'in üzerinde idi.

Görüntüleme gama kamera (Siemens ECAM) kullanılarak hastalar sırtüstü yatar pozisyonda iken, posterior projeksiyonda yapıldı. Görüntüleme protokolünde 128 x 128 matrikste 1 sn'den 60, 15 sn'den 180 görüntü dinamik olarak i.v. ^{99m}Tc-MAG₃ enjeksiyonu ile eşzamanlı olarak toplandı. ^{99m}Tc-MAG₃ infüzyonu ile eşzamanlı olarak hastalara i.v. 0,5 mg/kg diüretik (furosemid) verildi. Dinamik görüntüleme sonrasında hastaların mesanelerini

boşaltmaları istendi ve hastalardan 128 x 128 matris kullanılarak 2 dk'lık spot görüntüler alındı.

3.4.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Elde edilen dinamik görüntü setleri önce görsel olarak bir nükleer tıp uzmanı ve bir araştırma görevlisi tarafından değerlendirildi. Her iki böbreğin kanlaması, 1'er sn'lik görüntülerde aortaya göre değerlendirildi. Böbreklerin konsantrasyon fonksiyonları için 1,5 - 2,5. dk arasındaki görüntüler kullanıldı ve her iki böbreğin morfolojisi belirgin kortikal skar, kitle, kist, vs açısından değerlendirildi. Böbreklerin ekskresyona başladığı dakikalar not edildi.

Her iki böbreğe çizilen ilgi alanları kullanılarak böbreklere ait zaman-aktivite eğrileri elde edildi. Böbrek çevresine (böbrek dış-alt yarısından başlayarak) çizilen yarım daire şekilli ROI'ından elde edilen eğriler ise zemin aktivite eğrilerinin oluşturulmasında kullanıldı ve böbreklerin zaman-aktivite eğrileri zemin sayımlarına göre düzeltildi. Böbreklerin zaman-aktivite eğrileri, SNM tarafından hazırlanmış olan kaptoprilli böbrek sintigrafisi kılavuzu (91) ve rutin uygulamada kullanılan kriterler göz önünde bulundurularak yorumlandı (94).

Elde edilen zaman-aktivite eğrileri kullanılarak her iki böbreğe ait T_{max} (radyoaktivitenin en yüksek değerine ulaştığı zaman), $T_{1/2}$ (T_{max} ' dan itibaren maksimum aktivitenin %50'sinin atılmasına kadar geçen zaman), renal kortikal retansiyon (RKT) oranı (33) (böbrek korteksinde 20. dk'da kalan radyoaktivitenin T_{max} 'a oranı) (92) ve $T_{20/3}$ oranı (20. dakika aktivitesinin 3. dakika aktivitesine oranı) (53 ve 92) ve her bir böbreğin toplam fonksiyona katılım yüzdesi değerleri hesaplandı.

Sintigrafik parametreler değerlendirilirken her bir böbreğe ait T_{max} , $T_{1/2}$, $T_{20/3}$ ve RKT değerleri hesaplandı. Diğer değişkenler ile sintigrafik parametreler arasındaki ilişki incelenirken toplam 120 (60x2) böbrek ünitesi kullanıldı.

Sintigrafilerin değerlendirmesinde 3 grade kullanıldı (90):

- Grade 1: Normal eğri

- Grade 2: T_{max} da minimal artış ve/veya minimal parankimal retansiyon
- Grade 3: T_{max} da belirgin gecikme veya parankimal retansiyon

T_{max} için 5 dakika ve RKT için %30 sınır olarak alındı (53 ve 54). T_{max} ve $T_{1/2}$ toplandıktan sonra elde edilen çalışmanın başlangıcından $T_{1/2}$ ' ye ulaşma zamanı için sınır 15 dakika alındı (25). Literatürde bu konuda kabul edilmiş kesin bir değer bulunmadığı için renal donör olan normal kişilere ait verilerimizi kullandık. $T_{20/3}$ ' ün sınır değeri için ise %50 alındı (25, 53). Bu değer için de uluslararası kılavuzlarda kabul edilmiş bir değer olmadığı için kendi verilerimizi kullandık. Ancak çalışma grubumuzdaki kaptopril sintigrafisi başlangıcında diüretik de verildiği için alınan sınır değerler daha da düşük kabul edilebilir.

3.4.4. $^{99m}Tc-MAG_3$ klirensi ölçümü

$^{99m}Tc-MAG_3$ klirensi ölçümü (TER) Bubeck yöntemine göre yapıldı (14 ve 94). ERPF'daki değişimler ile TER arasında doğrusal bir ilişki bulunmakta olup TER'de saptanan değişimler hastaların böbrek işlevlerinin izlenmesinde kullanılmaktadır. Çalışma sırasında hastaya verilecek 5 mCi' lik doza eş miktarda ikinci bir doz hazırlandı. Doz kalibratörü ile yapılan ölçümde iki doz arasındaki fark % 5' ten daha az idi (4.95-5.05 mCi). İkinci dozun 100 x100 (10.000 mL) dilusyonuyla standart örnek hazırlandı.

Kaptoprilli ve bazal çalışmaların görüntülenmesi tamamlandıktan sonra (i.v. $^{99m}Tc-MAG_3$ enjeksiyonunu takiben 42-50 dk aralığında) hastalardan 5 mL kan alındı. Standart solüsyondan ve hasta kanından 2 mL'lik ikişer örnek hazırlandı ve gama sayacında (Biodex Medical Systems, Atomlab 950, USA) 1 dk süre ile sayıldı. Sayım sırasında ölü zamana girildiğinden şüphelenilen durumlarda ölçümler 1 gün sonra tekrarlandı. Elde edilen sayımlar kullanılarak her iki çalışma için TER değerleri formül (Formül 1.3) kullanılarak hesaplandı (14).

$$TER \text{ (mL/dakika/1.73 m}^2\text{)} = A + B \ln (ID/Cnt)$$

1.3

A: -517 e -0.011t

B: 295 e -0.016t

ID: Enjekte edilen doz (MBq)

T: Örnekleme zamanı (dakika)

Cnt: Vücut alanına göre normalize edilmiş kan örneği aktivitesi (kBq/mL/1.73)

Elde edilen TER değerleri kullanılarak yüzde TER değişimi formülüne (Formül 1.4) göre hesaplandı.

$$\text{Yüzde TER değişimi} = \frac{(\text{kaptopril TER} - \text{Bazal TER}) * 100}{\text{bazal}} \quad 1.4$$

Ayrıca kaptopril TER değerinden bazal TER değeri çıkarılarak elde edilen sonuç "TER farkı" olarak adlandırıldı. İstatistiksel değerlendirmeler için kaptopril TER, bazal TER, TER farkı ve yüzde TER değişim değerleri kullanıldı. Ayrıca bir böbreğin TER değeri böbreklerin fonksiyona katılım oranına göre hesaplandı.

Hastalar Yüzde TER değişimine göre 3 gruba ayrıldılar:

- TER' i %10 dan fazla artanlar,
- TER'i -%10 ile +%10 arasında değişenler
- TER' i %10 dan fazla azalanlar

Bu gruplara göre diğer değişkenler arasında farklılık olup olmadığı araştırıldı.

3.5. Genetik inceleme

ACE geni polimorfizmi homozigot I (insersiyon) ve D (delesyon) ve heterozigot DI alellerini içermektedir. Oda sıcaklığında alınan 10 cc periferik kandan izole edilen hasta DNA'larında D ve I alelleri "forward 5' GCC CTG CAG GTG TCT GCA GCA TGT 3' and a reverse 5' GGA TGG CTC TCC CCG CCT TGT CTC 3' " primerleri kullanılarak amplifiye edildi. Bunun için forward 5' TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC 3'; reverse 5'TCG CCA GCC CTC CCA AGC CCA TAA 3' primerleri kullanıldı. İkinci primer dizini birinci amplifikasyonda II çıkan örneklerin kontrolü amacı ile ikinci kez ampflifikasyon için kullanıldı.

DNA periferik kandan izole edildikten sonra 10 µl'de 0.5 µl Tag polimeraz buffer, 0.2 µl primer, 0,8 µl dNTP, 0.6 µl magnezyum, 0.1 µl tag

polimeraz içeren PCR yapıldı. PCR , 94°C'de 5 dakika denaturasyon; denaturasyon 94 °C'de 30 sn, annealing 56 °C'de 45 sn, extension 72°C'de 1 dk olacak şekilde 35 kez tekrarlandı. En son extension 72°C'de 5 dk şeklinde uygulandı ve PCR ürünleri % 1.5 agaroz jelde elektroforeze alındı. Elektroforaz sonrasında elde edilen sonuçlar jel-görüntüleme sistemi ile analiz edildi.

3.6. İstatistiksel analiz

Verilerin ortalama ve standart sapma ($Ort \pm SS$) değerleri verildi. Bazal ve kaptopril sonrasında elde edilen kan basıncı, hormon değerleri ve sintigrafik veriler 60 hasta için iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (eşli t-testi) kullanılarak karşılaştırıldı. Fonksiyonel parametrelerde ve hormon düzeylerinde oluşacak değişiklikler basal değerlerin yüzde değişimi olarak ifade edildi. Genetik gruplara, hipertansiyon varlığına, glisemik kontrol düzeyine, proteinüri varlığına göre gruplar arasında fark olup olmadığı ANOVA ile karşılaştırıldı. Veri sayısının 5'ten düşük olduğu veya normal dağılım göstermeyen durumlarda non parametrik testler kullanıldı (Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi) Veriler arasında anlamlı ilişki olup olmadığı regresyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmelerde 0,05'den küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Tip 2 DM tanısı ile izlenmekte olan 35'i kadın (%58), 25'i erkek (%42) olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Sekiz hasta verilerinin eksik olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubunun tanımsal bilgileri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların tanımsal özellikleri

Hasta		Ortalama	ST sapma	Aralık
Yaş (y)	Toplam (n=60)	56.25	10.56	36-77
	Kadın (n=35)	53.34	10.53	36-71
	Erkek (n=25)	60.32	9.34	39-77
VKI (kg/m ²)	Toplam	29.4	4.2	20-46
	Kadın	30	4.6	24-46
	Erkek	27.8	3.22	20-39
Vy (m ²)	Toplam	1,78	0,13	1,39-1,97
	Kadın	1.73	0.13	1,39-1,85
	Erkek	1.85	0.09	1,62-1,97
Kreatin klerensi (mL/dk/1.73m²)		93,6	23,1	57,3-143,4
Sistolik KB (mmHg)		142	20	90-200
Diastolik KB (mmHg)		87	14	60-140
HbA_{1c} (%)		7,7	1,9	4,8-14
DM süre (yıl)		7,7	5,6	1-25
Mikroalbüminüri (mg/24sa)		41	81,7	3,3-465

Hastaların yaş ortalaması 56 ± 10.6 yıl olup, yaşlar 35 ile 77 arasında değişmekte idi. Kadınların yaş ortalaması 53.3 ± 10.5 yıl, erkeklerin ise 60.3 ± 9.3 yıl idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.03$, ANOVA).

Vücut kitle indeksi (VKI) ortalama değeri $29 \pm 4,2$ kg/m^2 olup, 20 ile 46,4 arasında değişim gösteriyordu. VKI değerlerine göre çalışma grubunun % 38'i obez (>30 kg/m^2), %37'si kilolu ($25-30$ kg/m^2) ve %15'i normal sınırlarda (<25 kg/m^2) idi. VKI açısından kadın ve erkek arasında fark yoktu. Hastaların vücut yüzeylerinin ortalaması 1.77 ± 0.13 m^2 (aralık 1.39-1.97) olarak bulundu. Erkeklerin vücut yüzeyi (1.85 ± 0.09 m^2) kadınlarınkinden (1.73 ± 0.13 m^2) daha fazla idi ($p=0.002$, ANOVA).

Çalışma grubunun diyabet tanısının konmasından çalışmaya alındıkları zamana kadar geçen ortalama süre $7,57 \pm 5,6$ yıl (1-25 yıl) idi. Diyabet süresi açısından cinsler arasında fark yoktu. Hastaların %70'inde sigara kullanma öyküsü yok iken, sigara kullananların sigara kullanım ortalaması 32 paket/yıl idi. Hiperlipidemi varlığı açısından çalışma grubunun %40'ında ($n=24$) serum total kolesterol düzeylerinin 200 mg/dl'nin üzerinde (ortalama: 192 ± 39 mg/dL) olduğu saptanmıştır. Hastaların %3'ünde trigliserid (ortalama: 176 ± 117 mg/dl), %3,1'inde VLDL (ortalama: 36 ± 26 mg/dl) ve %2,3'ünde LDL (ortalama: 107 ± 36 mg/dl), %22'sinde HDL normal düzeylerin (ortalama: 50.65 ± 11.9 mg/dl) üzerindeydi.

Kan basıncı:

Hastaların %93'ünde hipertansiyon tanısı konmuş olup, tedavi amacıyla ARB, ACEI, kalsiyum kanal blokörü ya da β -blokör grubu ilaçlardan en az birisi başlanmıştır. KBS'ye geldiklerinde (kullanmakta oldukları antihipertansif ilaçları bırakmış olarak) ölçülen kan basıncı değerlerinin ortalaması sistolik için 142 ± 20 ve diastolik için 87 ± 14 mmHg idi.

Metabolik kontrol:

Çalışma grubunun ortalama HbA_{1c} değeri 7.75 ± 1.87 (aralık: 4.8-14) olarak hesaplandı. Glisemik kontrol hastaların %65'inde istenen düzeyde değildi ($\text{HbA}_{1c} > 7$).

Renal fonksiyonlar:

KBS'ye alındıkları dönemde bakılan kan üre düzeylerinin ortalaması 15.4 ± 3.7 mg/dl (Normal değer: 4.6-23 mg/dl), serum kreatinin düzeylerin ortalaması ise 0.83 ± 0.15 mg/dl (Normal değer: 0.6-1.2 mg/dl) bulundu. Bütün hastaların kan üre düzeyleri ve kreatinin değerleri normal sınırlar içinde idi.

Gault-Cockcroft formülüne göre hesaplanan ortalama kreatinin klirensi değeri 94.27 ± 23.66 mL/dk1.73 idi. Kreatinin klirensi ile yaş ($r=-0,6$ $p=0.0001$), diyabet süresi ($r=-0.28$ $p=0.03$), HbA_{1c} ($r=-0.3$ $p=0.01$), vücut alanı ($r=+0.49$ $p:<0.05$) ve mikroalbüminüri miktarı ($r=-0.32$ $p=0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu. Ortalama klirens değeri, proteinürisi olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük idi (82.5 ± 16.7 vs 97.7 ± 24.4 mL/dakika/1.73 m², $p=0.04$, ANOVA).

Proteinuri

Hasta grubunda, ortalama mikroalbüminüri değeri 38.5 ± 72.5 mg/24sa (3.39-446 mg/24sa) idi. Altmış hastanın sadece birinde makroalbüminüri saptandı, %20 hastada ise mikroalbüminüri tesbit edildi. Proteinürisi olan hastalarda ortalama HbA_{1c} değerleri olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek idi (8.97 ± 2.1 vs 7.33 ± 1.6 , $p=0.005$, ANOVA). HbA_{1c} ile mikroalbüminüri miktarı arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0013$ $r=+0.4$).

Mikro ve Makrovasküler Komplikasyonlar:

Hastaların 34'ünde (%57) komplikasyon saptanmadı. Mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati ve nöropati) hastaların 19'sinde (%32), makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, diyabetik ayak, serebrovasküler olay) ise hastaların 12'sinde (%20) tespit edildi. Yedi hastada mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar birlikte bulunuyordu.

4.2. Kaptoprile cevap

ACE düzeyleri

Kaptopril öncesi ölçülen ACE düzeyi ortalaması 25.3 ± 13.24 U/L iken kaptopril verilmesinden sonra 11.12 ± 6.6 U/L değerine düştü ($p=0.001$, eşli t testi) (Tablo 4.2). Kaptoprile cevap olarak ACE düzeyinde ortalama %

52.9±19'lik düşüş saptandı. En düşük % ACE değişimi ise % -7 idi. Bu hastada beklenen düzeyde etkinin sağlandığı; A-II nin yeterli düzeyde baskılandığı (%54.6) ve reninin ise % 67 oranında arttığı görüldü.

Kan basıncı:

Bazal sistolik ve diastolik kan basınçları ortalama değerleri 144.33±24.55 ve 86.67±13.7 mmHg idi. Kaptopril sonrasında sistolik ve diastolik kan basınçları ortalaması ise 125±55 ve 77±9 mmHg idi (Tablo 4.2). MAP değerleri 105±16 mmHg'den 93.4±12.5 mmHg'ye düşerken (p=0.0001, eşli t testi), ortalama değişim %-10.9 ±10 mmHg idi. En yüksek değişim değeri %-33.3 idi. Hiçbir hastada semptomatik hipotansiyon görülmedi, MAP değeri renal perfüzyonu etkileyecek düzey olan 60 mmHg'nin altına düşen hasta olmadı.

Aktif Renin, PRA, Anjiotensin II, ve Aldosteron düzeyleri

Bazal aktif renin değerlerinin ortalaması 7.49±6.5 mg/mL iken, kaptopril sonrasında 15.69±28.6 mg/mL (1.2-157) değerine yükseldi (% değişim: 61±122). Renin değerlerinde saptanan bu artış istatistiksel olarak anlamlı olup (p=0.01, eşli t testi), ACE enziminin bloke edilmesi sonucunda artan substrat düzeyini yansıtmaktadır (Tablo 4.2).

Kaptopril öncesinde ortalama PRA değerleri 0.35±0.45 ng/mL/saat iken kaptopril sonrasında 1.04±2.23 ng/mL/saat' e yükselmiştir (p=0.007, eşli t testi).

Anjiotensin II'nin kaptopril öncesi ortalaması 11.7 ±15 pMol/L ve kaptopril sonrası ortalaması 6.36 ±5.3 pMol/L olarak hesaplanmış olup, eşler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.0001, eşli t testi). Ortalama % değişim -21.5±54 idi.

Hastaların Aldosteron düzeylerinin ortalaması ise kaptoprilli sintigrafi öncesinde 106.6±52.2 pg/mL iken kaptopril sonrasında 73±24.6 pg/mL bulunmuştur (p=0.0001, eşli t testi). Ortalama % değişim %-25.8±25.8 idi.

Yüzde ACE değişimleri ile hormon değişim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 4.2: Hastaların kaptopril öncesi ve sonrasında ölçülen kan basıncı ve serum hormon değerleri

	Kaptopril öncesi	Kaptopril sonrası	P*
Sistolik TA (mmHg)	144±26	125±22	0.0001
Diastolik TA(mmHg)	88±17	77±9	0.0001
MAP (mmHg)	105±16	93.4±12.5	0.0001
ACE (U/L)	25.3±13.24	11.12±6.61	0.0001
Renin (pg/mL)	7.49±6.5	15.69±28.6	0.01
PRA (ng/mL/sa)	0.35±0,45	1.05±2.22	0.007
Anjiotensin II (pMol/L)	9.02±8.27	8.18±14.13	0.001
Aldosteron (pg/mL)	108.96±51.1	73.65±28.39	0.0001

* Eşli t testi

4.3 .Böbrek Sintigrafisi:

Sintigrafinin görsel değerlendirilmesi:

Kullanılan görsel değerlendirme kriterlerine göre sintigrafi paterni 31 hastada grade 1, 16 hastada grade 2 ve 13 hastada ise grade 3 idi. Sadece 2 hastada hipoplastik renal asimetri vardı.

Kaptopril sonrasında 35 hasta grade 1, 15 hasta grade 2 ve 10 hasta grade 3 sintigrafi paterni gözlemlendi. Renal asimetri gösteren iki hastanın kaptopril sonrasında böbreklerin fonksiyona katılım yüzdeleri değişmedi.

Bazal ve kaptopril sintigrafileri birlikte değerlendirildiğinde 32 (%56.7) hasta her iki çalışmada da tamamen normal idi. 12 hastada (%20) renogram eğrilerinde kaptopril sonrasında belirgin iyileşme tespit edildi. 16 hastada (%28.3) ise bazalde izlenen minimal patoloji değişmeden kaldı ve/veya kaptopril sonrasında sintigrafi kötüleşti.

Kantitatif parametreler:

Hastaların sintigrafilerinin kantitatif değerlendirilmesinde her iki böbreğin T_{max} , $T_{1/2}$, $T_{20/3}$, RKT ve split fonksiyon yüzdeleri kullanıldı.

Bazal ve kaptopril sonrasında elde edilen ortalama değerler Tablo 4.3. de verilmiştir. Bazalde T_{max} 1.1-6.7 dk., $T_{1/2}$ 4.4-23 dk., $T_{20/3}$ 13.4-65.9 ve RKT

12-63 arasında değişti. Kaptopril sonrasında aynı ise sırayla T max 1.2-11.5 dk., T_{1/2} 4.2-23 dk., T_{20/3} 3.6-78 ve RKT %11.3-74 arasında değişti. Bazal ve kaptopril sonrası değerler eşler arasında karşılaştırıldığında sadece T_{1/2} değerleri anlamlı değişim gösterdi (p=0.03, eşli t testi).

Tablo 4.3: Bazal ve kaptoprilli sintigrafide sintigrafik parametreleri

	Bazal	Kaptopril	P*
RKT	27±9.7	27.1±10.2	>0.05
T _{1/2}	10.96±3.6	10.4±4	0.03
Tmax	2.6±0.8	2.83±1.4	>0.05
T _{20/3}	27.7±9.5	26.9±10.9	>0.05
% katılım	50.5±7.8	50±7	>0.05

*eşli t testi

Fark (Kaptopril-bazal) değerlerine bakıldığında T_{max} -2.8 ile 7.2 dk. arasında değişim gösterdi (ort: 0.24±1.27). T_{1/2} -8.7 ile 9.2 dk. arasında değişim gösterirken, ortalama fark -0.55±2.65 idi. Ortalama 20/3 farkı -0.8±8.85 ve -34 ile 48 arasında değişim gösteriyordu. RKT farkı ise ortalama 0.2 ±6.8 iken, -16 ile 26 arasında değişim izlendi.

Sintigrafik parametrelerin belirli sınır değerler kullanılarak bazal ve kaptopril sonrasında değerlendirilmesinde aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

Bazalde 1 böbrekte, kaptopril sonrasında 5 böbrekte T_{max} 5 dakikadan daha uzundu. Kaptopril sonrasında 2 dakikadan fazla uzama 6 böbrekte izlendi.

RKT değerleri bazalde 22 böbrekte ve kaptopril sonrasında 26 böbrekte artmıştı. Bazalde normal iken daha sonra 11 böbrekte artış, bazalde artmış iken daha sonra 7 böbrekte normale dönüş izlendi. 15 böbreğin değerleri her iki çalışmada da patolojik idi.

T_{max}+T_{1/2} değerleri 15 dakika sınır alınarak değerlendirildiğinde 52 böbrek hem bazalde hem de kaptoprilde normal idi. Her iki çalışmada patolojik olan 17 ünitenin yanısıra, bazalde normal olan 7 ünite kaptopril ile patolojik değer gösterdi. Sekiz ünite ise bazalde patolojik iken, kaptopril sonrası normal idi.

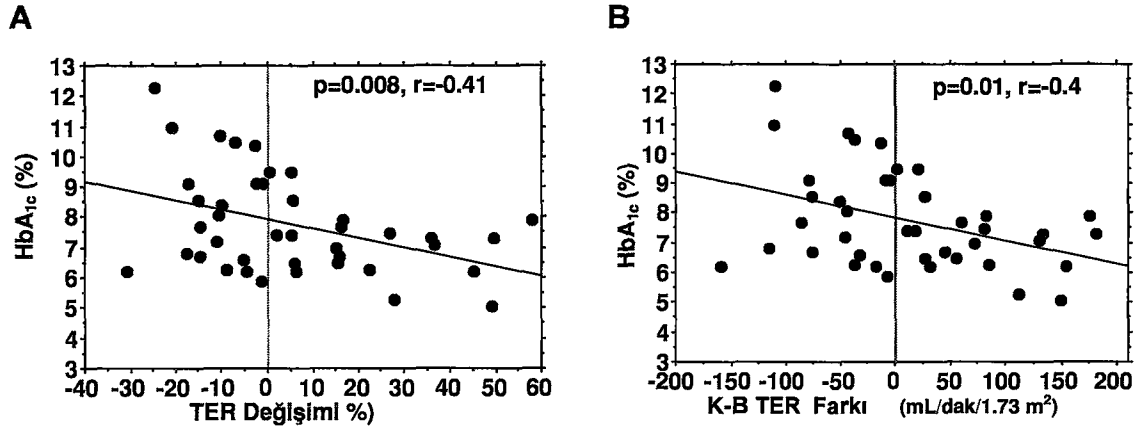
$T_{20/3}$ değerleri için %50 sınır alındığında her iki çalışmada 78 böbrek ünitesinde normal ve 3 ünite ise patolojik idi. Bazalde patolojik olan 2 ünite daha sonra normale dönerken, 1 böbrek kaptoprilde patolojik değer gösterdi.

^{99m}Tc-MAG₃ klirensi

Tek kan örneği prensibine dayanarak 42 hastada (25 kadın, 17 erkek) kaptopril öncesinde ve sonrasında TER değeri hesaplandı, 18 hasta verisi eksik olduğu için dahil edilemedi. Bazal sintigrafide ortalama TER değeri 437.9 ± 85 mL/dk/1.73 iken (282.8 ile 658 mL/dk/1.73), kaptopril sonrasında değerler 322 ile 585 mL/dk/1.73 arasında değişti. Kaptopril sonrası ortalama değeri 446.9 ± 72 idi. Eşler arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.2$, Wilcoxon testi). Hastaların (kaptopril-bazal) TER fark değerleri -159 mL/dk/1.73 ile 180 mL/dk/1.73 arasında idi. TER farkı için hesaplanan ortalama değer 9 ± 85 mL/dk/1.73 olarak bulundu. Elde edilen % TER değişimi ortalaması 4.7 ± 21.9 olup değerler %-31 ile %57 arasında değişmekteydi.

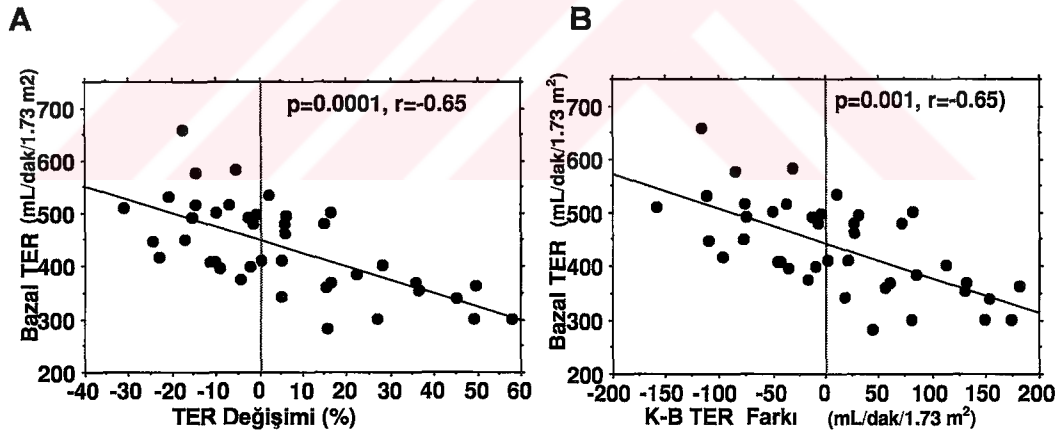
Bazal TER ile bazal plazma aktif renin düzeyi ($p=0.02$ $r=+0.36$), bazal PRA ($p=0.04$ $r=+0.32$), % aktif renin değişimi ($p=0.04$ $r=+0.31$), %PRA ($p=0.03$ $r=+0.36$) ve % aldosteron değişimi ($p=0.007$ $r=-0.41$) arasında anlamlı ilişki bulundu. Kaptopril sonrasında ölçülen TER değeri ile kreatinin klirensi ($p=0.02$ $r=+0.36$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Yüzde TER değişimi (Şekil 4.1A) ve Kaptopril-Bazal TER farkı (Şekil 4.1B) değerleri ile HbA_{1c} arasındaki negatif ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.008$ $r=-0.41$ ve $p:0.01$ $r=-0.4$). Hastalar vücut kitle indeksine göre normal/kilolu ve obez olarak sınıflandıktan sonra % TER değişimi ile arasındaki fark incelendiğinde, gruplar arasında farklılık izlenmedi.



Şekil 4.1: % TER değişimi ve TER farkı değerleri ile HbA_{1c} arasındaki negatif ilişki.

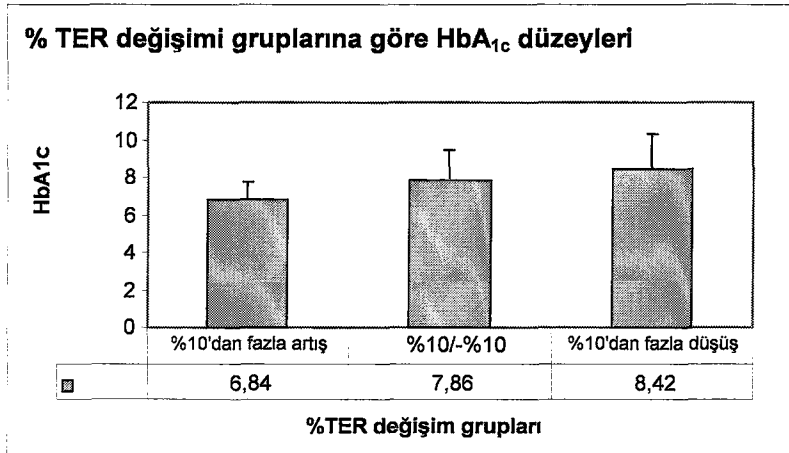
Bazal TER değerleri daha düşük olan hastalarda % TER değişim oranı (p: 0.0001, r=-0.65) (Şekil 4.2A) ve TER farkı (Şekil 4.2B) daha fazla idi. ACE düzeyleri ve ACE değişimi ile TER farkı ya da % TER değişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 4.2: % TER değişimi ve TER farkı değerleri ile bazal TER değerleri arasındaki ilişki.

Yüzde TER değişim oranları %10 sınırına göre yeniden gruplanmış, %10'dan fazla artış gösteren, %-/+10 arası artış gösteren ve %10 ve daha fazla düşüş gösteren olmak üzere 3 ayrı grupta toplanmıştır. Bu 3 grup ile diğer parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde, % 10 dan fazla düşüş

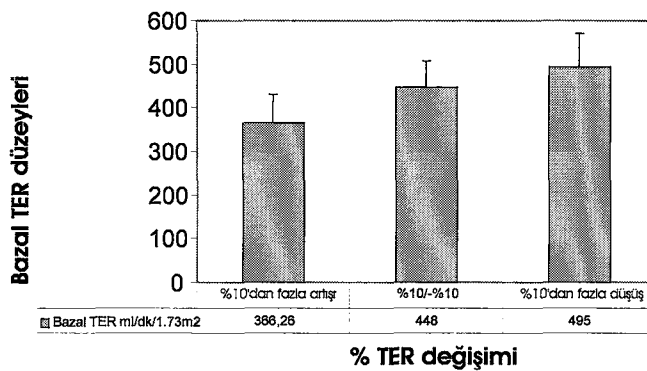
gösteren hastaların ortalama HbA_{1c} değerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 4.3) (p=0.03, Kruscal-Wallis).



Şekil 4.3: % TER değişim oranlarına göre oluşturulmuş grupların ortalama HbA_{1c} değerleri (p=0.03, Kruscal-Wallis).

Ayrıca %10 dan daha fazla artış gösteren grubun ortalama bazal TER değerinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu ve % 10 dan fazla düşüş gösteren grubun ise en yüksek ortalama TER değerlerine sahip olduğu tespit edildi (p=0.001) (Şekil 4.4).

% TER değişimi gruplarına göre Bazal TER düzeyleri



Şekil 4.4: Yüzde TER değişim oranlarına göre oluşturulmuş grupların bazal TER değeri ortalamaları (p=0.001, Kruscal-Wallis).

Genetik inceleme

DD, ID ve II olan hastaların yüzde dağılımı sırasıyla %40.0(24) %38.3(23) ve %21.7(13) idi. Genetik alt gruplar arasında cinsiyet, yaş, diabet süresi, BMI , kan basıncı değerleri, hipertansiyon varlığı, HbA_{1c}, proteinüri miktarı ve kreatinin klirens değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.4). Hastaların % 20' sinde mikroalbüminüri vardı. DD grubunda 6 (%) ve ID grubunda 5 (%) hastada mikroalbüminüri saptandı.

Tablo 4.4: ACE gen polimorfizmi alt gruplarında tanımlayıcı özellikler

		II (n:13)	ID (n:23)	DD (n:24)
Yaş (yıl)		58±11	55±10	56±11
BMI (m²)		29.4±4.8	29±4	28.8±4.3
Sistolik KB (mmHg)		140±15	140±22	144±21
Diastolik KB (mmHg)		88±11	87±16	86±14
DM süre (yıl)		7,1±5,5	8,6±6	7,1±5,3
Albüminüri (mg/g)	Normoalbüminüri	13.7±11.6	12±1.3	12.6±1.8
	Mikroalbüminüri	71.6	123.6±111	96.5±62.4
	Toplam	22,65±11.64	33.2±45	34.5±58.9
HbA_{1c} (%)	HbA_{1c}<7	6±0.5	5.9±0.3	6.3±0.5
	HbA_{1c}>7	9.34±1.5	8.35±1.6	8.76±2.6
	Toplam	8±2.4	7.8±1.8	7.9±2.2

ACE düzeyleri ve genotip

Hastaların bazal ACE düzeylerinin ortalaması DD alt grubu için 35.8±14.9 U/L, ID alt grubu için 20.6±10.4 U/L ve II alt grubu için 15.9±5.4 U/L olarak bulundu. Bu değerler arasında istatistiksel fark anlamlı olup (p=0.02, Kruskal-Wallis), DD grubu hastalar ID ve II grundaki hastalara göre daha yüksek ACE değerlerine sahipti (Tablo 4.5). Kaptopril sonrasında ölçülen ACE düzeyleri açısından gruplar arasında fark yoktu.

Hormonlar ve genotip

Diğer hormonların (Renin, PRA, A-II, aldosteron) bazal, kaptopril sonrası ve % değişim oranları arasında genetik gruplara göre anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: ACE genotiplerine göre bazal hormon değerleri

	II	ID	DD	P*
ACE (U/L)	15.9±5.4	20.6±10.4	35.8±14.9	<0.05
Renin (pg/mL)	11.8±13.3	12.4±27.5	7.9±7.3	>0.05
PRA (ng/mL)	0.34±0.36	0.34±0.36	0.38±0.58	>0.05
A-II (pMol/L)	13.35±15.7	7.56±4.3	8.14±5.6	>0.05
Aldosteron (pg/mL)	100±58	102±39.6	114.8±61.5	>0.05

*Kruskal-Wallis testi

Sintigrafinin görsel değerlendirilmesi ve genotip:

Visuel olarak yapılan değerlendirmeye göre bazal ve kaptopril sonrası normal olan veya kaptoprile cevap olarak daha iyi bir eğri gösteren hastaların oranı II için %77 (10/13), ID için %73 (17/23) ve DD için %70 (17/24) idi. Sırasıyla %23, %27 ve %30 oranında patolojik sintigrafik pattern elde edildi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile DD grubunda ACE inhibisyonuna patolojik sintigrafik cevap daha fazla idi.

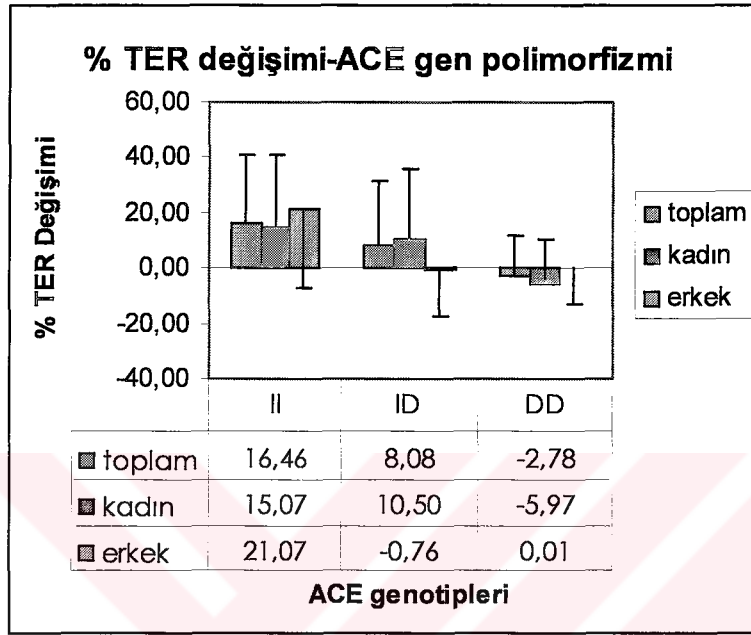
Sintigrafik parametreler ve genotip:

Bazal ve kaptopril sonrası hesaplanan T_{max} , $T_{1/2}$, $T_{20/3}$ ve RKT değerleri ve gösterdikleri fark genotipler arasında farklı değildi.

^{99m}Tc- MAG₃ Klirensi ve ACE I/D polimorfizmi:

Bazal ve kaptopril sonrası 42 hastada ölçülen TER değerleri gruplar arasında farklılık göstermedi. Ancak kaptopril-bazal TER farkı ve % TER değişimleri için gruplar arasında anlamlı farklılık vardı (Şekil 4.5) (p=0.027 ve p=0.024, Mann-Whitney U). TER farkı DD de -26.79 +/- 72.83 mL/dak./1.73

m² iken II da 57.7+/- 83.5 mL/dak./1.73 m² idi. En yüksek % TER cevabı ortalaması II genotipinde izlendi (Tablo 4.6). ID alt grubunun kaptoprile verdiği yanıt ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.



Şekil 4.5: TER değişim oranının genetik alt gruplara ve cinsiyete göre ortalama değerleri.

Tablo 4.6: ACE gen polimorfizmi alt tiplerinde hasta dağılımı ve ortalama %TER cevabı

	n	% TER (Ortalama± ST dev)	TER farkı (Ortalama± ST dev)
II	10	16.46±24.27	57.73±83.5
ID	14	8.08±23.27	20.18±87.43
DD	18	-4.36±15.59	-26.79±72.83

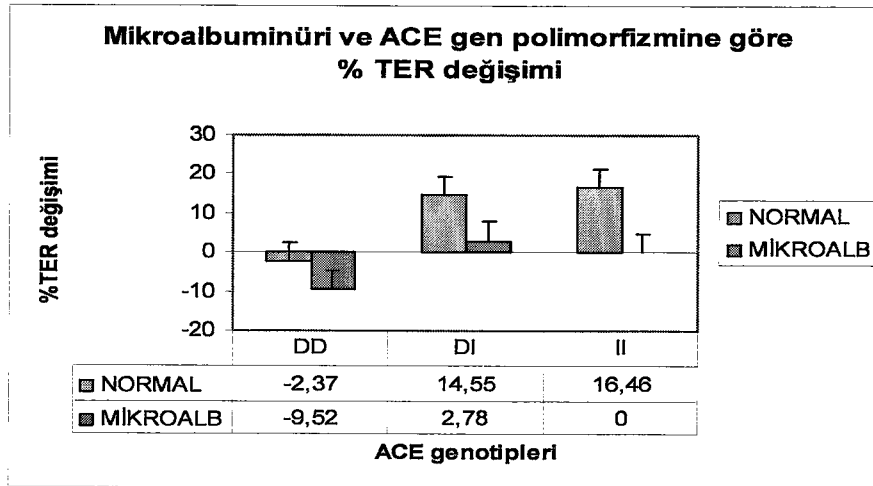
Yüzde TER değişimi oranına göre hastalar 3 grup altında incelendiğinde DD grubunda 9 hastada (%50) TER'in düştüğü, 4 (%22) hastada TER'deki yükselmenin % +/-10 sınırı içinde kaldığı ve 5 hastada

%10'dan fazla yükselme olduğu belirlenmiştir. II alt grubunda ise çalışma grubunun %10'unda TER %10'dan fazla düşerken, % 40 hasta \pm %10 ve %50 hasta % 10 dan fazla artış göstermiştir. (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: %TER değişimi gruplarına göre ACE genotip alt gruplarının dağılımı

	TER'de %10'dan fazla artış		\pm %10 arası değişim		TER'de %10'dan fazla düşme		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	Sütun%
II	5	50	4	40	1	10	10	43
ID	4	28	6	44	4	28	14	33
DD	5	28	4	22	9	50	18	24
Toplam	14	34	14	33	14	33	42	100

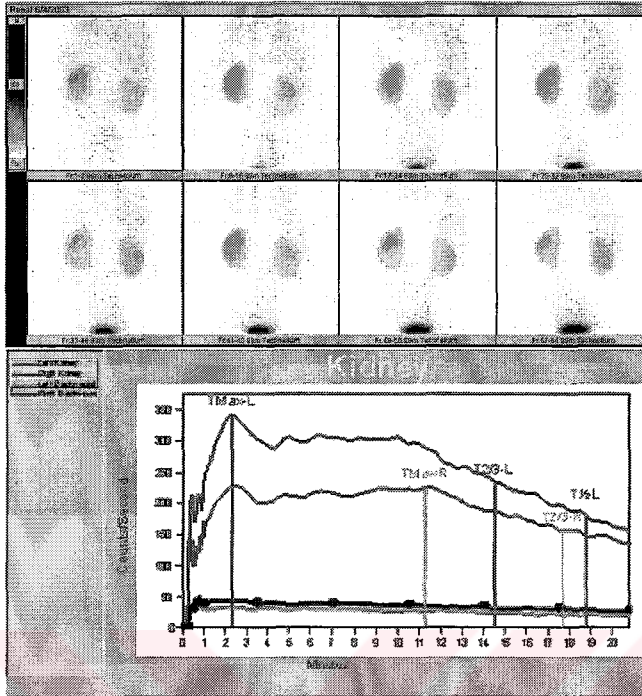
Makroalbuminurisi olan tek hasta çıkartılarak normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastaların %TER değişim değerleri karşılaştırıldı. II grubundaki 10 hastada mikroalbuminüri yoktu. DD grubundaki hastalarda ortalama % TER'de düşme olduğu belirlenmiş olup mikroalbuminürik hastalarda bu düşme daha belirgindi. DI ve II alt gruplarında ise komplikasyonsuz hastalarda belirgin % TER artışı olduğu belirlendi (Şekil 4.6).



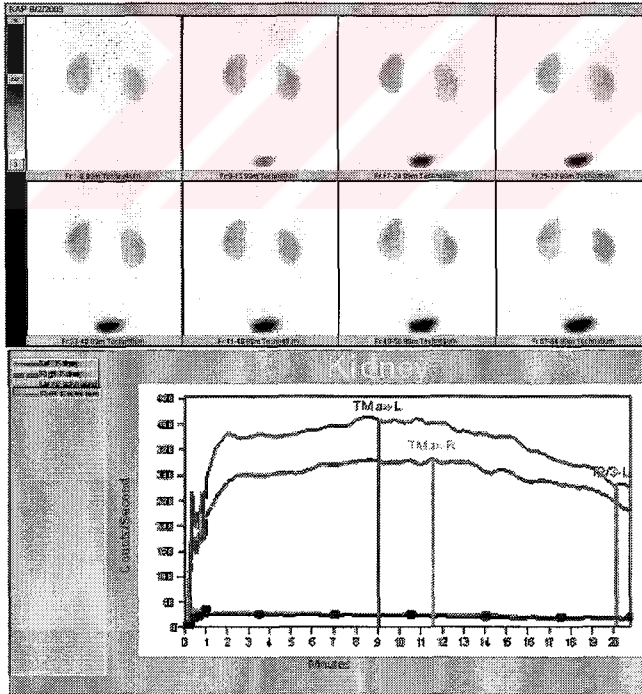
Şekil 4.6: Mikroalbuminürik ve normoalbuminürik olan hastalarda ACE genotiplerine göre %TER değişim ortalama değerleri.

Şekil 4.7: DD genotipindeki bir hastanın böbrek sintigrafisi

Bazal:



Kaptopril:

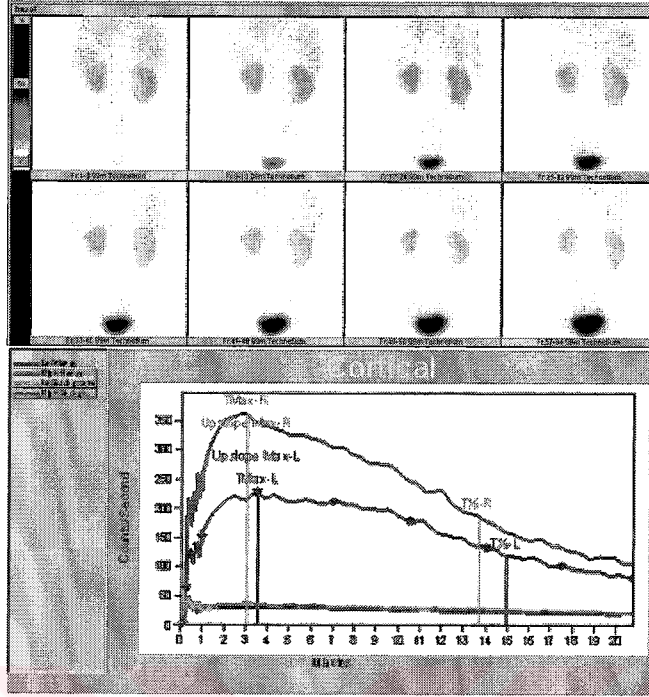


Altmış bir yaşında, E, 1 yıllık DM öyküsü olan hipertansif, normoalbuminürik ve bilinen komplikasyonu olmayan hastanın DD genotipinde olduğu belirlenmiştir.

Kaptoprilli sintigrafide daha belirgin olmak üzere her iki sintigrafide bilateral parankimal retansiyon izlenen hastanın bazal TER düzeyi 493.8 mL/dk/1.73m² olup kaptopril sonrasında bu değerde %15.5' lik bir azalma izlenmiştir.

Şekil 4.8: II Homozigot bir hastanın böbrek sintigrafisi görüntüleri

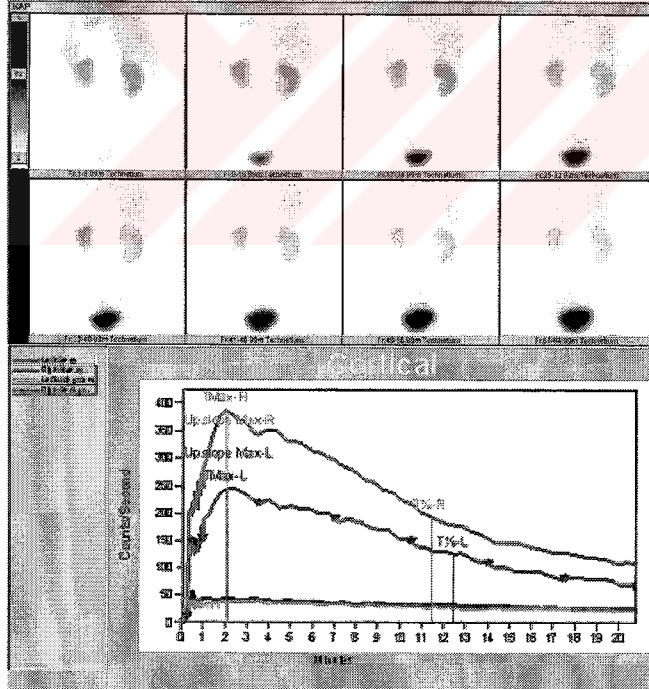
Bazal



Elli altı yaşında, K, 20 yıllık DM öyküsü olan, hipertansif, mikroalbuminürik; koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olay öyküsü olan hastada HbA_{1c} düzeyi % 8.5 idi. Hastanın bazalde 150/90 mmHg olan tansiyonu kaptopril sonrasında 140/89 mmHg'ye düştü.

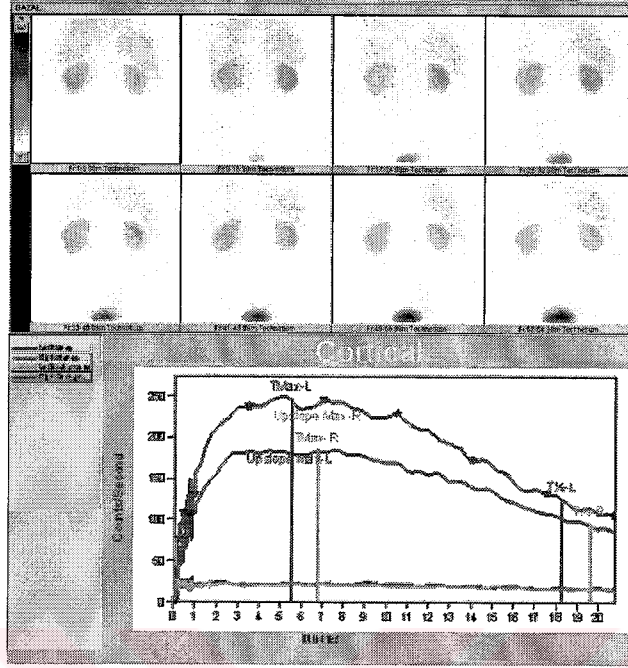
Hastanın TER düzeylerinde ise kaptopril sonrasında %18'lik bir düşme saptandı.

Kaptopril



Şekil 4.9: ID genotipinde bir hastanın böbrek sintigrafisi görüntüsü

Bazal



Altmış yedi yaşında, E, 14 yıldır DM ve 6 yıldır hipertansiyon tanıları ile izlemde olan hastanormoalbuminürik ve komplikasyonsuzdur.

Hastanın bazal tansiyonu 170/70 mmHg iken kaptopril sonrasında 160/70 mmHg'ye düşmüştür. Bazal çalışmada sağ ve sol böbrek için

sırası ile %47.2, %45 olan RKT, kaptopril sonrasında %42,7 ve % 42 olarak

hesaplandı. Hastanın TER değeri %19

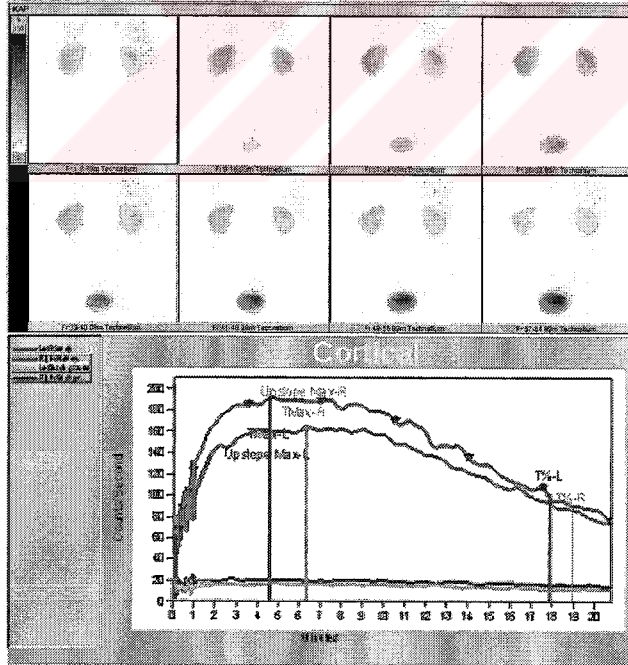
oranında azaldı (bazal TER: 473.3

mL/dk/1.73m₂ kaptopril

TER: 384.5

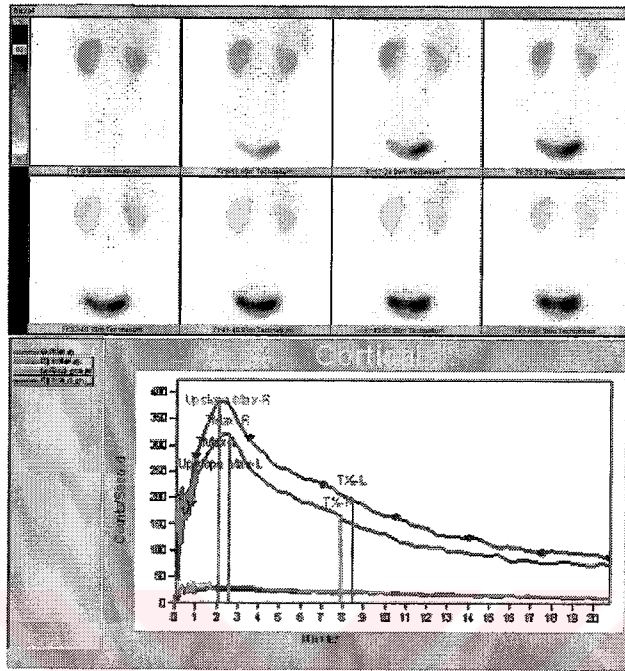
mL/dk/1.73m₂).

Kaptopril



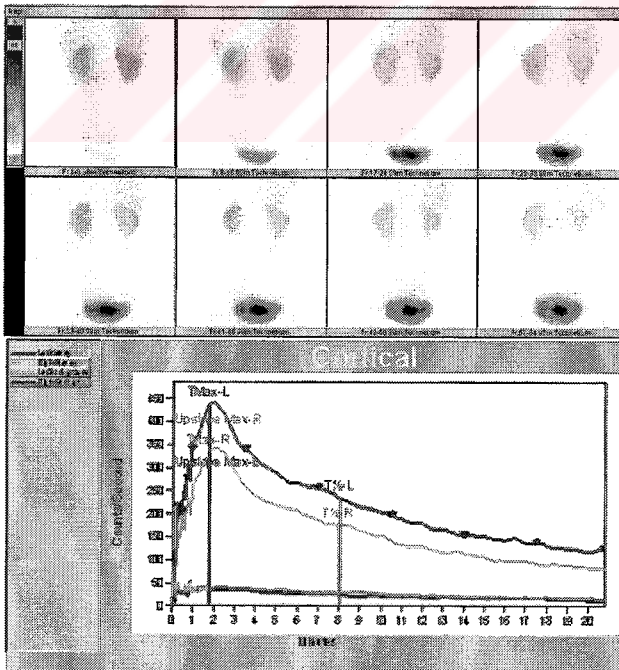
Şekil 4.10: ID genotipinde bir hastanın böbrek sintigrafisi görüntüleri

Bazal



Elli dokuz yaşında, K, 4 yıldır DM tanısı ile izlenmekte olup hipertansiyonu ya da bilinen bir komplikasyonu yoktur. Bazal çalışmaya geldiğinde hastanın tansiyonu 120/60 mmHg ölçülmüş, kaptopril verilmesi sonrasında 110/79 mmHg'ya düşmüştür.

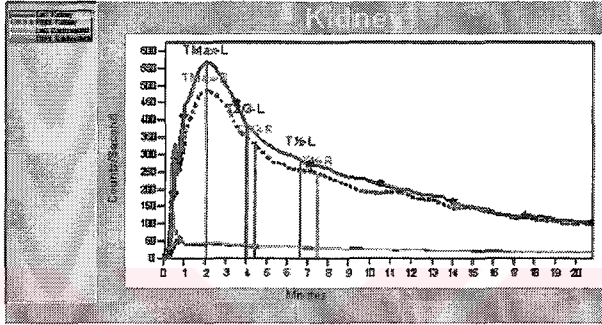
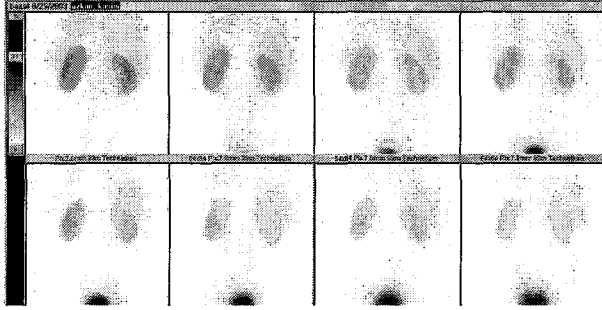
Kaptopril



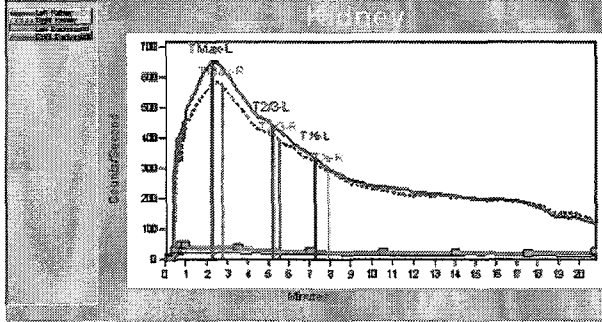
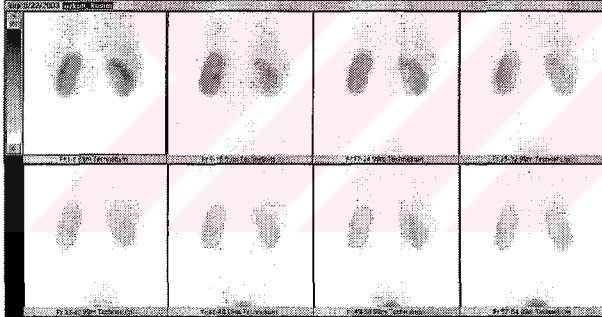
ID genotipindeki hastanın sintigrafisinde kaptopril sonrasında değişiklik izlenmezken, TER değeri kaptopril sonrasında %36 oranında artmıştır (bazal TER: 357.6 mL/dk/1.73m² kaptopril TER: 487.4 mL/dk/1.73m²).

Şekil 4.11: II homozigot bir hastanın kaptoprilli böbrek sintigrafisi görüntüleri

Kaptopril



Bazal



Kırk yedi yaşında erkek, normoalbuminürik, normotansif, komplikasyosuz hasta 10 yıldır DM ile izlemde. Hastanın HbA_{1c} düzeyi % 7.3 idi. Kaptoprilli ve bazal sintigrafisi normal sınırlarda olup, hesaplanan bazal TER değeri 490 mL/dk/1.73m² iken kaptopril sonrasında 528 mL/dk/1.73m² bulunmuştur.

4. TARTIŞMA

Diyabetik hastalarda görülen hiperglisemi pek çok etkisinin yanında sistemik ve intrarenal RAS'nin etkisini artırıp hiperfiltrasyon, glomerüler hipertansiyon, proteinüri ve glomerüler skleroza yol açarak böbrek işlevlerindeki bozulmayı hızlandırmaktadır. Mikroalbüminürisi olan Tip 2 diyabetiklerde 10 sene içinde GFR de düşüş ve makroproteinüriye ilerleme riski, olmayanlara göre 5 kat daha fazladır (44). Diyabetik nefropatinin oluşmasının engellenmesi veya nefropati varlığında renal fonksiyonlardaki bozulmanın yavaşlatılması için hastaların kan basınçlarının, glisemik kontrollerinin ve proteinüri miktarlarının kontrol altına alınması gerekmektedir (2, 41 ve 44). Diyabetiklerde nefropati oluşumunu sadece hemodinamik ve çevresel faktörlere bağlamak yeterli olmamaktadır; hiperglisemi ve hipertansiyon kontrol altına alınsa da bazı hastalarda nefropatiye gidiş engellenememektedir. Bu, hastaların ailesel birikim göstermesi genetik faktörlerin de patogeneizde etkili olduğunun göstergesidir.

Genetik risk faktörleri arasında üzerinde en fazla çalışılan, hastalık progresyonu ve tedavinin etkinliğinde rol oynadığı düşünülen genetik farklılık ACE I/D gen polimorfizmidir (38 ve 65). Fava ve arkadaşlarının bir çalışmasında Tip 2 diyabetik hastaların bazal GFR düzeyleri genetik alt gruplar arasında benzer olmasına rağmen hastalık seyri boyunca GFR' deki yıllık düşüş DD grubunda daha belirgin bulunmuştur. Üç yıllık mortalite DD grubunda % 45 iken, II genotipinde %20 olarak bildirilmiştir (28). Tip 1 diyabetiklerde yapılan prospektif bir çalışmada ortalama 6 yıl takip sonunda ACE gen polimorfizminin nefropati gelişimi ve ilerlemesi konusunda bağımsız bir prognoz belirleyici faktör olduğu gösterilmiştir (37). Normotansif Tip 2 diyabetiklerde D allelinin mikroalbüminürik ya da makroalbüminürik hastalarda daha sık gözleendiğini bildirmiştir (38). Histopatolojik bir çalışmada Tip 2 diyabetik hastalardaki glomerüler lezyonların özellikle DD homozigotlarda daha fazla gözleendiği, mezengiyal matriks kalınlığının ve bazal membrandaki kalınlaşmanın bu hasta grubunda "I" alleli taşıyanlara oranla daha fazla olduğu belirlenmiştir (86). Bu bulgular özellikle DD

“homozigot bireylerde ACE düzeylerinin yüksek olması nedeni ile intrarenal A-II'nin yükselmesinin hastalık patogenezinde etkili olduğu” önermesini desteklemektedir (45). Özellikle homozigot DD'lerde DN' nin prevalansı değişmemekle birlikte hastalık daha kötü seyretmektedir (66). ACEI'lere verilen hemodinamik yanıt lokal RAS durumunu da yansıtmaktadır (29) ve lokal RAS ACE genotipleri arasında farklılık göstermektedir. ACE gen polimorfizmi tipleri arasında hem hastalık ilerleyişini, hem de nefropatiyi önlemek için kullanılan ACEI ve ARB gibi antiproteinürik ilaçlara verilen yanıt açısından da fark tesbit edilmiştir (36 ve 65). Bu nedenle DM'lu hastaların genotiplerinin bilinmesi hastaların tedavilerinin şekillendirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamız, Tip 2 DM'de kaptopril ile oluşturulan ACE inhibisyonunun renal fonksiyonlar üzerine etkisinin $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ KBS ile incelenmesi ve ACE gen polimorfizminin bulgular üzerinde etkisinin olup olmadığının araştırılması amacıyla yapılmıştır. KBS günlük uygulamada renal arter stenozu şüphesi olan hastaların değerlendirilmesi için kullanılmakta olup, özgülüğü değişik çalışmalarda % 40 ve %76 arasında bildirilmiştir (75). KBS' nde renal arter stenozu olmayan kişilerde de izlenen çift taraflı parankimal retansiyon testin özgülüğünün düşük olmasına yol açan faktörlerden biridir (8, 23, 27, 33 ve 53). Bilateral parankimal retansiyon nedeniyle renal angiografi yapılan hastaların % 63 gibi yüksek bir oranında renal arter stenozu tespit edilmediği rapor edilmiştir (23). Nedenleri arasında diyabetik nefropati (12, 19) kollajen doku hastalıkları, kalsiyum antagonisti kullanımı (56), uzun süreli diüretik kullanımı (92), dehidratasyon (52), kaptoprile hipotansiyon ile cevap (87) ve Bartter sendromu (18 ve 22) sayılabilir. Bildiğimiz kadarı ile DM'lu hastalarda da ortaya çıkan bu yalancı pozitifliğin sebebine yönelik kapsamlı bir araştırma yapılmamıştır. ACE gen polimorfizminin normal kişilerde ve hastalarda ACE inhibisyonuna renal hemodinamik cevabı etkilediği bilindiği için çalışmamızın amacı kaptoprilli sintigrafi ile olası bir ilişkinin ortaya çıkartılmasıdır.

Çalışmamızda KBS' i için günümüzde tercih edilen radyofarmasötik olan $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ kullanılmış (26) olup, 40-50. dakikalar arasında alınan tek

kan örneği kullanarak Bubeck formülüne göre $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ ' ün klirens değerleri de hesaplanmıştır (11 ve 14). $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ in klirensinin $^{131}\text{-IOH}$ klirensi ile korele olması, ^{99m}Tc ' in fiziksel özelliklerinin daha kaliteli görüntüleme için tercih edilmesi ve hasta radyasyon dozunun düşük olması nedenleri ile böbrek görüntülemesinde ve klirens ölçülmesinde $^{131}\text{-IOH}$ ' n yerini büyük oranda almıştır (11, 26, ve 74). Yöntem, hem pediatrik hem de erişkin popülasyonda böbrek işlevlerinin izleminde güvenle kullanılmaktadır. $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ klirens ölçümlerinin tekrarlanabilirliği konusunda şüphe taşıyan yazarlar (73) olsa bile pek çok merkezde sürekli izlemi gereken hastalar, sintigrafik değerlendirme ile birlikte $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ klirens ölçümleri ile takip edilmektedir (63 ve 87). Uluslararası kılavuzlarda da $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ ile klirens ölçümü için Bubeck veya Russell yöntemi önerilmektedir (11 ve 85).

ACE gen polimorfizmi ile ACE düzeyleri arasındaki ilişki ilk olarak Rigat ve ark. tarafından incelenmiş ve DD grubunda periferik ACE düzeylerinin II'lara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir (81). Çalışmamızda genetik alt gruplar arasında saptanan farklılık DD grubundaki bireylerin ACE düzeylerinin II'ların yaklaşık iki kat yüksek olmasıdır. Bu bulgu literatür (65 ve 90) ile uyumludur. Hastalara kaptopril verildikten sonra erken dönemde serum ACE düzeylerinde belirgin düşme gözlenmiştir. Diyabetik hastalarda otonomik nöropati nedeniyle gastrointestinal sistem motilitesi değişebilir ve sıklıkla mide boşalma zamanının uzamasına bağlı olarak ilaçların emilimi gecikebilir. Hastalara verdiğimiz kaptopriline yeterli oranda emiliminin sağlandığı ACE düzeylerinde izlenen anlamlı düşme (ortalama % 52.9 ± 19) ile teyit edilmiştir. Ayrıca kaptopril sonrasında aktif renin ve PRA değerlerinde anlamlı artış ve A-II ve aldosteron düzeylerinde anlamlı düşüş izlenmiş olması da RAS'nin istenen düzeyde baskılandığını göstermektedir. En az düşüş (%-7) izlenen hastada A-II nin %54.6 oranında baskılanması ve reninin ise % 67 oranında artış göstermesi yeterli ACE inhibisyonunun sağlandığının bir başka göstergesidir. Kaptoprile verilen hormonal yanıt açısından genetik alt gruplar arasında (DD homozigotlarda bazal ACE

düzeylerinin yüksek olmasına rağmen) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Normal RAS işleyişinde ACE düzeylerinin yüksek olması A-II oluşumunu artırmaktadır ve buna bağlı olarak serum A-II düzeylerinin de yüksek olmasının gerektiği düşünülebilir. Ancak beklenen artış daha çok intrarenal düzeyde olmaktadır ve periferik kan ölçümleri ile bu bulgu desteklenmeyebilir. Bizim çalışmamızda da genetik alt gruplar arasında A-II değerleri açısından bir fark saptanmadı. Ancak hastaların TER düzeylerindeki düşme bizim hasta grubumuzda da genotipler arasındaki farkın daha çok A-II doku düzeylerindeki farklılıktan kaynaklandığı öngörüsünü destekleyebilir.

ACE düzeylerinin bazal şartlarda renal hemodinami üzerinde etkisi olacağını düşünen Miller ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada normal kişilerde GFR ve ERPF açısından genotipler arasında fark gözlenmemiştir. Komplikasyonsuz tip 1 DM'larda ACE genotipleri arasında GFR, ERPF ve renal kan akımı arasında fark saptanmış olup, II grubunda hemodinamik değişkenlerin hepsinde artış olduğunu belirtmiştir (61). Bulgular DD genotipinde doku düzeyinde ACE düzeylerinin yüksekliğine bağlanmış ve bu grup hastalarda DN gözlenme olasılığının daha fazla olabileceği yorumu yapılmıştır (58). Bu sonuçlar ile çelişkili olarak Luik ve ark. tarafından komplikasyonsuz tip 1 DM' da yapılan bir çalışmada bazal ERPF değerleri DD homozigotlarda daha yüksek bulunmuştur (55). Ancak bu farkın tuz kısıtlaması ile ortadan kalktığını ve normal tuzlu diyetle belirginleştiğini vurgulamışlardır. Sonuçların farklılığında çalışma gruplarının homojen olmaması ve çalışma kurgusunun farklılığı önemli bir etken olabilir. Bizim hasta grubumuzda bazal böbrek işlevlerini gösteren değişkenler genetik alt gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

RAS inaktivasyonu için kullanılan ARB ve ACEI' nin ortak etkisi A-II oluşumunu/etkisini azaltmaktır. Sonuç olarak, hem glomerül içi basınç düşürülerek hiperfiltrasyon ve proteinüri azaltılmakta, hem de A-II'nin glomerüler ve mezengiyal hücreler üzerindeki nefroskleroza hızlandırıcı etkisi

azaltılmaktadır (3, 4, 37 ve 78). Hollenberg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ACEI ve ARB' ye cevap olarak hipertansiyonu ve/veya mikroalbuminüri olan tip 1 diyabetiklerde RPF da artış olduğu ve GFR de izlenen artışın RPF' daki değişim ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Artmış vazodilatör cevabın intrarenal RAS aktivasyonu ile uyumlu olduğu ve çalışma grubundaki hastaların %80'inden fazlasında intrarenal RAS aktivasyonu olduğu bildirilmiştir (33). İzlenen vazodilatör yanıtın geniş bir dağılım göstermesi nedeniyle gözlemlenen kişisel farklılıkların genetik dayanakları olabileceği düşünülebilir. ARB ile mikroalbuminürik tip 2 hastaların tedavisi sırasında yapılan hemodinamik çalışmalar ERPF daki artışın hemen başladığını, GFR' nin sabit kaldığını ve FF değerinin düştüğünü, mikroalbuminürik etkinin kan basıncı düşüşünden bağımsız olarak hemen başladığını göstermiştir (13). Müller-Suur ve ark. tarafından yapılan sintigrafik bir çalışmada renal arter stenozu açısından düşük klinik risk taşıyan hastalarda kaptopril sonrasında $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ klirensinde ortalama %8 lik bir artış tespit edilmiştir (63). Renal arter stenozu tespit edilmiş hastalarda ise klirens değerlerinde ortalama %20 değerinde düşüş izlenmiştir. Bizim çalışmamızda 12 hastada (%20) kaptopril sonrasında renogram paterninde belirgin düzelleme izlendi. Literatürde de tarif edilen bu bulgu artan renal kan akımı sonucu ortaya çıkmaktadır.

Bizim çalışmamızda II alleli taşıyan tip 2 DM' de ACE inhibisyonuna cevap olarak ERPF' nin bir göstergesi olan $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ klirensinde artış izlenirken, DD grubunda aynı oranda artış izlenmedi. $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ klirensinde izlenen artış intrarenal Ang II'nin inaktivasyonu sonucu oluşan renal vazodilatasyona bağlıdır. Bunun yanı sıra ACE inhibitörlerinin bradikinin yıkımını azaltarak vazodilatasyon etkisi olduğu da bilinmektedir. Serum ACE düzeylerinde genotiplere göre farklılık izlenmeyen zencilerde bradikinine vazodilatator cevap arasında da gruplar arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Fakat beyaz ırkta ACE düzeyleri yüksek olan DD'lerde bradikinin vazodilatör etkisinin belirgin şekilde azaldığı bildirilmiştir (55). Çalışma grubumuzda gözlediğimiz farklılığın sebeplerinden biri de ACE inhibisyonu ile ortamda artan bradikinin gibi vazodilatatör mediatörlere cevabın II'larda daha belirgin

olması olabilir. DD grubunda bazal ACE düzeyleri daha yüksek iken kaptopril sonrasında gruplar arasında fark bulamadık. Daha yüksek ACE düzeylerinin düşüşü ile daha fazla renal vazodilatatör cevabının DD grubunda gözlenmesi gerektiği düşünülebilirdi. Ancak hem sağlıklılarda hem de diyabetiklerde DD grubunun A-I' e vasküler hassasiyetin II grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (55). ACE inhibisyonu ile artan A-I düzeyleri DD grubunda $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ klirensinin artmasına engel olmuş olabilir.

İlaçlara verilen yanıtın geniş bir aralıkta değiştiği, DD ve II alt gruplarında farklılık gösterdiği bazı yayınlarda belirtilmiştir (3, 27, 37 ve 99) EUCLID grubunun yaptığı randomize çift kör çalışmada tip 1 diyabetiklerde nefropati derecesi daha ağır olduğu halde, ACEI tedavisi ile albüminüri düzeylerinde en belirgin gerileme II genotipinde rapor edilmiştir (89). Bunu destekler nitelikteki bir başka çalışma ise Jacobsen ve ark. tarafından yayınlanmış olup, ACEI kullanımı sonrasında hem hipertansiyonun kontrol altına alınmasında hem de antiproteinürik etkinin oluşmasında II grubunda daha iyi sonuçlar alındığı belirtilmiştir (43). Ancak bu bulgularla çelişen çalışmalar da rapor edilmiştir. Ha ve ark. ları tip 2 diyabetiklerde ACEI' etkisinin ACE genotiplerine göre farklılık gösterip göstermediğini 3 aylık kısa dönemde incelemiş; proteinürinin düzelme oranının DD alt tipinde daha belirgin olduğunu rapor etmişlerdir (36). Yazarlar iki çalışma grubundaki farklı sonuçları etnik farklılığa bağlamıştır. ARB kullanarak yapılan bir çalışmada ise uzun dönemde renal progresyonun ACE gen alt gruplarında birbirinden farklı olmadığını bildirmiştir (36).

Intrarenal RAS aktivasyonuna sebep olan ve ACE inhibisyonu cevabını etkileyen pek çok çevresel faktör vardır. Bunlardan en önemileri hiperglisemi ve diyetle alınan tuz miktarıdır (21). Hiperglisemi RAS aktivasyonu etkisinin yanı sıra A-II reseptörlerinin down regülasyonu sonucunda vazokonstrüktör etkinin azalmasına yol açar (9 ve 59). İnsulinin fazla salınmasının sağlıklılarda renal vasodilatasyona sebep olduğu da bilinmektedir. Bu etki insülin direnci nedeniyle insülin değerleri yüksek olan

tip 2 diyabetiklerde gösterilmiştir (82). Miller ve ark. komplikasyonsuz erken diyabetiklerde hiperglisemik durumda losartanın RPF değerini ortalama 200 mL/dakika/1.73 m² miktarında artırdığını göstermiştir. Normoglisemik durumda bu bulgu izlenememiştir. (58). Tuzlu diyet ile RAS'i baskılanan normal kişilerde akut hiperglisemi ile renal plazma akımının % 20 oranında arttığı, ACE inhibisyonu ile bu değişimin daha da belirginleştiği, ancak normoglisemik durumda kaptoprile cevap olarak anlamlı artış izlenmediği saptanmıştır. Yazarlar bu bulguyu hipergliseminin intrarenal RAS aktivasyonu etkisi şeklinde yorumlamıştır (60). Osei ve ark. tarafından aynı bulgular sağlıklı kişilerde ARB kullanılarak elde edilmiştir (71). Normotansif, normoalbuminurik tip 1 diyabetiklerde hiperglisemiye cevap olarak D alleli taşıyanlarda renal vasodilatasyon sonucunda GFR ve RPF artışı izlenmiş, ancak II grubunda ise düşüş olduğu rapor edilmiştir (61). Filtrasyon fraksiyonu ise normoglisemik ve hiperglisemik durumlarda genotipler arasında değişim göstermemiştir (48). İzlenen değişim miktarı plazma ACE düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Düşük ACE düzeyine sahip olan II grubunda hiperglisemi ile glomerüler hidrostatik basıncın artmadığı ve bu yolla böbreğin hiperglisemi etkisinden korunduğu yorumu yapılmıştır. DD alleli olanlarda ise seçici olarak preglomerüler vazodilatasyon olduğu vurgulanmıştır. Buna bağlı olarak DD olan diyabetiklerde renal hemodinami kan şekeri düzeylerindeki artışlardan daha fazla etkilenmekte ve renal hasar artabilmektedir. Luik ve ark. tarafından yapılan bir çalışma DD alleli taşıyan normotansif, normoalbuminurik tip 1 diyabetiklerde dışarıdan verilen A-I'e renal hemodinamik cevabın daha belirgin olduğunu ve cevabın düzeyinin uzun süreli glisemik kontrol ve sodyum alımınca etkilendiğini göstermiştir (45).

Bizim çalışmamızda uzun dönem glisemik kontrol göstergesi olan HbA_{1c} değerleri ile kaptoprile izlenen renal vasodilatör cevap arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu tespit edildi. Verilerimize göre HbA_{1c} düzeyleri daha yüksek olan hastalarda (glisemik kontrolü iyi olmayanlar) ACE inhibisyonu sonucunda ^{99m}Tc-MAG₃ klirensi artış göstermedi ve bu bulgu renal vazodilatasyon cevabının daha az olduğunu göstermekte idi. HbA_{1c}

düzeyi daha yüksek olan hastaların daha hiperglisemik oldukları düşünülürse, hipergliseminin hiperfiltrasyon etkisine daha fazla maruz kaldıkları, dolayısıyla renal hasara ve glomerüler skleroza daha yatkın oldukları söylenebilir.

RAS üzerinde etkili bir başka çevresel değişken ise diyet ile alınan tuz miktarıdır. Osei ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, intrarenal RAS aktivasyonunu sağlamak için diyetle alınan tuzun düşük düzeyde tutulduğu sağlıklı bireylerde kaptopril öncesinde ve sonrasında A-II verilerek RPF'daki değişimler incelenmiştir (99). Kaptopril sonrasında renal kan akımının arttığı, kaptopril öncesinde verilen A-II' ye vazokonstrüktör yanıtın azaldığı ve ACE inhibisyonunda A-II ye cevap olarak RPF'daki yükselmenin daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular intrarenal RAS aktivasyonuna bağlıdır. (28). Düşük tuzlu diyet kullanan ve DD genotipine sahip olan bireylerde ise beklenen abartılı hemodinamik yanıtların baskılandığı saptanmıştır (100). Kaptoprilin renal vasodilatasyon etkisinin düşük olduğu kişilerde, A-II' ye verilen vazokonstrüktör cevap daha fazla ve kaptopril ile birlikte A-II' ye verilen cevap daha düşük bulunmuştur. Buna zıt olarak daha fazla vasodilatasyon gösteren sağlıklılarda kaptopril sonrası A-II' ye vazokonstrüktör yanıt daha belirgindir. Bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda kaptoprile daha düşük oranda yanıt veren bireylerde A-II' ye verilen vazokonstrüksif etki daha fazla olacak ve sonucunda glomerül içi basınç artarak diyabetik nefropatinin ilerlemesine sebep olacaktır (51). Bizim çalışmamızda DD grubunda daha düşük oranda renal vasodilatatör cevabın ortaya çıkması bu grubun RAS aktivasyonunun nefropatik etkilerine daha açık olduğu yorumu yapılabilir. Bu bulgunun bir başka yorumu ise gruplar arasındaki tuz alımının farklı olabileceğidir. Çalışma grubundaki hastalara tuz kısıtlaması uygulanmamış olup, hastalar normal diyetlerine devam etmişlerdir. İdrar ile tuz atılımı hesaplanmadığı için bu konuda yorum yapmak mümkün olmamıştır.

Bizim çalışmamızda bazal ACE düzeyi yüksekliği nedeniyle A-II oluşumunun da daha fazla olduğu varsayılan DD grubunda II grubuna göre kaptoprile daha düşük renal vazodilatör etki gözlenmiştir. Yukarıda özetlenen bulgular göz önünde tutulduğunda DD grubunda A-II ye cevabın ve yüksek ACE düzeylerine bağlı olarak intrarenal A-II düzeylerinin fazla oluşu bu grubu renal hasara daha yatkın hale getirmektedir. Kaptoprile ^{99m}Tc-MAG₃ klirensi cevabı dolaylı olarak intrarenal RAS aktivasyonunun daha belirgin olduğu hastaların tespit edilmesinde, kaptopril tedavisinin etkin olacağı hastaların tahmin edilmesinde ve renal hasara yatkın olabilecek hastaların ayrılmasında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir. KBS' nde diyabetik hastalarda tarif edilen yalancı pozitif yanıt da intrarenal RAS aktivasyonuna bağlı olarak gelişiyor olabilir. Renogram paterninde izlenen parankimal retansiyonun varlığı yanısıra kantitatif olarak radyofarmasötüğün klirensinin hesaplanması ve ACE inhibisyonuna cevabının değerlendirilmesi daha fazla katkıda bulunabilir. Çalışma grubumuzda bulunan hastalarda patolojik renogram eğrisinden daha fazla oranda patolojik klirens cevabı izlenmiş olması intraenal RAS aktivasyonunun daha sensitif olarak değerlendirilebileceği fikrini desteklemektedir. Genetik alt grupların önceden bilinmesi rutin uygulamada kolaylıkla gerçekleştirilemeyeceği için KBS' nin intrarenal RAS aktivasyonu olan hastaların tespitinde, ACEI tedavisine daha iyi cevap verebilecek hastaların tahmininde kullanılması düşünülebilir.

Irklar arasında ACE gen alt grupları farklı dağılım gösterdiği için çalışmaların sonuçları çelişebilmektedir. Literatürde bulunan çalışmalar ile yapılacak karşılaştırmalarda ortaya çıkabilecek farklılıklar ırklar arasında ACE I/D genotiplerinin dağılımlarının farkından kaynaklanıyor olabilir. Hadjad ve ark. DD allelinin beyaz ırkta diyabetik nefropati oluşması için risk faktörü olduğunu öne sürmüştür (28). Oue ve ark. Japonlarda DD grubunda mikroalbüminürinin daha hızlı ilerlediğini göstermişlerdir (67). Ancak literatürde ACE gen polimorfizmi ile diyabetik nefropati varlığı veya GFR değerlerinde düşüş arasında bir ilişki bulamayan çalışmalar da mevcuttur. Fujisawa ve ark. tarafından yapılan 5000 e yakın hastayı ve 18 çalışmayı için alan geniş bir meta-analiz sonucunda Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda D

allelinin baskın olarak DN ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (32). Bir başka çalışmanın sonuçları ise diyabetik nefropati ile ACE gen polimorfizmi arasında ilişkinin sadece Japonlarda olduğunu, beyaz ırkta olmadığını bildirmiştir (65, 90). Bizim çalışmamız bu açıdan Türkiye’de yapılmış bir öninceleme niteliğinde olup, Türklerde ACE gen polimorfizmi ile DN arasındaki ilişkinin randomize çalışmalar ile araştırılması gerekmektedir.

Kısaca özetlenecek olursa çalışmamızdan elde edilen sonuçlar şunlardır:

1. Klinik parametreler ve renal fonksiyonlar açısından ACE genotipleri arasında fark bulunmayan çalışma grubumuzda DD allele sahip hastalarda bazal ACE düzeyleri II grubuna göre daha yüksek bulundu.

2. Renal arter stenozu olasılığı klinik olarak düşük olan diyabetik hastalardan oluşan çalışma grubunun %28.3 ünde bazal sintigrafide izlenen parankimal retansiyon kaptopril sonrasında değişmedi veya arttı. Görsel değerlendirme ile II’ larda % 23 hastada patolojik bulgular elde edilirken, DD grubunda % 30 oranında patolojik sintigrafik cevap elde edilmiş olması kaptoprile renal sintigrafik cevabın ACE genotip farklılıklarından etkilendiğini düşündürmüştür.

3. Kantitatif parametreler ve $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ klirensinin kullanılması ile genotipler arasında daha geniş farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. DD grubunda kaptopril sonrasında daha düşük oranda TER yanıtı izlenirken, II alt grubunda TER’ de belirgin artış olduğu tespit edildi. ACE inhibisyonuna cevap olarak $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ klirensinde II genotip grubunun sadece %10’ unda düşüş izlenirken, DD’lerde %50 hastada düşüş olduğu tespit edildi.

4. Kaptoprile renal hemodinamik cevabın değerlendirilmesinde klirens ölçümünün görsel değerlendirmeye göre hassas olduğu görüldü.

5. ACE inhibisyonuna $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ klirensinin cevabının hastaların uzun süreli glisemik kontrollerinden ve mikroalbuminüri varlığından yani diyabetik nefropati varlığından etkilendiği saptandı. Glisemik kontrolü daha iyi olan hastaların renal vasodilatasyon cevabı daha fazla idi. Mikroalbuminüri II

grubunda daha düşük oranda izlendi ve DD ile ID grubunda mikroalbuminürisi olanlarda klirens düşüşü daha belirgin idi.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri ve bunlara dayanarak sunulabilecek öneriler ise şöyledir:

1. Literatür bulguları ile birebir karşılaştırma yapabilmek amacıyla renal kan akımı ölçümü için PAH veya 131-I-Hippuran kullanılabilirdi. PAH üretimden kalkmış bir ürün olup, kullanımı için devamlı infüzyon yöntemi gerekmektedir. 131-I-hippuranın ise Türkiye’de bulunması ve sürekli elde edilmesi çok zor olduğu için, renal plazma akımının bir göstergesi olarak $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ klirensi kullanıldı. Ayrıca sintigrafik parametreler de eş zamanlı olarak elde edilmiş oldu. $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ klirensi kullanılarak DM hastalarında yapılacak nitelikli çalışmaların artması ile bu hasta grubunda izlemde güvenle kullanılıp kullanılmayacağı daha net ortaya konabilecektir.

2. Hastalarda renal kan akımı ölçümleri ile birlikte GFR ölçümlerinin de yapılması filtrasyon fraksiyonunun ve renal vasküler direncin hesaplanabilmesiyle kaptoprile verilen hemodinamik yanıtın değerlendirilmesinde daha açıklayıcı olabilirdi. Literatürde bu amaçla inülin veya 125-I-iodotalamate kullanılmıştır. Her iki yöntem de devamlı infüzyon gerektiren ve komplike metodlar olmaları nedeni ile tercih edilmedi. GFR ölçümü için bir başka radyofarmasötik olan ^{51}Cr EDTA kullanılabilirdi. Ancak hastalardan daha uzun süreli kan örnekleri alınması gerekliliği nedeni ile hastalar için daha zahmetli olurdu. Kan örneklerinin 2. ve 4. saatlerde alınması nedeniyle akut kaptopril etkileri normalize olabilirdi. GFR ölçümleri için $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ da kullanılabilirdi. Ancak bu durumda da ayrı bir gün bazal ve kaptoprilli sintigrafilerin tekrarı gerekirdi, ayrıca her bir kullanımda proteine bağlanma oranlarının geniş bir aralıkta olması bu şekilde hesaplanacak GFR değerlerinin güvenilirliğini azaltırdı. En önemlisi hastaların alacağı radyasyon dozu düşünülürse etik olmayacağı düşünüldüğü için tercih edilmedi.

3. Tuz alımının ACE inhibisyonunun renal hemodinamik cevabına etki ettiği bilinmektedir. Çalışma grubunun tuz alımı konusunda homojen olmasını sağlamak için diyetleri ayarlanarak tuz alım ve tuz atım oranları kontrol altına

alınabilirdi. Ancak bunun için hastaların yakın kontrol altında tutulabilmeleri için hastaneye yatırılması daha uygun olabilirdi. Uygulaması pratik olmadığı için bu yöntem tercih edilmedi. Tuz kısıtlamasına gidilmedi ve hastaların normal diyabetik diyetlerine devam etmesi istendi.

4. Akut hipergliseminin renal hemodinamik parametreler üzerindeki etkisini kaldırmak amacıyla hastalara damar yolu açarak (insülin+glikoz) öglisemik olmaları sağlanabilirdi. Ancak bu yöntem pratik olmadığı için tercih edilmedi.

5. Kaptoprilli renal sintigrafi hastaların belirli bir tuz rejimine uymaları beklenmeden ve hiperglisemik olup olmadıkları göz önünde bulundurulmadan uygulanmaktadır. ACE inhibisyonuna renal hemodinamik cevap parametrelerinin genetik alt grupların bazılarında tuz alımının ve hiperglisemi tarafından etkilendiği bilinmektedir. Her iki faktör de KBS'deki yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların bulunmasına etki eden faktörler olabilir. Etkilerinin araştırılacağı çalışmalar planlanmalıdır.

6. Diyabetik hastalarda intrarenal RAS aktivasyonunu ve ACE inhibitor tedavisinin etkisini öngörmek için KBS kullanılabilir. Daha kapsamlı çalışmalar ile KBS nin bu amaçla günlük uygulamada kullanıma konulması sağlanabilir.

Sonuç olarak, ACE gen (insersiyon/delesyon) polimorfizmi ACE inhibisyonuna renal cevabın düzeyini etkilediği için kaptoprilli böbrek sintigrafisinin özgülüğünün düşük olmasına yol açan faktörlerden biri olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca kaptoprilli böbrek sintigrafisi klirens ölçümleri ile birlikte diyabetik nefropati gibi intrarenal RAS aktivasyonunun olduğu durumların noninvazif olarak değerlendirilmesinde ve ACEI tedavisine cevabın önceden kestirilmesinde rutin klinik uygulamada kullanılabilme potansiyeli taşımaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002 25: 134-147.
2. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003 26: S80-S82.
3. Andersen A, Tarnow L, Cambien F, Rossing P, Juhl TR, Deinum J, Parving HH. Renoprotective effects of losartan in diabetic nephropathy: interaction with ACE insertion/deletion genotype. *Kidney Int* 2002 62:192-198.
4. Andersen A, Tarnow L, Cambien F, Rossing P, Juhl TR, Deinum J, Parving HH. Long-term renoprotective effects of losartan in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1501-1506.
5. Andersen TH, Morgensen CE, Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers: evidence for and against the combination in the treatment of hypertension and proteinuria. *Current Hypertension Reports* 2002 4:394-402
6. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003 26: (suppl) S94-S89.
7. Bangstad HJ, Osterby R, Rudberg S, Hartman A, Brabrand K, Hannsen KF. Kidney function and glomerulopathy over 8 years in young patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Diabetologia* 2002 45(2)253-261.
8. Balink H, Mertens IJ, Stevens H, van Rijk PP, Beutler JJ, De Klerk JM. Captopril renography and relevance of abnormal but bilateral identical curve in the diagnosis of renal artery stenosis. *Nucl Med Commun* 2001 22:971-4.
9. Ballermann BJ, Skorecki kl, Brenner DN. Reduced glomerular ang II reseptor density in early untreated diabetes mellitus in the rat. *Am J Physiol* 1984; 247: F10-116.

10. Blaurox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepz A, Russel C, Taylor A, Thomsen HS, Volterrani D. Report of the radionuclides in nephrology committee on renal clearance. *J Nucl Med* 1996; 37:1883-1890
11. Blaurox MD, Fine EJ, Heller S, Hurley J, Jagust M, Li Y, Mann SJ, Pickering TG, Zanzoni CG. Prospective study of simultaneous orthoiodohippurate and diethylenetriaminepentotanic acid captopril renography. The Einstein/Cornell Collaborative Hypertension Group. *J Nucl Med* 1998 39:522-528.
12. Britton KE, Bomanji J, Datskeris I, Sonmezoglu K, Nimmon CC, Nijran KS, Padhy AK, Kostadinova I, Biassoni L, Chengazi V, Brown EA, Siraj Q. Captopril renal radionuclide studies in diabetic nephropathy. Eds. Taylor A, Nally J, Thomsen H. *Radionuclides in nephrourology 1997*, Society of Nuclear Medicine, VA, USA, p: 88-90.
13. Brownlee WT. Complications of diabetes mellitus. *Williams Textbook Of Endocrinology 10th Edition*. P Reed Larsen, HM Kronenberg, S Melmed, KS Polonsky. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 2002. P:1510-1540.
14. Bubeck B. Renal clearance determination with one blood sample: improved accuracy and universal applicability by a new calculation principle. *Semin Nucl Med* 1993 23:73-86.
15. Buter H, Navis G, Dullaart RPF, de Zeeuw D. Time course of the antiproteinuric and renal hemodynamic responses to losartan in microalbuminuric IDDM. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 771-775.
16. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocrin Reviews* 24(3):261-271. 2003.
17. Cockcroft DW, Gault HM. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
18. Colamussi P, Panareo S, Cittanti C, Giganti M, Filice A, Baresic T, El Maoued S, Rizati R. Bartter Syndrome and captopril scintigraphy: case report. *Ann Nucl Med* 2003 17:149-152.

19. Datseris IE, Sönmezoğlu K, Siraj QH, Bomanji JB, Nimmon CC, Nijran KS, Britton KE. Predictive value of captopril transit renography in essential hypertension and diabetic nephropathy. *Nucl Med Commun* 1995 16:4-9.
20. Davidson AM eds. *Oxford textbook of clinical nephrology*. 2nd edition, Volume 2 Oxford University Press, Oxford UK. 1998.
21. De'Oliveira JM, Price DA, Fisher ND, Allan DR, McKnight CA, Williams GH, Hollenberg NK. Autonomy of the renin system in type II diabetes: dietary sodium and renal hemodynamic responses to ACE inhibition. *Kidney Int* 1997; 52: 771-777.
22. Dondi M, Fanti S, Monetti N. Bartter's syndrome: renal scintigraphic appearance after captopril administration. *J Nucl Med* 1996; 37: 1688-1690.
23. Dubovsky EV, Russell Cd, Japanwalla M, Mangipudy M. Bilateral response to captopril is nonspecific. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 575.
24. Erbas B, Erbas T, Akalin S, Varoglu E, Koray Z, Bekdik CF. Scintigraphic evaluation of functional renal reserve using angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with type II diabetes mellitus. *Am J Nephrol*. 1993;13(3):203-9.
25. Erbaş B, Kahraman N, Li Y, Russell CD, Dubovsky EV. Normal values of renal functional parameters with 99mTc-MAG3 in 440 healthy subjects. *Clin Nucl Med* 1996; 21: 350.
26. Eshima D, Taylor A. 99mTc-MAG3: uptake on the new 99mTc renal tubular agent. *Semin Nucl Med* 1992 22:61-73.
27. Fanti F, Dondi M, Fallani F, Lampreave JL, Fagioli G, Romeo A, Zoboli S, Monetti N. Bilateral symmetrical induced abnormalities in captopril renal scintigraphy. *Radionuclides in nephrourology*. Tekst & Tryk Co. 1998 Denmark P: 143-146.
28. Fava S, Azzopardi J, Ellard S, Hattersley AT. ACE gene polymorphism as a prognostic indicator in patients with type 2 and established renal disease. *Diabetes Care* 2001; 24: 2115-2120.

29. Fisher ND, Price DA, Litchfield WR, Williams G, NK Hollenberg. Renal response to captopril reflects state of local renin system in healthy humans. *Kidney int.* 1999 56:635-641.
30. Fommei E, Penno G, Volterani D, Mezzasalma L. Acute renal response to ACE inhibition in diabetes and arterial hypertension: Hemodynamic and urinary modifications. Eds. Taylor A, Nally JV, Thomsen H. *Radionuclides in Nephrourology*. 1997. Society of Nuclear Medicine, VA, USA. 54-57.
31. Friedman EA, L'Esperance FA, eds. *Diabetic renal-retinal syndrome: 21st century management now*. Kluwer Academic Publishers, Netherlands 1998. P13-79 (6).
32. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Hamada Y, Ueda H, Shintani M. Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia* 1998 41:47-53.
33. Gezici A, Ersay A, Antevska E, Heidental GK, Schreij G, Demirtas OC. Quantitative residual cortical measurement: appropriate test for diagnosis of renal artery stenosis? *Urol Int* 1999;62:1-7.
34. Gilbert RE, Krum H, Wilkinson-Berka J, Kelly DJ. The renin-angiotensin system and the long-term complications of diabetes: pathophysiological and therapeutic considerations. *Diabet Med* 2003. 20:607-621.
35. Granner DK. Biochemistry of extracellular and intracellular communication. In *Harpers Biochemistry 24th ed*: Murray RK. 1996 Lange medical books, Appleton and Lange, Connecticut, USA, P:554-553.
36. Ha SK, Lee SY, Park HS, Shin JH, Kim SJ, Kim DH, Kim KR, Lee HY, Han DS. ACE DD genotype is more susceptible than Ace II and ID genotypes to the antiproteinuric effect of ACE inhibitors in patients with proteinuric non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrol dial transplant* 2000 15:1617-1623
37. Hadjadj S, Belloum R, Bouhanick B, Gallois Y, Gerard G, Chatellier G, Alhens-Gelas F, Marre M. Prognostic value of angiotensin-I converting enzyme I/D polymorphism for nephropathy in type 1 diabetes mellitus: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 541-549.

38. Hadjadj S, Gallois Y, Alhens-Gelas F, Chatellier G, Marre M. Angiotensin-1-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and high urinary albumin concentration in French type 2 diabetes patients. *Diabetic Medicine* 2003; 20: 677-682.
39. Hollenberg NK, Price DA, Fisher ND, Langsang MC, Perkins B, Gordon MS, Williams GH, LMB Laffel. Glomerular hemodynamics and the renin-angiotensin system in patients with type 1 diabetes mellitus. *Kidney international* 63:172-178, 2003.
40. Hollenberg NK, Moore TJ, Shoback D, Redgrave J, Robinowe S, Williams GH. Abnormal renal handling in essential hypertension. Relation to failure of renal and adrenal modulation of responses to Ang II. *Am J Med* 1986; 81: 412-418.
41. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Schmidt UM, Parving HH. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* 2001; 60: 277-283.
42. Ingelfinger J, Zuo WM, Fon EA. In situ hybridization evidence for angiotensinogen messenger RNA in the rat proximal tubule. *J Clin Invest* 1990 85:417-423 (abstract).
43. Jacobsen P, Rossing K, Rossing P, Tarnow L, Mallet C, Poirier O, Cambien F, Parving HH. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 53: 1002-1006, 1998.
44. Jacobsen P, Rossing K, Tarnow L, Rossing P, Mallet C, Poirier O, Cambien F, Parving HH. Progression of diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 1999 56: suppl 71: S101-S105.
45. Jeffers BW, Estacio RO, Reynolds MV, Scirei R. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1997 52:473-477.

46. Jungueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Urinary system. In Basic Histology, Ed by Jungueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Appleton & Lange, 1992, USA.
47. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II mediated cardiovascular and renal disease. *Pharmacol Rev* 2000;52:11-34.
48. Lacourciere Y, Belanger A, Godin C. Long term comparison of losartan and enapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int*, 2000 58:762-769
49. Laiken ND, Fanestil DD. Body fluids and renal function. In *Physiological basis of medical practice*. Ed by West JB. 1990. Lippincott Williams and Wilkins 12th ed, USA. p: 232.
50. Laffel LMB, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibition with captopril on the diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 1995; 99:497-504.
51. Lansang MC, Price DA, Laffel LMB, Osei SY, Fisher ND, Erani D, Hollenberg NK. Renal vascular responses to captopril and to candesartan in patients with type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2001, 59:1432-38.
52. Levey CS, Schraml FV, Abe SH, Silvermann ED. False positive result of captopril-enhanced radionuclide renogram in child to dehydration. *Clin Nucl Med* 24:6-8.
53. Li Y, Russell CD, Palmer-Lawrence J, Dubovsky EV. Quantitation of renal parenchymal retention of technetium-99m-MAG3 in renal transplants. *J Nucl Med* 1994; 35: 836-850.
54. Li Y, Balufox D, Fine EJ. Effect of captopril on renal mean transit time in patients with essential hypertension. Eds. Taylor A, Nally J, Thomsen H. *Radionuclides in nephrourology*, Society of nuclear medicine, VA, USA, 1997 p: 82-87.
55. Luik PT, Hoogenberg K, Kerstens MN, Beusekamp BJ, de Jong PE, Dullaart RPF, Navis GJ. The influence of the ACE(I/D) polymorphism on systemic and renal vascular responses to angiotensins in normotensive,

- normoalbuminuric Type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; 46: 1131-1139.
- 56.** Ludwig V, Martin WH, Delbecke D. Calcium channel blockers: a potential cause of false positive captopril renography. *Clin Nucl Med* 28:108-112.
- 57.** Marre M, Bouhanick B, Berrut G, Gallois Y, Le Jeune JJ, Chatellier G, Menard J, Alhane-Gelas F. Renal changes on hyperglycemia and angiotensin- converting enzyme in type 1 diabetes. *Hypertension* 1999; 33; 775-780.
- 58.** Miller JA, Thai K, Scholey JW. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensinII. *Kidney Inter* 1999; 56:2173-2180.
- 59.** Miller JA. Impact of hyperglisemia on the renin angiotensin system in early human type 1 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1778-1785.
- 60.** Miller JA, Floras JS, Zimman B, Skorecki KL, Logan AG. Effect of hyperglisemia on arterial pressure, plasma renin activity and renal function in early diabetes. *Clin Sci* 1996; 90: 189-195.
- 61.** Miller JA, Scholey JW, Thai K, Pei YPC. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and renal hemodynamic function in early diabetes. *Kidney Int* 1997; 51: 119-124.
- 62.** Miziuri S, Hemmi H, Inoue A, Takano M, Kadomatsu H, Tanimoto H, Hayashi I, Fushimi T, Hasegava A. Renal hemodynamic changes induced by captopril and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Nephron* 1997; 75:310- 314.
- 63.** Muller-Suur R, Tidgren B, Fehrm A, Lundberg HJ. Captopril induced changes in MAG3 clearance in patients with renal arterial stenosis: the effect of renal angioplasty. *J Nucl Med* 2000 41:1203-1208.
- 64.** NIH, NHLBI; clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. *Obes Res* 1998;6 (suppl 2).

65. Navis G, Van der Kleij GHF, Zeeuw D, Jong PE. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and renal disease. *J Mol Med* 1999;77:781-791.
66. Nguyen G, Delarue F, Berrou J, Rondeau E, Sraer JD. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int* 50:1897-1903, 1996. abstract.
67. Oue T, Namba M, Nakajima H, Ono A, Horikawa Y, Yamamoto K, Hamaguchi T, Fujino-kurihara T. Risk factors for progression of microalbuminuria in Japanese type 2 diabetic patients- a 10 year follow up study. *Diabetes Res Clin Prac* 1999 46:47-55.
68. O'Meara YM, Brady H, Brenner BM. Glomerulopathies associated with multisystem diseases. *Harrison's principles of internal medicine*. 1998, 14th ed. Ed by Fauci AS, Braunwald E et al. the McGraw-Hill companies, USA. P:2060-2079 (5).
69. Opie LH Angiotensin converting enzyme inhibitors. *Scientific basis for clinical use*. 1994, Authors Publishing House, New York, P:1-7.
70. Osei SY, Price AP, Fisher ND, Porter L, Laffel LMB, Hollenberg NK. Hyperglycemia and angiotensin-mediated control of the renal circulation in healthy humans. *Hypertension* 1999; 33: 559-564.
71. Osei SY, Price AP, Laffel LMB, Lansang MC, Hollenberg NK. Effect of angiotensin II antagonist eprosatan on hyperglycemia-induced activation of intrarenal renin-angiotensin system in healthy humans. *Hypertension* 2000 36:122-126.
72. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy with type 2 nephropathy. *N Eng J Med* 2001 345: 870-878
73. Piepsz A, Tondeur M, Kinthaert J, Ham HR. Reproducibility of technetium-99m mercaptoacetyl triglycine clearance. *Eur J Nucl Med* 1996 23:195-198.

74. Preenen JA, de Klerk JMH, van het Schip AD, van Rijk PP. Technetium-99m MAG3 versus iodine-123-OIH: renal clearance and distribution volume as measured by a constant infusion technique. *J Nucl Med* 1991;32:2057-2060.
75. Prigent A, Cosgriff P, Gates GF, Granerus G, Fine EJ, Itoh K, Peters M, Piepsz A, Rehling M, Taylor A Jr. Consensus report on quality control of quantitative measurement of renal function obtained from the renogram: International Consensus Committee from the scientific committee of radionuclides in nephrology. *Semin Nucl Med* 1999 29:146-159.
76. Price DA, Lansang MC, Osei SY, Fisher NDL, Laffel LMB, Hollenberg NK. Type 2 diabetes, obesity, and the renal response to blocking the renin system with irbesartan. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 858-861
77. Price DA, De'Oliveira jMF, Fisher NDL, Williams GH, Hollenberg NK. The state and responsiveness of the renin angiotensin aldosterone system in the patients with type 2 diabetes mellitus. *AHJ* 1999 12:348-355.
78. Price DA, Porter L, De'Oliveira, et al. The paradox of low-renin state: hormonal and renal response to an ang II antagonist, irbesartan, in diabetic nephropathy. *Am J Soc Nephrol* 1996; 7: 163-?
79. Prigent A. The diagnosis of renovascular hypertension: the role of captopril renal scintigraphy and related issues. *Eur J Nucl Med* 1993;20:625-644.
80. Reiser J, von Gersdorff G, Simons M, Schwarz K, Faul C, Giardino I, Heider T, Loos M, Mundel P. Novel concepts in understanding and management of glomerular proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17:951-955.
81. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-1346.
82. Ritz E, Miltenberger-Miltenyi G, Wganer J, Rychlik I. Diabetes –renal function- what are special problems? *Basic Res Cardiol* 93 Suppl.2, 125-130. 1998.

- 83.** Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II reseptor blockers to maksimal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 2268-2274.
- 84.** Rudberg S, Ramussen LM, Bangstad HJ, Österby R. Influence of insertion/deletion polymorphism in the ACE-I gene on the progression of diabetic glomerulopathy in type 1 diabetic patients with microalbūminuria. *Diabetes Care* 23:544-548, 2000.
- 85.** Russell CD, Dubovsky EV. Reproducibility of single-sample clearance of ^{99m}Tc-mercaptoacetyltriglicine and O-131-orthoiodohippurate. *J Nucl Med* 1999; 40: 1122-1124.
- 86.** Solini A, Vestra MD, Saller A, Nasadii R, Crepaldi G, Fioretto P. The angiotensin- converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002, 51:251-255.
- 87.** Stavropoulos SW, Sevigny SA, Ende JF, Drane WE. Hypotensive response to captopril: a potential pitfall of scintigraphic assessment for renal artery stenosis. *J Nucl Med* 1999; 40: 406-411.
- 88.** Stenvinkel P, Bolinder J, Alvestrand A. Effect of insulin on renal hemodynamics and the proksimal and distal tubular sodium handling in healthy subjects. *Diabetologia* 1992; 35: 1042-1048.
- 89.** Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ, Cotroneo P, Manto A, Nanipieri M, Luong LH, Fuller JH, and the EUCLID Study Group. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease anf the influence of ACE inhibition in IDDM patients. *Diabetes* 1998 47:1507-1511.
- 90.** Tarnow L, Gluud C, Parving HH. Diabetic nephropathy and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *Nephrol Dial Transpl* 1998: 13; 1125
- 91.** Taylor A, Nally J, Aurell M, Blaufox D, Dondi M, Dubovsky E, Fine E, Fommei E, Geyskes G, Granerus G, Kahn D, Morton K, Oei HY, Russell C, Sfakianakis G, Fletcher J. Consensus report on ACE inhibitor

- renography for detecting renovascular hypertension. *J Nucl Med* 1996; 37: 1876-1882.
- 92.** Taylor A. Radionuclide renography: A personal approach. *Sem Nucl Med* 1999; 29: 102- 127.
- 93.** Trevisan R, G Viberti. Oxford textbook of endocrinology and diabetes Ed: JAH Wass, SM Shalet, diabetes section by Gale E, Amiel SA Oxford, 2002, Oxford university press Chapter: Diabetic nephropathy by P:1779-1787.
- 94.** Türkiye Nükleer Tıp Derneği Nefroüroloji Çalışma Grubu. Tübüler radyofarmasötiklerin klirenslerinin tek kan örneği metodu ile hesaplanması için kılavuz. *Tur J Nucl Med* 10:S79-S83.
- 95.** The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 26:S5-S20.
- 96.** Tremblay RC, Turpin S, ve ark. False positive renography in patients taking calcium antagonists. *J Nucl Med* 1998; 39: 1621-1626.
- 97.** Vleming LJ, van der Pijl WJ, Lemkes HH, Westendorp RG, Maassen JA Daha MR, van Es CA, van Kooten C. The DD genotype of ACE gene polymorphism is associated with progression of diabetic nephropathy to end stage renal failure. *Clin Nephrol* 51:133-140, 1999.
- 98.** van der Kleij FG, Schmidt A, Navis GJ, Haas M, Yilmaz N, de Jong PE, Mayer G, de Zeeuw D. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and short term response to ACE inhibition: role of sodium status. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: S23-6.
- 99.** van der Kleij FG, de Jong PE, Henning RH, de Zeeuw D, Navis GJ,. Enhanced responses of blood pressure, renal function, and aldosterone to Angiotensin I in the DD genotype are blunted by low sodium intake. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1025-1053.
- 100.** Winnaver J. Disturbances in control of body fluid volume and composition; Brenner and Rector's *The Kidney*. 6th ed: Barry M Brenner. WB Saunders Company, Pennsylvania, USA, 2000 P:809-818.

- 101.** Wong TY, Szeto CC, Chow KM. Contribution of gene polymorphism in renin-angiotensin system to macroangiopathy in patients with diabetic nephropathy. *Am J Kid Dis* 2001;38:9-17.
- 102.** Wolf G, Ubutzmann, U Wenzel. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron physiology* 93:3-13, 2003.



EK 1: Hastaların Genel Klinik Özellikleri

N	Hasta	Yaş (Yıl)	ACE Gen Polimorfizmi	Hipertansiyon	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Nefropati	Diyabetik Komplikasyonlar	Mikroalbuminüri (g/gün)	HbA _{1c} (%)	Diyabet süresi (Yıl)
1	AY	52	DD	1	14	0,65	•	•	•	9,2	1
2	AG	56	DD	1	19	0,7	0	0	16	6,3	7
3	BK	47	DD	1	13	0,76	1	RNP ¹	5	4,8	2
4	DA	51	DD	1	11	0,69	1	RNP	10	6,8	6
5	ES	58	DD	1	18	1,12	1	RNP, KH ²	252	12,3	1
6	ED	60	DD	1	13	0,9	0	KH	9	7,2	11
7	FD	67	DD	1	17	0,63	0	0	20	11	15
8	FA	61	DD	1	13	1,12	0	0	10	6,3	16
9	FG	77	DD	1	16	0,93	0	KH	14	6	1
10	GŞ	57	DD	0	22	0,9	0	0	28	7,9	7
11	HA	54	DD	1	13	0,63	0	0	4	6,2	14
12	HB	39	DD	1	13	0,84	1	RNP	159	7,9	4
13	KÖ	47	DD	0	15	0,75	0	0	15	6,2	14
14	KK	65	DD	1	18	0,92	0	0	29	7,2	2
15	ME	61	DD	1	14,7	1,05	0	KH	18	8,6	11
16	MP	71	DD	1	23	1,13	0	NP ³	19	6,5	1
17	NY	54	DD	1	22	0,76	1	RNP, NP, RP ⁴ , KH	85	9,1	6
18	NY	37	DD	1	9	1,07	0	0	5	8,6	•
19	NK	37	DD	1	18	0,84	0	0	10,4	6,6	4
20	SY	44	DD	1	24	0,75	0	NP, KH	4	6,2	1
21	SK	63	DD	1	16	0,58	0	0	12	8,6	15
22	ST	65	DD	1	19	0,89	1	RNP	32	6,5	8
23	YŞ	72	DD	1	12	1,04	1	RNP	56,16	8,5	10
24	AİS	53	ID	1	19	0,93	0	0	26	7,4	2
25	BÇ	60	ID	1	16	0,83	0	0	9	7,1	7
26	BK	64	ID	1	20	0,7	1	RNP	120	7,5	14
27	FB	65	ID	1	20	0,92	0	0	18	10,5	10

28	FÖ	70	ID	1	16	0,86	0	0	0	5	5,7	5
29	FU	66	DD	1	17	0,77	0	0	0	17	6,6	5
30	GD	36	ID	1	8	0,82	0	NP	NP	13	6,2	5
31	HU	43	ID	0	17	0,82	0	0	0	7	8,4	5
32	HK	63	ID	1	14	0,53	1	RNP	RNP	109	7,4	11
33	HM	54	ID	0	10	0,87	0	0	0	14	7,7	6
34	HÖ	47	ID	0	8	0,6	0	0	0	14	6,2	5
35	HK	48	ID	1	15	0,84	0	0	0	5	6,2	3
36	LA	65	ID	0	17,7	0,8	0	KH	KH	15	7,2	
37	MT	64	ID	1	19	0,76	2	0	0	14	8,1	8
38	MK	68	ID	1	16	0,83	0	0	0	48	6,7	13
39	MŞ	36	ID	1	9	0,69	0	0	0	4	7,4	9
40	ME	57	ID	1	14	0,73	0	0	0	29	9,1	3
41	NB	42	ID	1	12	0,74	0	0	0	10	5,1	2
42	OK	70	ID	1	18	0,63	0	0	0	7,2	9,1	6
43	RM	49	ID	0	9	0,75	0	0	0	9	8,2	6
44	SÖ	45	ID	1	12	0,75	0	0	0	3,39	12,8	9
45	ŞY	58	ID	1	18	0,75	2	RNP, RP	RNP, RP	232	8,4	23
46	YS	49	ID	1	10	1,16	0	0	0	9	6,6	15
47	ZY	55	ID	1	16	0,82	3	RNP, RP	RNP, RP	456	10,9	25
48	ZS	67	ID	1	15	0,69	0	0	0	16,7	6	6
49	AC	52	II	1	18	0,86	0	0	0	16	9,5	1
50	CK	68	II	1	17	1,04	0	0	0	5	9,2	13
51	EA	46	II	1	12	0,7	1	RNP	RNP	9	6,2	5
52	EÖ	68	II	1	19	0,75	0	0	0	20	6,4	4
53	FG	69	II	1	15	0,96	1	RNP	RNP	101	14	10
54	HU	39	II	0	13	0,89	0	0	0	19,2	5,3	2
55	MÇ	64	II	1	19	1,05	0	0	0	10	5,9	1
56	MY	71	II	1	21	1,13	0	NP, KH	NP, KH	42,26	8,5	20
57	NY	60	II	1	13,7	0,98	0	0	0	9	10,7	10
58	ND	40	II	0	15	0,67	0	0	0	18	7,9	5
59	ŞD	64	II	1	12	0,71	0	RP	RP	10	6,5	8
60	YK	55	II	0	12	0,6	0	0	0	15	6,8	7
				1:var 2:yok			0:yok 1:mikroalib 2:makroalib	¹ Neftropati ² KAH ³ Nöropati ⁴ Retinopati				

EK 2: Hastaların hormon düzeyleri

	ACE-B (U/L)	ACE-K (U/L)	ACE% (%)	Renin-B (pg/mL)	Renin-K (pg/mL)	Renin% (%)	ALD-B (pg/mL)	ALD-K (pg/mL)	ALD% (%)	A-II-B pMol/L	A-II-K pMol/L	A-II % (%)	PRA-B ng/mL	PRA-K ng/mL	PRA %	TER-B mL/dk/ 1,73m ²	TER-K mL/dk/ 1,73m ²	TER% (%)
1	AB	13	7	-46,2	5,5	7,2	30,9	94,4	80,7	-14,5	6,61	3,16	0,72	0,38	-47,2	345	362	4,9
2	AC	18	12	-33,3	14,2	18,3	28,9	113	65,2	-42,3	94,5	13,8	•	•	•	412,7	414	0,3
3	AY	16	7	-56,3	3,5	2,6	-25,7	163	71	-56,4	5,63	6,34	0,09	0,18	100	411,8	304	26,3
4	AG	7	5	-28,6	1,3	2,6	100	82,3	56,6	-31,2	2,56	6,28	0,06	•	-100	384,9	470	22,1
5	BK	18	3	-83,3	3,6	2,8	-22,2	89,5	66,9	-25,3	9,32	7,48	•	•	•	301,9	382	26,7
6	BÇ	11	6	-45,5	3,6	2,9	-19,4	77,5	59,7	-23	5,52	4,82	•	•	•	357,6	487	36,3
7	BK	26	22	-15,4	10,3	10,6	2,9	108	70,8	-34,4	11,1	5,35	0,25	0,39	56	•	491	•
8	CK	16	6	-62,5	23,1	77,7	236,4	244	116	-52,5	58,3	15,5	1,27	4,69	269	411,9	432	4,9
9	DA	23	13	-43,5	20	23,9	19,5	87,6	52	-40,6	17,6	3,18	1,21	1,31	8,3	658,3	541	-17,8
10	EA	11	8	-27,3	4,7	6,8	44,7	63,9	31,1	-51,3	13,8	10	0,38	0,19	-50	377,3	360	-4,7
11	EÖ	4	2	-50	1,2	2,4	100	75,2	67,1	-10,8	2,78	2,24	•	•	•	450,9	459	1,7
12	ES	42	11	-73,8	6,9	11,8	71	175	117	-33,1	17,9	4,39	0,28	0,29	3,6	449,5	339	-24,5
13	ED	28	6	-78,6	4,8	2,6	-45,8	88,2	55,7	-36,8	5,33	4,6	0,1	0,3	200	205,3	454	121
14	FB	47	5	-89,4	1,5	2,6	73,3	110	51,8	-52,9	3,26	3,56	•	0,13	•	519,4	482	-7,3
15	FG	22	10	-54,5	3,2	3,8	18,7	66,1	84,7	28,1	•	•	0,14	0,17	21,4	403	383	-5
16	FÖ	23	11	-52,2	3,2	1,9	-40,6	80,4	94,5	17,5	57,43	6,15	0	0	•	269,9	514	90,6
17	FD	34	7	-79,4	2,7	2,1	-22,2	116	74,6	-35,7	7,3	5,39	0,12	0,12	0	534,2	422	-21
18	FA	45	21	-53,3	1,9	3,2	68,4	90,9	89,1	-2	•	•	•	0,18	•	399,1	362	-9,2
19	FG	28	8	-71,4	3,3	2,7	-18,2	51,5	94,9	84,3	2,4	1	•	•	•	282,8	327	15,6
20	FÜ	28	8	-71,4	2,6	4,8	84,6	64	53,2	-16,9	4,29	4,72	•	•	•	321	674	110
21	GŞ	78	28	-64,1	13,5	24,5	81,5	136	60,9	-55,2	17,9	10,9	0,97	1,75	80,4	503,6	585	16,2
22	GD	27	3	-88,9	3	3,1	3,3	108	95,5	-11,6	3,57	•	0,1	0,17	70	340,2	494	45,1
23	HU	26	9	-65,4	10,6	14	32,1	64,8	55,5	-14,4	16	7,18	0,88	0,91	3,4	503,5	453	-10,1
24	HK	27	7	-74,1	7,9	13,3	68,4	59,6	56,5	-5,2	7,95	6,23	0,44	0,62	40,9	216,6	432	99,5
25	HY	18	8	-55,6	32	134,4	320	243	121	-50,2	17,6	36,9	2,63	9,43	258	498	528	6,1
26	HİM	14	4	-71,4	18,6	157	744,1	230	140	-39,1	10,2	1	1,23	13,5	997	579	493	-14,9
27	HÖ	24	11	-54,2	3,1	5,2	67,7	172	138	-19,8	11,3	11,1	0,23	0,33	43,5	420,4	322	-23,4
28	HK	30	9	-70	6	5,6	-6,7	83	110	32,5	6,95	7,72	0,12	0,6	400	474,3	259	-45,5
29	HB	29	12	-58,6	2,1	1,9	-9,5	121	117	-3,3	8,81	5,09	0,03	0,02	-33,3	519,7	443	-14,8
30	HU	17	11	-35,3	11,7	7,4	-36,8	104	67,4	-35,2	8,81	5,09	0,35	0,38	8,6	403	515	27,8

	ACE-B	ACE-K	ACE%	Renin-B	Renin-K	Renin%	ALD-B	ALD-K	ALD%	A-II-B	A-II-K	A-II%	A-I-B	A-I-K	A-I%	TER-B	TER-K	TER%
31	KÖ	29	-55,4	10,6	23	117	132	93	-29,5	4,41	•	•	0,25	0,79	216	370,3	502	35,6
32	KK	21	-44,7	5,7	8,2	43,9	75,3	52,5	-30,3	12,5	7,1	-43,2	0,51	0,63	23,5	410,7	364	-11,5
33	LA	28	-26,3	3,5	3,5	0	73	52	-28,8	7,38	9	21,95	0,3	0,06	-80	405,1	329	-18,9
34	MT	7	0	2,2	1,8	-18,2	134	76	-43,3	5,46	3,18	-41,76	0,15	2,77	1747	429,5	494	15
35	MK	13	-45,8	19,5	66	238,5	97	61	-37,1	15,5	9,15	-40,97	0,95	4,33	355	476,3	385	-19,3
36	MÇ	8	-20	16,7	29,6	77,2	114	70,4	-38,2	25,6	3,38	-86,8	0,7	1,54	120	483	475	-1,6
37	ME	8	-70,4	4,6	13,9	202,2	94,8	76,5	-19,3	10,6	5,27	-50,28	0,11	0,63	472	493,8	418	-15,5
38	MŞ	13	-31,6	7,5	9,9	32	142	117	-17,6	4,56	4,87	6,8	0,22	0,3	36,4	536,2	546	1,8
39	MP	17	-56,4	7,4	5,8	-21,6	75,6	59,1	-21,8	7,49	4,19	-44,06	0,19	0,12	-36,8	362,4	417	15,1
40	MY	14	-17,6	1,6	1,2	-25	107	73	-31,8	4,2	3,95	-5,95	0,22	2,48	1027	405,4	331	-18,4
41	ME	10	-56,5	4	4,8	20	69,6	65,6	-5,7	4,24	•	•	0,07	0,03	-57,1	370	429	16,1
42	NY	9	-59,1	13,3	12,3	-7,5	116	68,7	-40,8	11,7	3,88	-66,84	0,53	0,43	-18,9	409,1	366	-10,6
43	NY	32	-39,6	4,7	3	-36,2	49,4	25,1	-49,2	4,3	4,4	2,33	0,04	0,15	275	400	391	-2,4
44	NK	6	-62,5	18,5	59,8	223,2	309	156	-49,5	11,8	6,9	-41,53	0,91	3,03	233	348,5	301	-13,5
45	NB	13	-7,14	11,5	19,2	67	142	104	-26,8	12	5,44	-54,67	0,91	1,46	60,4	302,2	451	49,1
46	ND	8	-52,9	4,1	7,2	75,6	139	80,7	-41,9	11,7	7,75	-33,76	0,37	0,45	21,6	301	475	57,8
47	NK	10	-65,5	4,1	7,2	75,6	139	80,7	-41,9	2,38	2,4	0,84	0,37	2,27	513	512,9	354	-31,1
48	OK	7	-58,8	4,6	5,3	15,2	94,8	52,9	-44,2	6,08	3,71	-38,98	0,24	0,13	-45,8	453,7	375	-17,4
49	RM	13	-50	3,2	1,8	-43,8	131	79,8	-39,1	5,32	3,38	-36,47	0,13	0,24	84,6	340,5	640	88
50	SY	23	-32,4	11,3	12,1	7,1	82,6	62,7	-24,1	10,9	4,03	-63,03	0,44	0,74	68,2	483	510	5,6
51	SK	12	-63,6	10,3	15,2	47,6	128	50,3	-60,7	3,88	5,1	31,44	0,28	0,97	246	584,1	552	-5,5
52	SÖ	7	-66,7	4	3	-25	80,1	45,6	-43,1	2,55	7,63	199,22	•	•	•	490	528	7,7
53	ST	19	-47,4	2,3	7,4	221,7	114	87,2	-23,5	6,93	2,52	-63,64	0,11	0,15	36,4	469,3	241	-48,6
54	ŞD	15	-40	0,7	2,6	271,4	53,4	53,2	-0,4	2,48	3,82	54,03	0,02	0,16	700	465,5	492	5,7
55	ŞT	17	-64,7	18,8	21,3	13,3	109	63,9	-41,4	13,5	17,8	31,85	0,3	1,04	246	501,8	497	-0,9
56	YS	34	-50	3,2	3,4	6,3	48,3	38,2	-20,9	3,72	3,01	-19,09	0,17	0,33	94,1	410,6	366	-10,8
57	YK	22	-59,1	4,6	5	8,7	47,6	67	40,8	6	5,15	-14,17	0,13	0,09	-30,8	365,3	546	49,4
58	YS	8	-68	2,3	2,9	26,1	54,5	40,2	-26,2	•	3,23	•	•	0,06	•	405	489	20,8
59	ZY	25	-64	9,2	19,5	112	134	64	-52,2	10,2	5	-50,98	0,57	1,22	114	493,8	480	-2,7
60	ZŞ	22	-50	6,2	5,6	-9,7	90	64,3	-28,6	8,22	5,65	-31,27	0,45	0,39	-13,3	482,3	554	14,8

EK 3: Hastaların Sintigrafik Parametreleri

	Sağ Böbrek										Sol Böbrek									
	T _{MAX} -B	T _{MAX} -K	T _{1/2} -I	T _{1/2} -K	RCA-B	RCAK	T _{20/3} -B	T _{20/3} -K	T _{MAX} -B	T _{MAX} -K	T _{1/2} -B	T _{1/2} -K	RCA-B	RCA-K	T _{20/3} -B	T _{20/3} -K				
1	AB	3,2	2,7	13,5	15,4	58,7	55,5	60	62	3,4	3,3	15,7	18,8	56,7	55,7	57	59			
2	AC	3,2	2,7	13,5	15,4	44	42	44	42,5	3,3	3,3	15,7	18,8	43	47	52	43			
3	AY	2,5	2	9,9	9,6	18,7	22,7	19,8	22,4	2	1,7	9,6	9,8	23	22,7	54	25			
4	AG	1,7	2,2	6,2	5,2	23,8	19,7	25	19,7	1,7	2	6,6	4,4	25	18,9	50	26,4			
5	BK	4	3,7	20	19	56,6	46,5	56	47,2	4	3,7	20	13,6	53,9	45,9	47	54			
6	BÇ	2	2	10	9,4	20,6	24,4	21,6	26	2	2	7,7	7,6	24,5	25	56	26			
7	BK	2,5	4,5	10,5	19,7	25	51,2	26	49,2	2	2,7	8,5	10,4	19,8	24,4	46	21			
8	CK	3,2	4	12,7	14	28,6	31,3	29	31	3,4	4,2	14,1	15,4	32,4	33	53	33			
9	DA	2,2	2,2	6,1	5,3	14,7	17,5	16,6	19,7	2,2	2,7	6,6	5,2	15,8	11,3	54	17,3			
10	EA	2,2	2,5	5,7	6,1	18,3	18,6	19,8	16,3	2,2	2,2	4,4	6,1	23,9	15	55	25,3			
11	EÖ	2,2	2	9	11,2	27,3	31	31,2	33,5	2	2,5	9	10,6	27,5	26,5	50	29,4			
12	ES	2,2	1,7	8,4	9,2	15	25	16,3	22,4	2,2	1,7	7,5	8,2	18	17,2	53	18			
13	ED	2,7	2	12,7	7,8	26	21,3	21,3	22	2,7	2,2	11,4	8,2	27	21,3	55	27,3			
14	FB	•	•	•	•	•	•	•	•	2	3	10,3	8,7	24,3	15	73	25,3			
15	FG	3	1,9	15	10,7	35,3	38,8	36,2	35	2	1,7	12	1,7	35,4	34,8	48	36			
16	FÖ	2,7	2,7	13,7	9,9	32	26	32,1	26	2,5	2,7	15,3	9	35	25,6	54	34,7			
17	FD	4,4	5	17,1	14,4	37	31,3	37,8	3,6	4,8	4,2	17,2	15	39	31,1	51	38,5			
18	FA	1,7	2,5	12,2	9,5	29	24,5	31	25,4	2	2,2	10,7	8,8	27	28	44	29			
19	FG	2,2	3,5	9,5	10,3	35	31,4	35	32	2,5	3,5	9,6	10,9	31,6	31,1	46	32			
20	FÜ	2,3	2,3	6,9	7,3	35,1	26,2	38	31	2,7	2,8	7,2	9,4	36,6	30,6	49	38,4			
21	GŞ	2,2	2,1	8,1	12,8	20,3	35	22	34	2,2	1,7	8,4	13,3	24,9	32	50	25			
22	GD	2,5	2	6,5	6	16,9	17	20	20	2,2	2	6,5	5,8	17,2	16	51	18,5			
23	HU	2,7	2,5	8,1	10,6	18,3	19,2	19	18	2,5	2,7	9,5	11,5	25,2	18,5	55	26,3			
24	HK	2,7	2,7	8	7,9	22,4	24,1	23	19,3	2,7	3	8,5	7,7	22,3	19,3	51	23			
25	HY	1,7	2,2	6,2	5,2	23,8	19,7	24,4	33	1,7	2	6,6	4,4	26,9	3	51	27			
26	HM	2,5	1,7	5,8	6,3	20,4	18,5	22,7	19,7	2,5	1,7	5,8	6,4	18,5	20	52	19,4			
27	HÖ	2	2	8,9	4,9	16	25,1	17,3	27,9	1,7	1,7	8,4	4,9	14,3	23,6	54	16			

		Sağ Böbrek										Sol Böbrek									
		T _{MAX} -B	T _{MAX} -K	T _{1/2} -	T _{1/2} -K	RCA-B	RCAK	T _{20/3} -B	T _{20/3} -K	T _{MAX} -B	T _{MAX} -K	T _{1/2} B	T _{1/2} -K	RCA-B	RCA-K	T _{20/3} -B	T _{20/3} -K				
28	HK	4	6,2	11	14	21,9	26,6	22	26,6	2,5	6,2	12,1	16	24,6	35,4	52	25				
29	HB	4,2	1,7	13,6	5,2	27,9	15	29	16	4,5	1,7	15	6,3	33	22	54	34				
30	HU	3	2,2	11,4	7,7	34,6	25	34,6	22,2	3,2	2,2	10,6	6,8	23,3	17,9	53	24,6				
31	KÖ	2	2,7	7,4	7,8	20,7	25	21,3	25,8	2	2,2	6,5	7,2	18,6	37,5	53	19,6				
32	KK	2,7	2,2	12,2	13,4	26,1	27,6	27	29,6	2,2	2,2	12,2	13,2	27,9	23,9	46	29				
33	LA	2,2	3,7	12	13	19,7	24,8	21,1	25,8	2,1	3,2	13	13,7	21,5	26,4	56	23,7				
34	MT	2	1,7	6,9	5,3	21,9	20,8	24	22,7	2,1	2	7,6	5,7	21,2	23,3	51	24,3				
35	MK	6,7	4,7	19,6	18,6	47,2	45,5	47,6	46,6	5,5	4,5	18,2	17,9	42,7	42,9	54	44				
36	MÇ	2,3	4,7	10,3	10,9	28	20	29	21,3	2,2	4,2	11,4	11,5	28	24,9	54	28,8				
37	ME	4,3	11,5	22,3	22,3	63	74	65,9	78	2,2	8,5	23	23	47	67	57	20,4				
38	MŞ	2,5	3,7	8,1	9,1	17,6	16,3	18	17	2,2	4	10,4	11	12	21	51	13,4				
39	MP	2,3	3	14,2	11,2	28	30,3	28,7	26,2	2,5	2,5	13,1	13,7	27,6	24	51	28				
40	MY	3,5	2	13,7	11,4	32,2	32,2	33	28	3	2,1	14,9	12,4	36,4	28	39	36,4				
41	ME	2,5	1,7	11,8	11,7	27	24,3	28	27	2,7	1,7	12,4	12	26	28,8	57	28				
42	NY	2,2	3	9,4	9,6	18	19,7	19	17,5	2,5	3,7	9,5	9,7	19	17,7	46	19,8				
43	NY	2	2	10	9	27,3	25	27	24,8	2	2	7,7	7,6	23,6	21,6	53	25				
44	NK	3,2	3	10,1	11	14,7	27	14,8	20,7	3,2	3	10,1	11	14	22,1	56	14				
45	NB	2,7	2,7	8,8	12,6	23,7	30	25	30,5	2,8	2,7	9,2	13,4	26,7	29,6	50	17,4				
46	ND	3,5	4	13,6	14,1	19,9	30,5	19,9	31	4,2	4,5	13,4	15	25,2	32,4	54	26,8				
47	NK	2,8	2	14,1	7,7	22	19,3	22,8	19,9	2,5	2,3	13,6	8,1	21,2	28	54	24,6				
48	OK	1,9	4	14,6	15,7	34,5	29,5	36	29	1,7	3,8	14,8	14,2	31,4	28,3	50	33,4				
49	RM	2,2	2,5	8,8	9,4	20,6	18	22	19,4	2,2	2	8,3	9	17,5	16,5	52	19,4				
50	SY	2	1,5	15	12,6	35	22,5	36	22,2	2	1,7	13	11,3	34	17,8	50	33,5				
51	SK	2,5	1,5	9	6,9	20	22,7	24	24,2	1,1	1,2	9,1	7,4	21	24,4	47	23,8				
52	SÖ	2,2	2	8,2	5,3	16,7	15	17,3	16,2	1,8	2	5,5	3,4	17,6	9,2	15	18,4				
53	ST	3,4	3,5	13	16,7	31	38,8	32,3	36	1,7	3	11,7	12,9	33,2	3	36	34,5				
54	ŞD	2,7	2	13,9	12,7	31,5	31,8	32	32,3	2,5	2	12,3	12,7	22,6	31,2	48	23,4				
55	ŞT	1,7	3,5	11,4	11,7	25,4	24,4	25	25	2,2	4	11,4	9,9	22,6	24,1	50	23				
56	YS	2	2,2	12,6	8,7	27,5	32,1	29	29,4	2	2,5	11,7	8,8	25,6	25,4	51	27				

	Sağ Böbrek						Sol Böbrek										
	T _{MAX} -B	T _{MAX} -K	T _{1/2} -B	T _{1/2} -K	RCA-B	RCA-K	T _{20/3} -B	T _{20/3} -K	T _{MAX} -B	T _{MAX} -K	T _{1/2} -B	T _{1/2} -K	RCA-B	RCA-K	T _{20/3} -B	T _{20/3} -K	
57	YK	2,3	2,2	6,7	4,4	18	19	21	22	2,6	2,2	7,5	5,6	18	21	51	20,6
58	YS	2,6	4,2	12,2	9,9	34	21	34	22	3,1	3,7	10,7	10,2	27	24	58	28
59	ZY	2,2	2,2	9,9	9,1	32	30	32,2	31	2,7	2,2	10,3	8,7	30	29,8	58	30
60	ZŞ	2,2	2,2	9,9	7,8	26,8	26	28,1	24,3	2,7	2,2	10,3	7,2	23,5	21,4	55	25,3