



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PROTEİNÜRİSİ OLAN 3 FARKLI HASTA GRUBUNDA HASTALARIN
ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRÜ VE/VEYA
ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRÜ TEDAVİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE İKİ YILLIK TAKİPLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Araştırma Görevlisi: Dr. Zeynep MELEKOĞLU ELLİK

ANKARA-2015



T.C.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PROTEİNÜRİSİ OLAN 3 FARKLI HASTA GRUBUNDA HASTALARIN
ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRÜ VE/VEYA
ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRÜ TEDAVİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE İKİ YILLIK TAKİPLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Cihat Burak SAYIN

Araştırma Görevlisi: Dr. Zeynep MELEKOĞLU ELLİK

ANKARA-2015

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL'e ve nezdinde bilimsel katkı ve emekleri için tüm bölüm hocalarıma,

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danışmanım, çok değerli hocam Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Cihat Burak SAYIN'a,

Kliniğimizin yoğun temposuna birlikte göğüs gerdiğimiz ve her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Emel KAYA, Uzm. Dr. Gökhan ATAY, Dr. Saliha YILDIRIM, Dr. Tuğba İZCİ'ye ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Sevgisini, sabrını ve yardımlarını hiç eksik etmeyen, her zaman yanımda olan ve hayatı paylaşmaktan her zaman mutluluk ve gurur duyduğum sevgili eşim Dr. Süleyman ELLİK'e

Hayat boyu sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme,

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep MELEKOĞLU ELLİK

Ankara/2015

ÖZET

Kronik böbrek hastalığı giderek yaygınlaşan evrensel bir sağlık problemi olup Türk Nefroloji Derneği tarafından gerçekleştirilen CREDİT (Chronic RENal Disease In Turkey) çalışmasına göre ülkemizdeki prevalansı %15,7 olarak rapor edilmiştir. Kronik böbrek hastalığının ilerleyici özelliğine en fazla katkıda bulunan iki etken proteinüri ve hipertansiyondur. Proteinüri varlığı ve derecesi kronik böbrek hastalığı için tanısallık, prognostik ve tedavi göstergesi olan bir parametredir. Kan basıncı kontrolü ile beraber protein atılımının azaltılmasıyla böbrek hastalığının progresyonunda yavaşlama olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır.

Çalışmamıza, 2009-2015 yılları arasında Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde takip edilen 1gr/gün ve üzerinde proteinürisi olan diyabetik nefropati, glomerülonefrit, renal transplantasyon alıcısı olan toplam 162 hasta dahil edildi. Hastaların 2 yıllık verileri elde edildi. Renal transplantasyon alıcısı hastalarda proteinürik etkisinden dolayı sirolimus kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların proteinüri miktarı 24 saatlik idrarda türbidimetrik yöntem ile çalışıldı. Anjiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörü kullanan hastalar (grup 1), Anjiotensin Reseptör Blokörü (ARB) kullanan hastalar (grup 2) ve ACE inhibitörü ve ARB tedavilerini birlikte kullanan hastalar (grup 3) olmak üzere hastalar 3 gruba ayrıldı. Her bir hastanın demografik, klinik ve laboratuvar değerleri retrospektif olarak kaydedildi. Hastaların yaş, cinsiyet, 0-1-3-6-9-12-18-24. aydaki kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, sodyum, potasyum, hemoglobin değerleri, 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı, kreatinin klirensi, kullandığı ilaçlar, böbrek biyopsi sonucu, 0 ve 24. aydaki ekokardiyografi bulguları, immunsupresif ajan kullanımını, ek hastalıkları, proteinüri etyolojileri kaydedildi.

Çalışmamızda bütün gruplarda başlangıç proteinüri değeri ortalamaları ile diğer tüm aylardaki kontrol proteinüri değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Her 3 hasta grubunda da proteinüri kontrolü sağlanmıştır.

ACE inhibitörü kullananlarda 0. aydaki kreatinin değeri ile 24. aydaki kreatinin değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. ACE inhibitörü ve ARB kullanan grupta ise 0. aydaki kreatinin değeri ile 9.,12. ve 18. aydaki kreatinin değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Hastaların kreatinin klirensi değerlerindeki değişim incelendiğinde ise ACE inhibitörü kullanan grup 1'deki hastaların 9. aydan itibaren kreatinin klirensi değerlerinin anlamlı olarak düştüğü, kombine ilaç tedavisi alan grup 3'teki hastaların ise 12. aydan itibaren kreatinin

klirensinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlendiği, sadece ARB kullanan grup 2 hastalarında ise kreatinin klirensinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadığı görüldü.

Çalışmamızda, sol ventrikül konsantrik hipertrofisi ve ejeksiyon fraksiyonu açısından ilaç kullanımına göre gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak primer hastalığına bakmaksızın >1000 mg/gün'ün üzerinde proteinürisi olan hastalarda ACE inhibitörü veya ARB tedavisi başlanmalıdır. Proteinürisi kontrol altına alınamayan hastalarda, ACE inhibitörü ve ARB'nin birlikte kullanımı ancak seçilmiş, yakın takip edilebilecek ve uyumlu hastalar için söz konusu olabilir.

Diyabetik nefropatide olduğu gibi, glomerülonefrit nedeniyle takipte olan ya da böbrek nakilli hastaların tedavisi ve tedaviye cevapları birbirine benzerlik göstermektedir. Her 3 hasta grubunda da proteinüri kontrolü öncelikli hedef olarak görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Proteinüri, Anjiyotensin reseptör blokörü, ACE inhibitörü

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a growing problem all over the world. Turkish Nephrology Society demonstrated that prevalence of CKD in Turkey is 15.7% (CREDİT). Proteinuria and hypertension are two factors which are very important for the progression of chronic kidney disease. The degree of proteinuria is both a prognostic and a diagnostic parameter, furthermore it's important to evaluate the treatment response. It's shown that, good control of hypertension and reducing proteinuria slows down the progression of the CKD.

In this study, we included 168 patients with diabetic nephropathy, glomerulonephritis, renal transplantation who were followed through the years 2009-2015 in Ankara Başkent University Hospital Nephrology Department and who had more than 1 gr of daily urinary protein excretion. Patients using sirolimus were excluded from the study. 24-h urinary protein excretion was determined by turbidimetric method. Patients were divided into three groups according to the medications used for proteinuria as; users of angiotensin converting enzyme inhibitors (group 1), users of angiotensin receptor blockers (group 2), users of both angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers (group 3). Demographic features (age, gender), clinical parameters (the disease which is responsible for proteinuria, co-morbid diseases, medications, echocardiographic changes) laboratory parameters (blood urea nitrogen, creatinine, sodium, potassium, hemoglobin, 24-h urinary protein excretion, creatinine clearance) were recorded. Echocardiographic changes were recorded for both months 0 and 24. Laboratory tests were recorded for months 0-1-3-6-9-12-18-24. According to our study results; the initial 24 hours proteinuria levels showed statistically significant decrease in the follow up. Proteinuria has been taken under control in all 3 groups.

The mean serum creatinine levels at the initiation of the study were significantly higher in patients who were receiving ACE-Is compared to the mean creatinine levels in the 24th month. The patients who were using both ACE-Is and ARBs had significantly higher creatinine levels after the 9th month of the study.

When we compared the patient groups according to the changes in the creatinine clearance; group 1 patients (ACEI group) showed a significant decrease after the 9th month of the study while patients in group 3 (ACEI + ARB) showed a significant decrease after the 12nd month of the study and group 2 patients (ARB) showed no significant decrease in

creatinine clearance.

In our study, no statistically significant change was obtained for left ventricular concentric hypertrophy and ejection fraction in the patient groups between the initiation and the end of the study.

In conclusion, the patients who have proteinuria higher than 1000 mg per day should receive ACEI or ARB therapies. Combined therapy of ACEIs and ARBs should only be used in selected patients who could be monitorized closely.

The anti-proteinuric therapy is similar in diabetic nephropathy, glomerulonephritis as well as in kidney transplant recipients. Proteinuria seems to be the main target in all patient groups.

Key words: Proteinuria, Angiotensin receptor blockers, Angiotensin converting enzyme inhibitors

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
GRAFİKLER.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIMI, SINIFLAMA VE ETYOLOJİSİ	3
2.2 PROTEİNÜRİ TANIM.....	7
2.2.1 Glomerüler Filtrasyon Fizyolojisi ve Proteinüri.....	7
2.2.2 Proteinüriye Bağlı Hasar Mekanizmaları	9
2.2.3 Böbrek Hasarının Göstergesi Olarak Proteinüri.....	11
2.3 PROTEİNÜRİNİN SAPTANMASI VE ÖLÇÜM METODLARI.....	11
2.3.1 Standart üriner dipstik yöntemi.....	11
2.3.2 Türbidimetrik testler- kalitatif	12
2.3.3 Spesifik Proteinlerin Ölçümü.....	13
2.3.3.1 Bence-Jones proteini	13
2.3.3.2 Miyoglobin	13
2.3.3.3 Tübüler proteinüri testleri.....	13
2.3.4 Proteinüri Çeşitleri	14
2.3.4.1 Atılan protein miktarına göre proteinüriler	14
2.3.4.2 Devam etme süresine göre proteinüriler:.....	15

2.3.4.3 Oluşum mekanizmasına göre proteinüriler	16
2.4 PROTEİNÜRİ TEDAVİSİ	18
2.4.1 Diyetle Protein Kısıtlaması	19
2.4.2 Sıkı Glisemik Kontrol	19
2.4.3 Kan Basıncı Kontrolü	19
2.4.3.1 Antihipertansif İlaçların Proteinüri Üzerine Etkisi.....	19
2.4.3.2 Renin Anjiotensin Sistem İnhibitörleri	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3.1 Çalışma Grubu.....	23
3.2 Çalışma Verileri.....	23
3.3 İstatistiksel Değerlendirme	23
4. BULGULAR	25
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri.....	25
4.2 Hastaların Glomerülonefrit Alt Tipleri.....	26
4.3 Hastaların İlaç Kullanımlarının Dağılımı	27
4.4 Takip Sırasında Akut Böbrek Yetmezliği Görülen ve Transplantasyon Yapılan Hastaların Dağılımı	28
4.5 Hastaların Ekokardiyografik Bulgularının Değerlendirilmesi	29
4.6 Hastaların Takibinde Labortauvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi	32
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	60
7. KAYNAKLAR.....	61

KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin Coverting Enzim
ACEİ	: Anjiotensin Coverting Enzim İnhibitörü
AIPRI	: Angiotensin-converting enzyme inhibition in renal disease
AIH	: Albumin itrah hızı
AKO	: Albumin/ kreatinin oranı
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörleri
DM	: Diyabetes Mellitus
FSGS	: Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GKB	: Glomerüler Kapiller Bariyer
GKM	: Glomerüler Kapiller Membran
HCV	: Hepatit C Virus
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
IGF	: İnsülin Like Growth Faktor
KBH	: Kronik Böbrek Hastlığı
KDİGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
MA	: Molekül Ağırlığı
MCP	: Monosit Kemoatraktan Protein
MDRD	: The Modification of Diet in Renal disease
NAG	: N-asetil β -D-Glukoz aminidaz
NF-kβ	: Nükleer Faktör-k β
NKF/K/DOQI	: National Kidney Foundation ,Dialysis Outcomes Quality Initiative
NS	: Nefrotik Sendrom
NSAİİ	: Steroid Dışı Anti İnflamatuar İlaçlar
PDGF	: Platelet Derivated Growth Faktor
PTH	: Paratiroid Hormon
RANTES	: Regulated on Activation, Normal T expressed and secreted
PRA	: Panel Reaktif Antikor
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TGF-β	: Transforming Growt Faktor- β

TND : Türk Nefroloji Derneği
VKI : Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil 1: GFH ve albuminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu	5
Şekil 2 : Glomerüler bariyerin şematik çizimi	7

TABLolar

Tablo 1. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri.....	3
Tablo 2. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri.....	4
Tablo 3. 2010 yılı itibarıyla kronik hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı TND 2011 kayıtları	6
Tablo 4. Glomerüler Proteinüri Nedenleri.....	17
Tablo 5. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri.....	25
Tablo 6. Katılımcıların glomerülonefrit alt tiplerinin dağılımı	26
Tablo 7. Hastalarda ilaç kullanımının dağılımı	27
Tablo 8. Takip sırasında akut böbrek yetmezliği görülen hastalar	28
Tablo 9. Takip sırasında renal transplantasyon yapılan hastalar	28
Tablo 10. Başlangıç ve 2 yıl sonra yapılan ekokardiyografi ölçümündeki ejeksiyon fraksiyonunun karşılaştırmalı şekilde anjiyotensin sistemine karşı kullanılan ilaçlara göre dağılımı	29
Tablo 11. Transtorasik ekokardiyografi ölçümünde saptanan EF'nin hastaların etyolojik tanılarına göre dağılımı	30
Tablo 12. İlk transtorasik ekokardiyografi ölçümünde saptanan sol ventrikül konsantrik hipertrofisi varlığının ile 2 yıl sonra yapılan ekokardiyografi ölçümündeki sol ventrikül konsantrik hipertrofisi varlığının karşılaştırmalı şekilde anjiyotensin sistemine karşı kullanılan ilaçlara göre dağılımı	31
Tablo 13. BUN düzeylerinin ilaç kullanımına göre zamanla değişimi, ortalama değerleri	33
Tablo 14. Katılımcılarda kullanılan ilaç gruplarına göre BUN bazal değerinin aylar arasındaki değişimi.....	34
Tablo 15. Kreatinin değerlerinin ilaç kullanımına göre zamanla değişimi, ortalama değerleri	36
Tablo 16. Katılımcıların ilaç gruplarına göre kreatinin bazal değerinin aylar arasındaki değişimi.....	37
Tablo 17. Kreatinin klirensinin ilaç gruplarına göre zamanla değişimi, ortalama değerleri	39
Tablo 18. İlaç gruplarına göre kreatinin klirensi bazal değerinin aylar arasındaki değişimi ..	40
Tablo 19. Proteinüri miktarlarının ilaç alt gruplarına göre zamanla değişimi, ortalama değerleri	42
Tablo 20. İlaç gruplarına göre proteinüri bazal değerlerinin aylar arasındaki değişimi.....	43
Tablo 21. Hemoglobün değerlerinin kullanılan ilaç gruplarına göre zamanla değişimi, ortalama değerleri	45
Tablo 22. İlaç gruplarına göre hemoglobün değerinin aylar arasındaki değişimi.....	46
Tablo 23. Sodyum değerlerinin ilaç alt gruplarına göre zamanla değişimi, ortalama değerleri	48
Tablo 24. İlaç gruplarına göre sodyum bazal değerinin aylar arasındaki değişimi	49
Tablo 25. Potasyum değerlerinin ilaç alt gruplarına göre zamanla değişimi, ortalama değerleri	51
Tablo 26. İlaç gruplarına göre potasyum bazal değerinin aylar arasındaki değişimi	52

GRAFİKLER

Grafik. 1. BUN düzeylerinin ilaç kullanımına göre zamanla değişimi.....	32
Grafik. 2. Kreatinin değerlerinin ilaç kullanımına göre zamanla değişimi.....	35
Grafik. 3. Kreatinin klirensinin ilaç gruplarına göre zamanla değişimi.....	38
Grafik. 4. Proteinüri miktarlarının ilaç alt gruplarına göre zamanla değişimi	41
Grafik. 5. Hemogloblin değerlerinin kullanılan ilaç gruplarına göre zamanla değişimi.....	44
Grafik. 6. Sodyum değerlerinin ilaç alt gruplarına göre zamanla değişimi	47
Grafik. 7. Potasyum değerlerinin ilaç alt gruplarına göre zamanla değişimi.....	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek kanı filtre eden bir sistem olup vücut sıvılarının iyonik bileşimini, hacmini, endojen nitrojenli ürünlerin ve eksojen maddelerin atılımını, eritropoetin, 1,25 dihidroksi vitamin D, renin gibi hormonların sentezini; düşük molekül ağırlıklı proteinlerin metabolizmasını ve kan basıncını düzenler. Böbreğin salgılayıcı, düzenleyici ve hormonal fonksiyonlarında görev alan temel anatomik ve fonksiyonel birimi nefrondur. Her bir böbrekte ortalama bir milyon nefron bulunmaktadır. Kapiller vasküler yumak ağından oluşan kanın filtre edildiği glomerül ve glomerülün etrafını saran bovmann kapsülü; sıvı, elektrolit ve toksinlerin filtre edilip temizlendiği renal tübüller ile beraber nefronun yapısını oluşturur. Proteinüri nefron hasarını gösteren patolojik durumlardan birini oluşturmaktadır (1,3).

Fizyolojik olarak 24 saatlik idrarda protein atılımı 150 mg'ın altındadır. Bu düzeyin üzerindeki idrardaki protein miktarı genel olarak altta yatan böbrek hasarının bir göstergesidir (4). Proteinüri, renal ve kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörü olup organ hasarının gösterilmesinde erken saptanabilen bir belirteç olarak kabul edilmektedir (5). İnsidansı ve prevalansı artmakta olan kronik böbrek hastalığının (KBH) tanısında, tedavinin ve hastalığın ilerlemesinin takibinde proteinüri miktarı önemli bir göstergedir. Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan çalışmada; KBH'nın 2002'deki görülme sıklığı %7 iken 2012'de bu oranın %15,7'e yükseldiği gösterilmiştir (6,7).

Renal hastalıklarda 24 saatlik idrarda protein kaybı genelde 1.000 mg'ın üzerinde seyretmekle beraber, 3.500 mg üzerindeki protein kaybı nefrotik düzeyde proteinüriyi göstermektedir. Proteinüri kronik böbrek hastalığının ilerlemesinde artışa sebep olmaktadır. Kronik böbrek hastalarında yüksek derece protein atılımı glomerüler filtrasyon hızındaki azalma ile ilişkili olmakla beraber protein atılımının azaltılmasıyla böbrek hastalığının progresyonunda yavaşlama olduğu bir çok çalışmada rapor edilmiştir (8). Dolayısıyla bu hastalarda, etkin proteinüri tedavisi ile böbrek yetersizliğinin ilerlemesini yavaşlatarak son dönem böbrek hastalığı aşamasına ulaşmayı geciktirmek hedeflenmektedir.

Proteinürinin tedavisinde düşük proteinli diyet başta olmak üzere Anjiyotensin Coverting Enzim (ACE) İnhibitörleri, Anjiyotensin 2 Reseptör Blokörleri (ARB), non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri (diltiazem, verapamil), mineralokortikoid reseptör antagonisti, direkt renin inhibitörleri gibi çeşitli tedavi seçenekleri uygulanmaktadır.

Bu çalışmada 1gr/gün ve üzerinde proteinürisi olan hastalarda kullanılan ACE inhibitörleri, ARB'lerin etkisi altında proteinüri, böbrek fonksiyon testleri, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değerlerindeki değişim ve iki yıllık takip sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIMI, SINIFLAMA VE ETYOLOJİSİ

Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetimi İçin Klinik Uygulama Kılavuzu'na göre (KDIGO 2012), kronik böbrek hastalığı, böbrek yapı ve fonksiyonlarında üç ay veya daha fazla süren anormallikler olarak tanımlanmaktadır. Anormallik süresi 3 aydan kısa ise KBH doğrulanamaz; ancak anormallik KBH veya akut böbrek yetmezliğinden kaynaklanabilir. Bu anormallikler, glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma ($<60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) veya nedeni ne olursa olsun albüminüri, idrar sedimentinde anormallikler (ör: ürolojik nedenler dışında hematüri), tübüler bozukluklara bağlı elektrolit anormallikleri veya başka anormallikler, histolojik anormallikler, görüntülemeyle saptanan yapısal anormallikler ve böbrek nakli öyküsü olarak sayılmaktadır (Tablo 1) (9). Kılavuzda KBH evrelemesinde GFH ve idrar albümin değerleri kullanılmaktadır (Tablo 2) (Şekil 1).

Tablo 1. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri

KBH Kriterleri (en az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı)	
Böbrek Hasarının Belirteçleri	<ul style="list-style-type: none">• Albüminüri (AIH $\geq 30 \text{ mg/24 saat}$; AKO $\geq 30 \text{ mg/gr}$)• İdrar sediment anormallikleri• Tübüler bozukluğa bağlı anormallikler• Histolojik olarak saptanmış anormallikler• Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler• Böbrek nakli öyküsü
GFH Azalması	<ul style="list-style-type: none">• GFH $< 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes* **KBH:** *Kronik böbrek hastalığı*
GFH: *Glomerüler filtrasyon hızı* **AIH :** *Albümin itrah hızı* **AKO:** *Albümin/ kreatinin oranı*

Tablo 2. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri

GFH'a Göre Tanımlama		
GFH Evreleri	GFH (ml/dk/1,73 m²)	Tanımlar
G1	≥ 90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derece azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	< 15	Böbrek yetmezliği
Albüminüriye Göre Tanımlama		
Albüminüri Evreleri	AIH (mg/gün)	Tanımlar
A1	< 30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	> 300	Çok yüksek

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes* **GFH:** *Glomerüler filtrasyon hızı*

AIH : *Albümin itrah hızı*

				Persistan Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1,73 m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Şekil 1. GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu KDIGO 2012

Yeşil: Düşük risk (böbrek hastalığının diğer belirtileri, kronik böbrek yetmezliği yoksa)
Sarı: Orta derecede artmış risk **Turuncu:** Yüksek risk **Kırmızı:** Çok yüksek risk

KBH'nın ilerlemesinde yaş, cinsiyet, ırk, genetik faktörler gibi değiştirilemeyen faktörlerin yanında proteinüri, hipertansiyon, kan şekeri düzeyi, kan lipid düzeyi, ürik asit yüksekliği, obezite, sigara kullanımı, alkol, kafein gibi değiştirilebilen ve kontrol altına alınabilen faktörler yer alır (10).

2014 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği hasta sayısı yaklaşık olarak 60.000'dir. Diyaliz tedavisine başlanan hastalarda etyolojik olarak karşımıza çıkan en sık neden Diyabetes Mellitus'tur (11) (Tablo 3).

Tablo 3. 2010 yılı itibarıyla kronik hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı TND 2011 kayıtları

Son Dönem Böbrek Hastalığı Nedenleri	%
Diyabetes Mellitus	30.5
Tip 1 DM	4.4
Tip 2 DM	26.1
Hipertansiyon	27.2
Glomerülonefrit	7.5
Polikistik Böbrek Hastalığı	4.9
Piyelonefrit	3.2
Amiloidoz	2.1
Renal Vasküler Hastalıklar	0.8
Diğer	9.1
Etyoloji bilinmiyor	13.7
Kayıp (bilgi yok)	1.0
Toplam	100

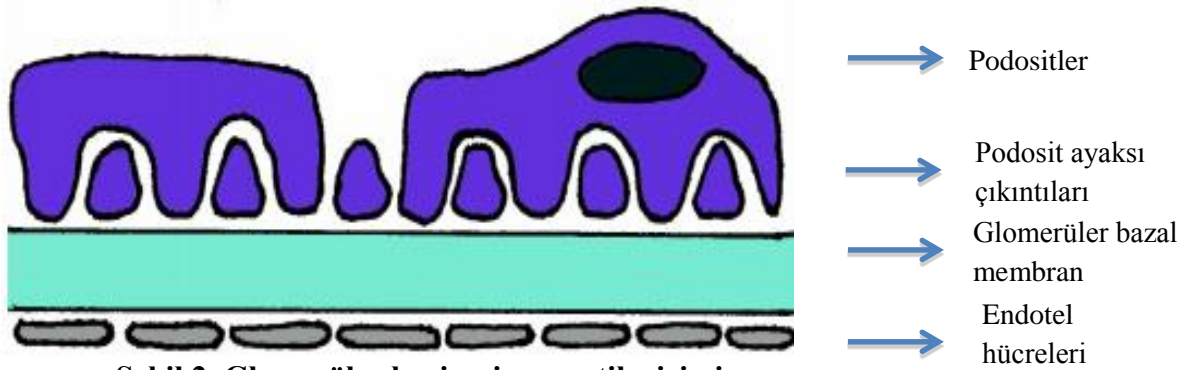
*Bu tablo Türk Nefroloji Derneği (TND) 2011 kayıtlarından yola çıkılarak yapılmıştır.

2.2 PROTEİNÜRİ TANIM

Proteinüri, 24 saatlik idrarda 150 mg ve üzerinde protein atılımı olarak tanımlanmaktadır. Altta yatan böbrek hastalığının önemli bir bulgusu olup tanı koyulmasında, tedavinin değerlendirilmesinde ve prognozun belirlenmesinde önemli bir etkidir (12,13). Proteinüri artmış inflamasyon etkisiyle renal hasarlanmadan sorumludur. Proteinüri miktarını azalmasını sağlayan tedaviler sonucu glomerüler filtrasyon hızının azalmasının yavaşladığı yapılan çalışmalarda saptanmıştır (14).

2.2.1 Glomerüler Filtrasyon Fizyolojisi ve Proteinüri

Glomerüler kapiller bariyer (GKB); glomerüler endotelial hücreler, glomerüler bazal membran (GBM), podosit olarak adlandırılan epitelyal hücreler ve bu hücrelerin ayakları çıkıntıları arasındaki slit diyaframlardan oluşur (15)



Şekil 2. Glomerüler bariyerin şematik çizimi

Endotelial hücreler plazma yüzeyine en yakın hücreler olup üzerinde GBM ve podositler bulunur (Şekil 2). Endotelial hücreleri üzerinde bulunan 70-100 nm çapındaki fenestrasyonlardan dolayı makromoleküllerin geçişine karşı önemli bir engel oluşturmaz (16). Endotelial yüzeyi içerdiği proteoglikan ve glikozaminoglikanlar nedeniyle negatif yüklüdür ve bu yüzden albümin gibi negatif yüklü maddelerin geçişine izin vermemektedir (17,18). GBM, endotelial tabaka ile epitelyal tabaka arasında bulunan 320 nm kalınlığındaki orta tabakayı oluşturur. GBM'nin yapısı tip 4 kollojen, laminin, agrin, perlecan, nidogen ve entaktin gibi negatif yüklü glikoprotein ve proteoglikanlardan oluşmaktadır (19,20). Glomerüler filtrasyon bariyerinin dış tabakasını oluşturan epitel hücreleri (podosit) ayakları uzantıları ile glomerüler kapilleri sarar. Podositlerin ayakları uzantıları mikrotübül ve intermediate filamentlerden zengin olup, F-aktin filament ve miyozinlerden oluşan kontraktilite aparatlarına sahiptir (20). Ayakları uzantıları arasındaki boşluklar slit diyafram ile kapatılmıştır. Slit diyafram hakkında ilk bilgi 1974 yılında

Rodewald ve Karnovsky tarafından edinilmiş olup modern tekniklerle yapılan son çalışmalarda slit diyaframların varlığı gösterilmiştir (21,22). Yan yana gelmiş lipidlerden oluşan mikrodomanler slit diyaframın fonksiyonel organizasyonunda görevlidir. Slit diyaframın moleküler yapısı ve fonksiyonu ile ilgili çalışmalar günümüzde devam etmektedir. Slit diyaframların yapısındaki proteinlere örnek olarak nefrin, CD2AP, podosin, NEPH-1 vb. gösterilebilir (23). Nefrin bu proteinleri içinde en önemli olanıdır (24,25). Podositlerin ayaksı çıkıntıları ile F-aktin filamentler arasındaki bağlantılarda podosit slit diyafram içindeki proteinlerin önemli yapısal ve fonksiyonel görevleri vardır. Ayaksı uzantıların ve slit diyaframların yüzeyi sialoproteinlerden zengin glikoproteinlerle örtülüdür. Bu yapı, dolaşımdaki makromoleküllerin büyük kısmı fizyolojik pH'da anyonik özellik taşıdıklarından albumin gibi negatif yüklü makromoleküllerin filtrasyonuna iterek engel olmaktadır (26,27).

Glomerüler filtrasyon membranı, 50-60 Å çapında porları olan, yarı geçirgen bir membrandır. İnülin (molekül ağırlığı 5.200 dalton) gibi daha düşük molekül ağırlıklı maddeler glomerüler filtrasyon membranından serbestçe filtre olurlar. Plazmadaki proteinlerin molekül ağırlıkları arttıkça, filtrata geçen protein miktarı da giderek azalmaktadır. İnüline göre miyogloblin (molekül ağırlığı 17.000 dalton) glomerüler membrandan daha az filtre olurken, albuminin (molekül ağırlığı 69.000 dalton) filtrasyonu çok düşük düzeyde olmaktadır. Molekül ağırlıkları 10.000-40.000 dalton arasındaki plazma proteinleri glomerül membranından kolayca filtre olmalarına rağmen plazma konsantrasyonları düşük olduğu için idrarda daha az oranda bulunurlar. Albuminin molekül ağırlığı daha fazla olmasına rağmen plazma konsantrasyonu yüksek olduğu için idrarda daha yüksek oranda bulunmaktadır. Aynı zamanda ultrafiltrata geçen albumin renal tübüler hücrelerden absorbe edilmezken, düşük molekül ağırlıklı proteinler, peptidler, hormonlar (insülin, paratiroid hormon ...) enzimler, immünglobulinler (β -2 mikroglobulin, hafif zincirler gibi) proksimal tübülde aktif olarak reabsorbe edilir ve katabolize edilirler. Bu proteinler tübüllerin geri emilim ve metabolize etme kapasitesini aşacak şekilde filtre olursa idrarda saptanabilirler (28,29).

Normal idrarda retinol bağlayıcı protein, immünglobulin hafif zincirleri, lizozimler %10-15 civarında bulunurken, henlenin çıkan kolu ve distal tübül hücreleri tarafından salınan Tamm-Horsfall glikoproteinini %30 oranında, albumin %50-60 civarında bulunmaktadır. Ayrıca idrar yollarındaki salgılarda bulunan IgA tübüllerin epitel

hücrelerinden salınan enzim ve proteinler, idrar yollarına dökülen hücreler ve lökositler de idrar proteinine katkıda bulunmaktadır.

2.2.2 Proteinüriye Bağlı Hasar Mekanizmaları

İntraglomerüler basınç artışı ve inflamasyon, glomerüler hasarın oluşmasında primer etken olarak bilinmektedir. İntraglomerüler basınç artışı; var olan nefron kaybının karşılanması amacıyla glomerüler filtrasyon hızını dengelemek için, diyabette olduğu gibi renal vazodilatasyon sonucu ya da glomerüler hastalıklarda glomerüler kapiller bariyerin geçirgenliğinin bozulması ve buna bağlı olarak azalmış glomerüler filtrasyon hızını düzeltici etki olarak ortaya çıkabilir. Artan intraglomerüler basınç direkt fiziksel etki ile endotel hücrelerin hasarına, mezengial hücreler üzerinde yarattığı stres etkisiyle inflamasyona sebep olan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasına sebep olur. İnflamasyonun tetiklenmesi var olan nefron hasarının artışına sebep olmakla birlikte bu durum kısır döngü halinde devam eder. Proteinüri bu kısır döngünün hem sebebi hem de sonucu olabilmektedir.

Proteinüri ile seyreden glomerülopatilerde, glomerüler bariyerdeki anormal protein geçişi hastalığın sonucu olmakla beraber, proteinürinin nefronlarda yarattığı toksik etki ile hastalığın progresyonuna doğrudan katkıda bulunduğu kabul edilmektedir. Proteinüri var olan inflamasyonun artışına sebep olarak bu etkiyi ortaya koymaktadır.

Buna yönelik deliller arasında proteinürinin miktarı ile tübülointerstisyel alandaki inflamasyon hücrelerinin ve özellikle T lenfosit sayısı ile ilişkisi olması gösterilebilir (28,30). T lenfosit miktarı renal fonksiyon kaybının belirteci olarak kabul edilmektedir.

Proteinürinin tübülointerstisyel hasara etkisinin birçok sebebi olmakla beraber bu etki mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir:

-Uzun zamanlı ve çok fazla miktarda proteinin absorpsiyonu, proksimal hücrelerin fonksiyonu bozarak lizozomal enzim artışına ve salınmasına sebep olmaktadır (8).

-Albüminin renal tübüllerden geri emilimi esnasında yağ asitlerinin de emilimi gerçekleşmekte bu yağ asitleri glomerüler kapiller duvarda ve interstisyumda birikerek inflamatuvar sitokinlerin ve hücrelerin salınmasına sebep olmaktadır (28,31).

-Filtrasyon sonucu renal tübüllerdeki hücrelere geçen kompleman faktörleri, özellikle proksimal tübül hücrelerine bağlanarak aktifleşmekte ve hücre hasarına yol açmaktadır (28,32).

-Transferrin gibi bazı proteinler proksimal tübül hücreleri üzerinde direkt toksik etki göstermektedir (33).

-Protein geri emilimi renal tübüler hücrelerde gen ekspresyonunu etkilemektedir. İnvitro çalışmalarda, lipitten ayrıştırılmış albumin, transferrin, IgG ile bekletilen proksimal tübül hücrelerinde; protein yoğunluğuna bağlı olarak artan miktarda endotelin-1 sentezlendiği kanıtlanmıştır (34). Albümin, transferrinin Monosit Kemoatraktan Protein 1 (MCP-1) geninin transkripsiyonunu arttırdığı, protein geri emiliminin lizin ile engellenmesi durumunda bu uyarının kaybolduğu gösterilmiştir (35).

-Aynı şekilde albüminin IL-8 süper ailesinden bir sitokin olan Regulated on Activation Normal T Expressed and Secreted (RANTES) sitokinini miktarını arttırdığı bilinmektedir. MCP-1, endotelin-1 ve RANTES'in kültür hücrelerinde tübülointertisyel alandaki hasarın yeri ile uyumlu olacak şekilde bazolateral alanlarda birikip kümelenmeye eğimli oldukları gösterilmiştir (8). MCP-1, endotelin-1, RANTES gibi sitokinlerle yapılan bu in-vitro çalışmalar, in-vivo gözlemlerle de uyum göstermektedir. Proksimal tübül hücresinde bulunan ve inflamasyonun gen transkripsiyonundan sorumlu olan nükleer faktör-k β (NF-k β), idrarla atılan protein miktarının ve albüminin proksimal hücrelerde artmasının etkisiyle inaktif durumdan aktif duruma geçer. Aktif NF-k β ile inflamatuvar gen transkripsiyonu üzerindeki engelleme ortadan kalmaktadır (36). NF-k β 'ya bağlı genlerin aktivasyonu ile inflamatuvar ve kemotaktik sitokinlerin salınımı artar, inflamasyon hücrelerinin infiltrasyonu ve sitokinlerin etkisi ile fibroblastlarda proliferasyon, ekstraselüler matriks birikimi, parankimde fibrozis ve skarlaşma olduğu ileri sürülmektedir (33).

-Proksimal tübül hücrelerinin bazal kenarında bulunan T lenfosit CD 40 reseptörleri, proteinüri ve artan inflamasyon etkisi ile tübüler kenara kaymaktadır. Proksimal hücelere bağlanan T lenfositler ile inflamatuvar ve kemotaktik sitokinlerin salınımı daha da fazla artmaktadır (31).

-Protein reabsorbsiyonunun etkisi ile glukagon ve IGF-1 gibi hormonların artışı, intrarenal tepki olarak artmış sodyum emilimine bağlı aktifleşen tübüloglomerüler geri uyarı sonucu hiperfiltrasyon ve intraglomerüler basınç artışı ortaya çıkmaktadır.

Proteinüri aynı zamanda glomerül içi onkotik basıncı arttırarak hiperfiltrasyona ve glomerüller hipertansiyona sebep olmaktadır. Birbirini tetikleyen kısır döngü ile nefron hasarı sürekli olarak devam etmektedir.

2.2.3 Böbrek Hasarının Göstergesi Olarak Proteinüri

Yapılan çalışmalarda tanı anındaki proteinüri düzeyi altta yatan primer etkenden bağımsız olarak ve tek başına böbrek hastalığının prognozunu gösteren etken olarak gösterilmiştir.

The Modification of Diet in Renal disease (MDRD) ve Angiotensin-converting enzyme inhibition in renal disease (AIPRI) çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (37,38).

2.3 PROTEİNÜRİNİN SAPTANMASI VE ÖLÇÜM METODLARI

İdrar proteinin referans aralığı 1-14 mg/dl arasındadır. Dinlenme durumunda günlük 50-80 mg proteinüri olurken egzersiz sonrası proteinüri miktarı 300 mg/gün'e çıkabilmektedir. Sağlıklı bir insanın idrarında albumin, alfa-1 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, beta-2 mikroglobulin, immünoglobulin G, transferrin, sistatin C, alfa-2 makraglobulin, lizozim gibi proteinler bulunur. İdrar proteinin saptanmasında kalitatif ve kantitatif yöntemler kullanılmaktadır (33-39).

2.3.1 Standart üriner dipstik yöntemi

Asıl olarak albümini ölçer ve albümin dışı proteinlere hassasiyeti daha azdır. Protein varlığında kağıt striplere emdirilmiş boyaların renk değiştirmesi esasına dayanır. Yarıkantitatif değerlendirmede 0'dan ++++ (4+) kadar derecelendirme yapılır, bu 0 ile >500 mg/dl lik proteinüriyi gösterir. İdrar yoğunluğu ile değerlendirme arasındaki ilişkiye dikkat edilmelidir. 1030 dansitedeki idrarda ++ proteinüri anlamlı bir proteinüriyi göstermezken 1005 dansitedeki idrarda + proteinüri ciddi derecede yüksek miktarda proteinüriyi gösterebilir. İmmünglobulin hafif zincirler, beta-2 mikroglobulin, Bence-Jones proteinini bu yöntemle saptanamamaktadır. Tübüler proteinüriler ile düşük molekül ağırlıklı proteinlerin aşırı üretildiği hastalıklarda proteinüri dipstik yöntemi ile negatif saptanabilir (33,40).

Bu metod, proteinlerin pH indikatörleri üzerinde oluşturdukları renk kodlamasından yararlanılmasına dayanır. İdrar pH'sı tampon ile 3'te tutulur. İndikatör sarı renktedir, anyonik olan protein varlığında maviye doğru miktara göre renk tonlarında değişim gözlenir.

Eser - 15-30 mg/dl

1+ — 30-100 mg/dl

2+ — 100-300 mg/dl (proteinüri >500 mg/gün)

3+ — 300-1000 mg/dl

4+ — >1000 mg/dl

Bu metod ile fizyolojik idrar protein konsantrasyonlarında eser miktarda protein saptanır. İdrarın aşırı konsantre olması, idrarın alkali olması, antiseptikler, amonyum bileşikleri, ranitidin gibi H₂ reseptör blokörleri kullanımı, intravenöz kontrast madde maruziyeti dipstik yöntemi ile yanlış pozitif sonuca sebep olabilmektedir (33-39).

2.3.2 Türbidimetrik testler- kalitatif

Sülfosalisilik asit (SSA) ve trikloroasetik asit (TCA) ile yapılan çöktürme yöntemleri ile idrarda albumin dışındaki proteinlerin de tespit edilmesini sağlar. Pozitif çıkması idrarda özellikle nonalbümin proteinlerin özellikle immünoglobulin hafif zincirlerinin varlığını gösterir. Sülfosalisilik asit yöntemi hassas bir metod olup 100 ml'lik idrarda 5-10 mg proteini ve Bence Jones proteinini de saptayabilmektedir. Kontrast maddeler, penisilin kullanımı, gros hematüri yanlış pozitif sonuçlara sebep olabilir.

Bu metotta; örnek santrifüj edildikten sonra süpernatandan ve SSA'ten eşit miktarda 3'er ml alınarak karıştırılır. 10 dakika bekletildikten sonra tekrar karıştırılır. Oda ışığında bulanıklık ve çökelti oluşumuna göre derecelendirme yapılır (33,41).

0 : bulanıklık yok

Eser : hafif bulanıklık (1-10 mg/dl)

1+ : arkasından yazı okunabilen bulanıklık (15-30 mg/dl)

2+ : presipitat oluşmadan beyaz bulutlanma (40-100 mg/dl)

3+ : belirgin presipitatla yoğun beyaz bulutlanma (150-500 mg/dl)

4+ : çökelti oluşması (yaklaşık >1g/dl)

2.3.3 Spesifik Proteinlerin Ölçümü

Glomerüler seçiciliğin tahmininde ve tübüler proteinürinin değerlendirilmesinde kullanılır. İdrar proteinlerinin tekil olarak kantitatif değerlendirilmesinde immünassay metodu kesinlik ve duyarlılık açısından tercih edilen yöntemdir. İmmünassay teknikler;

1. İmmünodifüzyon immünassay
2. Elektroimmünassay
3. Işık dağılımı ölçümüne dayanan nefelometri ve turbidimetri
4. İşaretli immünometrik ölçümlerdir (33,39).

2.3.3.1 Bence-Jones proteini

İmmünfiksasyon elektroforezi idrarda Bence-Jones proteininin saptanmasında en güvenilir yöntemdir.

2.3.3.2 Miyogloblin

Miyogloblin (17.400 dalton) hem içeren bir proteindir. Glomerüler filtrasyon sırasında proksimal tübüllerde hücre içine alınır ve yıkılır. Filtre edilenin %0,001-5 kadarı idrarda görülebilir. Rabdomiyoliz sonrasında büyük miktarlarda protein plazmaya salınır ve tübüllerden geri emilim mekanizmaları yetersiz kaldığı için, idrarda artmış miktarda miyogloblin görülür. Miyogloblin direkt olarak tübüllere toksik etki yapar. Akut tübüler nekroz ve böbrek yetmezliğine sebep olabilmektedir.

2.3.3.3 Tübüler proteinüri testleri

Renal allograft rejeksiyonu, aminoglikozit ve kadmiyum toksisitesi, kronik piyelonefritlerin izlenmesinde tübüler proteinüriyi gösteren testler kullanılmaktadır. İdrardaki düşük molekül ağırlıklı proteinlerin ölçümü tübüler hasarın değerlendirilmesinde en yaygın ve güvenilir yöntemdir. Retinol bağlayıcı protein ve α -1 mikroglobulin en fazla ölçülen proteindir. α -1 mikroglobulin (31.000 dalton) karaciğerde sentezlenip kana salındıktan sonra hem serbest hem de çeşitli yüksek moleküler ağırlıklı kompleksler halinde (IgA ile kompleksler oluşturma kapasitesi yüksek) glomerülerden serbestçe süzülür. Retinol bağlayıcı protein karaciğerde sentezlenir ve plazmada prealbumin ile kompleks halde bulunur. A vitaminin taşıyıcı proteinidir. Tübüler hasarın tespitinde retinol bağlayıcı protein, alfa-1 mikroglobulininden daha hassas olabilir fakat alfa-1 mikroglobulinin idrarda

daha yüksek konsantrasyonlarda bulunması ve kararlılığı, tübüler hasar belirteci olarak klinik çalışmalarda kullanımını kolaylaştırır. Henlenin çıkan kalın kolunda lokalize olan Tamm-Horsfall proteini daha çok distal tübüler hasar belirteci olarak kullanılır. Lizozim nötrofilik granüllerde, monosit ve makrofajlarda, dalak, böbrek ve gastrointestinal sistem gibi çeşitli doku ve organlarda bulunur. Böbreklerden serbestçe filtre edilir ve proksimal tübüllerden geri emilir. Lizozimüri akut monositik veya miyelositik lösemili hastaların takibinde kullanılır (33).

İdrar protein miktarının kantitatif değerlendirilmesinde zamanlı idrar örneklerinde protein ölçümü gerekmektedir. 4, 8, 12 saatlik idrar örnekleri renal transplant yapılan hastaların takibinde ya da akut renal albümin kaybı olup replasman tedavisi ile kompanseasyonun hızlı takibinde uygun olabilir ancak hem total hem de spesifik protein ölçümlerinde ve elektroforetik ayırma genellikle 24 saatlik idrar örneği kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 24 saatlik protein atılımı ile rastgele alınan idrar örneğindeki protein/kreatinin (P/K) oranı arasında güçlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. P/K ölçümünde idrarda protein mg/dl, kreatinin mg/dl olarak kullanılır, bu oranlama sonucu gram cinsinden günlük proteinürü göstermektedir. Normal oran 0,1-0,2 arasında olmalıdır. Oranın 1'e yakın olması proteinürünün 1 gr olduğu anlamına gelir (28,33).

2.3.4 Proteinüri Çeşitleri

2.3.4.1 Atılan protein miktarına göre proteinüriler

Proteinürili hastalarda 24 saatlik idrar toplanarak atılan protein miktarı hesaplanmalıdır.

Ağır proteinürler (>4g/gün) :

Nefrotik sendromda karakteristik olarak görülür. Glomerüler disfonksiyon ya da hasar ile ilişkili proteinüri görülmektedir.

İlmlı proteinüriler (1-4 gr/gün) :

Multiple miyelom, toksik nefropati, nefrosklerozda görülür. Aynı zamanda alt üriner sistem dejeneratif, malign ve inflamatuvar hastalıklarında, taş varlığında görülebilmektedir (33-41).

Hafif proteinüri (< 1gr/gün) :

Kronik interstisyel nefrit, polikistik böbrek hastalığı, nefroskleroz, renal tübüler hastalıklarda görülebilir.

Mikroalbüminüri

Normal düzeyin üzerinde olan ancak dipstik yöntemi ile saptanamayan bir albümin atılımı mevcuttur. İdrar örneğinde 20-200 µg /dk (mg/l) veya 30-300 mg/gün albümin veya albümin/kreatinin oranının kadında $\geq 3,5$ mg/mmol (32 mg/gr), erkekte $\geq 2,5$ mg/mmol (23 mg/gr) bulunmasıdır. Beş yıldan uzun süreli diyabetli olan hastaların %5-15'inde mikroalbüminüri görülmektedir. Mikroalbüminin herhangi bir klinik belirtisi olmamakla birlikte önlem alınmadığı takdirde bu evredeki hastaların yarısında 3-5 yıl içinde klinik olarak nefropati gelişmesi beklenir. Hipertansiyon, gebelik (preeklampsi, maternal morbidite, fetal morbidite), diyabetik olmayan renal hastalık, idrar yolları enfeksiyonu, ağır egzersiz, kalp yetmezliği gibi hastalıklarda da mikroalbüminüri görülmektedir (33,42).

2.3.4.2 Devam etme süresine göre proteinüriler:

Geçici Proteinüri

Proteinürinin bir idrar örneğinde saptanırken diğer idrar örneğinde saptanmaması olarak tanımlanır. Bu durum benign ve kendini sınırlayıcı özellik gösterir. Glomerüler hemodinamik dengede geçici değişiklikler protein atılımına sebep olabilmektedir. En sık rastlanan proteinüri şeklidir. Erkeklerde %5, kadınlarda %7 oranında görülür (33,40). Geçici proteinüri fonksiyonel, intermittant, ortostatik olabilir.

a) Fonksiyonel Proteinüri

Egzersiz, ateş, konjestif kalp yetmezliği, obstrüktif uyku apnesi, soğuğa maruziyet, dehidratasyon, konvülsiyon gibi stres oluşturan faktörler fizyolojik olarak, geçici artmış protein atılımına yol açabilir. Mekanizmasında norepinefrin ya da anjiotensin 2 artışına bağlı artmış geçirgenliğin rol aldığı düşünülmektedir. Fonksiyonel proteinüriler genellikle günde 1 gr'dan azdırlar (33,43).

b) İntermittant Proteinüri

Proteinürinin ataklar halinde görülmesi durumudur. Bu hastalar hipertansiyon veya diğer sebepler açısından 6 haftada bir takip edilmelidir. Genelde iyi prognozludurlar. Gebelikte de geçici proteinüri görülebilir fakat mutlaka ileri araştırma gerekmektedir.

c) Ortostatik (Postural) Proteinüri

Uzun süreli ayakta kalma sonrasında gözlenen, yatar pozisyonda proteinüri olmaması durumu ile karakterizedir. Sekiz saatlik yatar pozisyondan sonra bakılan idrar örneğinde proteinin negatif olması ile doğrulanır. Genç erişkinlerin ortalama %5'inde görülmektedir. Genelde günde 1 gr altında proteinüri olmaktadır (44).

Sürekli (İnatçı) Proteinüri

Tekrarlayan incelemelerde proteinürinin devamlı olarak saptanmasıdır. Altta yatan sistemik veya renal bir hastalık göstergesidir ve mutlaka yakın izlem gerektirir. 60 yaş üzeri hasta popülasyonunda sürekli proteinüri insidansı belirgin olarak daha yüksektir. Kalıcı proteinürisi olan bu hastalar ayrıntılı olarak incelenmeli ve proteinürini sebebi bulunmalıdır. Tanı koymak için böbrek biyopsisi gerekebilmektedir.

2.3.4.3 Oluşum mekanizmasına göre proteinüriler

Glomerüler, tübüler, taşma (overflow) proteinürisi, postrenal proteinüri olarak 4 gruba ayrılır. Klinikte karşılan sürekli proteinürinin en sık sebebi glomerüler proteinüridir (29,39).

a) Glomerüler Proteinüri

Glomerüler hastalıklarda glomerüler geçirgenliğinin artması sonucu görülmektedir. Proteinüri genelde 1gr/gün'den fazladır. Filtrasyon bariyerindeki defektlere sekonder olarak glomerüler kapiller duvar geçirgenliği değişmiş ve albümin gibi makromoleküllerin glomerüler filtrata geçişi artmıştır. Albümin, transferrin, alfa-1 asit glikoprotein, alfa-1 antitripsin, prealbümin, antitrombin gibi büyüklük ve elektriksel yük olarak albümine benzer proteinlerin, daha az oranda IgG gibi yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin, çok az miktarda da düşük molekül ağırlıklı proteinlerin idrarla atılımı olmaktadır. Tübüler fonksiyon normaldir, küçük plazma proteinleri büyük oranda geri emilir. Glomerüler seçicilik korunduğu sürece büyük moleküller idrarda görülmez. Bu moleküller idrarda saptandığında, glomerüler seçiciliğin bozulduğu glomerüler hasarı göstermektedir (28-33) (Tablo 4).

Tablo 4. Glomerüler Proteinüri Nedenleri

Primer Glomerüler Hastalıklar	Minimal değişiklik hastalığı Membranöz nefropati Mezengial proliferatif glomerülo nefrit Fokal segmental glomerüloskleroz Membranoproliferatif glomerülo nefrit Kresentik glomerülo nefrit
Sekonder Glomerüler Hastalıklar	Amiloidozis Diyabetes Mellitus Sarkoidozis Kriyoglobulinemi Hipertansif Nefroskleroz Multiple Miyelom İlaçlar: NSAİİ, Altın, Kaptopril, Penisilamin, Civa, Lityum, Probenesid Enfeksiyonlar: Hepatit B enfeksiyonu Hepatit C enfeksiyonu HIV enfeksiyonu Bakteriyel, protozoal enfeksiyonlar Kollojen doku hastalıkları: Sistemik lupus eritamatozus Henoch-shönlein purpurası

b) Tübüler Proteinüri

Düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (aminoasitler, β -2 mikroglobülin, α -1 mikroglobülin, retinol bağlayıcı protein, ağır ve hafif zincir immünglobulinler, ribonükleaz, lizozim, insülin gibi) idrarla atılımı ile ortaya çıkan durumdur. Tübüler proteinüri genelde 1gr/gün'den azdır. Normal bireylerde bu proteinler glomerüllerden filtre edildikten sonra tamamına yakını tübüllerden geri emilmektedir. Ancak tübülointerstisyel hasar varlığında bu geri emilim bozulabilir. Tübülointerstisyel proteinüri zamanla altta yatan hastalığa bağlı nefron kaybı nedeniyle glomerüler proteinüriye dönebilir. Standart dipstik yöntemi düşük molekül ağırlıklı proteinlere hassas olmadığı için bu yöntem tübüler proteinüri tanısında faydalı değildir (33).

c) Taşma (overflow) Proteinüri

Nefronun normal protein geri emilim kapasitesini aşacak miktarda düşük molekül ağırlıklı protein üretilmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu proteinlerin hemen hepsi immünglobulin hafif zincir proteinleridir (multipl miyelomadaki beta-2 mikroglobulin, benign monoklonal gamopati, makroglobulinemi, malign lenfomalarda görülebilen Bence Jones proteinürisi, kas travmalarında görülen miyoglobinüri, hemolitik trasfüzyon reaksiyonlarında görülen hemoglobinüri, dissemine intravasküler koagülopati durumunda artan fibrin yıkım ürünleri lösemilerde görülebilen lizozimüri, pankreatitteki amilaz).

Bence Jones proteinürisi: İdrarda immünglobulin hafif zincirlerinin bulunmasıdır ve multipl miyelom, malign lenfoma, makroglobulinemi de görülmektedir. Multiple miyelomda %50-80 oranında görülmektedir. (28-33)

d) Postrenal Proteinüri

Böbreklerin aşağısındaki idrar yollarından kaynaklanan proteinüriyi gösterir. Genelde inflamasyon, malignite, kanama nedeniyle oluşmaktadır. İnflamasyon, malign hücreler ve kan hücreleri için idrarın mikroskopik incelenmesiyle tanı koyulur.

2.4 PROTEİNÜRİ TEDAVİSİ

Proteinüriyi azaltmaya yönelik yapılan diyet düzenlemeleri ve verilen ilaç tedavileri aynı zamanda renal fonksiyon kaybında da azalmaya neden olmaktadır. Bu tedavi yaklaşımları diyetle protein kısıtlaması ve kan basıncı kontrolü olarak iki başlık altında toplanabilir.

2.4.1 Diyetle Protein Kısıtlaması

Çeşitli deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda, diyetle protein kısıtlaması, glomerüler içi basıncı (28,45,46) ve glomerüler hipertrofiyi (47) azaltıp glomerüloskleroz gelişimini geciktirdiği gösterilmiştir. Protein kısıtlamasının hemodinamik yararlarının yanısıra; bazı inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltıp (TGF- β ve PDGF), ekstraselüler matriks üretiminde de azalmaya neden olmaktadır (48,49).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda protein alımının 0,6 gr/kg/gün hatta verilen diyet kısıtlaması keto-amino asid karışımları ile desteklenirse ile 0,3 gr/kg/gün'e kadar düşülmesinin güvenli ve faydalı olduğu gösterilmiştir (38,50,51). Bu miktarlarda protein kısıtlaması ile fosfor alımı ve zararlı yan etkilerinden de korunulabilir.

2.4.2 Sıkı Glisemik Kontrol

Glisemik kontrolün iyileşmesi tip 1 ve tip 2 diyabette de mikroalbuminüri hızını ve mikroalbuminin ilerlemesini yavaşlatır. Fakat belirgin nefropati geliştikten sonra glisemik kontroldeki iyileşmenin renal hastalığın progresyonunu yavaşlatıp yavaşlatmayacağı bilinmemektedir. Böbrekler insülinin yıkım yeri olduğundan, böbrek fonksiyonlarındaki azalma fazında insülin ihtiyacı azalmaktadır. Bu durumda glukoz düşürücü ajanlar da (sülfonilüreler ve metformin) birikime uğrayabileceğinden böbrek yetersizliğinde bu ajanların kullanımı kontrendikedir (52,53).

2.4.3 Kan Basıncı Kontrolü

Araştırmalar göstermiştir ki kronik böbrek hastalığı olan fakat normal kan basıncı olan hastaların GFH'si hipertansif hastalara göre daha iyidir (54). Yine çalışmalara göre düşük kan basıncı hedefleri (130/80 mmHg <) proteinürik kronik böbrek hastalarında (idrara protein atılımı > 500-1000 mg/gün) iyi prognozla ilintilidir (55).

2.4.3.1 Antihipertansif İlaçların Proteinüri Üzerine Etkisi

Proteinüri üzerindeki antihipertansif ilaç etkisi ilaç gruplarına göre farklılık göstermektedir. Kan basıncı kontrol altındayken proteinürik kronik böbrek hastalığının progresyonunu önlemede ve proteinüriyi azaltmada ACE inhibitörü ve ARB'ler gibi RAAS inhibitörlerinin etyolojiden bağımsız olarak daha etkin olduğu bilinmektedir (56).

Bu faydalar hipertansif olmasa bile diyabetik nefropatili hastalarda da görülmektedir. ACE inhibitörü ve ARB'lerin antiproteinürik etkilerinin çoğunlukla intraglomerüler basınçtaki azalma ile ilişkili olduğu hayvan modellerinde de gösterilmiştir (57,58). Bu etki hem afferent hem de efferent glomerüler arteriyollerin dilatasyonu ile oluşması nedeniyle diğer antihipertansiflerden farklıdır.

2.4.3.2 Renin Anjiyotensin Sistem İnhibitörleri

Bu ilaçların proteinüri azaltıcı etkinliğinin diğer antihipertansiflerle karşılaştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Bunun sebebi de protein atılımının direkt olarak intraglomerüler basınçla ilişkili olduğunu ortaya koyan yapısal glomerüler hastalığa sahip hayvan çalışmalarıdır (59). İntrglomerüler basınçtaki azalmaya ek olarak başka mekanizmalar da RAAS inhibitörü aracılı proteinüri azalmasına sebep olabilmektedir. Bunlar,

1) Glomerüler hemodinamideki değişikliklerden bağımsız glomerülünün permselectif özelliklerinde düzelme (60,61). Bu hipotez aşağıdaki bulgulara dayandırılmaktadır.

a) ACE inhibitörlerinin hemodinamik etkileri hızlı başlayıp sonra stabil seyretmesine rağmen proteinürinin haftalardan aylara kadar değişen sürelerde progresif olarak azalması (62).

b) Akut anjiyotensin 2 verilmesinin intraglomerüler basınçta artış ve renal-sistemik vazokonstrüksiyona sebep olmasına rağmen antiproteinürik etkiyi geri çevirememesi (63).

c) Transgenik farelerde Tip 1 anjiyotensin 2 reseptörünün glomerüler podositlerde fazla salgılanmasına bağlı belirgin proteinüri ayaksı çıkıntı silinmesi ve glomerüloskleroz ile sonuçlanması (64).

d) Anjiyotensin 2'nin nefrin ekspresyonunu azaltması (65) ve ACE inhibitörü tedavisi ile nefrin ekspresyonunun artması (66).

2) ACE inhibitörlerinin böbrek hastalığının progresyonunun engellenmesinde etkili olabilecek bir proteinürik etkiye sahip olması.

3) Serum lipid seviyelerindeki azalmaya bağlı olarak sistemik ateroskleroz ve böbrek hastalığının ilerlemesine engel olunmasına bağlı proteinürinin azalması.

ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kronik böbrek hastalıklarında ciddi yan etkileri olabilir. Bunlardan biri hiperkalemiye neden olabilmeleridir. Yan etki riski glomerüler

filtrasyon hızı 40 ml/dk üzerinde olan ve ortalama serum potasyumu düşük-normal seviyelerde olan hastalarda daha azdır. Eğer hastalar hipovolemikse glomerüler filtrasyon hızında akut azalma da görülebilen yan etkilerindendir.

a) ACE İnhibitörleri

ACE inhibitörleri genel olarak protein atılımını %30-35 oranında azaltırlar. Bu oran hem diyabetik hem diyabetik olmayan hastalarda benzerdir (67-71). Antiproteinürik etki düşük sodyum diyeti alan veya diüretik kullanan hastalarda volüm azalmasının glomerüler mikrosirkülasyonda anjiyotensin 2 baskınlığını arttırmasına bağlı olarak daha kalıcıdır (69,72).

ACE inhibitörlerinin antiproteinürik etkilerinin antihipertansif etkileri gibi doza bağımlı olup olmadığı bilinmemektedir.

b) Anjiyotensin 2 Reseptör Blokörleri

Bu ilaçlarını GFH üzerine etkileri en çok diyabetik renal hastalarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat diyabetik olmayan hastalardaki renoprotektif etkinliklerinin de ACE inhibitörlerine benzer olduğu düşünülmeyle beraber bunu destekleyen herhangi bir çalışma yoktur (73).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kronik böbrek hastalarında proteinüri üzerindeki etkinliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir (67,74-76).

c) ACE inhibitörü ve ARB Kombinasyon Tedavisi

ACE inhibitörleri ARB'ler ile kombine kullanıldığında iki ilaçtan herhangi biri tek başına kullanılmasına göre proteinüri azalmasının daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Fakat kombinasyon tedavisini çift doz tek ajan ile karşılaştıran herhangi bir çalışma yoktur (67). Fakat kombinasyon tedavisinin renal prognoz üzerine etkisi bilinmemekte ve yan etkiler daha fazla görülebilmektedir.

d) Diğer Antihipertansif Ajanlar

Diğer antihipertansif ajanların protein atılımı üzerine değişken etkileri vardır. Nondihidropridin kalsiyum kanal blokörleri belirgin antiproteinürik etki gösterebilirken (68,77,78) dihidropiridinler proteinüride artışa sebep olabilirler (67,77,79).

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri ACE inhibitörü ve/veya ARB'lere ek olarak verildiğinde proteinüride belirgin azalmaya sebep olabilirler (80-84). Direk renin

inhibitörleri de benzer etki göstermektedir. Diğer antihipertansif ajanlar (beta blokörler, alfa 1 blokörler, diüretikler...) proteinüri üzerine daha az etki gösterirler ya da etkisizdirler (68,70,71).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubu

Çalışmamıza, 2009-2015 yılları arasında Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde takip edilen 1gr/gün ve üzerinde proteinürisi olan diyabetik nefropati, glomerülonefrit, renal transplantasyon alıcısı olan toplam 162 hasta dahil edildi. Hastaların 2 yıllık verileri değerlendirildi. Renal transplantasyon alıcısı hastalarda proteinürik etkisinden dolayı sirolimus kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2 Çalışma Verileri

Anjiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörü kullanan hastalar (grup 1), Anjiotensin Reseptör Blokörü (ARB) kullanan hastalar (grup 2) ve ACE inhibitörü ve ARB kullanan hastalar (grup 3) olmak üzere hastalar 3 gruba ayrıldı. Her bir hastanın demografik, klinik ve laboratuvar değerleri retrospektif olarak kaydedildi. Hastaların yaş, cinsiyet, 0-1-3-6-9-12-18-24. ay bun, kreatinin, sodyum, potasyum, hemoglobin değerleri, 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı, kreatinin klirensi, kullandığı ilaçlar, böbrek biyopsi sonucu, 0 ve 24. aydaki ekokardiyografi bulguları, immünsupresif ajan kullanımı, ek hastalıkları, proteinüri etyolojileri kaydedilen parametrelerdi. Hastaların proteinüri miktarı 24 saatlik idrarda türbidimetrik yöntem ile çalışıldı.

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada verilerin değerlendirilmesinde SPSS 21 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenler ortalama \pm standart sapma ve medyan (maksimum-minimum) yüzde ve frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin tekrarlanan ölçümler varyans analizine uygunluğu Mauchy's Küresellik Testi ve Box-M Varyansların Homojenliği Testi ile değerlendirilmiştir. Ortalamaların karşılaştırmaları için faktöriyel düzende faktörlerden biri tekrarlanan ölçümler varyans analizi kullanılmıştır. Eğer parametrik testlerin (faktöriyel düzende tekrarlanan ölçümler varyans analizi) ön şartlarını sağlamıyorsa serbestlik derecesi düzeltilmeli Greenhouse-Geisser (1959) ya da Huynh-Feldt (1976) testlerinden biri kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalar ise Düzeltilmiş Bonferroni Testi ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenler normallik ve varyansların homojenliği ön şartlarının kontrolü yapıldıktan sonra (ShapiroWilk ve Levene Testi) değerlendirilmiştir. Veri analizi yapılırken iki grup karşılaştırması için Bağımsız 2 Grup T Testi (Student's T

Test), ön şartlar sağlamadığında ise Mann Whitney-U testi, üç ve daha fazla grup karşılaştırması için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD testi ile ön şartlar sağlanmadığında ise Kruskal Wallis ve çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Sürekli iki değişken arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı ile parametrik test ön şartlarını sağlamadığı durumda ise Spearman Korelasyon Katsayısı ile değerlendirilmiştir. Kategorik veriler Fisher's Exact Test ve Ki Kare testi ile analiz edilmiştir. Beklenen frekansların % 20'den küçük olduğu durumlarda bu frekansların analize dahil edilmesi için "Monte Carlo Simulasyon Yöntemi" ile değerlendirme yapılmıştır. Testlerin anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmamıza, 2009-2015 yılları arasında Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde takip edilen 1gr/gün ve üzerinde proteinürisi olan diyabetik nefropati, glomerülonefrit, renal transplantasyon alıcısı olan toplam 162 hasta dahil edildi. Hastaların %60,5'i kadındı. Yaş ortalaması $47,56 \pm 14,37$ olarak saptandı (Tablo 5).

Hastalar proteinüri etyolojilerine göre sınıflandırıldı. %19,1'i diyabetik nefropati, %45,7'si glomerülonefrit, %35,2'si renal transplantasyon alıcısı tanılarıyla takipliydi (Tablo 5).

Hastalar eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiğinde %52,5'nde hipertansiyon, %16'sında koroner arter hastalığı, %32,7'sinde diyabetes mellitus, %6,2'sinde geçirilmiş serebrovasküler hastalık mevcuttu (Tablo 5).

Tablo 5. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

		Sayı (n=162)	%
Cinsiyet	Kadın	64	60,5
	Erkek	98	39,5
Yaş	≤25	5	3,1
	>25 ve ≤45	75	46,3
	>45 ve ≤65	62	38,3
	>65	20	12,3
	Ortalama ± SS: 47,56 ± 14,37, Ortanca: 46,0 En küçük: 22,0 En büyük: 83,0		
Ek Hastalık Varlığı	Hipertansiyon	85	52,5
	Koroner Arter Hastalığı	26	16
	Diyabetes Mellitus	53	32,7
	Geçirilmiş Serebrovasküler Olay	10	6,2
Proteinüri Etiyolojisi	Diyabetik Nefropati	31	19,1
	Glomerülonefrit	74	45,7
	Renal Transplantasyon	57	35,2

4.2 Hastaların Glomerülonefrit Alt Tipleri

Hastaların glomerülonefrit alt tiplerine bakıldığında %31,9'unda primer etyolojisi bilinmeyen hastalar birinci sıradayken, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) %22,7 ile onu takip etmekteydi (Tablo 6).

Tablo 6. Katılımcıların glomerülonefrit alt tiplerinin dağılımı

Glomerülonefrit Alt Tipleri	Sayı	%
İmmünglobulin A Nefropatisi	16	13,4
Fokal Segmental Glomerüloskleroz	27	22,7
Membranoproliferatif Glomerülonefrit	11	9,2
Membranöz Glomerülonefrit	26	21,8
Lupus nefropatisi	1	0,8
Belirsiz	38	31,9
Toplam	119	100,0

4.3 Hastaların İlaç Kullanımlarının Dağılımı

Hastaların ilaç kullanımlarına göre dağılımı incelendiğinde %36,4'ünde ARB, %34'ünde ACE inhibitörü (ACEİ), %29,6'sında ACE inhibitörü ve ARB kullanımı mevcuttu (Tablo 7).

Tablo 7. Hastalarda ilaç kullanımının dağılımı

İlaç/ Etken Madde Adı	Kullanıyor		Kullanmıyor		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
ACE İnhibitörü	55	34,0	107	66,0	162	100,0
ARB	59	36,4	103	63,6	162	100,0
ACEİ + ARB	48	29,6	114	70,4	162	100,0
Kortikosteroid	127	78,4	35	21,6	162	100,0
Siklofosfamid	22	13,6	140	86,4	162	100,0
Siklosporin	72	44,4	90	55,6	162	100,0
Azatiyopurin	9	5,6	153	94,4	162	100,0
Everolimus	-	-	162	100,0	162	100,0
Takrolimus	37	22,8	125	77,2	162	100,0
Mikofenolat Mofetil	59	36,4	103	63,6	162	100,0
Beta Blokör	25	15,4	137	84,6	162	100,0
Kalsiyum Kanal Blokörü	26	16,0	136	84,0	162	100,0
Asetil Salisilik Asit	86	53,1	76	46,9	162	100,0

4.4 Takip Sırasında Akut Böbrek Yetmezliği Görülen ve Transplantasyon Yapılan Hastaların Dağılımı

Hastaların etyolojik tanılarına göre akut böbrek yetmezliği görülmesi diyabetik nefropatili hastalarda %12,9, glomerülonefrit tanılılarda %2,7, renal transplantasyon alıcılarında %5,3 oranında saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Takip sırasında akut böbrek yetmezliği görülen hastalar

Etyolojik Tanı	Toplam sayı	Akut böbrek yetmezliği	Akut böbrek yetmezliği %
Diyabetik Nefropati	31	4	12,9
Glomerülonefrit	74	2	2,7
Renal Transplantasyon	57	3	5,3
Toplam	162	9	5,6

Hastaların iki yıllık takibinde sadece glomerülonefrit tanılı hastaların %4,1'inde renal transplantasyon yapıldığı saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Takip sırasında renal transplantasyon yapılan hastalar

Etyolojik Tanı	Toplam sayı	Transplantasyon	Transplantasyon %
Diyabetik Nefropati	31	0	0
Glomerülonefrit	74	3	4,1
Renal Transplantasyon	57	0	0
Toplam	162	3	1,9

4.5 Hastaların Ekokardiyografik Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların takip başlangıcında ve iki yıllık takip sonunda transtorasik ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyon değerlendirilmesi yapıldı. ACE inhibitörü, ARB, ACE inhibitörü ve ARB kullanan hastaların ejeksiyon fraksiyonu (EF) değişimi anlamlı olarak saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Başlangıç ve 2 yıl sonra yapılan ekokardiyografi ölçümündeki ejeksiyon fraksiyonunun karşılaştırmalı şekilde anjiyotensin sistemine karşı kullanılan ilaçlara göre dağılımı

		EF 1 (%)			EF 2 (%)		
		≥%60	%40-59	≤%39	≥%60	%40-59	≤%39
ACEİ (n: 55)	Sayı	32	21	2	34	17	4
	%	%58,2	%38,2	%3,6	%61,8	%30,9	%7,3
ARB (n: 59)	Sayı	25	28	6	23	29	7
	%	%42,4	%47,5	%10,2	%39	%49,2	%11,9
ACEİ + ARB (n: 48)	Sayı	22	26	0	22	25	1
	%	%45,8	%54,2	%0,0	%45,8	%52,1	%2,1
Toplam (n: 162)	Sayı	79	75	8	79	71	12
	%	%48,8	%46,3	%4,9	%48,8	%43,8	%7,4

Hastaların takip başlangıcında ve iki yıllık takip sonunda transtorasik ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyon değerlendirilmesi proteinüri etyolojik tanılarına göre yapıldı. Diyabetik nefropati, glomerülonefrit, renal transplantasyon tanılı hastaların ejeksiyon fraksiyonu değişimi değerlendirildiğinde diyabetik nefropatili 31 hastanın 4 tanesinde EF değerinin %39 altına düştüğü izlendi (Tablo 11).

Tablo 11. Transtorasik ekokardiyografi ölçümünde saptanan EF'nin hastaların etyolojik tanılarına göre dağılımı

		EF 1 (%)			EF 2 (%)		
		≥%60	%40-59	≤%39	≥%60	%40-59	≤%39
Diyabetik nefropati (n: 31)	Sayı	9	18	4	9	14	8
	%	%29	%58,1	%12,9	%29	%45,2	%25,8
Glomerulonefrit (n:74)	Sayı	32	39	3	31	40	3
	%	%43,2	%52,7	%4,1	%41,9	%54,1	%4,1
Renal transplantasyon (n:57)	Sayı	38	18	1	39	17	1
	%	%66,7	%31,6	%1,8	%68,4	%29,8	%1,8
Toplam (n:162)	Sayı	79	75	8	79	71	12
	%	%48,8	%46,3	%4,9	%48,8	%43,8	%7,4

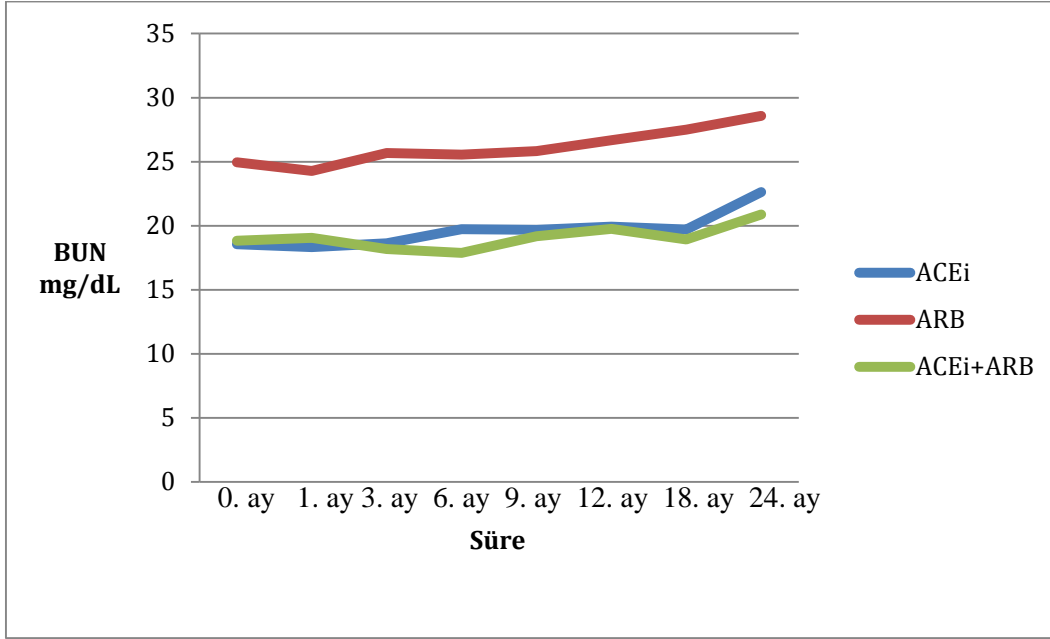
Sol ventrikül konsantrik hipertrofisi açısından ilaç kullanımına göre gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12). İlk ekokardiyografi ölçümlerinde sol ventrikül konsantrik hipertrofisi açısından hastalar değerlendirildiğinde ACE inhibitörü alan grubun %34,5'inde, ARB kullanan hastaların %44,1'inde, ACEİ ve ARB kullanan hastaların %44,4'ünde sol ventrikül konsantrik hipertrofisi mevcuttu (Tablo 12). Hastaların tanılarına göre gruplandırılması yapıldığında da gruplar arası anlamlı değişim görülmedi.

Tablo 12. İlk transtorasik ekokardiyografi ölçümünde saptanan sol ventrikül konsantrik hipertrofisi varlığının ile 2 yıl sonra yapılan ekokardiyografi ölçümündeki sol ventrikül konsantrik hipertrofisi varlığının karşılaştırmalı şekilde anjiotensin sistemine karşı kullanılan ilaçlara göre dağılımı

		Sol Ventrikül Konsantrik Hipertrofisi			
		EKO 1		EKO 2	
ACEİ	Sayı	19	P: 0,086	20	P: 0,192
(n:55)	%	%34,5		%36,4	
ARB	Sayı	26		26	
(n:59)	%	%44,1		%44,1	
ACEİ + ARB	Sayı	27		26	
(n:48)	%	%56,3	%54,2		
Toplam	Sayı	72		72	
(n:162)	%	%44,4		%44,4	

4.6 Hastaların Takibinde Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

ACE inhibitörü kullananlarda 0. aydaki BUN değeri ile 24. aydaki BUN değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p=0,022$). ARB kullananlarda 0. aydaki BUN değeri ile 24. aydaki BUN değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p=0,014$) (Tablo 13-14) (Grafik 1).



Grafik 1. BUN düzeylerinin ilaç kullanımına göre zamanla değişimi

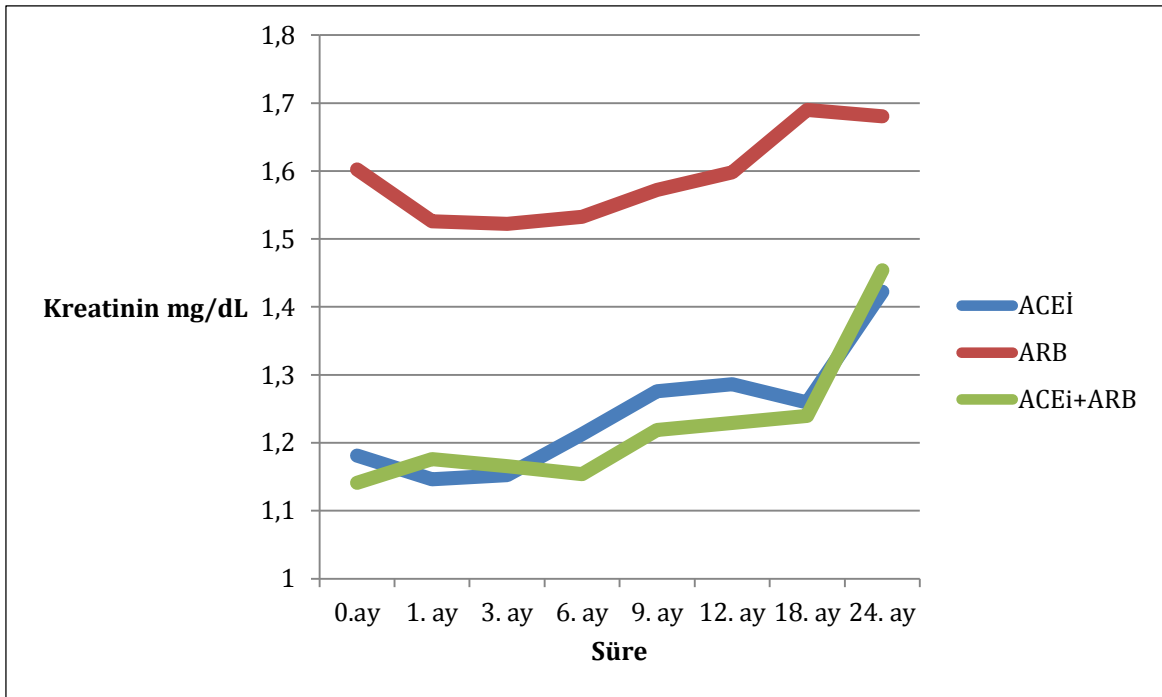
Tablo 13. BUN düzeylerinin ilaç kullanımına göre zamanla değişimi, ortalama değerleri

BUN (mg/dL)		ACEi (n: 55)	ARB (n: 59)	ACEi+ARB (n: 48)	Toplam (n: 162)
BUN 0. Ay	Ortalama	18,5636	24,9492	18,8333	20,9691
	Standart sapma	9,57381	12,22409	7,38985	10,47174
BUN 1. Ay	Ortalama	18,3273	24,2881	19,0625	20,7160
	Standart sapma	9,28171	11,88312	7,46454	10,17210
BUN 3. Ay	Ortalama	18,6364	25,6780	18,1875	21,0679
	Standart sapma	10,57664	13,93388	6,98526	11,57537
BUN 6. Ay	Ortalama	19,7273	25,5593	17,8750	21,3025
	Standart sapma	11,85320	14,01264	7,08497	11,97932
BUN 9. Ay	Ortalama	19,6727	25,8305	19,1667	21,7654
	Standart sapma	10,57260	15,13634	8,42068	12,25938
BUN 12. Ay	Ortalama	19,9273	26,6780	19,7500	22,3333
	Standart sapma	12,73353	14,82012	8,82815	12,92837
BUN 18. Ay	Ortalama	19,7091	27,4915	18,9375	22,3148
	Standart sapma	11,85666	15,97884	8,40316	13,23954
BUN 24. Ay	Ortalama	22,6364	28,5763	20,8750	24,2778
	Standart sapma	15,53772	16,37618	10,35051	14,83250

Tablo 14. Katılımcılarda kullanılan ilaç gruplarına göre BUN bazal değerinin aylar arasındaki değişimi

İlaç	BUN (mg/dL)	Ortalamaların farkı	Standart sapma	t	p
ACEİ (n: 55)	BUN 0. Ay – BUN 1. Ay	0,23636	4,47612	0,392	0,697
	BUN 0. Ay – BUN 3. Ay	-0,07273	5,99646	0,090	0,929
	BUN 0. Ay – BUN 6. Ay	-1,16364	6,66323	-1,295	0,201
	BUN 0. Ay – BUN 9. Ay	-1,10909	6,69625	-1,228	0,225
	BUN 0. Ay – BUN 12. Ay	-1,36364	7,73487	-1,307	0,197
	BUN 0. Ay – BUN 18. Ay	-1,14545	8,85149	-0,960	0,341
	BUN 0. Ay – BUN 24. Ay	-4,07273	12,81327	-2,357	0,022
ARB (n: 59)	BUN 0. Ay – BUN 1. Ay	0,66102	5,49486	0,924	0,359
	BUN 0. Ay – BUN 3. Ay	-0,72881	9,40988	-0,595	0,554
	BUN 0. Ay – BUN 6. Ay	-0,61017	6,92576	-0,677	0,501
	BUN 0. Ay – BUN 9. Ay	-0,88136	9,79283	-0,691	0,492
	BUN 0. Ay – BUN 12. Ay	-1,72881	9,88351	-1,344	0,184
	BUN 0. Ay – BUN 18. Ay	-2,54237	10,88390	-1,794	0,078
	BUN 0. Ay – BUN 24. Ay	-3,62712	11,05300	-2,521	0,014
ACEİ + ARB (n: 48)	BUN 0. Ay – BUN 1. Ay	-0,22917	3,90439	-0,407	0,686
	BUN 0. Ay – BUN 3. Ay	0,64583	6,42300	0,697	0,489
	BUN 0. Ay – BUN 6. Ay	0,95833	6,73814	0,985	0,329
	BUN 0. Ay – BUN 9. Ay	-0,33333	6,19654	-0,373	0,711
	BUN 0. Ay – BUN 12. Ay	-0,91667	5,96741	-1,064	0,293
	BUN 0. Ay – BUN 18. Ay	-0,10417	5,90434	-,122	0,903
	BUN 0. Ay – BUN 24. Ay	-2,04167	8,61458	-1,642	0,107

ACE inhibitörü kullananlarda 0. aydaki kreatinin değeri ile 24. aydaki kreatinin değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p=0,023$). ACE inhibitörü ve ARB kullananlarda 0. aydaki kreatinin değeri ile 9., 12. ve 18. aydaki kreatinin değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p=0,034$, $p=0,049$, $p=0,025$) (Tablo 15-16) (Grafik 2).



Grafik 2. Kreatinin değerlerinin ilaç kullanımına göre zamanla değişimi

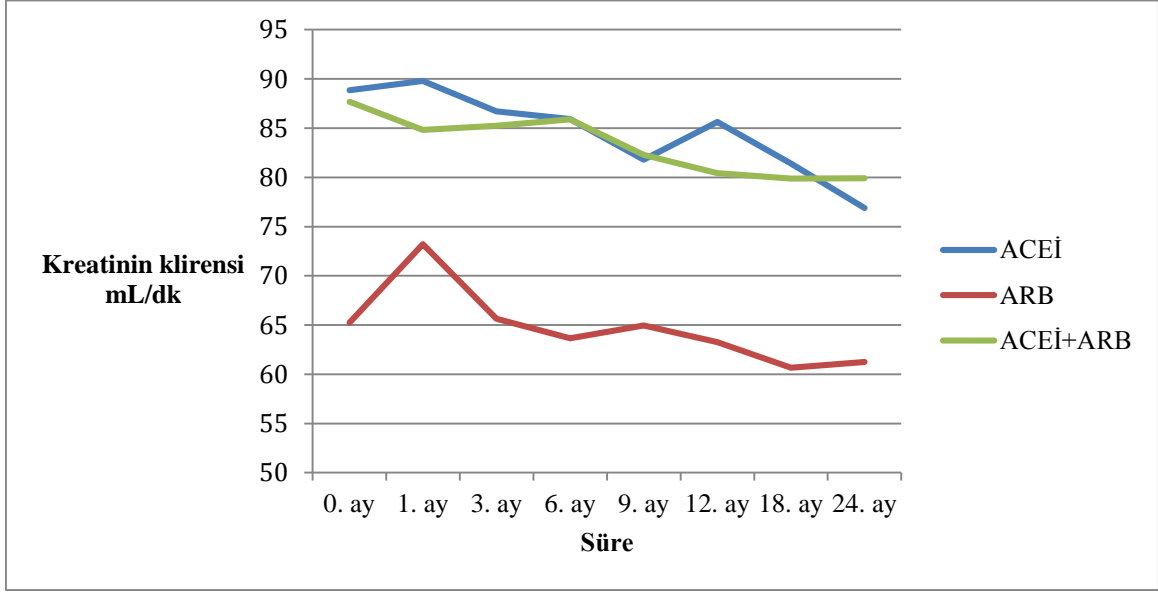
Tablo 15. Kreatinin değerlerinin ilaç kullanımına göre zamanla değişimi, ortalama değerleri

Kreatinin (mg/dL)		ACEi (n:55)	ARB (n:59)	ACEi+ARB (n:48)	Toplam (n:162)
Kreatinin 0. Ay	Ortalama	1,1813	1,6025	1,1413	1,3228
	Standart sapma	0,61056	0,80763	0,45082	0,68168
Kreatinin 1. Ay	Ortalama	1,1462	1,5261	1,1760	1,2934
	Standart sapma	0,63602	0,72584	0,48718	0,65277
Kreatinin 3. Ay	Ortalama	1,1525	1,5222	1,1654	1,2910
	Standart sapma	0,62743	0,70485	0,50112	0,64433
Kreatinin 6. Ay	Ortalama	1,2127	1,5324	1,1540	1,3117
	Standart sapma	0,66490	0,70947	0,45954	0,64797
Kreatinin 9. Ay	Ortalama	1,2758	1,5720	1,2190	1,3669
	Standart sapma	0,75068	0,73978	0,57580	0,71255
Kreatinin 12. Ay	Ortalama	1,2862	1,5983	1,2292	1,3830
	Standart sapma	0,84017	0,74964	0,59781	0,75549
Kreatinin 18. Ay	Ortalama	1,2593	1,6898	1,2396	1,4102
	Standart sapma	0,73327	0,94471	0,59246	0,80588
Kreatinin 24. Ay	Ortalama	1,4224	1,6803	1,4540	1,5257
	Standart sapma	0,98764	0,95804	1,27724	1,07144

Tablo. 16. Katılımcıların ilaç gruplarına göre kreatinin bazal değerinin aylar arasındaki değişimi

İlaç	Kreatinin (mg/dL)	Ortalamaların farkı	Standart sapma	t	p
ACEİ (n:55)	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 1.Ay	0,03509	0,15437	1,686	0,098
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 3.Ay	0,02873	0,24618	0,865	0,391
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 6.Ay	-0,03145	0,27866	-0,837	0,406
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 9.Ay	-0,09455	0,33668	-2,083	0,042
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 12.Ay	-0,10491	0,42154	-1,846	0,070
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 18.Ay	-0,07800	0,48099	-1,203	0,234
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 24.Ay	-0,24109	0,76329	-2,342	0,023
ARB (n:59)	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 1.Ay	0,07644	0,32713	1,795	0,078
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 3.Ay	0,08034	0,41203	1,498	0,140
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 6.Ay	0,07017	0,51620	1,044	0,301
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 9.Ay	0,03051	0,58104	0,403	0,688
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 12.Ay	0,00424	0,62972	0,052	0,959
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 18.Ay	-0,08729	0,76204	-0,880	0,383
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 24.Ay	-0,07780	0,79365	-0,753	0,455
ACEİ + ARB (n:48)	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 1.Ay	-0,03479	0,19063	-1,264	0,212
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 3.Ay	-0,02417	0,17811	-0,940	0,352
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 6.Ay	-0,01271	0,19422	-0,453	0,652
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 9.Ay	-0,07771	0,24622	-2,187	0,034
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 12.Ay	-0,08792	0,30165	-2,019	0,049
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 18.Ay	-0,09833	0,29449	-2,313	0,025
	Kreatinin 0. Ay – Kreatinin 24.Ay	-0,31271	1,21056	-1,790	0,080

ACE inhibitörü kullananlarda 0. aydaki kreatinin klirensi değeri ile 9., 18. ve 24. aydaki kreatinin klirensi değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. ($p=0,017$, $p=0,015$, $p=0,00$). ACEİ+ARB kullananlarda 0. aydaki kreatinin klirensi değeri ile 12., 18. ve 24. aydaki kreatinin klirensi değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p=0,025$, $p=0,015$, $p=0,033$) (Tablo 17-18) (Grafik 3).



Grafik 3. Kreatinin klirensinin ilaç gruplarına göre zamanla değişimi

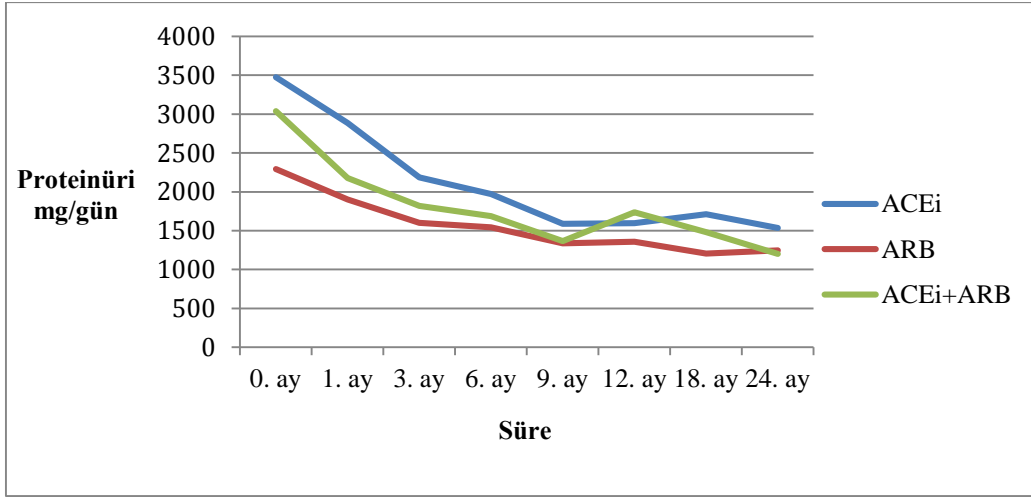
Tablo 17. Kreatinin klirensinin ilaç gruplarına göre zamanla değişimi, ortalama değerleri

Kreatinin Klirensi (mL/dk)		ACEi (n:55)	ARB (n:59)	ACEi+ARB (n:48)	Toplam (n:162)
Kreatinin Klirensi 0. Ay	Ortalama	88,8564	65,2486	87,6938	79,9140
	Standart sapma	39,13261	29,00071	33,79777	35,69663
Kreatinin Klirensi 1. Ay	Ortalama	89,7891	73,2049	84,8188	82,2765
	Standart sapma	38,0819	63,23880	30,71329	47,47415
Kreatinin Klirensi 3. Ay	Ortalama	86,7018	65,6525	85,2346	78,6010
	Standart sapma	35,08024	27,24256	28,49292	31,84484
Kreatinin Klirensi 6. Ay	Ortalama	85,9327	63,6678	85,9018	77,8147
	Standart sapma	36,31242	25,58334	29,63183	32,39942
Kreatinin Klirensi 9. Ay	Ortalama	81,7873	64,9424	82,2981	75,8038
	Standart sapma	35,46762	26,53065	29,68884	31,63604
Kreatinin Klirensi 12. Ay	Ortalama	85,6291	63,2771	80,4333	75,9491
	Standart sapma	38,03750	25,51532	34,48561	34,11507
Kreatinin Klirensi 18. Ay	Ortalama	81,3909	60,6644	79,8917	73,3981
	Standart sapma	38,56734	26,32771	35,03588	34,65193
Kreatinin Klirensi 24. Ay	Ortalama	76,9020	61,2339	79,9167	72,0890
	Standart sapma	36,74782	29,10460	34,79735	34,36466

Tablo 18. İlaç gruplarına göre kreatinin klirensi bazal değerinin aylar arasındaki değişimi

İlaç	Kreatinin Klirensi (mL/dk)	Ortalama ların farkı	Standart sapma	t	P
ACEİ (n:55)	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 1. Ay	-0,93273	14,76413	-0,469	0,641
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 3. Ay	2,15455	16,85858	0,948	0,347
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 6. Ay	2,92364	18,19931	1,191	0,239
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 9. Ay	7,06909	21,33579	2,457	0,017
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 12. Ay	3,22727	21,57404	1,109	0,272
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 18. Ay	7,46545	21,99179	2,518	0,015
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 24. Ay	11,95436	23,26889	3,810	0,000
ARB (n:59)	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 1. Ay	-7,95627	60,42105	-1,011	0,316
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 3. Ay	-0,40390	16,48276	-0,188	0,851
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 6. Ay	1,58085	18,06773	0,672	0,504
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 9. Ay	0,30627	20,27452	0,116	0,908
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 12. Ay	1,97153	21,48265	0,705	0,484
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 18. Ay	4,58424	25,68152	1,371	0,176
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 24. Ay	4,01475	24,05060	1,282	0,205
ACEİ + ARB (n:48)	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 1. Ay	2,87500	15,72952	1,266	0,212
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 3. Ay	2,45917	20,84054	0,818	0,418
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 6. Ay	1,79198	22,01832	0,564	0,576
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 9. Ay	5,39563	20,89881	1,789	0,080
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 12. Ay	7,26042	21,73618	2,314	0,025
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 18. Ay	7,80208	21,34801	2,532	0,015
	Kreatinin Klirensi 0. Ay - Kreatinin Klirensi 24. Ay	7,77708	24,52675	2,197	0,033

Her üç grupta da 0. aydaki proteinüri değeri ile 1., 3., 6., 9., 12., 18. ve 24. aydaki proteinüri değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p < 0,005$) (Grafik 4) (Tablo 19-20).



Grafik. 4. Proteinüri miktarlarının ilaç alt gruplarına göre zamanla değişimi

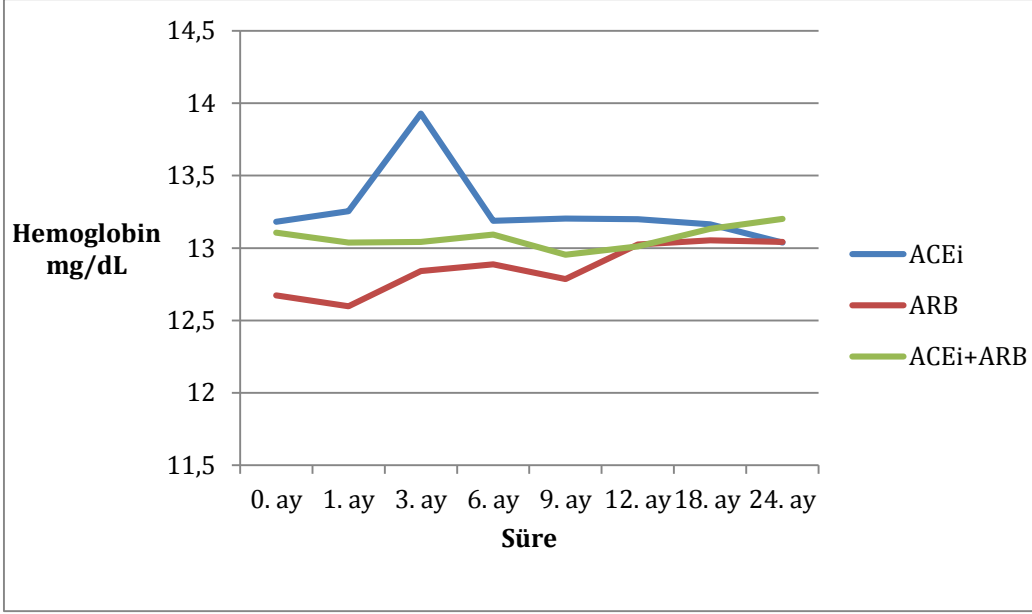
Tablo 19. Proteinüri miktarlarının ilaç alt gruplarına göre zamanla değişimi, ortalama değerleri

Proteinüri (mg/gün)		ACEi (n:55)	ARB (n:59)	ACEi+ARB (n:48)	Toplam (n:162)
Proteinüri 0. Ay	Ortalama	3474,0182	2293,5085	3037,8958	2914,8580
	Standart sapma	3093,73224	1677,70080	2469,54348	2501,46890
Proteinüri 1. Ay	Ortalama	2887,5273	1901,9153	2175,7917	2317,6852
	Standart sapma	2942,30314	1656,1646	1766,18153	2232,18941
Proteinüri 3. Ay	Ortalama	2184,1636	1599,0339	1818,6042	1862,7469
	Standart sapma	2524,41186	1897,94149	1821,40385	2113,03502
Proteinüri 6. Ay	Ortalama	1971,1273	1545,0339	1688,1042	1732,0864
	Standart sapma	2325,34567	1824,12167	1817,01082	2002,25440
Proteinüri 9. Ay	Ortalama	1587,8000	1336,3898	1365,6667	1430,4198
	Standart sapma	2125,59882	1285,35453	1387,76781	1638,82924
Proteinüri 12.Ay	Ortalama	1596,0364	1356,2881	1737,2917	1550,5741
	Standart sapma	2260,93479	1531,89642	2564,00368	2122,2646
Proteinüri 18.Ay	Ortalama	1713,2545	1206,2203	1482,5000	1460,2222
	Standart sapma	2703,00927	1439,18477	2618,19057	2289,86926
Proteinüri 24.Ay	Ortalama	1535,6909	1245,6949	1203,5000	1331,6481
	Standart sapma	2692,44256	1521,55703	1917,18092	2088,12612

Tablo 20. İlaç gruplarına göre proteinüri bazal değerlerinin aylar arasındaki değişimi

İlaç	Proteinüri (mg/gün)	Ortalamaların farkı	Standart sapma	t	p
ACEİ (n:55)	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 1.Ay	586,49091	1701,30490	2,557	0,013
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 3.Ay	1289,85455	2923,68600	3,272	0,002
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 6.Ay	1502,89091	2941,70024	3,789	0,000
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 9.Ay	1886,21818	2825,80521	4,950	0,000
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 12.Ay	1877,98182	3054,20743	4,560	0,000
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 18.Ay	1760,76364	2870,58285	4,549	0,000
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 24.Ay	1938,32727	3109,47008	4,623	0,000
ARB (n:59)	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 1.Ay	391,59322	753,39682	3,992	0,000
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 3.Ay	694,47458	1306,88369	4,082	0,000
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 6.Ay	748,47458	1320,88610	4,352	0,000
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 9.Ay	957,11864	1334,01480	5,511	0,000
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 12.Ay	937,22034	1650,00745	4,363	0,000
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 18.Ay	1087,28814	1447,70572	5,769	0,000
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 24.Ay	1047,81356	1520,72846	5,292	0,000
ACEİ + ARB (n:48)	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 1.Ay	862,10417	1157,82177	5,159	0,000
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 3.Ay	1219,29167	1786,55617	4,728	0,000
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 6.Ay	1349,79167	2139,08564	4,372	0,000
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 9.Ay	1672,22917	2272,20980	5,099	0,000
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 12.Ay	1300,60417	3415,51911	2,638	0,011
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 18.Ay	1555,39583	3061,04253	3,520	0,001
	Proteinüri 0. Ay- Proteinüri 24.Ay	1834,39583	3042,95233	4,177	0,000

Her üç grupta da 0. aydaki hemoglobin değeri ile 1., 3., 6., 9., 12., 18. ve 24. aydaki hemoglobin değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 21-22) (Grafik 5).



Grafik 5. Hemoglobin değerlerinin kullanılan ilaç gruplarına göre zamanla değişimi

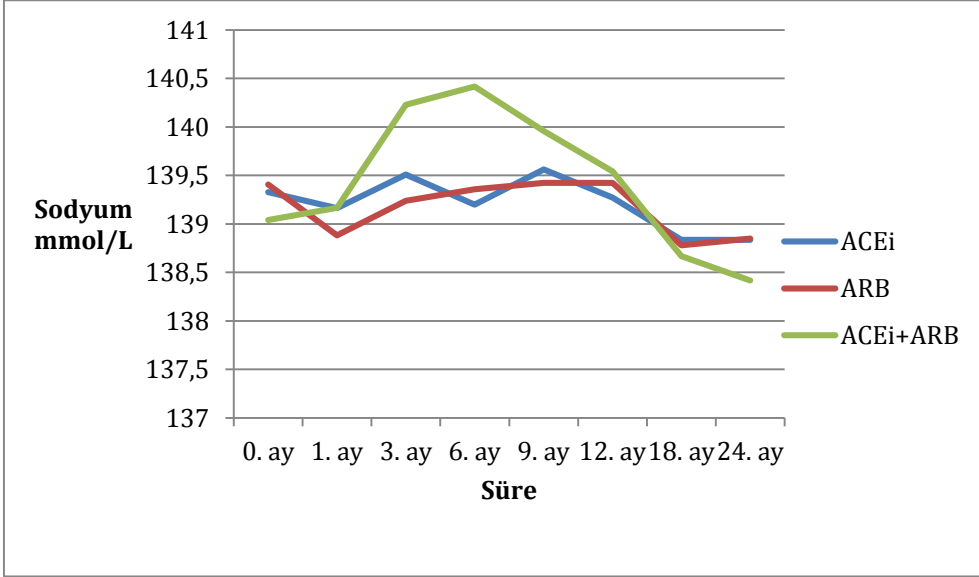
Tablo 21. Hemoglobin değerlerinin kullanılan ilaç gruplarına göre zamanla değişimi, ortalama değerleri

Hemoglobin (g/dL)		ACEi (n:55)	ARB (n:59)	ACEi+ARB (n:48)	Toplam (n:162)
Hemoglobin 0. Ay	Ortalama	13,1818	12,6729	13,1063	12,9741
	Standart sapma	1,83112	2,14282	1,97661	1,99311
Hemoglobin 1. Ay	Ortalama	13,2545	12,5969	13,0375	12,9507
	Standart sapma	1,82024	2,10629	1,86326	1,95004
Hemoglobin 3. Ay	Ortalama	13,927	12,8403	13,0417	13,0196
	Standart sapma	1,86675	1,90336	1,80305	1,85610
Hemoglobin 6. Ay	Ortalama	13,1889	12,8881	13,0938	13,0512
	Standart sapma	1,71001	1,84270	1,61000	1,72553
Hemoglobin 9. Ay	Ortalama	13,2036	12,7847	12,9542	12,9772
	Standart sapma	1,67210	1,83405	1,81623	1,77307
Hemoglobin 12. Ay	Ortalama	13,1982	13,0237	13,0104	13,0790
	Standart sapma	1,76000	1,84141	1,77731	1,78605
Hemoglobin 18. Ay	Ortalama	13,1636	13,0525	13,1333	13,1142
	Standart sapma	1,75398	1,84132	1,59418	1,73133
Hemoglobin 24. Ay	Ortalama	13,0382	13,0424	13,2021	13,0883
	Standart sapma	1,90024	1,79282	1,66905	1,78543

Tablo 22. İlaç gruplarına göre hemoglobin değerinin aylar arasındaki değişimi

İlaç	Hemoglobin (g/dL)	Ortalamaların farkı	Standart sapma	t	p
ACEİ (n:55)	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 1. Ay	-0,07273	0,93679	-0,576	0,567
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 3. Ay	-0,01091	1,61092	-0,050	0,960
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 6. Ay	-0,00709	1,72492	-0,030	0,976
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 9. Ay	-0,02182	1,89265	-0,085	0,932
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 12. Ay	-0,01636	1,75644	-0,069	0,945
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 18 Ay	0,01818	1,78275	0,076	0,940
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 24. Ay	0,14364	1,76076	0,605	0,548
ARB (n:59)	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 1. Ay	0,07593	0,87028	0,670	0,505
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 3. Ay	-0,16746	1,43159	-0,898	0,373
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 6. Ay	-0,21525	1,58177	-1,045	0,300
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 9. Ay	-0,11186	1,73971	-0,494	0,623
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 12. Ay	-0,35085	1,73974	-1,549	0,127
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 18 Ay	-0,37966	1,81305	-1,608	0,113
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 24. Ay	-0,36949	1,78811	-1,587	0,118
ACEİ + ARB (n:48)	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 1. Ay	0,06875	0,92234	0,516	0,608
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 3. Ay	0,06458	1,25909	0,355	0,724
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 6. Ay	0,01250	1,54102	0,056	0,955
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 9. Ay	0,15208	1,32585	0,795	0,431
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 12. Ay	0,09583	1,41856	0,468	0,642
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 18. Ay	-0,02708	1,39783	-0,134	0,894
	Hemoglobin 0. Ay -Hemoglobin 24. Ay	-0,09583	1,45382	-0,457	0,650

ACEİ ve ARB kullananlarda 0. aydaki sodyum değeri ile 3. ve 6. aydaki sodyum değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (p=0,007, p=0,000) (Tablo 23-24) (Grafik 6).



Grafik 6. Sodyum değerlerinin ilaç alt gruplarına göre zamanla değişimi

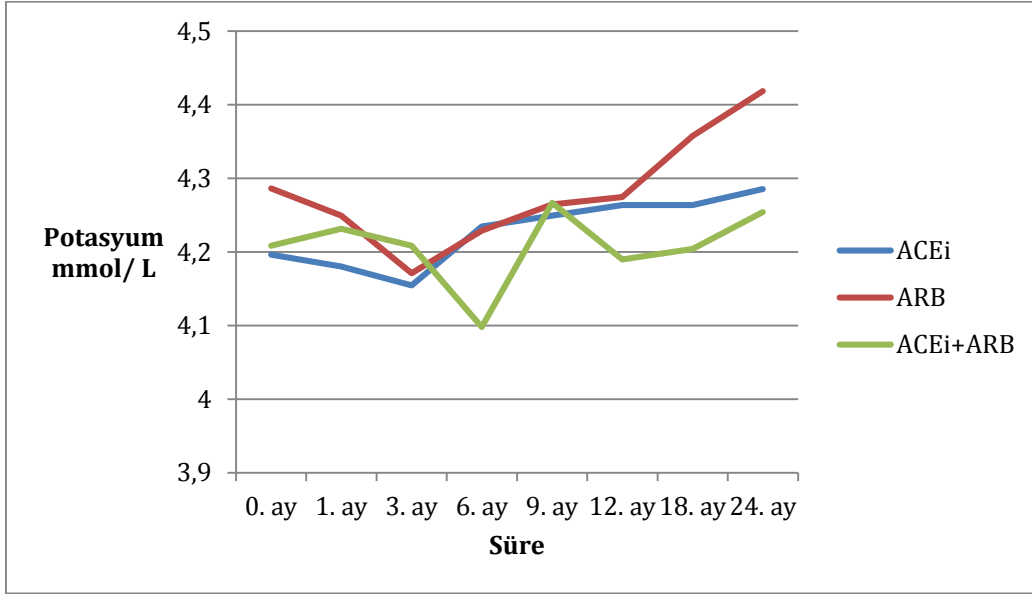
Tablo 23. Sodyum değerlerinin ilaç alt gruplarına göre zamanla değişimi, ortalama değerleri

Sodyum (mmol/L)		ACEi (n:55)	ARB (n:59)	ACEi+ARB (n:48)	Toplam (n:162)
Sodyum 0. Ay	Ortalama	139,3273	139,4068	139,0417	139,2716
	Standart sapma	3,559931	3,61567	2,63332	3,31761
Sodyum 1. Ay	Ortalama	139,1636	138,8814	139,1667	139,0617
	Standart sapma	2,55867	2,32738	3,13751	2,65323
Sodyum 3. Ay	Ortalama	139,5091	139,2373	140,2292	139,6235
	Standart sapma	3,0281	2,85475	2,95527	2,95308
Sodyum 6. Ay	Ortalama	139,2000	139,3559	140,4167	139,6173
	Standart sapma	2,97769	3,34129	2,67242	3,05871
Sodyum 9. Ay	Ortalama	139,5636	139,4237	139,9583	139,6296
	Standart sapma	3,49478	3,13602	2,79786	3,15813
Sodyum 12. Ay	Ortalama	139,2727	139,4237	139,5417	139,4074
	Standart sapma	2,88325	2,56773	2,97478	2,78540
Sodyum 18. Ay	Ortalama	138,8364	138,7797	138,6667	138,7654
	Standart sapma	2,66502	2,58689	2,93427	2,70390
Sodyum 24. Ay	Ortalama	138,8364	138,8475	138,4167	138,7160
	Standart sapma	2,60173	3,34155	2,95234	2,97916

Tablo 24. İlaç gruplarına göre sodyum bazal değerinin aylar arasındaki değişimi

İlaç	Sodyum (mmol/L)	Ortalamaları n farkı	Standart sapma	t	p
ACEİ (n:55)	Sodyum 0. Ay – Sodyum 1. Ay	0,16364	3,21319	0,378	0,707
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 3. Ay	-0,18182	4,17706	-0,323	0,748
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 6. Ay	,012727	4,08273	0,231	0,818
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 9. Ay	-0,23636	3,99056	-0,439	0,662
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 12. Ay	0,05455	3,47167	0,117	0,908
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 18. Ay	0,49091	3,38227	1,076	0,287
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 24. Ay	0,49091	3,91991	0,929	0,357
ARB (n:59)	Sodyum 0. Ay – Sodyum 1. Ay	0,52542	3,31327	1,218	0,228
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 3. Ay	0,16949	4,02643	0,323	0,748
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 6. Ay	0,05085	4,72128	0,083	0,934
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 9. Ay	-0,01695	4,63306	-0,028	0,978
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 12. Ay	-0,01695	4,01502	-0,032	0,974
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 18. Ay	0,62712	4,16843	1,156	0,253
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 24. Ay	0,55932	4,43058	0,970	0,336
ACEİ + ARB (n:48)	Sodyum 0. Ay – Sodyum 1. Ay	-0,12500	2,67076	-0,324	0,747
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 3. Ay	-1,18750	2,93661	-2,802	0,007
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 6. Ay	-1,37500	2,45491	-3,880	0,000
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 9. Ay	-0,91667	3,37597	-1,881	0,066
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 12. Ay	-0,50000	3,48858	-0,993	0,326
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 18. Ay	0,37500	2,72596	0,953	0,345
	Sodyum 0. Ay – Sodyum 24. Ay	0,62500	3,30457	1,310	0,196

ARB kullananlarda 0. aydaki potasyum değeri ile 3. aydaki potasyum değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (p=0,043) (Tablo 25-26) (Grafik 7).



Grafik. 7. Potasyum değerlerinin ilaç alt gruplarına göre zamanla değişimi

Tablo 25. Potasyum değerlerinin ilaç alt gruplarına göre zamanla değişimi, ortalama değerleri

Potasyum (mmol/L)		ACEi (n:55)	ARB (n:59)	ACEi+ARB (n:48)	Toplam (n:162)
Potasyum 0. Ay	Ortalama	4,1964	4,2864	4,2083	4,2327
	Standart sapma	0,43672	0,48759	0,52179	0,48040
Potasyum 1. Ay	Ortalama	4,1800	4,2492	4,2313	4,2204
	Standart sapma	0,48089	0,39189	0,45013	0,43925
Potasyum 3. Ay	Ortalama	4,1545	4,1712	4,2083	4,1765
	Standart sapma	0,55371	0,42591	0,42718	0,47110
Potasyum 6. Ay	Ortalama	4,2345	4,2288	4,0979	4,1920
	Standart sapma	0,50889	0,44608	0,42900	0,46478
Potasyum 9. Ay	Ortalama	4,2491	4,2644	4,2667	4,2599
	Standart sapma	0,38291	0,41803	0,47951	0,42345
Potasyum 12. Ay	Ortalama	4,2636	4,2746	4,1896	4,2457
	Standart sapma	0,49902	0,42532	0,45674	0,45929
Potasyum 18. Ay	Ortalama	4,2636	4,3576	4,2042	4,2802
	Standart sapma	0,43634	0,38516	0,35846	0,39842
Potasyum 24. Ay	Ortalama	4,2855	4,4186	4,2542	4,3247
	Standart sapma	0,47314	0,39728	0,41358	0,43254

Tablo 26. İlaç gruplarına göre potasyum bazal değerinin aylar arasındaki değişimi

İlaç	Potasyum (mmol/L)	Ortalamaların farkı	Standart sapma	t	p
ACEİ (n:55)	Potasyum 0. Ay - Potasyum 1. Ay	0,01636	0,31374	0,387	0,700
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 3. Ay	0,04182	0,38571	0,804	0,425
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 6. Ay	-0,03818	0,43097	-0,657	0,514
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 9. Ay	-0,05273	0,39621	-0,987	0,328
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 12. Ay	-0,06727	0,47651	-1,047	0,300
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 18. Ay	-0,06727	0,45747	-1,091	0,280
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 24. Ay	-0,08909	0,49579	-1,333	0,188
ARB (n:59)	Potasyum 0. Ay - Potasyum 1. Ay	0,03729	0,25522	1,122	0,266
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 3. Ay	0,11525	0,42783	2,069	0,043
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 6. Ay	0,05763	0,46469	0,953	0,345
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 9. Ay	0,02203	0,44064	0,384	0,702
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 12. Ay	0,01186	0,47346	0,192	0,848
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 18. Ay	-0,07119	0,53725	-1,018	0,313
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 24. Ay	-0,13220	0,53222	-1,908	0,061
ACEİ + ARB (n:48)	Potasyum 0. Ay - Potasyum 1. Ay	-0,02292	0,33974	-0,467	0,642
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 3. Ay	0	0,44291	0	1,000
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 6. Ay	0,11042	0,39315	1,946	0,058
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 9. Ay	-0,05833	0,52342	-0,772	0,444
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 12. Ay	0,01875	0,46478	0,279	0,781
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 18. Ay	0,00417	0,45754	0,063	0,950
	Potasyum 0. Ay - Potasyum 24. Ay	-0,04583	0,49721	*-0,639	0,526

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ACE inhibitörü, ARB ve kombinasyon tedavisi kullanan 3 grupta da 0. aydaki proteinüri değerleri ile diğer tüm aylardaki kontrol proteinüri değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Diyabetik olmayan hastalarda yapılan çalışmalarda üriner protein atılımı ve tedavi yanıtı ile kronik böbrek hastalığının ilerlemesi arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir (55,86,94,96-103). Öte yandan, tip 2 diyabetli hastalarda proteinüri tedavisi ve böbrek üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar yeterli düzeyde değildir (104,105). Proteinürisi olan kronik böbrek hastalarında Renin Anjiotensin Sistemi (RAS) inhibitörleri ile yapılan antihipertansif tedavilerin diğer tedavilere oranla daha fazla yarar sağladığı gösterilmiştir (56). Diyabetik olmayan proteinürik hastalardaki çalışmaların çoğu Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörleri üzerine yapılmışken, Anjiotensin 2 Reseptör Blokörlerinin (ARB) renoprotektif etkisi ile ilgili çalışmalar daha çok diyabetik nefropatili hastalar üzerinde yapılmıştır. Diyabetik olmayan KBH'larda ACE inhibitörlerine benzer şekilde renoprotektif etkileri olmakla beraber destekleyici bilgiler sınırlıdır (73). Bizim çalışmamızda, primer hastalık fark etmeksizin erken dönemde proteinüride saptanan azalma göstermektedir ki, ACE inhibitörleri ve ARB'lerin her ikisi de proteinüri kontrolünde yararlı olmakla birlikte, kombine kullanımlarının aditif ya da sinerjistik etkisi bulunmamaktadır. Yine de, tek başına ACE inhibitörü ya da ARB ile kontrol altına alınamayan proteinürisi bulunan seçilmiş hastalarda, birinin asgari dozda olmak üzere birlikte kullanımları da tehlikeli yan etkiler yaratmamıştır.

Randomize çalışmaların meta-analizinde ACE inhibitörlerinin proteinürisi olan hastalarda öncelikli yarar sağladığını destekleyen kanıtlar bulunmaktadır (55,85-90), fakat bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, ARB kullanımının da en az ACE inhibitörü tedavileri kadar öncelikli yarar sağladığı yönündedir. Bu durum, özellikle öksürük ya da anjiyoödem gibi ACE inhibitörü kullanımını sınırlandıran ciddi yan etkiler görülen hastalarda ARB kullanımının uygun olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda ACE inhibitörü kullananlarda 0. aydaki kreatinin değeri ile 24. aydaki kreatinin değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p=0,023$). ACE inhibitörü ve ARB kullanan grupta ise 0. aydaki kreatinin değeri ile 9., 12. ve 18. aydaki kreatinin değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p=0,034$, $p=0,049$, $p=0,025$). Proteinüri kontrolünün

öncelikli hedef olarak belirlendiği bu hasta gruplarında, her 3 grupta da kan basıncı regülasyonu ve proteinüri kontrolünün başarılı bir şekilde gerçekleştirildiği görülmektedir.

11 adet randomize kontrollü çalışmalardan derlenen bir meta-analizde, alternatif tedavi olarak diğer antihipertansif ilaçlar ve plasebonun kullanıldığı 1860 diyabetik olmayan kronik böbrek hastaları değerlendirilmiştir (86). Yapılan istatistiksel analizde son dönem böbrek yetmezliği ilerleme hızında ACE inhibitörü kullanan hastalarda diğer alternatif tedavilere göre anlamlı azalma tespit edilmiştir (%7,4; %11,6; rölatif risk 0,69 %95 CI 0,51-0,94). Bazal serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması ya da son dönem böbrek yetmezliği oluşum oranı yüzde 13,2'ye karşı 20,5 olarak saptanmıştır (rölatif risk 0,70; %95 CI 0,55-0,88). ACE inhibitörlerinin yararı artmış bazal proteinüri miktarı ile artış göstermiş, 500-1000 mg/gün altında proteinürisi olan hastalarda anlamlı yarar görülmemiştir (88). Çalışmamızda yer alan hastaların en az 1000 mg/gün proteinürisi mevcut olduğu için, ılımlı proteinürisi olan hasta gruplarında ACE inhibitörü ve ARB kullanımının etkileri üzerine yorum yapmamız mümkün görünmemektedir. Öte yandan, ACE inhibitörü kullandığımız hasta grubunun iki yıllık takibinin sonunda kreatinin değerlerinde artış olmakla birlikte, ACE inhibitörü ve ARB kombinasyonu kullanılan hastalarda bu kreatinin artışının tedavinin 9. ayından itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir hal aldığı görülmüştür. Bu durum, her iki ilaç grubunun birbiri üzerinden, böbrek fonksiyonu değerlerine olumsuz etkilerini potansiyelize ettiği şeklinde yorumlanabilir. Fakat iki grup ilacın kombine kullanıldığı grupta bile son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen hasta olmadığı vurgulanmalıdır. Özellikle yakın takibi yapılabilen uyumlu hasta gruplarında, inatçı proteinüri varlığında biri asgari dozda olmak üzere ACE inhibitörü ve ARB kombinasyon kullanımı gözden geçirilebilecek alternatifler arasındadır.

Literatür bilgisi göstermektedir ki; şiddetli albüminürisi ya da orta derecede şiddetli albüminürisi olan hastaların oluşturduğu 12 çalışmanın meta-analizinde, ACE inhibitörleri ve ARB'lerin proteinürik hastaların kronik böbrek hastalığına progresyonu üzerindeki yararları onaylanmıştır (91). Diğer antihipertansif ilaç tedavileri ile karşılaştırıldığında ACE inhibitörleri ile yapılan tedavilerde son dönem böbrek hastalığı insidansı daha azdır (%2,6; %3,8; rölatif risk 0,67; %95 CI 0,54-0,84). Aynı şekilde diğer ilaç tedavileri ile karşılaştırıldığında ARB tedavisinde de son dönem böbrek hastalığı insidansı daha azdır (%14, %18; rölatif risk 0,78; %95 CI 0,66-0,90) (91). Bizim çalışmamızdaki takip süresinin 2 yıl olması, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen hasta görmememizin başlıca nedeni olabilir. Aynı hasta gruplarının 5 yıllık takipleri, her 3 hasta grubunun

böbrek ve hasta sağkalımı üzerine etkilerinin daha uygun yorumlanmasını sağlayabilecektir.

Diyabetik olmayan 583 kronik böbrek hastalarının katıldığı Benazepril çalışmasında hastaların kan basıncı kontrolü üzerinde farklı tedavilerin karşılaştırılması yapılmış, hastaların kullandıkları ilaçlarının yanına randomize olarak benazepril ve plasebo tedavisi eklenmiştir. Hastaların bazal ortalama serum kreatinini 2,1 mg/dl, bazal ortalama proteinüri miktarı 1,8 g/gün olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama kan basıncı değerleri benazepril alan grupta plasebo kullanan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (135/84, 144/88 mmHg). Serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması ya da diyalize progresyon olarak tanımlanan primer sonlanım noktasına ilerleme, benazepril alan tedavi grubunda 300 hastanın 31'inde görülmesine karşın plasebo grubunda 283 hastanın 57'sinde görülmüştür. Rölatif risk azalması bazal kreatinin klirensi 45 ml/dk'nın üstünde olanlarda %71, bazal kreatinin klirensi 45 ml/dk ve altında olanlarda %46 oranında görülmüştür. Benazepril tedavisi plaseboya göre %25 oranında protein atılımını azaltmıştır (92). Çalışmamızı planlarken amaçlarımız arasında, yalnızca diyabetik nefropatiye bağlı proteinürinin değil, yanısıra böbrek nakilli hastalarda ve glomerulonefritli hastalarda da proteinürinin tedavi ve takibinde ACE inhibitörü ve/veya ARB kullanımının etkilerini saptamaktı ki, her 3 grubu birarada değerlendiren başka bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Diyabetik nefropatili hasta grubunda ACE inhibitörü ve ARB etkileri mevcut literatüre paralel seyrederken, çalışmamızda; transplant böbrek ve glomerulonefrit nedeniyle takipte olan proteinürlü hastalarda da benzer olumlu etkileri gösterme imkanı bulduk.

Ramipril Efficacy In Nephropathy (REIN) çalışmasında, diyabetik olmayan kronik böbrek hastalarının antihipertansif tedavilerine randomize olarak ramipril ve plasebo tedavisi eklenerek gruplar karşılaştırılmış. Ortalama bazal serum kreatinin değerleri 2,4 mg/dl, ortalama bazal protein atılımı 5,3 gr/gün olarak saptanmış. Kan basıncı kontrolü derecesi iki grupta benzer bulunmuş. ACE inhibisyonu 3 gr/gün üstü proteinürisi olan hastalarda renal fonksiyonların kötüye gidişini anlamlı bir şekilde düzelttiği için araştırma fazı erken sonlandırılmış ve diğer gruptaki hastalar da ramipril tedavisine geçilmiştir (0,53; 0,88 mL/dk ay plasebo için) (93). Hastaların 20 ay araştırma fazı ve 24 aylık gözlemsel faz sonuçlarına göre, ortalama GFH'deki düşüş ramipril kullanan hastalarda 0,44'ten 0,1 ml/dk/1,73 m² iken diğer hasta grubunda 0,81'den 0,14 ml/dk/1,73 m²'ye gerilediği görülmüş. Gözlemsel fazın sonunda ramipril kullanan hastalarda GFH'nin daha yüksek

olduğu görülmüş (35,5; 23,8 ml/dk/1,73 m²). Araştırma fazı ve gözlemsel faz boyunca (44 ay) baştan beri ramipril kullanılan grupta son dönem böbrek yetmezliği insidansı diğer gruba göre daha az görülmüştür (%19'a karşı %35). Ramipril kullanan hastaların 60 aylık takibinde GFH değerlerinin bazal değerlere göre arttığı bulunmuştur (94,95). Görüldüğü gibi, ACE inhibitörü kullanımı üzerine veriler varken, glomerülonefrit nedeniyle tedavi gören hastaların tedavisinde ARB etkileri yeterince yer almamaktadır. Çalışmamızda, ARB etkinliğinin de ACE inhibitörü kullanımı kadar önemli olduğunu gösterdik.

Hastaların kreatinin klirensi değerlerindeki değişim incelendiğinde ise ACE inhibitörü kullanan grup 1'deki hastaların 9. aydan itibaren kreatinin klirensi değerlerinin anlamlı olarak düştüğü, kombine ilaç tedavisi alan grup 3'teki hastaların ise 12. aydan itibaren kreatinin klirensinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlendiği, sadece ARB kullanan grup 2 hastalarında ise kreatinin klirensinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadığı görüldü. Grup 1 ve 2'de bulunan hastaların 24. aydaki BUN değerlerinin artışı bazale göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup 3'te bulunan hastaların BUN değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi. Kreatinin klirensindeki azalmanın KBH seyrinin beklenen bir sonucu olduğu göz önüne alındığında, çalışmada yer alan hasta gruplarından yalnızca ARB kullanan grupta GFH düzeylerinin korunabildiği görülmüştür. Oysa, her 3 hasta grubunda da proteinüri kontrolü sağlanmıştır.

Bu sonuçlar, KBH seyrinde proteinürinin kontrolünü sağlayan mekanizmaların GFH'nin korunması üzerine etkilerinin sınırlı olduğunu ve ARB grubu ilaçların diğer RAAS blokajı yapan ajanlara ve o ajanlarla birlikte kullanımına göre daha uygun olduğunu düşündürmektedir. Önümüzdeki dönemde kullanımının artması beklenen aldosteron reseptör blokörlerinin etkilerinin değerlendirilmesi gerekecektir. 3.577 hasta üzerinde yapılan MICRO-HOPE çalışması ile diyabetik ve hipertansif hastalarda ramipril ile plasebo karşılaştırılmış. ACE inhibitörlerinin sol ventrikül hipertrofisine engel olduğu, tüm kardiovasküler olayları azalttığı ve albüminüriyi geriletmediği kanıtlanmıştır. Normotansif ve mikroalbüminüri hastalarda 4,5 yıl sonunda idrarda albümin atılımında %25, kalp krizi riskinde %22, inme riskinde %33, kardiyovasküler ölümlerde %37, toplam ölümlerde %24 azalma olduğu gösterilmiştir (106). Bizim çalışmamızda sol ventrikül hipertrofisi üzerine olumlu etki saptanmamasının nedeninin de çalışmamızın takip süresinin 2 yıl olması olduğunu düşünmekteyiz. Aynı hastaların 5-10 yıllık takiplerinin kardiyak fonksiyonlar üzerine daha olumlu etkiler göstereceği ihtimali kuvvetlidir.

Lisinopril ile plasebonun karşılaştırıldığı randomize, çift kör-kontrollü EUCLID çalışmasında 20-59 yaş aralığında, normoalbuminüri ya da mikroalbuminüri olan 530 Tip 1 Diyabetes Mellitus tanılı hasta katılmıştır. 24 ay sonra iki grup arasında idrarda albumin atılımı açısından önemli derecede fark saptanmıştır. Lisinopril kullanan hasta grubunda plasebo grubuna göre albumin atılım hızı 2,2 mikrogram/dk daha az olduğu görülmüştür (107).

1999 yılında yapılan çift kör, randomize, kontrollü ELITE 2 çalışmasında; 60 yaş ve üstü, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) kalp yetmezliği sınıflamasına göre evre 2-4 olan ve ejeksiyon fraksiyonu %40 ve altı olan 3.152 hasta değerlendirilmiştir. Losartanın enalapriliden üstünlüğü kanıtlanamamakla beraber diyabetik nefropatide ACE inhibitörleri ile benzer etkileri bulunmuştur (108).

RENAAL çalışmasında 1523 tip 2 diyabetik ve nefropatili (ortalama serum kreatinini 1,9 mg/dl) hasta random olarak 50-100 mg losartan veya plasebo kullanan 2 gruba ayrılmış. Hastalar ortalama 3,4 yıl takip edilmiş. İki gruptaki hastalar da ACE inhibitörü dışında ek antihipertansif kullanmaktaymış. Gruplar karşılaştırıldığında plaseboya göre losartan kullanan grupta plazma kreatinin değerinin iki katına çıkma artışında %25 ve son dönem böbrek hastalığına ilerlemede %28 oranında azalma saptanmış. Bu düzelmelerin hastaların kan basıncı değerleri ile bir ilişkisi saptanmamış (105).

RENAAL çalışmasının subgrup analizlerinde kronik böbrek hastalığına ilerleyişindeki en önemli risk faktörünün proteinüri olduğu görülmüştür (109-111).

Çok merkezli, prospektif, çift-kör DETAIL çalışmasında albuminüri olan 250 hastada telmisartan ve enalapril tedavileri karşılaştırılmıştır. Beş yıl sonunda enalapril ve telmisartan gruplarında GFH düşüşünde anlamlı farklılık saptanmamıştır. İki grupta da kan basıncı, serum kreatinini, üriner albumin atılımı, kardiyovasküler olaylar ve mortalite oranları benzer bulunmuştur (112).

ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kombinasyon tedavisinin, ayrı ayrı kullanımına göre protein üzerinde düşürücü etkisinin daha fazla olduğu bir çok çalışmalarda gösterilmiştir (67,113-118). Fakat bu kombinasyonun yan etkilerinin sıklığı, hastaların yakın takiplerindeki güçlük ve uygun hasta seçimindeki kriterlerin henüz netleşmemiş olması nedeniyle ACE inhibitörü ve ARB kombinasyonu ancak seçilmiş, özel hasta grupları için gündeme getirilmelidir.

Çalışmamızdaki hastaların potasyum değerleri incelendiğinde sadece ARB kullanan grup 2'teki hastaların 0. aydaki potasyum değerleri ile 3. aydaki potasyum değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmekle beraber (p=0,043) grup 1 ve 3'teki hastaların potasyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmedi. Gruplarda yer alan hastaların potasyum içeren yiyecek ve içecekler konusunda uyarılması, çok yakın takip ediliyor olmaları, hiperpotasemi konusundaki başarılı sonuçları açıklayabilir. Yine de, literatürdeki çok sayıda olumsuz örnek nedeniyle ACE inhibitörü ve ARB'lerin birlikte kullanımı için, yakın takip edilebilecek ve potasyum kısıtlı diyetle istisnasız olarak uyabilecek hastaların tercihi gereklidir. Randomize, plasebo kontrollü, çift-kör VA-NEPHRON-D çalışmasında 1.448 diyabetik nefropatili erkek hasta değerlendirilmiştir (ortalama GFH 54 ml/dk/1,73 m², ortalama albümin/kreatinin oranı 852 mg/g). Bütün hastalara 100 mg/gün losartan ve daha sonra random olarak plasebo veya lisinopril (10-40 mg/gün) verilmiştir. Çalışma ortalama 2,2 yıl sonra güvenlik sebebi nedeniyle sonlandırılmıştır. Kombinasyon grubu ve monoterapi grubu karşılaştırıldığında, akut böbrek yetmezliğine bağlı hospitalizasyon kombinasyon tedavisi grubunda daha fazla görülmüştür (%18; %11). Hiperkalemi sıklığı da kombinasyon grubunda benzer şekilde daha fazla görülmüştür (%9,9; %4,4) (119).

Vasküler hastalık veya diyabeti olan 25.620 hasta üzerinde yapılan ONTARGET çalışmasında; ramipril, telmisartan veya bu iki ilacın kombinasyon tedavisinin kardiyovasküler ve böbrek üzerine etkileri test edilmiştir ve hastalar 4,5 yıl boyunca takip edilmiştir. Kombinasyon tedavisi ile monoterapi tedavi sonuçlarının karşılaştırıldığı ONTARGET çalışmasının geç raporunda; başlangıçta azalmış renal fonksiyonu (GFH <60 ml/dk/1,73 m²) ve/veya proteinürisi (idrarda albümin/kreatinin değeri erkeklerde >170 mg/gün; kadınlarda >248 mg/gün yada 24 saatlik idrarda >300 mg albüminüri) olan 5.623 hasta değerlendirilmiştir. Sonuçta kombinasyon tedavisinin hafif fakat istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde serum kreatinin artışına sebep olduğu görülmüştür (%0,79;%0,56/yıl). Ancak kombinasyon tedavisinin son dönem böbrek hastalığı insidansı üzerindeki artışı istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (%0,34;%0,27/yıl). Kombinasyon tedavisinin kardiyovasküler olay veya ölümü azaltmadığı görülmüştür (120).

3.163 kişilik diyabetik nefropatili hastaların oluşturduğu ONTARGET çalışmasının alt grubunda, kombinasyon tedavisi alan grupta, monoterapi tedavisi alan gruba göre kronik diyaliz ihtiyacında veya serum kreatininde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (121).

Aynı zamanda 59 çalışmalık bir sistematik derlemede kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre hiperkalemi ve hipotansiyon artışına sebep olduğu gösterilmiştir (% 3,4; %4,6) (122).

Çalışmamızda, sol ventrikül konsantrik hipertrofisi (SVKH) açısından ilaç kullanımına göre gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların tanılara göre gruplandırması yapıldığında da gruplar arası anlamlı değişim görülmedi. Gerek ACE inhibitörleri, gerek ARB'lerin kardiyak remodeling üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (121). Çalışmamızda yer alan hastalarda EF ve SVKH üzerine anlamlı bir olumlu etki ortaya koyulmasa da, kardiyak fonksiyonların bozulmasının önüne geçilebildiği söylenebilir. Kardiyak fonksiyonlar üzerinde bağımsız olarak olumsuz etkisi ispatlanmış olan albuminürinin kontrolünün, bu durumun başlıca belirleyicisi olduğunu düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda hastaların tedavisinin durdurulması ya da çalışmadan çıkarılmasına yol açabilecek herhangi bir yan etki görülmedi. Bu durum, seçilen ve çalışmaya dahil edilen hastaların kronik böbrek hastalığı evrelerinin çoğunluğunun evre 3 düzeyinde olması, hiperkalemi riskinin görece az olması olarak yorumlanabilir. Yine takip süresinin 2 yıl ile kısıtlı olması ve bu sürenin proteinüri üzerine olumlu etkilerin ortaya çıkması için yeterli fakat böbrek fonksiyonlarının tamamının değerlendirilmesi için yetersiz bir süre olabileceğini söyleyebiliriz. Sürenin yetersizliği, kardiyak olası olumlu etkiler için de geçerlidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Primer hastalığına bakmaksızın >1000 mg/gün'ün üzerinde proteinürisi olan hastalarda ACE inhibitörü veya ARB tedavisi başlanmalıdır. Proteinürisi kontrol altına alınamayan hastalarda, ACE inhibitörü ve ARB'lerin birlikte kullanımı ancak seçilmiş, yakın takip edilebilecek ve uyumlu hastalar için söz konusu olabilir. 2 yıllık sonuçlar üzerinde sinerjistik bir etki görülmemektedir.

2. Diyabetik nefropatide olduğu gibi, glomerülonefrit nedeniyle takipte olan ya da böbrek nakilli hastaların tedavisi ve tedaviye cevapları birbirine benzerlik göstermektedir. Her üç hasta grubunda da proteinüri kontrolü öncelikli hedef olarak görünmektedir.

3. ACE inhibitörü ve/veya ARB kullanımı böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilese de, 2 yıllık takip sonuçları göstermektedir ki, bu olumsuzluk hastaların son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesine sebep olmamaktadır.

4. Genel popülasyonda görülen ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kardiyak olumlu etkileri, proteinüri tedavisi için kullanıldıkları kronik böbrek hastalarının 2 yıllık takiplerinde rastlanmamaktadır.

5. Böbrek nakilli hastalarda gelişen proteinüriye yaklaşım, genel hatlarıyla glomerülonefriti olan ya da diyabetik nefropatisi olan hasta gruplarından farklı değildir. Yine de, bu hastalarda yeni gelişen proteinüri tablosunun akut hümoral rejeksiyonun erken bir bulgusu olabileceği hatırd tutulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Beqiraj, J. Böbrek nakilli hastalarda sirolimus ve takrolimusun proteinüri ve kreatinin klirensi üzerine olan etkileri. Uzmanlık tezi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Dahiliye Kliniği, 2008.
2. McPhee S, R.L.V., F.Ganong W. , Pathophysiology of Disease. .Seventh edition San Francisco, Lange 2014.
3. Goldman 's Cecil Medicine, 24.edith ,2015
4. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2003;12 (3) 127-133
5. Barnas U, Schmidt A, Haas M, Kaider A, Tillawi S, Wamser P, et al. Parameters associated with chronic renal transplant failure. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 82-5.
6. Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2011
7. Süleymanlar G. et al. NDT, 2011;26(6):1862-71
8. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. N Eng J Med 1998; 339: 1448-56.
9. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013;3(Suppl.):1-150.
10. Johnson R, F.J., Comprehensive Clinical Nephrology. Second edition, Florida, Elsevier, , 2003.
11. Akpolat T, U.C., Süleymanlar G, Nefroloji El Kitabı. Dördüncü baskı, İstanbul, Nobel Tıp, 2007: p. 284.
12. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in nondiabetic proteinuric chronic nephropathies. Kidney Int 1998; 53:1209-16.
13. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin converting enzyme inhibitors? Ann Intern Med 2001;134:370-9.
14. Kassi ME, Mahas ME. Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease:

- natural history, risk factors and management, In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ. (eds), *Comprehensive Clinical Nephrology*, 3rd ed. China: Mosby Elsevier; 2007:813-826.
15. Pavenstadt, H., W. Kriz, and M. Kretzler, Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev*, 2003. 83(1): p. 253-307.
 16. Rostgaard J., Qvortrup K. Electron microscopic demonstrations of filamentous molecular sieve plugs in capillary fenestrae. *Microvasc Res* 1997;53:1-13.
 17. Jeansson M., Haraldsson B. Morphological and functional evidence for an important role of the endothelial cell glycocalyx in the glomerular barrier. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F111-6.
 18. Pries A. R., Secomb T. W., Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch* 2000;440:653-66.
 19. Hudson B. G., Tryggvason K., Sundaramoorthy M., Neilson E. G. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003;348:2543-56.
 20. Miner J. H. Renal basement membrane components. *Kidney Int* 1999;56:2016-24.8. Pavenstadt H., Kriz W., Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003;83:253-307.
 21. Rodewald R., Karnovsky M. J. Porous substructure of the glomerular slit diaphragm in the rat and mouse. *J Cell Biol* 1974;60:423-33.
 22. Sellin L., Huber T. B., Gerke P., Quack I., Pavenstadt H., Walz G. NEPH1 defines a novel family of podocin interacting proteins. *FASEB J* 2003;17:115-7.
 23. Tryggvason K., Patrakka J., Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 2006;354:1387-401.
 24. Ruotsalainen V., Ljungberg P., Wartiovaara J., Lenkkeri U., Kestila M., Jalanko H., Holmberg C., Tryggvason K. Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:7962-7.
 25. Tryggvason K. Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2440-5.
 26. Cheng H., Harris R. C. The glomerulus--a view from the outside--the podocyte. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42:1380-7.

27. Haraldsson B., Nystrom J., Deen W. M. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev* 2008;88:451-87.
28. Tatal E, S.S., Proteinuria: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2003: p. 127-133.
29. Gonzalez-Buitrago, J.M., L. Ferreira, and I. Lorenzo, Urinary proteomics. *Clin Chim Acta*, 2007. 375(1-2): p. 49-56.
30. D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:124-32.
31. Van Kooten C, Gerritsma JSJ, Paape MA, Van Es LA, Banchereau J, Daha MR. Possible role for CD40- CD40L in the regulation of interstitial infiltration in the kidney. *Kidney Int* 1997; 51:711 -721.
32. Biancone L, David S, Delia Pietra V, Montrucchio G, Cambi V, Camussi G. Alternative pathway activation of complement by cultured human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 1994; 45:451-60
33. Kocabaş, Proteinüri ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk klinik biyokimya dergisi*, 2006. 4(3): p. 133-145
34. Burton C, Harris KPG. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:765.
35. Zoja C, Morigi M, Figliuzzi M, Bruzzi I, Oldroyd S, Benigni A et al. Proximal tubular cell synthesis and secretion of endothelin-1 on challenge with albumin and other proteins. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:934-41.
36. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Eng J Med* 1997;336:1066-1071.
37. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Matalone M, Pisoni R, Gaspari F, Remuzzi G, on behalf of the "Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici In Nefrologia" (GISEN). Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl 63):S54-57.
38. Modification of diet in renal disease study group. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease study. *Kidney Int* 1997; 52:778.

39. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th Edition, Missouri, Elsevier Saunders pp 2006;575-7, 812-8, 1686-9
40. Braunwald E, F.A., Kasper D, Hauser S, Longo D, Harrison İç hastalıkları. 15. edisyon, 2004. 1,2: p. 266,1589.
41. Sümter, H. Renal transplantasyon yapılan hastalarda proteinürinin kronik rejeksiyon sürecinde graft yaşam süresi üzerindeki etkisinin araştırılması. Uzmanlık tezi Başkent Üniversitesi Hastanesi, 2010.
42. Fuller CE, T.G., Henry JB. , Basic Examination of Urine. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.
43. Robinson RR. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. Kidney Int 1980; 18: 395.
44. İliçin G, B.K., Süleymanlar G, Ünal S, İç Hastalıkları. Güneş kitabevi, 2013 1-2: p. 1235,1456.
45. Meyer TW, Anderson SA, Renke HG, Brenner BM. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. Kidney Int 1987; 31:752.
46. Zatz R, Meyer TW, Renke HG, Brenner BM. Pre-dominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82:5963.
47. Miller PL, Scholey JW, Renke HG, Meyer TW. Glomerular hypertrophy aggravates epithelial cell injury in nephrotic rats. J Clin Invest 1990; 85:1119.
48. Fukui, M, Nakamura, T, Ebihara, I, et al. Low-protein diet attenuates increased gene expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor- B in experimental glomerular sclerosis. J Lab Clin Med 1993; 121:224.
49. Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, et al. Low protein diet blunts the rise in glomerular gene expression in focal glomerulosclerosis. Kidney Int 1994; 45:1593.
50. Walser M, Mitch WE, Maroni BJ, Kopple JD. Should protein intake be restricted in predialysis patients? Kidney Int 1999; 55:771.
51. Aparicio M, Chauveau P, De Precigout, VD, et al. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. J Am Soc Nephrol 2000; 11:708.

52. Ravid M, Brosh D, Levi Z et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus . *Ann Intern Med* 1998 ;128:982-8
53. Lewis, E.J., et al., The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, 1993. 329(20): p. 1456
54. Anderson AH, Yang W, Townsend RR, et al. Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 162:258.
55. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244.
56. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:12.
57. Anderson S, Rennke HG, Garcia DL, Brenner BM. Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1989; 36:526.
58. Rosenberg ME, Smith LJ, Correa-Rotter R, Hostetter TH. The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease. *Kidney Int* 1994; 45:403.
59. Yoshioka T, Rennke HG, Salant DJ, et al. Role of abnormally high transmural pressure in the permselectivity defect of glomerular capillary wall: a study in early passive Heymann nephritis. *Circ Res* 1987; 61:531.
60. Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J Clin Invest* 1990; 85:541.
61. Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1991; 39:1267.
62. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993; 44:579.

63. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D. Angiotensin II does not acutely reverse the reduction of proteinuria by long-term ACE inhibition. *Kidney Int* 1991; 40:734.
64. Hoffmann S, Podlich D, Hähnel B, et al. Angiotensin II type 1 receptor overexpression in podocytes induces glomerulosclerosis in transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1475.
65. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4:39.
66. Langham RG, Kelly DJ, Cox AJ, et al. Proteinuria and the expression of the podocyte slit diaphragm protein, nephrin, in diabetic nephropathy: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Diabetologia* 2002; 45:1572.
67. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30.
68. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1963.
69. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989; 36:272.
70. Apperloo AJ, de Zeeuw D, Sluiter HE, de Jong PE. Differential effects of enalapril and atenolol on proteinuria and renal haemodynamics in non-diabetic renal disease. *BMJ* 1991; 303:821.
71. Rosenberg ME, Hostetter TH. Comparative effects of antihypertensives on proteinuria: angiotensin-converting enzyme inhibitor versus alpha 1-antagonist. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:472.
72. Bedogna V, Valvo E, Casagrande P, et al. Effects of ACE inhibition in normotensive patients with chronic glomerular disease and normal renal function. *Kidney Int* 1990; 38:101.
73. Li PK, Leung CB, Chow KM, et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:75174

74. Hilgers KF, Mann JF. ACE inhibitors versus AT(1) receptor antagonists in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1100.
75. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994; 45:861.
76. Remuzzi A, Perico N, Sangalli F, et al. ACE inhibition and ANG II receptor blockade improve glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Am J Physiol* 1999; 276:F457.
77. Bakris GL, Weir MR, Secic M, et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65:1991.
78. Ruggenenti P, Perna A, Benini R, Remuzzi G. Effects of dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibition, and blood pressure control on chronic, nondiabetic nephropathies. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2096.
79. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2719.
80. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:542.
81. Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 2001; 345:925.
82. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:940.
83. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:256.
84. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on

proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70:2116.

85. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2012; 156:570.
86. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135:73.
87. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127:337.
88. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1959.
89. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:2026.
90. Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD007751.
91. Maione A, Navaneethan SD, Graziano G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:2827.
92. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:939.
93. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular

- filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349:1857.
94. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *Ramipril Efficacy in Nephropathy*. *Lancet* 1998; 352:1252.
 95. Ruggenenti P, Perna A, Benini R, et al. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: dynamics of time-dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN Group. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:997.
 96. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354:359.
 97. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:1155.
 98. de Jong PE, Anderson S, de Zeeuw D. Glomerular preload and afterload reduction as a tool to lower urinary protein leakage: will such treatments also help to improve renal function outcome? *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1333.
 99. Praga M, Hernández E, Montoyo C, et al. Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:240
 100. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, et al. Effect of calcium channel or beta-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29:744.
 101. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123:754.
 102. Shiigai T, Shichiri M. Late escape from the antiproteinuric effect of ace inhibitors in nondiabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:477.
 103. Lea J, Greene T, Hebert L, et al. The relationship between magnitude of proteinuria

- reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005; 165:947.
104. Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:910.
 105. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861.
 106. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9
 107. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy. Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-16
 108. Pitt B, Poole-Wilson PA. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure. The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;17:1582-7
 109. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int* 2003; 63:1499.
 110. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65:2309.
 111. Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, et al. Importance of baseline distribution of proteinuria in renal outcomes trials: lessons from the reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1775.
 112. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351:1952.
 113. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, et al. Efficacy and safety of combined

- vs. single renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2013; 26:424.
114. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005; 67:799.
115. Kincaid-Smith P, Fairley KF, Packham D. Dual blockade of the renin-angiotensin system compared with a 50% increase in the dose of angiotensin-converting enzyme inhibitor: effects on proteinuria and blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2272.
116. Laverman GD, Navis G, Henning RH, et al. Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62:1020.
117. Russo D, Pisani A, Balletta MM, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:851.
118. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:475.
119. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:939.
120. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547.
121. Mann JF, Anderson C, Gao P, et al. Dual inhibition of the renin-angiotensin system in high-risk diabetes and risk for stroke and other outcomes: results of the ONTARGET trial. *J Hypertens* 2013; 31:414.
122. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, et al. Efficacy and safety of combined vs. single renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2013; 26:424.