

PRIMER HIPERTANSİYONDA TRANDOLAPRİL VE LOSARTAN TEDAVİSİNİN GLOMERÜLO-TUBÜLER FONKSİYONLARA ETKİSİ

THE EFFECTS OF TRANDOLAPRİL AND LOSARTAN ON GLOMERULO-TUBULER FUNCTION IN PRIMARY HYPERTENSION

Sedat Üstündağ, Saniye Şen, Necdet Süt*, Şentürk Çiftçi**.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı,
"Biyostatistik Bilim Dalı, "Biyokimya Ana Bilim Dalı, EDİRNE

ÖZET

Primer Hipertansiyon (HT) sonucu organlar vasküler hasarla bozulur ve böbrek önemli hedef organdır. Tedavide, kan basıncı (KB) düşürülmesi yanında, organ koruyucu ilaçların kullanılması da önemlidir. Çalışmamızda, ortalama sistolik kan basıncı (SKB) 158.9 ± 11.4 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) 99.7 ± 6.9 mmHg olan 63 HT'lu ile 41 sağlıklıda glomerulo-tübüler fonksiyon göstergeleri araştırılarak, hastalarda altı aylık trandolapril ve losartan tedavisinin renal fonksiyonlara etkisi incelendi. HT'lerde kontrole göre ürik asid (ÜA), proteinüri, üriner albumin atılımı (ÜAE), idrarla N-asetil β -u glukozaminidaz (NAG) ve Beta-2-mikroglobülin (P2m) atılımında anlamlı artışla belirgin glomerulo-tübüler etkilenme saptandı. ÜAE ile DKB, vücut kitle indeksi (VKİ), proteinüri, GFR; üriner NAG atılımı ile SKB, DKB; fi2m atılımı ile SKB pozitif doğrusal ilişkili bulundu. Hastalarda iki hafta tuz kısıtlı diyetle SKB, DKB, Na anlamlı düştü. SKB ve DKB deki anlamlı düşmenin yanısıra trandolapril tedavisi ile proteinüri, ÜAE, üriner NAG atılımı, losartan tedavisi ile ÜA, proteinüri, ÜAE, üriner NAG ve P2m atılımı anlamlı azaldı.

Bulgularımız, hastalarımızda erken evrede belirgin glomerulo-tübüler etkilenme oluştuğunu, trandolapril ve losartanın antihipertansiyf ve renoprotektif etkilerinin benzer olduğunu göstermiştir.

SUMMARY

In primary hypertension (HT), organs are damaged by vascular disturbance. The kidney is a major end organ in HT. In antihypertensive therapy; beside the aim of lowering the blood pressure, use of preparations with organ protective properties is also important. In our study, markers of glomerulo-tubuler function were investigated in 63 HT patients with mean blood pressure (SBP) 158.9 ± 11.4 mmHg, diastolic blood pressure (DBP) 99.7 ± 6.9 mmHg and compared to 41 healthy individuals. In HT group, the effects of six months trandolapril and losartan therapy on renal functions were evaluated. In patients group, uric acid (ÜA), proteinuria, urinary albumin excretion (UAE), urinary N-acetyl β -u glucozaminidase (NAG) and Beta-2-microglobulin (P2m) excretion were significantly higher than the control group's. There were a positive linear correlation between UAE and body mass index (BMI), proteinuria, GFR; urinary NAG excretion and SBP, DBP, fi2m excretion and SBP. With a two week salt limited diet, levels of SBP, DBP and Na' were significantly decreased. Trandolapril therapy lead to a significant decrease in proteinuria, UAE, urinary NAG excretion. UA, proteinuria, UAE, urinary NAG and fi2m excretions were seen to be significantly decreased with losartan treatment.

Our results show, in patient groups significant glomerulo-tubuler dysfunction were found at early stage. Antihypertensive and renoprotective effects of trandolapril and losartan were found similar.

Anahtar Kelimeler: Primer Hipertansiyon, Anjiotensin II, Trandolapril, Losartan

Key Words: Primary Hypertension, Angiotensin II, Trandolapril, Losartan

GİRİŞ

Primer Hipertansiyonda, hedef organlar kronik inflamatuvar yanıtın özelliklerini taşıyan, arteriyel duvarda moleküler ve hücresele değişiklikler dizinimi olan genetik yatkınlık ve KB yüksekliğinin şiddeti ile ilişkili gelişen aterosklerozla bozulmakta (1,2), böbrek hedef organlar arasında önemli yer almaktadır (3). Hafif-orta derecede HT'da afferent arterioldeki vazokonstriksiyonun glomerülü artmış basınçdan koruyacağı beklenirse de gözlemler HT şiddeti ile orantılı böbrek hasarı geliştiğini göstermektedir (3, 4). Amerika Birleşik Devletleri'nde diyaliz tedavisi görenlerin % 25'inden fazlası, ülkemizde de yaklaşık % 15'inde etiyolojik neden HT'dur (3, 5). Bu nedenle, HT'lularda böbreklerde oluşabilecek etkilenmenin erken evrede belirlenerek fonksiyonları bozulmadan alınacak önlemlerle geriletilmesi önemlidir. Rutin incelemelerle fonksiyon-parankim bozukluğu saptanmayan erken evrede kan ÜA ve ÜAE (6), idrarla NAG (7) ve P2m (8) atılım artışı saptanması ile glomerulo tubuler etkilenme belirlenebilmekte, bu evredeki etkilenmeler çoğu kez antihipertansif tedavi ile geri döndürülebilmektedir. Bu nedenle, güncel HT tedavisinde KB'nı istenilen değerde tutmak ve semptomları azaltmak yanında vasküler koruyucu olan ilaçların saptanarak kullanılmasıyla ateroskleroz, nefroskleroz ve diğer organ bozukluklarının en aza indirilmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmamızda, hedef organ bozukluğu olmayan hastalarımızda renal zedelenme erken bulguları olan kan ÜA düzeyleri ile ÜAE, NAG ve p2m atılımlarını inceleyerek kontrol grubuyla karşılaştırmayı, HT gelişiminde rol alan anjiotensin II üzerine etkili, güncel antihipertansifler olan anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACEi) trandolapril ve anjiotensin II AT1 reseptör blokeri (ARB) losartan ile altı aylık tedavinin glomerulo-tubuler etkilerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ağustos 2000- Eylül 2001 tarihleri arasında tanı konulan, daha önce tanı konulup tedavi görmeyen HT'lular ve sağlıklıları içeren kontrol grubunda uygulandı. Her iki gruptaki bireylerde, sorgulama, fizik muayene, renal fonksiyon, biyokimyasal kan ve idrar incelemesi, telekardiografi, elektrokardiografi ile ayrıntılı ön inceleme yapıldı. HT'lularda göz dibi incelemesi ve gerekli görülenlerde abdominal ultrasonografi, renal radyonüklid inceleme ile organ komplikasyonları araştırıldı. HT'lulara iki hafta diyetle tuzu azaltmaları önerildi, dört hasta bu sürede KB 140/90 mmHg altına düştüğü için çalışmadan çıkarıldı.

Her iki çalışma grubunda VKİ 18.5-35 kg/m², yaşı <65 yıl ve endojenik kreatinin klirensleri 85 ml/dk üzerinde olanlar çalışmaya alındı. İlaç kullananlar,

günde 20'den fazla sigara içenler, gebe ve emzirenler, göz dibi incelemesi ile III. derece ve üzerinde hipertansif retinopati (HRP) saptananlar, organ komplikasyonu gelişmiş yada sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldılar. SKB/DKB ³ 140 ve/veya 90 mmHg, yaşları 26-65 yıl arasında olan, 27 kadın (K), 36 erkek (E) toplam 63 HT'lu ve SKB/DKB < 130/85 mmHg, yaşları 22-65 yıl arasında olan, 17 K, 24 E toplam 41 sağlıklı birey çalışmaya alındı.

Her iki gruptaki bireyler 48 saat alkol, on saat sigara içmemeleri önerilerek 12 saat açlığı izleyen sabah çağrıldılar. Boy ve kiloları ölçülerek kg/m² cinsinden VKİ hesaplandı. Oturur pozisyonda, iki koldan KB ölçülerek yüksek olan kolun son iki ölçüm ortalaması kaydedildi. Açlık kan ve 24 saatlik idrar örnekleri alındı. Kanda Hb değeri, serumda kreatinin (sKr), Na⁺, K⁺, kan şekeri (AKŞ), ÜA, idrarda ÜAE, NAG ve P2m atılımları ölçüldü.

Hastalar yaş, HT süresi ve cinsiyete dikkat edilerek iki gruba ayrıldı ve trandolapril veya losartan tedavisi başlanarak altı ay sürdürüldü. Gerekenlerde tuz kısıtlamasına tedavi boyunca devam edildi. Tedavinin ilk ayında haftada bir daha sonra ayda bir KB kontrol edildi, ilaçların etkinlik ve yan etkileri araştırılarak SKB/DKB'nın 140/90 mmHg altına indirilmesi amaçlandı. Tedavi sonrasında, başlangıç muayene ve laboratuvar incelemeleri tekrarlandı.

Trandolapril Grubu (T Grubu), yaşları 26-63 yıl, bilinen HT süresi 1-216 ay, SKB 144-180 mmHg, DKB 90-112 mmHg arasında değişen, 12 K, 19 E toplam 31 hastadan oluştu. İlaç tüm olgulara 2 mg/gün tek doz verildi. Hedef KB'na ulaşmak için 2 olguda doz 4 mg'a yükseltildi. Losartan Grubu (L Grubu), yaşları 29-65 yıl, bilinen HT süresi 2-120 ay, SKB 140-181 mmHg, DKB 89-111 mmHg arasında değişen 15 K, 17 E toplam 32 hastadan oluştu. İlaç tüm olgulara 50 mg/gün tek doz verildi. Hedef KB'na ulaşmak için üç olguda doz 100 mg'a yükseltildi. İki ilaçla tedavinin değiştirilmesini gerektiren yan etki gözlenmedi.

Üriner albümin atılımı spektrofotometrik yöntemle dds Microalbumin Reagent Set^R kiti (Katalog No: DIM20-100) kullanılarak MicroTech 2000^R cihazında, idrar NAG aktivitesi spektrofotometrik yöntemle NAG-Bohringer Mannheim Biochemica^R kiti (No: 875406) kullanılarak Shimadzu UV 160 A cihazında, üriner b2m atılımı radioimmunoassay yöntemiyle Immunotech a coulter Company kiti (no: 1113) kullanılarak Gama Counter (GAMBYT CR^R - Diagnostic Products Corporation- USA) cihazında yapıldı.

İstatistik Yöntemi: Hasta ve kontrol grup verileri SPSS 8.0 programına yüklenerek ortalama ve standart sapmaları (ort ± SD) hesaplandı. Kontrol ile hasta grubun parametrik verileri arasında farklılık

Independent Samples T Testi, hasta grubun tuzsuz diyet önce-sonrası verileri ve ilaç gruplarında tedavi öncesi/sonrası (TÖ/TS) veriler arasındaki farklılık *Paired Samples T Testi*, grupların nonparametrik verileri arasında farklılık *Chi-Square Testi*, kontrol ve hasta grubunun tedavi öncesi parametrik-nonparametrik verileri arasında ilişki *Pearson* ve *Spearman Korelasyon Testleri* ile araştırıldı. $P < 0.05$ olan değer anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol ve hasta grup yaş, cins, VKİ, alkol ve sigara kullanımı açısından farksızdı. HT grubun aile HT öyküsü (% 70) kontrol gruptan (% 34) yüksek ($P=0.005$) bulundu. Keith-Wagener sınıflamasına göre hastaların 18'inde (% 28.6) HRP saptanmadı, 30'unda (% 47.6) I, 15'inde (% 23.8) II. derece olan toplam % 71.4 oranında HRP tespit edildi. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre olguların 26'sı (% 41.2) hafif, 27'si (42.9) orta, 10'u (%15.9) ağır HT'lu idi. Hastalarda kontrol gruba göre ÜA, proteinüri, ÜAE, üriner NAG ve b2m atılımı yüksek diğer parametreler farksızdı (**Tablo-I**). On hastada (%15.9) mikroalbuminüri bulundu.

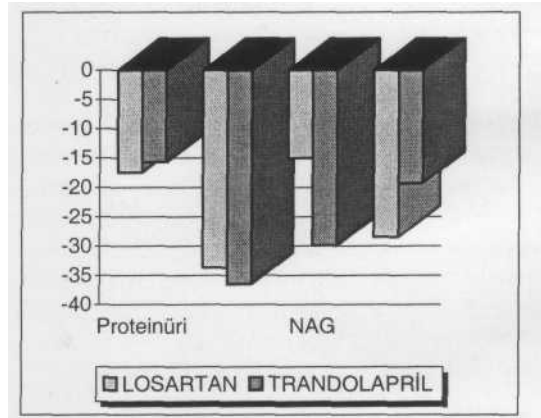
Hastalarda tuz kısıtlı diyet sonrası SKB 159.2 ± 10.6 mmHg dan, 157.2 ± 10.6 mmHg ya ($P=0.031$), DKB 99.9 ± 6.9 mmHg dan 99.8 ± 6.5 mmHg ya ($P=0.026$), Na^+ 142.6 mEq/L den 141.9 mEq/L ye ($P=0.007$) düştü, VKİ anlamlı ($27.7 \pm 3.5, 26.8 \pm 4.6$ kg/m^2) değişmedi.

Çalışma gruplarında veriler arasında çoklu ilişki incelemesinde; kontrol grubunda VKİ ile ÜA ($r=0.500$, $P=0.008$), , proteinüri ($r=0.383$, $P=0.049$), SKB ile yaş ($r=0.663$, $P=0.000$), DKB ($r=0.452$, $P=0.001$), DKB ile yaş ($r=0.534$, $p=0.004$), sKr ile ÜA ($r=0.632$, $P=0.000$) ÜA ile sigara içimi ($r=0.319$, $P=0.011$), sKr ($r=0.632$, $P=0.000$), ÜAE ile proteinüri ($r=0.492$, $P=0.010$), NAG ($r=0.487$, $p=0.013$), b2m ($r=0.474$, $p=0.013$), NAG ile GFR ($r=0.477$, $P=0.012$) pozitif doğrusal ilişkili bulundu. HT'lularda, SKB ile hasta yaşı ($r=0.272$, $P=0.031$), VKİ ($r=0.261$, $P=0.044$), HRP ($r=0.375$, $P=0.030$), DKB ($r=0.598$, $P=0.000$), proteinüri ($r=0.255$, $P=0.044$), NAG

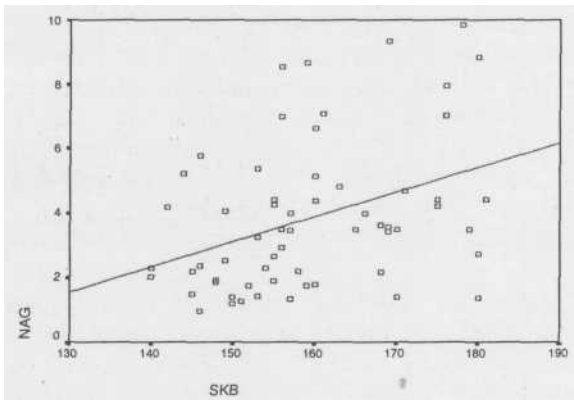
($r=0.390$, $P=0.002$), b2m ($r=0.277$, $P=0.028$), DKB ile Hb ($r=0.249$, $P=0.049$), ÜAE ($r=0.325$, $P=0.009$), NAG ($r=0.294$, $P=0.019$), ÜA ile sKr sigara içimi ($r=0.319$, $p=0.011$), sKr ($r=0.409$, $P=0.001$), Hb ($r=0.268$, $P=0.033$), proteinüri ile GFR ($r=0.271$, $P=0.049$), ÜAE ($r=0.301$, $P=0.016$), ÜAE ile GFR ($r=0.316$, $P=0.021$) pozitif doğrusal ilişkili bulundu. SKB-NAG ilişkisi **grafik-I**, DKB-NAG ilişkisi **grafik-II**, SKB-b2m ilişkisi **grafik-III**, DKB-ÜAE ilişkisi **grafik-IV** de verilmiştir.

İlaç gruplarının başlangıç veri karşılaştırmasında yaş, cins ve diğer demografik veriler, KB değerleri, laboratuvar veriler arasında istatistiksel fark olmadığı gözlemlendi (**Tablo-II**).

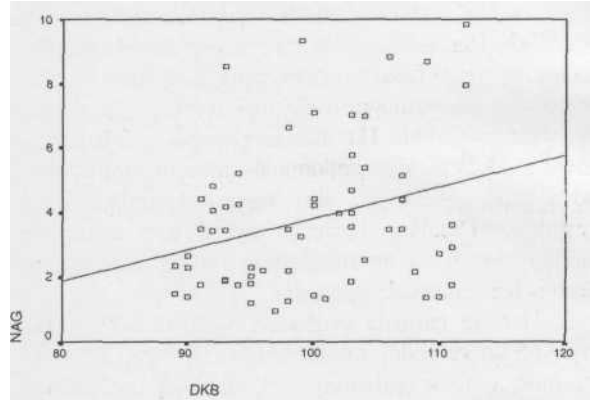
Her iki ilaçla tedavide SKB ve DKB düştü ($P=0.000$). T grubunda proteinüri ($P=0.040$), ÜAE ($P=0.003$), NAG atılımı ($P=0.040$) azaldı. VKİ, GFR, Hb, Na^+ , K^+ , AKŞ, ÜA ve b2m atılımı anlamlı değişmedi. L grubunda ÜA ($P=0.000$), proteinüri ($P=0.041$), ÜAE ($P=0.014$), NAG ($P=0.034$) ve b2m atılımı ($P=0.013$) azaldı. VKİ, GFR, Hb, Na^+ , K^+ , AKŞ anlamlı değişmedi (**Tablo-II**). TS glomerulo-tübüler göstergelerin değişimi **Grafik-V**de gösterilmiştir.



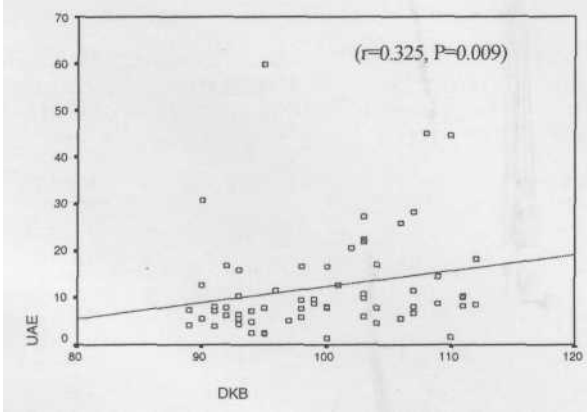
Grafik 1: İlaç gruplarında renal göstergelerin TÖ/TS % değişimi



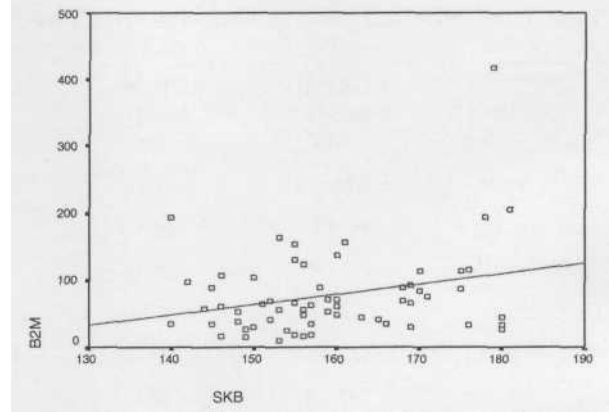
Grafik 2: HT grubunda SKB, NAG ilişkisi



Grafik: HT grubunda DKB, NAG ilişkisi



Grafik 4: HT grubunda DKB, ÜAE ilişkisi



Grafik 5: HT grubunda SKB, b2m ilişkisi

Tablo-I: Kontrol ve Hasta Grubunun Tedavi Öncesi Veri Karşılaştırılması.

	Kontrol G. (n=41)	P	Hasta G. (n=63)	T Grubu (n=31)	P	L Grubu (n=32)
Yaş (Yıl)	44.5 ± 9.4	.380	46.3 ± 9.9	45.6 ± 9.6	.599	49.9 ± 10.3
Cins (K/E)	17/24	.648	27/36	12/19	.255	17/15
Aile Öyküsü (+/-)	14/27	.005	44/19	20/11	.369	24/8
VKİ (kg/m ²)	27.1 ± 3.9	.633	27.4 ± 3.4	28.1 ± 3.6	.129	26.8 ± 3.1
Alkol (+/-)	10/31	.555	18/45	9/22	.937	9/23
Sigara (+/-)	15/26	.547	27/36	14/17	.715	13/19
SKB (mmHg)	119 ± 7	.000	159* M	160.9 ± 10.9	.178	157*12
DKB mmHg)	77.5 ± 5.3	.000	99.7 ± 6.9	100.8 ± 6.9	.192	98.5 ± 6.8
GFR (ml/dk)	103 ± 21	.202	112 ± 23	110 ± 23	.152	114 ± 24
SKr (mg/dl)	0.9 ± 0.1	.079	1.0 ± 0.2	0.97 * 0.2	.727	0.95 ± 0.2
Hb (gr/dl)	13.8*1.5	.096	14.2 ± 1.3	14.4 ± 1.4	.158	14.2 ± 1.2
Na ⁺ (mEq/L)	143 ± 4	.186	143 ± 4	142 ± 4	.480	143 ± 3
K ⁺ (mEq/L)	4.3 ± 0.5	.304	4.3 ± 0.5			
AKŞ (mg/dl)	90 ± 19	.091	93 ± 12.0	93 ± 10	.718	94 ± 14
ÜA (mg/dl)	4.8 ± 1.2	.041	5.4 ± 1.7	5.4 ± 1.7	.892	5.4 ± 1.7
Protüri (mg/gün)	83 ± 41	.005	115*61	121 ± 57	.465	109 ± 65
ÜAE (mg/dk)	6.3 ± 6.8	.002	12.3 ± 10.9	12.4 ± 8.9	.432	12.2 ± 12.3
NAG (mU/dk)	1.95 ± 1.03	.043	3.78 ± 2.27	4.08 ± 2.28	.301	3.48 ± 2.23
b2m (nmol/dk)	49.9 ± 69.7	.016	77.2 ± 64.0	72.7 * 76.5	.584	81.6 ± 50.0

Tablo II: İlaç Gruplarında Tedavi Öncesi/Sonrası Veri Karşılaştırması.

		T GRUBU (n=31) TÖ	T GRUBU (n=31) P	T GRUBU (n=31) TS	L GRUBU (n=32) TÖ	L GRUBU (n=32) P	L GRUBU (n=32) TS
VKİ	kg-m ²	28.1 ±3.6	.086	27.8 ±3.6	26.8 ±3.2	.672	26.8 ±3.1
SKB	mmHg	161 ±11	.000	129 ±6	157 ± 12	.000	127 ±7
DKB	mmHg	101 ±7	.000	83±4	99±7	.000	82±5
GFR	ml/dk	110 ±23	.538	114±21	114 ±24	.210	104 ±24
Hb	gr/dl	14.4 ±1.4	.787	14.2 ±1.5	14.1 ±1.2	.147	13.8 ±2.5
Na ⁺	mEq/L	142 ±4	.900	143 ±5	143 ±3	.075	142 ±3
K ⁺	mEq/L	4.4 ±0.5	.101	4.5 ±0.6	4.6 ±0.6	.104	4.5 ±0.3
AKŞ	mg/dl	93 ±10	.499	91 ±9	94 ±14	.248	90 ±13
ÜA	mg/dl	5.4 ±1.7	.097	5.1 ±1.6	5.4 ±1.7	.000	4.5 ±1.4
Protüri	g/gün	121 ±57	.040	102 ±59	109 ±65	.041	90 ±46
UAE	mg/dk	12.4 ±8.9	.003	7.88 ±2.57	12.2 ±12.3	.014	8.1 ±6.6
NAG	mU/dk	4.08 ±2.28	.040	2.86 ±1.27	3.48 ±2.23	.034	2.89 ±1.71
b2m	nmol/dk	72.7 ±76.5	.095	58.7 ±53.9	81.6 ±50.0	.013	58.4 ±44.3

TARTIŞMA

Hipertansiyonda hedef organ olan endotel, antikoagülan, fibrinolitik ve vazodilatör özelliklerini kaybederek diğer organların bozulmalarına aracılık eder (1). Böbrek HT'da önemli hedef organır. Hafif HT'lularda bile renal biyopsi ve otopsi incelemelerinde değişik derecede renal parankimal bozuklukla birlikte arteriolar hiyalinozis ve medial hipertrofinin oluşturduğu tipik vasküler değişikli olan nefrosklerozis görülebilmekte, duyarlı yöntemlerle yapısal ve işlevsel bozukluklar belirlenebilmektedir (3,4).

Kontrol gruba göre yaş, cins, VKİ, alkol ve sigara alımı farksız olan hastalarımızda aile öyküsünün yüksek olması, HT'da genetik yatkınlığın önemini göstermektedir (9). Kontrol grubunda, VKİ ile proteinürinin, HT'lular da VKİ ile ÜAE ve proteinürinin pozitif ilişkili bulunması, HT'lularda iki hafta tuz kısıtlı diyetle KB'ında anlamlı düşme olması ve dört hastada KB'nın 140/90 mmHg altına düşmesi, yaşam-beslenme biçiminin HT gelişimindeki önemini göstermekte ve kısa sürede bile etkili olabileceğini düşündürmektedir (10, 11). HT'lularda günlük Na⁺ alımının 80-100 mmol'e indirilmesiyle SKB'nda 4-6 mmHg'lık düşme görülebileceği bildirilmektedir (12,13).

Hedef organ bozukluğu saptanmayan, % 84'ü hafif-orta HT'lu, bilinen HT süresi kısa olan hastalarımızda, kontrol grubuna göre GFR, sKr, Hb, Na⁺, K⁺ farksız olmasına rağmen ÜA, proteinüri, ÜAE, üriner NAG ve b2m atılımındaki anlamlı artışla belirgin renal etkilenme geliştiği saptanmıştır.

Sistemik ve lokal RAS, HT patogenezi ve organ hasarları oluşmasında önemli rol almaktadır (14, 15). Ağırlıklı olarak sistemik RAS etkilerini baskılayan ACEi'nin renal hastalık progresyonunu yavaşlattığına yönelik önemli kanıtlar vardır (16). Ancak, ACEi'leri kinin-kallikrein sistemine etki ile bradikinin yıkımını azaltarak öksürük başta olmak üzere yan etkilere yol açmakta ve lokal RAS ni baskılama etkinliklerinin yeterli olmadığı bildirilmektedir (17). KB artışında önemli rol alan artmış lokal RAS aktivitesinin baskılanması, HT tedavi ve organ korunmasında önem kazanmaktadır (18). ACEi olan Trandolapril ve ARB olan losartan tedavisi uygulanan hastalarımızın başlangıç demografi ve laboratuvar bulgularının istatistiksel farksız olması etkilerinin sağlıklı karşılaştırılabilmesine olanak tanımıştır.

Her iki ilaçla tedavide de hedef KB değerlerine ulaşılmıştır. Trandolapril tedavisi ile SKB % 19.6, DKB % 17.4 oranında anlamlı düşme gözlenmiştir. Trandolapril tedavisinde 2 mg/gün ile olguların % 60-70'inde DKB'nda 10 mmHg lık düşme sağlandığı, lipofilik özelliği nedeniyle doku penetrasyonunun çoğu ACEi'nden yüksek olduğu bildirilmiştir (19). Losartan tedavisi ile SKB % 19.7, DKB % 17.1 oranında anlamlı düşme gözlenmiştir. Literatürde losartan'm antihipertansif etkinliği diğer ARB'leri ve farklı grup antihipertansiflerle benzer bulunmuştur (20,21).

HT'da erken evrede renal mikrovasküler sistemde vazokontraksiyon-intrarenal iskemi ile voltaj bağımlı anyon değişimli taşınım sisteminde bozuklukla, ÜA'in

proksimal tubüler sekresyonu bozulmaktadır (22, 23). Bu nedenle, renal fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarımızdaki anlamlı ÜA artışı renal vasküler etkilenme bulgusu olarak değerlendirilmiştir. Kontrol ve hasta grubunda ÜA in sKr ile pozitif ilişkili olması bu görüşü desteklemektedir. T grubundaki anlamsız azalmaya karşı L grubundaki anlamlı azalmanın, losartanın intrarenal lokal anjiogenezise olumlu etkisiyle gelişen vazodilatasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Hastalarımızda renal vasküler etkilenmenin daha özgün bulguları protein albumin, NAG ve b2m'nin idrarla atılımının artmasıdır. HT'da, ÜAE'nun arttığını ilk kez 1974'de Parving ve ark (24) gözlenmiş, KB artışı ile glomerül içi ve kapiller duvarında oluşan değişiklikler, filtrasyon membranının elektrik yük ve permselektivitesindeki değişiklikler ve tubüler bozukluklarla reabsorpsiyonunda yetersizlik ÜAE artışından sorumlu tutulmuştur (6). ÜAE nun 30-300 mg/g düzeyinde olması MA olarak tanımlanmakta ve HT'lulardaki sıklığı % 5-40 olarak bildirilmektedir (6, 25). Hastalarımızdaki ÜAE artışı ve % 15.6 oranındaki MA renal vasküler etkilenmenin göstergesidir. Hasta grubunda, ÜAE'nun en kuvvetli pozitif ilişkiyi DKB ile gösterdiği saptanması, ambulatuvar ölçümlerde belirgin olmak üzere KB'ları ile ÜAE arasında pozitif ilişki gözlenen çalışmalarla uyumludur (26). İki ilaçla tedavide de ÜAE anlamlı azalma, ilaçların renal vasküler koruyucu etkilerinin göstergesidir. Bulgularımıza benzer şekilde, iki hafta 2 mg/gün trandolapril tedavisi ile glomerüler filtrasyon fraksiyonunun düştüğünü (27), diabetik hipertansiflerde ÜAE'nda başlangıçta ağır albuminüri olanlarda belirgin azalma sağlandığını bildirmiştir (28). Losartan verilen sağlıklılarda GFR'nın değişmediği, renal plazma akımında vazodilatör etkisi ile hafif artış olduğu ve sodyum atılımının arttığı (29), HT'lularda losartan tedavisi ile rezistans arter duvar kalınlığı/lümen çap oranının azaldığı, endotel bağımlı relaksasyonun düzeldiği gösterilmiştir (30). Amlodipinle karşılaştırmalı çalışmalarda losartan ÜAE'nu azaltma da daha etkili bulunmuş (21,31), diabetik HT'lularda losartanın proteinüriyi % 32 oranında azalttığı bildirilmiştir (32).

Hastalarımızdaki proksimal tubüler hücre lizozomal enzimi olan NAG'ın anlamlı atılım artışı tubüler vasküler kanlanmanın bozulmasından ve/ya intraglomerüler basınç ve albumin atılım artışı ile proksimal tubüler lizozomal aktivite artışından kaynaklanabilir (7, 33). NAG atılımının SKB ve DKB ile pozitif doğrusal ilişkili bulunması KB artışının nefropati gelişimindeki etkisinin önemini göstermektedir. Tubüler fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan üriner b2m atılımı artışı HT'da daha geç dönemde oluşmakta olup, HT'untubüler protein reabsorpsiyonundaki artıştan kaynaklandığı bildirilmektedir (8, 34). Ancak artışı, HT'un renal vasküler

etkiyle tubüler fonksiyonu bozduğunu gösteren önemli bir bulgudur. Hastalarımızda, SKB ile ilişkili olarak artmış üriner b2m atılımı, HT'na bağlı renal tubüler fonksiyon bozukluğu oluştuğunun göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, trandolapril tedavisi ile NAG, losartan tedavisi ile NAG ve b2m atımları anlamlı olarak azalmıştır. Literatür incelemesinde trandolaprilin NAG ve b2m atımlarına etkisini araştıran çalışmaya rastlayamadık. Losartanın NAG ve b2m atılımına etkisiyle ilgili tek çalışmada (34) dört hafta tedavi ile iki göstergede de anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum, tedavi süresinin çalışmamıza göre kısa olmasından kaynaklanmış olabilir. Sistemik-renal vasküler düzelme için sürenin uzatılması önemlidir.

Bulgularımız, kontrol grubu ile yaş, cins, VKİ farkı bulunmayan, çoğunluğu hafif-orta HT'lu ve bilinen HT süresi kısa olan hastalarımızda, erken evrede glomerülo-tubüler disfonksiyona yol açacak düzeyde renal etkilenmenin oluştuğu, beslenme ve yaşam şeklinin bu bozulmada kolaylaştırıcı rol oynadığını düşündürmüştür. Hasta grubumuzda, SKB'nın HRP, proteinüri, üriner NAG ve b2m atımları ile, DKB'nın üriner NAG atılımı ile pozitif doğrusal ilişkili göstermesi, HT'daki organ bozulmalarında KB yüksekliğinin derecesinin oldukça önemli rol aldığını göstermektedir.

İlaçlar KB'nı düşürmede benzer ve etkili bulunmuş, iki ilaçta tedavinin kesilmesini gerektirecek yan etki olmaması güvenilirliklerinin göstergesi olarak düşünülmüştür. Her iki ilaçta renal göstergeler üzerinde olumlu etki göstermişler, tedavi gruplarında GFR'nın değişmemesi, etkilerinin hemodinamik etki dışındaki mekanizmalarla oluştuğunu öncelikle renal vasküler yapıyı dolayısıyla glomerülo-tubüler disfonksiyonu düzeltici etkili olduklarını, losartan tedavisiyle ürik asit ve b2m atılımındaki azalmanın daha belirgin olması lokal anjiogenezdeki olumlu etkisini düşündürmüştür. Bulgularımız, hipertansiyon ve hedef organ etkilenmelerinin erken evrede belirlenerek önlem alınmasının toplumun genel sağlığı ve ülke ekonomisi için sağlayacağı yararları ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Berk BC, Alexander RW: Biology of the vascular wall in hypertension. In: Brenner BM, (ed). The Kidney, 5th edition. Philadelphia, WB Saunders Company 1998: 2049-2070
2. Turner ST, Boerwinkle E: Genetics of hypertension, target-organ complications, and response to therapy. Circulation 2000;102:IV-40-IV-45
3. Luke RG. Hypertensive nephrosclerosis: Pathogenesis and prevalence. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 2271-2278
4. Whelton PK, He J, Perneger TV, Klag MJ. Kidney damage in benign essential hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens1997;6: 177-183

5. Türk Nefroloji Derneği Registry 2000: Türk Nefroloji Derneği yayınları; İstanbul 2001; 13-28
6. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM: Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 973-975
7. Schmieder RE, Rockstroh JK, Munch HG, Rüdell H, Schlebusch: Elevated serum activity of N-Acetyl-P-Glucosaminidase in essential hypertension: diagnostik value and reversal to normal values after antihypertensive therapy. *A J KD* 1991;18:638-648
8. Scarpelli PT, Chegai E, castigli E, et al.: Renal handling of albumin and P2-microglobulin in hypertension. *Nephron* 1985;40:122-123
9. Harrap SB: Genetics. In: Oparil S, Weber MA (Eds.). *Hypertension*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000: 29-40
10. Aviv A: Salt and hypertension. *Arch Intern Med* 2001;161:507-510
11. He J, Bazzano LA: Effects of lifestyle modification on treatment and prevention of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:267-271
12. Subcommittee G: 1999 World Health Organization-International society of hypertension guidelines for the management of hypertension. *Journal of Hypertension* 1999;17:151-183
13. Kaplan NM: Evidence in favor of moderate dietary sodium reduction. *AJH* 2000;13:8-13
14. Plavin PF, Goyene TT, Corool P, Menard J: Clinical investigation of the renin-angiotensin-aldosterone system. In: Davison AM, Cameron SS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals C (Eds.) *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* .2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 1998:1423-1432
15. Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Society Nephrol* 1999; 10: S258-S266
16. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. *Ann Intern Med* 2001;135:73-87
17. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Egido J. ACE inhibitors and ATI receptor antagonists-beyond the haemodynamic effects. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 561-565
18. Rozzini R, Sabatini T, Frisoni GB, Trabucchi M: Angiotensin receptor blockers. *Arch Intern Med* 2000;160:1905-1911
19. Gaillard CA, Leeuw PW: Clinical experiences with trandolapril. *Am Heart J* 1993;125:1542-1546
20. Gifford RW: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and calcium antagonists. *Medical Clinics of North America* 1997;81:1319-1333
21. Fernandez A, Russu D, Iversen B, Zucchelli P, Aranda P, Guerra L, Casado S. Comparison of losartan and amlodipin in renally impaired hypertensive patients. *Kidney Int* 1998; 54 (suppl 68): S120-S124
22. Culleton B: Uric acid and cardiovascular disease: a renal-cardiac relationship. *Curr Op Nephrol Hypertens* 2001; 10: 371-375
23. Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality. *JAMA* 2000; 283: 2410-14
24. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE: Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974;1: 1190-1193
25. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, Baldari G: Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 1992;61: 94-97
26. Bauduceau B, Genes N, Chamontin B, Vaur L, Renault M, Etienne S, et al. Ambulatory blood pressure and urinary albumin excretion in diabetic (non-insulin dependent and insulin-dependent) hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1998; 11:1065-1073
27. van der Ent M, Remme WJ, de Leeuw PW, Barteles GL: Renal hemodynamic effects in patients with moderate to severe heart failure during chronic treatment with trandolapril. *Cardiovasc drugs and ther* 1998; 12: 395-403
28. Metcalf P, Baker J, Scott A, Wild C, Scragg R, Dryson E: Albuminuria in people at least 40 years old: effect of obesity, hypertension and hyperlipidemia. *Clin Chem* 1992;38:1802-1808
29. Burnier M, Roch-Ramel F, Brunner HR: Renal effect of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int* 1996;49:1787-1790
30. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM: Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101:1653-1659
31. Holdaas H, Hartmann A, Berg KJ, Lund K, Fauchald P: Renal effects of losartan and amlodipine in hypertensive patients with non-diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3096-102
32. Brenner BM, Cooper M, Zeeuw DD, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type II diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869
33. Simon G, Peterson S: Pathophysiology of increased urinary N-acetyl-P-glucosaminidase activity in human hypertension: effects of cilazapril therapy. *Clin Exp Hypertens A* 1988; A1 0:767-777
34. Sherman RL, Drayer DE, Riedenberg MM: N-acetyl-b-glucosaminidase and b2 microglobulin. Their urinary excretion in patients with renal parenchymal disease. *Arch Int Med* 1983;143:1183-1185