

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEFROLOJİ ÜNİTESİ

PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA HİPERTANSİYON
PATOGENEZİNDE BÖBREK LOKAL RENİN ANJİYOTENSİN
ALDOSTERON SİSTEMİNİN ROLÜ

Dr.Tolga YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2012

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEFROLOJİ ÜNİTESİ

PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA HİPERTANSİYON
PATOGENEZİNDE BÖBREK LOKAL RENİN ANJİYOTENSİN
ALDOSTERON SİSTEMİNİN ROLÜ

Dr. Tolga YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bülent ALTUN

ANKARA

2012

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşmasında büyük katkıları olan tez danışmanım Prof. Dr. Bülent Altun başta olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın ve Nefroloji Ünitesi'nin tüm öğretim üyelerine, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Klinik Şefi Doç. Dr. Murat Duranay'a, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği doktorlarından Alper Azak'a, çalışmanın gerçekleştirilmesindeki maddi katkıları nedeniyle Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'ne ve her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

ÖZET

T. Yıldırım, Periton diyalizi hastalarında hipertansiyon patogeneğinde böbrek lokal renin anjiyotensin aldosteron sisteminin rolü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Tezi, Ankara, 2012. Periton diyalizi hastalarında hipertansiyonun en önemli nedeni hipervolemidir. Yakın dönemde böbrek lokal renin anjiyotensin aldosteron sistem (RAAS) aktivitesinin primer hipertansiyon ve renal transplant hastalarındaki hipertansiyon patogeneğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, periton diyaliz hastalarında hipertansiyon patogeneğinde böbrek lokal RAAS'ın etkisi, bu sistemin aktivitesini gösteren idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı değerlendirilerek incelendi. Çalışmaya rezidü idrarı olan 50 periton diyaliz hastası alınmıştır. Hastalar hipertansiyonu olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmış, hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve periton diyalizi ile ilgili parametreleri kaydedilmiştir. Hastaların spot idrar örneklerinden, anjiyotensinojen/kreatinin oranı her iki grup arasında karşılaştırılmış, ayrıca bu orana etki eden faktörler incelenmiştir. Çalışmaya alınan 50 hastanın 31'i erkek, 19'u kadındı. Ortalama yaş $49,1 \pm 13,0$; ortalama periton diyaliz süresi $36,2 \pm 19,9$ aydı. 30 hastanın hipertansiyonu mevcuttu. Hipertansiyonu olan hastaların ortalama idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı $3,51 \pm 2,90$ mcg/g iken hipertansiyonu olmayan hastalarda bu oran $4,37 \pm 4,10$ mcg/g saptandı ($p=0,419$). Rezidü idrarı <500 ml/gün olan hastalarda oran $4,67 \pm 3,64$ iken rezidü idrarı >1000 ml/gün olan hastalarda ise $1,99 \pm 1,67$ olarak bulundu ($p=0,015$). Primer hipertansiyon hastaları ve hipertansif renal transplant hastalarının aksine; hipertansiyonu olan periton diyaliz hastalarında idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı hipertansiyonu olmayan periton diyaliz hastalarına göre anlamlı olarak farklı saptanmamıştır. Periton diyalizi hastalarında hipertansiyon patogeneğinde böbrek lokal RAAS aktivitesinden ziyade başta hipervolemi olmak üzere başka faktörlerin rol oynadığı düşünülebilir. Rezidü böbrek fonksiyonları ile lokal RAAS aktivitesi arasında bir ilişki mevcuttur. Bu durum rezidü böbrek fonksiyonlarının idamesinin böbrek lokal RAAS aktivitesini baskılamasına bağlı olabileceği gibi, yüksek böbrek lokal RAAS aktivitesinin rezidü böbrek fonksiyonlarının daha hızlı kaybına yol açmasına da bağlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, idrar anjiyotensinojeni, periton diyalizi, renin anjiyotensin aldosteron sistemi

ABSTRACT

Yildirim T, Role of kidney local renin angiotensin aldosterone system on hypertension in peritoneal dialysis patients, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Nephrology, Ankara, 2012. Hypervolemia is the main cause of hypertension in peritoneal dialysis patients. Recently local renin angiotensin aldosterone system (RAAS) was shown to play important role in pathogenesis of primary hypertension and hypertension in renal transplant recipients. The aim of this study was to investigate the effect of local RAAS, by measuring spot urine angiotensinogen/creatinine ratio which is an indicator of the activity of this system, on pathogenesis of hypertension in peritoneal dialysis patients. 50 peritoneal dialysis patients with residual renal function were included in the study. Patients were divided into two groups as hypertensive and non-hypertensive. Demographic characteristics, laboratory values and dialysis related parameters were recorded. Spot urine angiotensinogen/creatinine ratio was compared between two groups. Factors affecting urine angiotensinogen/creatinine ratio were also investigated. There were 31 male, 19 female patients. Mean age was 49.1 ± 13.0 years; mean duration of peritoneal dialysis was 36.2 ± 19.9 months. There were 30 hypertensive patients. Mean urine angiotensinogen/creatinine ratio was 3.51 ± 2.90 mcg/g in hypertensive patients and 4.37 ± 4.10 mcg/g in non-hypertensive patients ($p=0.419$). This ratio was 4.67 ± 3.64 in patients with daily residual urine less than 500 ml and 1.99 ± 1.67 in patients with daily residual urine more than 1000 ml ($p=0.015$). Unlike patients with primary hypertension and hypertensive renal transplant recipients; urine angiotensinogen/creatinine ratio was similar in hypertensive or non-hypertensive peritoneal dialysis patients. Factors other than local RAAS activity; especially hypervolemia may play a role in the pathogenesis of hypertension in peritoneal dialysis patients. The correlation between residual urine volume and local RAAS activity can be explained by either suppressive effect of residual renal function on local RAAS activity or faster deterioration of residual renal functions in patients with high local RAAS activity.

Keywords: Hypertension, local renin angiotensin aldosterone system, peritoneal dialysis, urinary angiotensinogen

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.2. Periton Diyalizi	5
2.2.1. Periton Diyalizinin Fizyolojisi	7
2.2.2. Periton Diyalizi Tedavisinin Renal Replasman Tedavileri	
Arasındaki Oranı	7
2.2.3. Periton Diyalizi Tedavisinin Avantajları	8
2.2.4. Periton Diyalizi Tedavisinin Dezavantajları	8
2.2.5. Periton Diyalizinin Özellikle Tercih Edildiği Hastalar	8
2.2.6. Periton Diyalizinin Kontrendikasyonları	9
2.2.7. Periton Diyalizinin Tipleri	9
2.2.8. Periton Diyalizi Yeterliliğinin Değerlendirilmesi	10
2.2.9. Periton Diyalizinde Rezidü Renal Fonksiyonun Korunmasının Önemi	11

2.2.10. Periton Diyalizi Hastalarında Hipertansiyon Sıklığı ve Kontrol Oranları	12
2.2.11. Periton Diyalizi Hastalarında Hipertansiyon Patogenezi	13
2.3. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi	14
2.3.1. Periton Diyalizi Hastalarında Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi	15
2.4. Böbrek Lokal Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi	16
BİREYLER VE YÖNTEM	20
3.1. Hastalar	20
3.2. Metod	20
3.2.1. Hastaların Demografik Verileri, Laboratuvar Değerleri ve Periton Diyalizi ile İlgili Parametreleri	20
3.2.2. İdrar Anjiyotensinojen Düzeyi Ölçümü	21
3.3. İstatistiksel Yöntemler	21
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	22
BULGULAR	23
4.1. Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri	23
4.2. Hastaların Kan Basınçları ile İlgili Verileri	24
4.3. Hipertansiyonu Olan ve Olmayan Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	25
4.4. Hipertansiyonu Olan ve Olmayan Periton Diyalizi Hastalarının İdrar Anjiyotensinojen/Kreatinin Oranları Açısından Karşılaştırılması	27
4.5. Periton Diyalizi Hastalarında İdrar Anjiyotensinojen/Kreatinin Oranına Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi	29

4.6. Rezidü Böbrek Fonksiyonlarının Lokal Renin Anjiyotensin

Aldosteron Sistemi Üzerine Etkileri 30

TARTIŞMA 31

SONUÇLAR VE ÖNERİLER 36

KAYNAKLAR 37

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (angiotensin converting enzyme)

AIPRI: İlerleyici Böbrek Yetmezliğinde ACE İnhibisyonu (ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency)

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin transaminaz

CREDIT: Kronik Böbrek Hastalığı Prevelans Çalışması (Turkish Chronic Renal Disease Prevalence Study)

CRP: C-reaktif protein

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

HDL: High density lipoprotein

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KDOQI: Kidney Disease Outcome Quality Initiative

LDL: Low density lipoprotein

PET: Periton eşitlenme testi

PTH: Paratiroid hormon

RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

REIN: Nefropatide Ramipril Etkinliği (Ramipril Efficacy in Nephropathy)

SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi

SSPD: Sürekli siklik periton diyalizi

SVH: Sol ventrikül hipertrofisi

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Periton diyalizinin şematik gösterimi	5
Şekil 2.2. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi	15
Şekil 4.1. Tüm hastalarda, hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranları	28
Şekil 4.2. Günlük rezidü idrar miktarına göre idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranları	30

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri	3
Tablo 2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri	4
Tablo 2.3. Periton Diyalizi Çözeltilerinin İçeriği	6
Tablo 2.4. Periton Diyalizinin Kontrendikasyonları	9
Tablo 2.5. Periton Diyalizi Tedavisinin Tipleri	10
Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	23
Tablo 4.2. Hastaların Laboratuvar Verileri	24
Tablo 4.3. Hipertansiyonu Olan ve Olmayan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	26
Tablo 4.4. Hipertansiyonu Olan ve Olmayan Hastaların Laboratuvar Verileri	27

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon, kronik böbrek hastalarında (KBH) sık görülmekte ve bu hastalardaki kalp-damar hastalıklarına bağlı artmış olan ölüm riskine katkıda bulunmaktadır. Hipertansiyonun gelişiminde rol oynayan pek çok faktör vardır. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda böbrek lokal renin anjiyotensin aldosteron sistem (RAAS) aktivasyonunun da bu faktörlerden birisi olduğu saptanmıştır. Bu sistemin aktive olmasının sadece hipertansiyon gelişiminde değil aynı zamanda böbrek hasarının oluşmasında da rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışmalarda idrar anjiyotensinojen düzeyinin böbrek lokal RAAS aktivitesini yansıtan güvenilir bir parametre olduğu saptanmıştır. İdrar anjiyotensinojen düzeyi kolaylıkla ölçülebilmektedir. İdrar miktarındaki değişikliklerin idrar anjiyotensinojen konsantrasyonunu değiştirmesi nedeniyle, idrar anjiyotensinojeninin eş zamanlı idrar kreatinin düzeyine oranlanarak değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmektedir.

Periton diyalizi hastalarında hipertansiyon patogenezinde, tüm kronik böbrek hastalarında olduğu gibi artmış damar içi sıvı hacminin en önemli faktör olduğu bilinmektedir. Bu hasta grubunda hipertansiyonun gelişiminde diğer faktörlerin yanında böbrek lokal RAAS aktivasyonunun rolü henüz ortaya konulmamıştır. Bu çalışmamızda periton diyaliz hastalarındaki hipertansiyon patogenezinde lokal RAAS aktivitesinin etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla; hipertansiyonu olan ve olmayan periton diyalizi hastalarında idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranları arasında farklılık olup olmadığının incelenmesi ve ayrıca periton diyalizi hastalarında bu orana etki eden faktörlerin ortaya konulması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

KBH, altta yatan böbrek hastalığının nedeni ne olursa olsun üç aydan uzun süreyle; böbrek hasarı olması ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dak/1,73 m²'nin altına inmesi olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar testleri, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsilerinden elde edilebilir (1).

KBH; toplumda görülme sıklığının fazla olması, ilerleyici bir seyir göstermesi ve hastaların kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm risklerini belirgin olarak arttırması nedeniyle önemli bir toplum sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yirmi yaş üstü nüfusun KBH sıklığı %16,8 olarak saptanmıştır. Bu sıklık yaşla beraber artmakta olup 60 yaş üstündeki kişilerin %17'sinin GFH 60 ml/dk/1,73 m²'nin altındadır (2). Ülkemizde yakın zamanda yapılmış olan Kronik Böbrek Hastalığı Prevelans Çalışması (*Turkish Chronic Renal Disease Prevalence Study*, CREDIT) sonuçlarına göre Türkiye'deki KBH sıklığı %15,7 olarak saptanmıştır (3).

KBH'nın en sık görülen üç nedeni diyabet, hipertansiyon ve glomerulonefrittir. KBH'nın başlıca nedenleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir. KBH vücuttaki tüm organlarda değişik belirti ve bulgulara yol açmakta ve hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak bozmaktadır. Özellikle anemi ve kemik hastalığı (renal osteodistrofi) çok sık görülen komplikasyonlardır. KBH evrelendirilmesinde GFH ve idrar albümin atılımı kullanılmaktadır (Tablo 2.2) (4). Hastaların büyük bir çoğunluğu erken evrelerdedir. Altta yatan hastalıktan bağımsız olarak KBH ilerleyici özellik göstermektedir. Her ne kadar bu ilerlemeyi yavaşlatacak değişik önlemler olsa da hastaların önemli bir kısmında hastalık ilerleyerek hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondan oluşan renal replasman tedavilerinden birisine ihtiyaç duyulur.

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri

Diyabetes mellitus

Hipertansiyon

Glomerülonefritler

Sistemik hastalıklar

Hereditör hastalıklar

Tübülointerstisyel nefritler

Ürolojik sorunlar

Vasküler hastalıklar

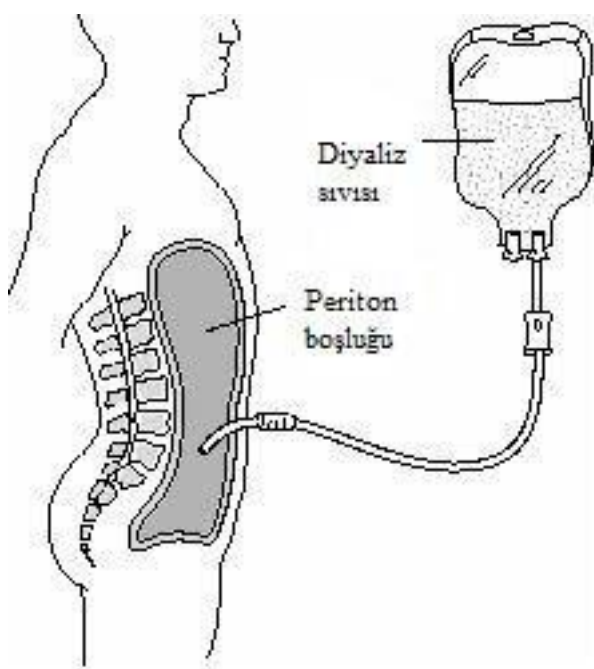
Tablo 2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

GFH EVRESİ	TANIMLAMA	GFH (ml/dak/1,73m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile beraber böbrek hasarı	>90
2	Hafif azalmış GFH ile beraber böbrek hasarı	60-89
3a	Hafif-orta derecede azalmış GFH	45-59
3b	Orta-ciddi derecede azalmış GFH	30-44
4	Ciddi derecede azalmış GFH	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15
ALBÜMİNÜRİ EVRESİ	TANIMLAMA	ALBÜMİNÜRİ (mg/gün)
1	Normal-yüksek normal	<30
2	Yüksek	30-300
3	Çok yüksek	>300

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı. Diyaliz hastaları için D, transplant hastaları için T eklenir.

2.2. Periton Diyalizi

Periton diyalizi hastanın periton zarının diyaliz filtresi olarak kullanıldığı bir tür renal replasman tedavisidir. Periton boşluğuna yerleştirilen kalıcı bir kateterden verilen ve genellikle glukoz nadiren de başka bir ozmotik madde içeren diyaliz çözeltisi ve peritondaki kılcal damarlar arasında sıvı-elektrolit değişimi olur (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Periton diyalizinin şematik gösterimi

En sık kullanılan periton diyaliz çözeltileri değişik oranlarda glukoz içermektedir (%1,36,%2,27,%3,86). Glukozlu periton diyaliz çözeltilerinin içeriği Tablo 2.3’de gösterilmiştir. Glukoz oranı arttıkça osmotik basınç da artacağı için ultrafiltrasyon daha fazla olacaktır. Peritondan emilen glukozun sistemik olumsuz etkileri olduğu, ayrıca özellikle yüksek glukoz oranlı periton diyaliz çözeltilerinin uzun dönemde periton membranının işlevini bozduğu bilinmektedir.

Bir glukoz polimeri olan ikodekstrini %7,5 oranında içeren diyaliz çözeltileri de bulunmaktadır. Molekül büyüklüğünün fazla olması nedeniyle ikodekstrin periton zarından geçememektedir. Bu çözeltiler 8-12 saatlik süreyle etkin ultrafiltrasyon sağlamaktadırlar. İkodekstrinin uzun dönemde periton zar fonksiyonlarına glukozu göre daha az zarar verdiği gösterilmiştir (5).

Bir diğer tür periton diyaliz çözeltisi de %1,1 aminoasit içeren çözeltilerdir. Bu çözeltiler özellikle beslenme parametreleri üzerindeki olumlu etkileri sayesinde malnütrisyonlu hastalarda fayda sağlamaktadır. Buna karşın bu çözeltilerin metabolik asidozu derinleştirme ve kan üre düzeyini yükseltme riskleri mevcuttur. Bu çözeltiler bahsedilen yan etkileri nedeniyle günde tek sefer kullanılmaktadır.

Glukoz içeren çözeltilerin ısı sterilizasyonu veya depolanması esnasında oluşan glukoz yıkım ürünlerinin zararlı etkileri saptanmıştır (6). Ayrıca çözeltilerin düşük pH'ı infüzyon esnasında ağrıya sebep olmaktadır. Bu nedenle iki ve üç bölümlü torbalar üretilerek fizyolojik pH'a daha yakın pH'ı olan ve daha az glukoz yıkım ürünü açığa çıkaran çözeltilerin kullanılabilmesi sağlanmıştır.

Tablo 2.3. Periton Diyalizi Çözeltilerinin İçeriği

Hacim	500-6000 ml
Sodyum	132-134 mEq/L
Klor	95-106 mmol/L
Potasyum	-
Kalsiyum	2,5-4,0 mEq/L
Magnezyum	0,5-1,5 mEq/L
Glukoz (dekstroz)	1,36-3,86 (1,5-4,25) gr/dL
Laktat	35-45 mmol/L

2.2.1. Periton Diyalizinin Fizyolojisi

Periton zarının yüzey alanı 1-2 m² arasında olup etkin ve sürekli bir diyaliz sağlamaktadır. Periton zarından solüt geçişini düzenleyen üç tabaka mevcuttur. Bunlar kapiller endotel, interstisyum ve mezotelyumdur. Peritondan solüt geçişine direnç gösteren temel yapı kapiller endotel olup, interstisyum da bu dirence katkıda bulunur. Mezotelyum ise solüt geçişine belirgin bir engel yaratmamaktadır. Periton diyalizinde periton diyaliz çözeltisi ve periton kılcal damarları arasındaki konsantrasyon farkına bağlı difüzyon yoluyla solüt değişimi olmaktadır. Bunun yanında diyaliz çözeltisi içindeki osmotik aktif maddenin (glukoz ya da ikodekstrin) yaratmış olduğu osmotik basınç farkına bağlı olarak da kılcal damarlardan periton boşluğuna su geçişi (ultrafiltrasyon) olmaktadır. Ultrafiltrasyon esnasında solütlerin su ile beraber zardan geçmesine de konveksiyon denilmektedir. Solüt ve sıvıların periton kılcal damarları arasındaki geçişleri endotel üzerinde bulunan üç farklı boyuttaki porlar sayesinde gerçekleşir. 2 Å boyutundaki en küçük porlar sadece su geçişine izin verir. 40-50 Å boyutundaki orta boy porlar küçük solüt ve sıvı transportuna izin verir. Yaklaşık 250 Å çapındaki en büyük porlar ise sayıca çok az bulunur ve bu porlardan büyük proteinler geçebilir. Peritondan sıvı emilimi ise ters yönde etki göstererek ultrafiltrasyonu ve klerensi azaltır (7).

2.2.2. Periton Diyalizi Tedavisinin Renal Replasman Tedavileri Arasındaki Oranı

Tüm dünyada renal replasman tedavisi altındaki hastaların yaklaşık %11'ini periton diyaliz hastaları oluşturmaktadır (8). Bununla beraber periton diyalizi tedavisi gören hastaların son dönem böbrek hastaları içindeki oranı ülkeden ülkeye belirgin farklılıklar göstermektedir. Bazı ülkelerde periton diyalizi hemen hiç kullanılmazken, örneğin Meksika'da renal replasman tedavisi altındaki hastaların yaklaşık %80'i periton diyalizi tedavisi görmektedir (9). Ülkemizdeki duruma bakacak olursak Türk Nefroloji Derneği'nin 2010 yılı ulusal kayıt sistemi verilerinde renal replasman tedavisi altındaki hastaların %8,8'inin periton diyalizi uygulamakta olduğu belirtilmektedir (10).

Renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastaların büyük bir kısmı hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi için uygundur. Bu hastalarda her iki tedavinin olumlu ve olumsuz yönleri konusunda hastaya detaylı bilgi verilerek hastanın tercihine göre tedavi planlanmalıdır.

2.2.3. Periton Diyalizi Tedavisinin Avantajları

Periton diyalizinin hastanın kendisi tarafından gerçekleştirilmesi nedeniyle daha bağımsız ve özgür bir yaşam sağlaması, hastaların diyet ve sıvı alımının daha serbest olması, kardiyovasküler yönden istikrarlı olmayan hastalarda hemodiyalize göre daha güvenli olması, antikoagülan ilaç gerektirmemesi, hastaların anemi ve hipertansiyon kontrolünün daha iyi olması, hastalarda transplantasyon sonrası gecikmiş greft fonksiyonlarının hemodiyalize göre daha az görülmesi, rezidü böbrek fonksiyonlarını daha iyi koruması gibi avantajları olduğu konusunda görüş birliği vardır.

2.2.4. Periton Diyalizi Tedavisinin Dezavantajları

Periton diyalizi hastalarında peritonit, beslenme bozukluğu, dislipidemi, hiperglisemi, obezite, herni ve değişik elektrolit bozuklukları gelişebilmektedir. Uzun dönem periton diyaliz tedavisi uygulanan hastalarda periton zarının yapısında değişiklikler meydana gelmektedir. Bu durum periton diyalizinin yeterliliğini olumsuz yönde etkilemekte, zamanla rezidü böbrek fonksiyonları da kaybedildikçe hastalarda hipervolemi ve hipertansiyon gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Nadir ama ölümcül olabilen enkapsüle sklerozan peritonit bir diğer önemli komplikasyondur.

2.2.5. Periton Diyalizinin Özellikle Tercih Edildiği Hastalar

- a) Kardiyak yönden stabil olmayan hastalar
- b) Damar giriş yolu sorunu olan hastalar

- c) İşi gereği sık seyahat etmesi gereken hastalar
- d) İğne korkusu olan hastalar

2.2.6. Periton Diyalizinin Kontrendikasyonları

Periton diyalizi tedavisinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları mevcuttur. Bu kontrendikasyonlar Tablo 2.4’de gösterilmiştir (11).

Tablo 2.4. Periton Diyalizinin Kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
Karın içi yapışıklıklar	Anüri
Ultrafiltrasyon kapasitesinin kaybı	Morbid obezite
Düzeltilemeyen herniler	Divertikülit
Diyafram hernileri	İnflamatuvar barsak hastalığı
Mesane ekstrofisi, omfalosel, gastroşizis	

Bu kontrendikasyonlara ek olarak malnütrisyonu, ileostomi-kolostomisi veya şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarla periton diyalizini hijyenik şekilde yapamayacağı düşünülen hastalarda da periton diyalizinin tercih edilmesi uygun değildir.

2.2.7. Periton Diyalizinin Tipleri

Periton diyaliz tedavisi değişik şekillerde uygulanabilmektedir (Tablo 2.5). Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) denilen yöntemde hasta periton diyaliz çözeltisini manuel olarak periton boşluğuna gündüz 3-5 defa yerçekiminden

faydalanarak infüze etmekte ve çoğunlukla geceleri de periton boşluğunda diyaliz çözeltisi bırakılmaktadır. Sürekli sıklık periton diyalizi (SSPD) yönteminde ise değişimler genellikle geceleri olmak üzere 3-5 defa bir periton diyaliz makinesi ile otomatik olarak gerçekleştirilmektedir. Gündüz hastanın karnında periton sıvısı bırakılmaktadır. Bu makine hastanın ihtiyaçları ve periton zarının geçirgenlik özelliklerine göre değişim sayısı, kullanılacak diyaliz çözeltilerinin tipi, hacimleri ve kullanım sırası gibi parametreler açısından programlanabilmektedir. Gece periton diyalizinde ise SSPD hastalarında olduğu şekilde gece değişimleri makine tarafından yapılmakta fakat hastanın karnı gündüz boş durmaktadır. Tidal periton diyalizi bir başka tür aletli periton diyalizi olup bu hastalarda makine daha sık değişimler yapmakta fakat her seansta hastanın periton boşluğundaki sıvının tamamı değil %50-75'i değiştirilmektedir. Bu tip periton diyalizi özellikle infüzyon esnasında ağrısı olan hastalarda tercih edilmektedir. Aralıklı periton diyalizi ise ilk kullanılan periton diyaliz tipi olup günümüzde terk edilmiştir. Bu yöntemde hastaya hemodiyalize benzer şekilde genelde haftada iki-dört kez yirmidört saat boyunca saat başı veya iki saatte bir değişim yapılmaktaydı.

Tablo 2.5. Periton Diyalizi Tedavisinin Tipleri

Sürekli ayaktan periton diyalizi

Sürekli sıklık periton diyalizi

Gece periton diyalizi

Tidal periton diyalizi

Aralıklı periton diyalizi

2.2.8. Periton Diyalizi Yeterliliğinin Değerlendirilmesi

Periton diyalizinin yeterliliğinin en önemli kanıtları hastanın kendisini iyi hissetmesi, üremik belirti ve bulguların olmaması, hastanın hipervolemisinin

olmaması ve kan basıncının kontrol altında olmasıdır. Bu klinik değerlendirmelerin yanında kinetik değerlendirmelerden de yararlanır. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) kılavuzu periton diyalizi yeterliliğinin değerlendirilmesinde $Kt/V_{\text{üre}}$ ($Kt=24$ saatte drene edilen diyalizat üre nitrojen içeriği/serum üre nitrojeni, $V_{\text{üre}}=\text{Üre dağılım hacmi}$) ve haftalık kreatinin klerensi kullanılması önermektedir. $Kt/V_{\text{üre}}$ 'nin $>1,7$ ve kreatinin klerensinin >60 L/hafta/ 1.73 m^2 olmasının yeterli diyalizi gösterdiği belirtilmiştir (12).

Periton eşitleme testi (PET), periton zarının geçirgenliğini saptamak için sıklıkla kullanılan bir testtir. Bu testte 2 litre %2,27'lik diyalizat kullanılarak dört saatlik bir değişim hastanede gerçekleştirilir. Dört saatin sonunda diyalizat ve plazma kreatinin oranı (D/P kreatinin) değerine bakılır. D/P kreatinin $<0,50$ düşük geçirgenliği, $0,50-0,65$ düşük-orta geçirgenliği, $0,66-0,81$ yüksek-orta geçirgenliği ve $>0,81$ yüksek geçirgenliği gösterir (13). Düşük periton geçirgenliği olan hastalarda mükemmel ultrafiltrasyon sağlanmasına rağmen, solüt klerensi yetersiz olur. Bu hastalarda uzun değişim sürelerine ihtiyaç duyulur. Yüksek periton geçirgenliği olan hastalarda ise yüksek solüt klerensine karşın, ultrafiltrasyon yetersizliği olma ihtimali yüksektir. Kötü prognostik bir göstergedir. Kısa ve sık değişimler gerekir.

2.2.9. Periton Diyalizinde Rezidü Böbrek Fonksiyonunun Korunmasının Önemi

Rezidü böbrek fonksiyonlarının kaybı periton diyalizi hastalarında artmış mortaliteyle beraberdir. Rezidü glomerüler filtrasyon hızındaki her $5 \text{ L}/1,73 \text{ m}^2/\text{haftalık}$ artışın ölüm riskini %12 azalttığı, günlük idrar miktarındaki her 250 ml'lik artışın da ölüm riskini %36 azalttığı saptanmıştır (14). Rezidü böbrek fonksiyonlarını koruyacak önlemlerin (ideal sıvı dengesinin sağlanması, biyouyumlu periton diyaliz çözeltilerinin kullanılması, hipertansiyon kontrolü, RAAS baskılayıcı ilaçların kullanımı, nefrotoksik ilaçlardan ve kontrast madde maruziyetinden uzak durulması) bu hastalarda çok önemli olduğu düşünülmektedir. Periton diyalizinin rezidü renal fonksiyonları hemodiyalize göre daha iyi koruması nedeniyle (15-17) diyalize yeni başlanan hastalarda periton diyalizinin öncelikle tercih edilmesinin

akılcı olabileceğine dair görüşler vardır (18). Periton diyalizinde rezidü fonksiyonların daha iyi korunması iki nedene bağlanmıştır (19). Birinci neden periton diyalizinde volüm durumunun daha stabil olması hatta bir miktar hipervolemi olması buna karşılık hemodiyalizde sıkı kan basıncı kontrolü sağlamak amacıyla diyaliz seansları esnasında fazla ultrafiltrasyon yapılmasına bağlı sık hipovolemi ve hipotansiyon gelişmesidir. İkinci neden ise periton diyalizinde kullanılan biyouyumlu çözeltilerdir.

Rezidü fonksiyonların kaybına bağlı ortaya çıkan hipervolemi bu hasta grubunda hipertansiyon gelişimini hızlandırmaktadır (20,21). Rezidü fonksiyonların sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ile ilişkili olduğu ve anürik hastalarda SVH'nin daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (22). Rezidü renal fonksiyondaki azalmanın inflamasyonla (23), malnütrisyonla (24) ve arteriyal sertlikle (25) de ilişkili olduğu saptanmıştır.

2.2.10. Periton Diyalizi Hastalarında Hipertansiyon Sıklığı ve Kontrol Oranları

Parankimal böbrek hastalıkları sekonder hipertansiyonun en sık nedenidir. Kronik böbrek hastalığında hipertansiyon sıklığının çok yüksek olduğu yapılmış çok sayıda çalışmayla ortaya konulmuştur. İlerleyici Böbrek Yetmezliğinde ACE İnhibisyonu (*ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency, AIPRI*) çalışmasında hipertansiyon prevalansı %92 (26), Nefropatide Ramipril Etkinliği (*Ramipril Efficacy in Nephropathy, REIN*) çalışmasında ise %84 saptanmıştır (27).

Periton diyalizi tedavisi altındaki kronik böbrek hastalarında da hemodiyaliz hastalarındaki kadar sık olmasa da hipertansiyon önemli bir sorundur ve artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler mortaliteye katkıda bulunmaktadır. Bu hasta grubunda hipertansiyon sıklığının değişik çalışmalarda yaklaşık %30 ile %90 arasında olduğu saptanmıştır (28-30).

Tüm kronik böbrek hastalarında olduğu gibi kan basıncı kontrolü periton diyaliz tedavisi altındaki hastalarda da istenilen düzeyde değildir. Periton diyalizine

başlanan hastalarda ilk 6 ay-1 yıl içerisinde kan basıncında belirgin bir düşme sağlansa da uzun dönemde kan basıncı kontrolünün bozulduğu saptanmış ve bu bozulmada özellikle rezidü böbrek fonksiyonlarının kaybedilmesinin rol oynadığı yorumu yapılmıştır (21). Zamanla ultrafiltrasyon yetersizliğinin gelişmesi de bir diğer faktördür. Hastaların periton diyalizine başladıktan iki yıl sonra %30'a varan oranda ultrafiltrasyon yetersizliği gösterdikleri saptanmıştır (31). Bu hasta grubunda kan basıncı kontrolü ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada da hastaların %48'inin kan basıncının kontrol altında olmadığı saptanmıştır (32).

2.2.11. Periton Diyalizi Hastalarında Hipertansiyon Patogenezi

Primer hipertansiyonun patogenezinde sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, anormal kardiyovasküler gelişim, düşük doğum ağırlığına bağlı az nefron sayısı ile doğmuş olmak, RAAS aktivasyonu, böbreklerden sodyum atılımında bozukluk, hücre içi sodyum ve kalsiyum düzeylerinde artış gibi değişik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (33). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda ortaya çıkan hipertansiyonun en önemli nedeninin ise kronik sıvı fazlalığı olduğu düşünülmektedir (34). Bu hastalarda hipervolemi artmış kardiyak atım ve artmış sistemik damar direncine yol açarak kan basıncını yükseltmektedir (30). Periton diyaliz hastalarında hipervoleminin nedenleri olarak rezidü renal fonksiyonların kaybı, uygun olmayan diyaliz reçetelendirilmesi, hasta uyumsuzluğu, mekanik sorunlar ve ultrafiltrasyon yetersizliği gösterilebilir (35). Rezidü fonksiyonları korumak amacıyla bir miktar hipervolemiye izin vermek kan basıncı yüksekliğine yol açan bir ikileme sebep olmaktadır (29) ve residü fonksiyonları korumak uğruna ciddi hipervolemiye izin verilmemelidir (36).

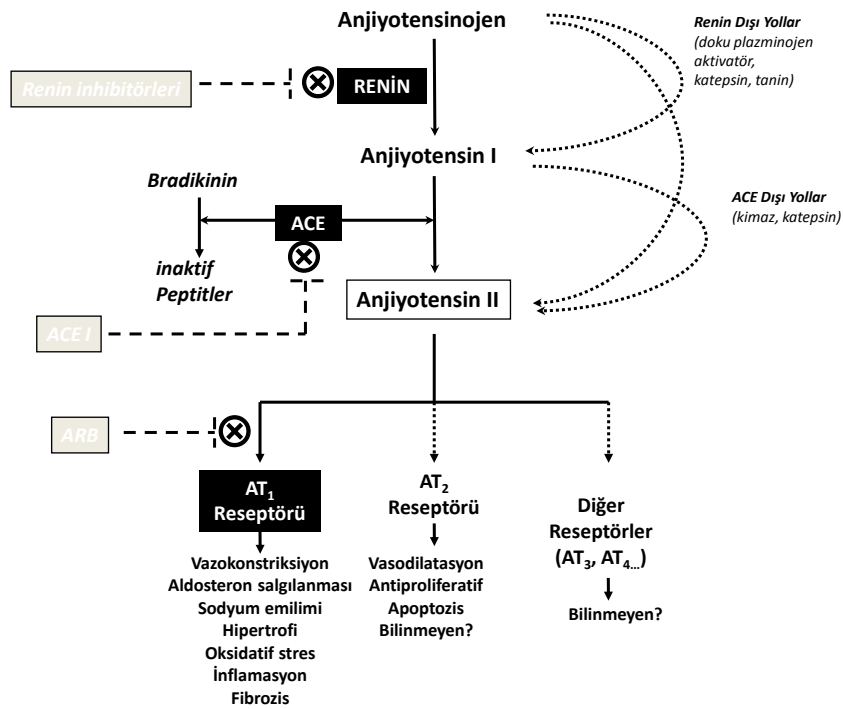
Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kronik sıvı fazlalığı dışında, RAAS aktivasyonu, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, endotelden salınan vazodilatatör ve vazokonstriktör maddeler arasındaki dengesizlik, kullanılan eritropoetin tedavisi gibi başka faktörler de hipertansiyon gelişiminde rol oynamaktadır (37).

Periton diyaliz hastalarındaki hipertansiyonun patogenezi de diğer kronik böbrek hastalarındaki hipertansiyon patogenezinin farklı değildir. Bu hastalarda da

kan basıncı yüksekliğinin en önemli nedeni su ve sodyum retansiyonuna bağlı artmış hücre içi ve dışı sıvı hacmidir. Ülkemizden yayınlanmış bir çalışmada hipertansif periton diyalizi hastalarında ciddi tuz kısıtlaması yapılarak ve hipertonic diyaliz çözeltisi kullanılarak hastaların ağırlıklarında, kardiyotorasik indekslerinde ve kan basınçlarında belirgin düşme olduğu belirtilmiştir (38). Periton diyalizi hastalarında hipertansiyon patogeneğinde rol oynayan bir diğer önemli faktör de RAAS aktivasyonudur.

2.3. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Sistemik RAAS bir hormon kaskadı olup, böbrekteki jükstraglomerüler hücrelerden renin salgılanmasıyla başlar. Renal perfüzyonda azalma ve artmış sempatik aktivite renin salgılanmasının başlıca uyaranlarıdır. Renin karaciğerde üretilen anjiyotensinojenin anjiyotensin 1'e dönüşümünü sağlar. Anjiyotensin 1'in kan basıncı üzerindeki etkisi minimaldir. Anjiyotensin 1 akciğerlerde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (*angiotensin converting enzyme*, ACE) sayesinde anjiyotensin 2'ye dönüşür. Anjiyotensin 2 ACE dışı yollarla (kimaz, katepsin G, kimostatin duyarlı anjiyotensin 2 oluşturucu enzim gibi lokal doku enzimleriyle) da meydana getirilir (Şekil 2.2) (39).



Şekil 2.2. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

RAAS kan basıncının kontrolü, sıvı-elektrolit dengesi ve diyabetik olan ve olmayan kronik böbrek hastalığının ilerlemesinde rol oynamaktadır.

2.3.1. Periton Diyalizi Hastalarında Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Periton diyalizi hastalarındaki hipertansiyon patogeneğinde RAAS'ın önemli bir rol oynadığı ve bu sistemi baskılayan ilaçların bu hasta grubunda etkin kan basıncı kontrolü sağladığı birçok çalışmada saptanmıştır. Enalaprilin bu hasta grubunda kan basıncını düşürdüğü ve hiperkalemiye yol açmadığı gösterilmiştir (40,41). Bir başka çalışmada da losartanın kan basıncını belirgin bir şekilde düşürmesinin yanında hastalar tarafından iyi tolere edildiği belirtilmiştir (42).

RAAS baskılayan ilaçların periton diyalizi hastalarında hipertansiyon kontrolü üzerine olan etkileri uzun zamandır bilinmekle beraber RAAS'ın

baskılanmasının başka faydaları olduğu da gösterilmiştir. Bunların başında bu ilaçların rezidü böbrek fonksiyonlarını koruyucu özelliği gelmektedir. Rezidü idrar miktarındaki kayıp hızının plazma ACE düzeyleri ile korele olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (43). Buna karşılık bir diğer çalışmada ise serum ACE aktivitesi ile rezidü böbrek fonksiyonları ve diyaliz yeterliliği arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir (44). Bu çelişkili verilere rağmen RAAS baskılayan ilaçların periton diyaliz hastalarında rezidü böbrek fonksiyonlarını koruduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (15,45,46).

Uzun süre periton diyaliz tedavisi gören hastaların periton zarlarında gelişen fibrozisin de bu ilaçlar tarafından kısmen önlenebileceği öne sürülmüştür. Periton zarında akut inflamasyon olduğunda veya periton diyaliz çözeltilerine uzun süre maruz kaldığında periton zarında RAAS aktivasyonu olduğu ve bu aktivasyonun etkisiyle inflamasyona ve fibroze yol açan çok sayıda sitokin salındığı belirtilmektedir (47). Yapılan bir çalışmada enalapril kullanan hastalarda plasebo alan hastalara göre fibroze yol açan sitokinlerin düzeyinin ve periton zar kalınlığının azaldığı, ultrafiltrasyon ve solüt transportunun düzeldiği saptanmıştır (48).

Sistemik RAAS'ın bu etkileri nispeten uzun süredir bilinmesine rağmen son zamanlarda sistemik RAAS'dan bağımsız olarak düzenlenen lokal RAAS'lara ilgi artmaktadır. Lokal RAAS başta böbrekler, kalp, beyin, akciğer, karaciğer, böbrek üstü bezleri ve kalp damarları olmak üzere hemen tüm organlarda bulunmaktadır. Böbrek, RAAS'ın tüm bileşenlerini içerdiğinden dolayı bu lokal RAAS'lar içerisinde en önemlisinin böbrekte bulunan lokal RAAS olduğu düşünülmektedir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda primer hipertansiyon ve renal transplant hastalarındaki hipertansiyonun patogenezinde böbrekteki lokal RAAS aktivasyonunun katkılarının olduğu saptanmıştır (49,50).

2.4. Böbrek Lokal Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Klasik bilgiye göre anjiyotensinojen karaciğerde üretilmektedir. Böbrekteki lokal RAAS'da ise anjiyotensinojenin böbrek proksimal tübülünden sekrete edildiği

düşünülmektedir (51). İdrarla atılan anjiyotensinojenin klinik önemi ve kaynağı uzun süre anlaşılamamıştır (52). Böbreğin proksimal kıvrımlı tübülünde immunhistokimyasal analizlerle renal anjiyotensinojen proteininin bulunduğu uzun zaman önce saptanmıştır (53-55). 1990 yılında anjiyotensinojen mRNA'sı da rat proksimal tübüllerinde saptanmış ve daha o zamanlarda böbrekte lokal bir RAAS olabileceği speküle edilmiştir (56). Böbrekte lokal bir RAAS olduğu ve idrarda saptanan angiotensinojeninin bu sistemin aktivitesini gösterdiği ilk defa Kobori ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur (57). Önceden yapılan çalışmalarda anjiyotensin 2 infüzyonunun renal anjiyotensinojen mRNA (58) ve protein (59) düzeyini arttırdığı saptanmıştı. Kobori ve arkadaşları ise kronik anjiyotensin 2 infüzyonu uyguladıkları ratların böbrek anjiyotensin 2 düzeylerinin ve idrarlarındaki anjiyotensinojen düzeyinin arttığını göstermişlerdir. Ayrıca idrar anjiyotensinojen düzeyinin; böbrek anjiyotensin 2 düzeyi ile belirgin korelasyon göstermesine rağmen plazma anjiyotensin 2 düzeyi ile korele olmadığını saptamışlar ve böylece idrar anjiyotensinojen düzeyinin lokal RAAS aktivitesini gösterdiği şeklinde yorum yapmışlardır (57). Karaciğer tarafından üretilen anjiyotensinojenin, glomerülerden filtre olamayacak kadar büyük olması (61-65 kDa) (60), böbrek dokusundaki anjiyotensin 2 miktarının dolaşımdaki anjiyotensin 2 düzeyiyle karşılaştırıldığında çok daha yüksek olması (61), ACE inhibitörleriyle anjiyotensin 2 üretiminin sistemik olarak tamamen baskılanmasına rağmen bu hastalarda belirgin bir intrarenal anjiyotensin 2 konsantrasyon azalmasının eşlik etmediğinin saptanması (62) ve ratlara infüze edilen insan anjiyotensinojeninin plazmada saptanmasına rağmen idrarda saptanamaması da böbrekte lokal olarak düzenlenen bir RAAS olduğunu desteklemektedir (63).

Takip eden yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında ve klinik çalışmalarda böbrek lokal RAAS'ın bir çok patolojik durumla ilişkili olduğu saptanmıştır. Ratlarda yapılan çok sayıda çalışmada lokal RAAS aktivitesinin hipertansiyonla ilişkisi ortaya konulmuştur (63-66). Hipertansif hastalarda yapılan bir klinik çalışmada da, böbrekteki lokal RAAS aktivitesini gösteren idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranının sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve idrar protein atılımı ile kuvvetli ve pozitif yönde bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda normotansif kontrollere göre; RAAS

blokör kullanmayan hipertansif hastalarda bu oranın istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir. RAAS blokör kullanımının ise idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranını belirgin olarak düşürdüğü saptanmıştır. Çalışmanın yazarları idrar anjiyotensinojen ölçümü ile RAAS blokörlerinin intrarenal RAAS aktivitesini baskılayıcı özelliklerinin değerlendirilebileceği şeklinde bir yorum yapmışlardır (67). Bir başka klinik çalışmada da özellikle erkek hastalarda kan basıncı ile idrar anjiyotensinojen düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır (68).

Primer hipertansiyondan sonra sekonder hipertansiyon patogenezinde de bu sistemin rolü gösterilmiştir. Örneğin renal transplant hastalarındaki bir çalışmada hipertansiyonu olan hastaların idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranları normotansiflere göre daha yüksek bulunmuş, ayrıca bu oranın idrar protein atılımı ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (50). IgA nefropatili hastalardaki hipertansiyon patogenezinde de lokal RAAS aktivasyonu gösterilmiştir (69).

Böbrekteki lokal RAAS ve idrar anjiyotensinojen düzeyi, kronik böbrek hastalığında da incelenmiştir. Ratlarda oluşturulan bir kronik böbrek yetmezliği modelinde lokal RAAS aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (70). İnsanlarda yapılan bir çalışmada da idrar anjiyotensinojen düzeyi ile böbrek dokusundaki anjiyotensin 2 ve tip 1 kollajen boyanma yoğunluğu arasında pozitif ilişki rapor edilmiştir (71). Bu çalışmada idrar anjiyotensinojen düzeyleri; düşük GFH veya yüksek proteinürisi olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar kronik böbrek hastalarında böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayla böbrekteki lokal RAAS aktivitesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymada idrar anjiyotensinojeninin uygun bir belirteç olduğu sonucunu çıkarmışlardır. Kronik böbrek hastalarında yapılan bir başka çalışmada da bu hasta grubunda kontrol grubuna göre lokal RAAS aktivitesini gösteren idrar anjiyotensinojen atılımının belirgin olarak artmış olduğu ve bu durumun proteinüriden kaynaklanmadığı gösterilmiştir (72).

Böbrekteki lokal RAAS aktivitesinin hipertansiyon ve kronik böbrek hastaları dışındaki hasta gruplarında da değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. IgA nefropatili hastalarda idrar anjiyotensinojen düzeylerinin böbrek dokusundaki anjiyotensinojen gen ekspresyonu ve anjiyotensin 2 immün reaktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir

(73). Bu hastalarda ayrıca idrar anjiyotensinojen atılımının proteinüri ile de korele olduğu saptanmıştır (74). İdrar anjiyotensinojen atılımının Henoch Schonlein Purpuralı çocuklarda hastalığın şiddetini belirlemede kullanılabileceği öne sürülmüştür (75). Renal amiloidozisli hastalarda da bu sistemin kontrol grubuna göre daha aktif olduğu ve idrar anjiyotensinojen düzeyinin proteinüri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (76).

Böbrekteki lokal RAAS aktivitesini saptamak amacıyla anjiyotensin 2 düzeyini ölçmek pratik değildir. Bu madde yüksek aktiviteli renal peptidazlar tarafından hızlıca parçalanır. İdrar anjiyotensinojen düzeyi bu sistemin aktivasyonunu göstermekte olup, ölçülebilmesi için insan anjiyotensinojen ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) kiti geliştirilmiştir (77). Bu kit kullanılarak hipertansif hastalarda, diyabetik hastalarda, kronik böbrek hastalarında, renal transplantasyon hastalarında ve renal amiloidozisli hastalarda idrar anjiyotensinojen düzeyinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır (50,67,68,72,73,76,78).

Bu çalışmada periton diyaliz hastalarında hipertansiyon patogenezinde lokal RAAS aktivitesinin etkisinin olup olmadığının değerlendirilmesi planlanmıştır. Ayrıca bu sistemin aktivitesini gösteren idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranına etki eden faktörlerin de saptanması hedeflenmiştir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Ünitesi ile Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde düzenli olarak takip edilen periton diyaliz hastaları aşağıdaki ölçütlere göre alındı.

Hastaların çalışmaya alınma ölçütleri:

- 1) Altı aydan uzun süredir periton diyaliz tedavisi altında olmak
- 2) En az 100 cc rezidü idrarı olmak
- 3) Son üç ay içerisinde yeni bir antihipertansif ilaç başlanmamış olmak
- 4) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokörü kullanmıyor olmak (tarama esnasında bu ilaçları kullanmakta olan hastalar bu ilaçları en az bir ay süreyle bıraktıktan sonra çalışmaya alındı) olarak belirlendi.

Hipertansiyonu olan hastalar tarama esnasında herhangi bir antihipertansif ilaç kullanmakta olan hastalar olarak tanımlandı. Aynı şekilde diyabeti olan hastalar da tarama esnasında insülin ya da oral antidiyabetik kullanan hastalar olarak tanımlandı.

3.2. Metod

3.2.1. Hastaların Demografik Verileri, Laboratuvar Değerleri ve Periton Diyalizi ile İlgili Parametreleri

Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri ve periton diyalizi ile ilgili parametreleri hastane dosyaları ve hastane bilgisayar kayıtları kullanılarak elde edildi. Demografik özellikler olarak hasta yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, KBH'ya yol

açan esas hastalık (primer böbrek hastalığı), önceden tanı konmuş diyabet olup olmadığı, önceden tanı konmuş hipertansiyon olup olmadığı ve varsa kullanılan antihipertansif ilaçlar kaydedildi. Laboratuvar değerleri olarak son bir ay içerisinde periton diyalizi izleminin bir parçası olarak bakılmış olan kreatinin, potasyum, sodyum, üre, ürik asit, kalsiyum, fosfor, albümin, protein, hemoglobin ve son üç ay içerisinde bakılmış c-reaktif protein (CRP), kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, paratiroid hormon, alkalen fosfataz ve alanin transaminaz sonuçları kaydedildi. Tüm kan örnekleri sabah aç karnına ve saat 08:00-12.00 arasında alınmıştı. Periton diyalizi ile ilgili olarak da periton diyalizinin süresi, tipi, hastaların rezidü idrar miktarları ve haftalık Kt/V değerleri kaydedildi.

3.2.2. İdrar Anjiyotensinojen Düzeyi Ölçümü

Tüm hastalardan sabah 08.00-12.00 saatleri arasında 10 ml idrar örneği alındı. İdrar örnekleri alındıktan sonra 30 dakika içerisinde, 1000 devirde 20 dakika santrifüj edilerek daha sonra çalışılmak üzere -80°C'lik derin dondurucuya konuldu. Örnekler -80°C'de en fazla 3 ay saklandı. İdrar anjiyotensinojen düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü (ng/ml). Ölçüm için, human angiotensinogen ELISA kit (enzyme-linked immunosorbent assay Kit, Uscn Life Science Inc. Wuhan, China) kullanıldı. Alınan idrar örneklerinden idrar kreatinin düzeyleri de spektrofotometrik yöntemle ölçüldü (mg/dl). İdrar miktarının ve yoğunluğunun idrar anjiyotensinojen konsantrasyonu üzerine olan etkilerini ortadan kaldırmak için istatistiksel analizlerde idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı kullanıldı ($\mu\text{g/g}$).

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizinde SPSS-16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile

varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Normal dağılan s¼rekli değişkenler i¼in gruplar arasındaki farklılıklar t testi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan s¼rekli değişkenlerin gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesinde ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. S¼rekli değişkenler arasındaki ilişkilerin saptanmasında normal dağılımı olanlar i¼in Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılımı olmayanlar i¼in Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Anlamlılık değerı <0.05 olarak kabul edildi.

3.4. Araştırmanın Etik Y¼onu

Araştırma i¼in Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'na başvuruda bulunulmuştur. Araştırma komisyonunun 24 Mart 2011 tarihli toplantısında g¼r¼ř¼lerek etik y¼onden uygun bulunmuştur (karar no: HEK 11/41-15). Araştırma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak ger¼ekleřtirilmiř olup hastalardan ¼alıřma i¼in onam alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri

Çalışmaya 31'i erkek, 19'u kadın olmak üzere 50 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı $49,1 \pm 13,0$ yıl, ortalama periton diyaliz süreleri $36,2 \pm 19,9$ aydı. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de, laboratuvar verileri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Yaş (yıl)	49,1±13,0
Cinsiyet (erkek/kadın)	31 (%62,0) / 19 (%38,0)
Primer böbrek hastalığı (n,%)	
<i>Hipertansiyon</i>	18 (%36,0)
<i>Diyabetes mellitus</i>	13 (%26,0)
<i>Glomerülonefrit</i>	5 (%10,0)
<i>Polikistik böbrek hastalığı</i>	4 (%8,0)
<i>Taş hastalığı</i>	3 (%6,0)
<i>Bilinmeyen</i>	3 (%6,0)
<i>Pyelonefrit</i>	1 (%2,0)
<i>Amiloidoz</i>	1 (%2,0)
<i>Poliarteritis nodoza</i>	1 (%2,0)
<i>Nörojen mesane</i>	1 (%2,0)
Periton diyaliz süresi (ay)	36,2±19,9
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26,5±5,5
Diyabet (n,%)	16 (%32,0)
Hipertansiyon (n,%)	30 (%60,0)
Rezidü idrar miktarı (ml/gün)	749,0±556,8
Haftalık Kt/V	2,88±1,12
Kullanılan ortalama antihipertansif ilaç sayısı (n)	0,88±0,87
Antihipertansif ilaç grupları (n,%)	
<i>Kalsiyum kanal blokörü</i>	17 (%34,0)
<i>Beta blokör</i>	13 (%26,0)
<i>Anjiyotensin reseptör blokörü</i>	10 (%20,0)
<i>Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü</i>	2 (%4,0)
<i>Alfa blokör</i>	2 (%4,0)

Tablo 4.2. Hastaların Laboratuvar Verileri

Kreatinin (mg/dL)	8,82±2,78
Potasyum (mEq/L)	4,40±0,77
Sodyum (mEq/L)	136,92±3,87
Kan üre nitrojeni (mEq/L)	57,48±17,81
Ürik asit (mg/dL)	6,05±1,27
Kalsiyum (mg/dL)	8,62±0,85
Fosfor (mg/dL)	5,11±1,38
Albümin (g/dL)	3,56±0,47
Protein (g/dL)	6,73±0,75
Hemoglobin (g/dL)	11,37±1,45
CRP (mg/dL)	1,84±3,06
Kolesterol (mg/dL)	190,07±47,71
LDL-kolesterol (mg/dL)	117,85±33,32
HDL-kolesterol (mg/dL)	40,56±10,69
Trigliserid (mg/dL)	202,15±110,60
PTH (pg/mL)	600,35±432,78
ALP (U/L)	130,50±57,67
ALT (U/L)	15,52±10,03
Proteinüri (mg/gün)	783±677

CRP: C-reaktif protein, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, PTH: Paratiroid hormon, ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin transaminaz

4.2. Hastaların Kan Basınçları ile İlgili Verileri

Çalışmada yer alan 50 hastanın 30'unda hipertansiyon mevcuttu. Bu 30 hastanın kullandıkları antihipertansif ilaç sayılarına bakıldığında, 18'inin bir antihipertansif ilaç, 10'unun iki antihipertansif ilaç ve 2'sinin üç antihipertansif ilaç kullandığı saptandı. Tüm hastaların bu ilaç tedavileri altında kan basınçları kontrol altındaydı. Hipertansif hastaların kullandığı ortalama antihipertansif ilaç sayısı $1,47 \pm 0,63$ iken, tüm hastalar göz önüne alındığında ise kullanılan ortalama

antihipertansif ilaç sayısı $0,88 \pm 0,87$ olarak bulundu. En sık kullanılan antihipertansif ilaç grubu kalsiyum kanal blokörleriydi (%34,0) (Bkz. Tablo 4.1). Diüretik kullanan hiç hasta bulunmamaktaydı.

4.3. Hipertansiyonu Olan ve Olmayan Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Hipertansiyonu olan hastaların yaşları hipertansiyonu olmayanlara göre daha yüksekti (sırasıyla $52,1 \pm 12,6$ ve $44,7 \pm 12,6$; $p=0,049$). Ayrıca hipertansiyonu olan hastaların haftalık Kt/V değerleri hipertansiyonu olmayan hastalara göre daha yüksekti (sırasıyla $3,14 \pm 1,27$ ve $2,49 \pm 0,72$; $p=0,044$). Bunun dışında iki grup arasında demografik ve klinik özellikler açısından başka farklılık yoktu. Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların laboratuvar değerleri Tablo 4.4'de gösterilmiştir. Her iki grubun laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 4.3. Hipertansiyonu Olan ve Olmayan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Hipertansiyonu olanlar (n=30)	Hipertansiyonu olmayanlar (n=20)	P
Yaş (yıl)	52,1±12,6	44,7±12,6	0,049
Cinsiyet (erkek/kadın)	20 (%66,7)/10 (%33,3)	11 (%55)/9 (%45)	>0,05
Periton diyaliz süresi (ay)	37,0±21,4	35,1±17,7	>0,05
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26,5±5,2	26,6±6,0	>0,05
Diyabet (n,%)	11 (%36,7)	5 (%25,0)	>0,05
Rezidü idrar miktarı (ml/gün)	808,3±537,7	660,0±586,8	>0,05
Haftalık Kt/V	3,14±1,27	2,49±0,72	0,044
Periton diyalizinin tipi (n)			>0,05
SAPD	17	11	
APD	13	9	
Primer böbrek hastalığı (n)			>0,05
Hipertansiyon	10	8	
Diyabetes	9	4	
mellitusGlomerülonefrit	2	3	
Polikistik böbrek hastalığı	3	1	
Taş hastalığı	2	1	
Bilinmeyen	2	1	
Pyelonefrit	1	-	
Amiloidoz	-	1	
Poliarteritis nodoza	1	-	
Nörojen mesane	-	1	

SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi, APD: Aletli periton diyalizi

Tablo 4.4. Hipertansiyonu Olan ve Olmayan Hastaların Laboratuvar Verileri

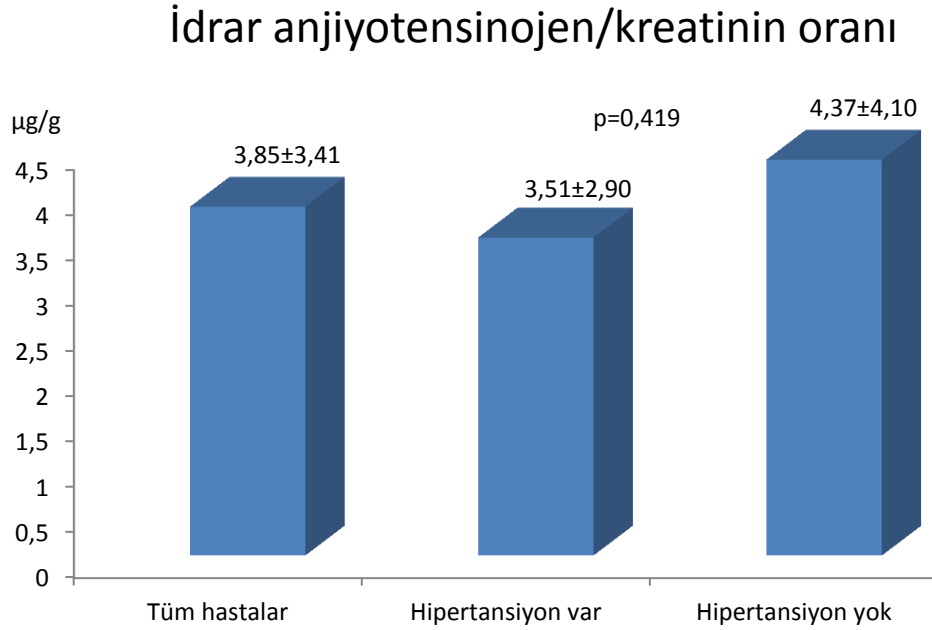
	Hipertansiyonu olanlar (n=30)	Hipertansiyonu olmayanlar (n=20)	P
Kreatinin (mg/dL)	8,21±3,01	9,73±2,15	>0,05
Potasyum (mEq/L)	4,49±0,74	4,27±0,82	>0,05
Sodyum(mEq/L)	136,67±3,96	137,30±3,80	>0,05
Kan üre nitrojeni (mEq/L)	58,74±18,99	55,59±16,17	>0,05
Ürik asit (mg/dL)	6,10±1,40	5,97±1,07	>0,05
Kalsiyum (mg/dL)	8,44±0,64	8,89±1,05	>0,05
Fosfor (mg/dL)	5,02±1,32	5,25±1,48	>0,05
Albümin (g/dL)	3,48±0,46	3,67±0,47	>0,05
Protein(g/dL)	6,64±0,77	6,86±0,71	>0,05
Hemoglobin(g/dL)	11,28±1,68	11,51±1,02	>0,05
CRP(mg/dL)	1,91±3,54	1,72±2,21	>0,05
Kolesterol(mg/dL)	187,16±45,58	194,53±51,74	>0,05
LDL (mg/dL)	117,48±27,33	118,42±41,67	>0,05
HDL (mg/dL)	40,69±10,47	40,37±11,31	>0,05
Trigliserid(mg/dL)	194,21±105,54	214,26±119,82	>0,05
PTH(pg/mL)	528,65±413,55	709,79±449,55	>0,05
ALP (U/L)	136,76±61,40	120,95±51,58	>0,05
ALT (U/L)	16,31±11,32	14,32±7,80	>0,05

CRP: C-reaktif protein, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, PTH: Paratiroid hormon, ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin transaminaz

4.4. Hipertansiyonu Olan ve Olmayan Periton Diyalizi Hastalarının İdrar Anjiyotensinojen/Kreatinin Oranları Açısından Karşılaştırılması

Lokal RAAS aktivitesini gösteren idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranları incelendiğinde bu oranın tüm hasta grubunda $3,85 \pm 3,41 \mu\text{g/g}$ olduğu saptandı. Hipertansiyonu olan hastaların ortalama idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı

3,51±2,90 µg/g iken hipertansiyonu olmayan hastalarda bu oran 4,37±4,10 µg/g saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,419) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Tüm hastalarda, hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranları (µg/g).

Sadece diyabetik hastalar incelendiğinde de hipertansiyonu olan hastaların (n=11) ortalama idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranının hipertansiyonu olmayan hastalara göre (n=5) istatistiksel olarak farklı olmadığı saptandı (4,05±4,25 mcg/g ve 8,06±5,15 mcg/g, p=0,122).

Hipertansiyonu olan hastaların 18'i tek antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. Bu hastaların ortalama idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı 4,13±3,24 µg/g idi. İki veya daha fazla antihipertansif ilaç kullanan 12 hasta vardı. Bu hastaların ortalama idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı ise 2,58±2,09 µg/g olarak bulundu. Bu iki grubun arasında ortalama idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı bakımından fark yoktu (p>0,05).

4.5. Periton Diyalizi Hastalarında İdrar Anjiyotensinojen/Kreatinin Oranına Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

Erkek hastalarda ortalama idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı $4,01 \pm 3,52$ $\mu\text{g/g}$, kadın hastalarda ise $3,59 \pm 3,32$ $\mu\text{g/g}$ idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,679$). Sadece hipertansiyonu olan hastalar analiz edildiğinde de erkek hastalar ve kadın hastaların idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranları benzerdi (sırasıyla $3,58 \pm 3,44$ $\mu\text{g/g}$ ve $3,36 \pm 1,40$ $\mu\text{g/g}$, $p=0,845$).

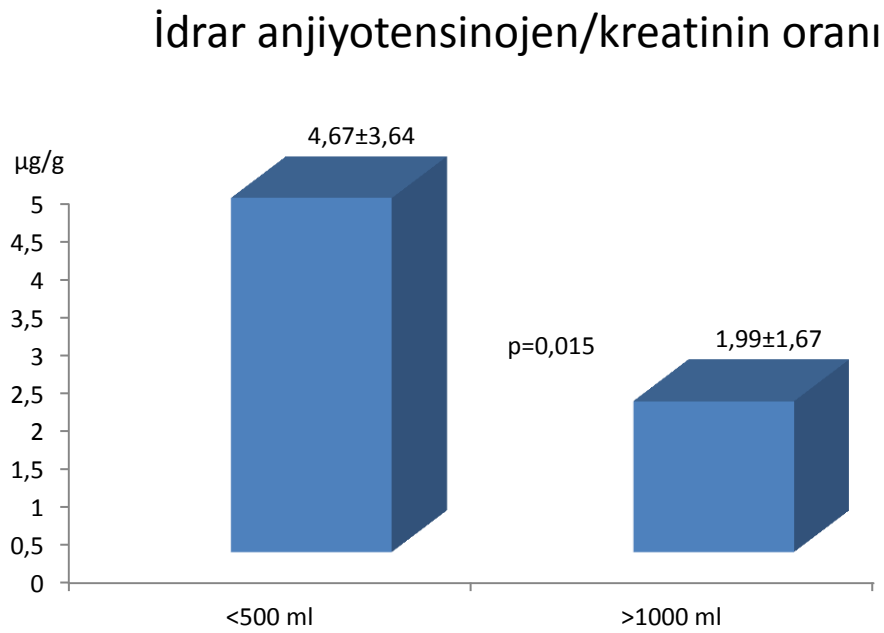
Hastaların yaşları, renal replasman süreleri, vücut kitle indeksleri ile idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranları arasında da bir ilişki saptanmadı.

Hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranının sodyum, potasyum, kan üre nitrojeni, kalsiyum, fosfor, CRP, kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, PTH, ALP ve ALT ile ilişkisi saptanmadı. Buna karşın bu oran serum ürik asit düzeyi ($r = -0,390$, $p=0,005$), serum albümin düzeyi ($r = -0,331$, $p=0,019$) ve serum protein düzeyi ($r = -0,292$, $p=0,039$) ile ters yönde korele idi. İdrar anjiyotensinojen/kreatinin oranının idrar protein atılımı ile aynı yönde, Kt/V değeri ile ters yönde korele olduğu saptandı (sırasıyla $r=0,418$, $p=0,003$ ve $r = -0,380$, $p=0,006$). Serum albümin düzeyi $3,5$ g/L' nin üstünde olan hastaların ($n=26$) idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı $2,72 \pm 2,40$ $\mu\text{g/g}$ iken $3,5$ g/L ve altında serum albümin düzeyi olan hastalarinki ($n=24$) ise $5,08 \pm 3,94$ $\mu\text{g/g}$ olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,013$).

Primer böbrek hastalığının idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranına etkisi incelendiğinde bu oranın diyabetik hastalarda en yüksek olduğu gözlemlendi. Primer böbrek hastalığı diyabetes mellitus olan hastaların ($n=13$) ortalama idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı $5,75 \pm 5,08$ $\mu\text{g/g}$ iken primer böbrek hastalığı diyabetes mellitus olmayan hastalarinki ($n=37$) ise $3,19 \pm 2,35$ $\mu\text{g/g}$ saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p=0,018$).

4.6. Rezidü Böbrek Fonksiyonlarının Lokal Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi Üzerine Etkileri

Bu çalışmada lokal RAAS aktivitesinin hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda rezidü böbrek fonksiyonlarından nasıl etkilendiği de incelendi. İdrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı ile rezidü idrar miktarı arasında ters yönde bir korelasyon mevcuttu ($r = -0,337$, $p=0,017$). Hastalar rezidü idrarı <500 ml/gün olanlar, $500-1000$ ml/gün olanlar ve >1000 ml/gün olanlar olarak üç gruba ayrıldı ve bu üç grupta idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranları karşılaştırıldı. Rezidü idrarı <500 ml/gün olan hastalarda oran $4,67 \pm 3,64$ $\mu\text{g/g}$ iken rezidü idrarı >1000 ml/gün olan hastalarda ise $1,99 \pm 1,67$ $\mu\text{g/g}$ idi ($p=0,015$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Günlük rezidü idrar miktarına göre idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranları ($\mu\text{g/g}$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamız böbrekteki lokal RAAS aktivasyonunun periton diyalizi hastalarındaki hipertansiyon ile ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Bu çalışmada hipertansiyonu olan periton diyalizi hastalarında, hipertansiyonu olmayan periton diyalizi hastalarına göre; lokal RAAS aktivitesinin bir göstergesi olan idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranının daha yüksek olmadığı saptandı. Hatta istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da hipertansiyonu olmayan hastalarda bu oran daha yüksek bulundu. Böbrek lokal RAAS aktivasyonunun primer hipertansiyonda ve renal transplant hastalarındaki hipertansiyonda önemli bir faktör olduğu hem hayvan çalışmalarında hem de klinik çalışmalarda gösterilmişti (50,67,72,73,76,78). Ayrıca bu sistemin aktivitesini gösteren idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranının sistolik ve diyastolik kan basıncı ile korele olduğu da ortaya konulmuştu (68). Buna karşılık periton diyalizi hastalarında yapılan bu çalışmada lokal RAAS aktivitesinin etkisinin gösterilememiş olması hipertansiyon patogenezinin oldukça karmaşık olup gelişiminde çok sayıda faktörün rol almasıyla açıklanabilir. Gerek renal replasman tedavisi almayan, gerekse de hemodiyaliz ya da periton diyaliz tedavisi altındaki kronik böbrek hastalarında hipervolemi hipertansiyonun en önemli nedenidir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da hipertansiyonu olmayan hastalarda hipertansiyonu olan hastalara göre idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranının daha yüksek bulunması hipervoleminin RAAS'ı baskılayıcı etkisine bağlanabilir. Çalışmadaki hasta sayısının az olması hipertansiyonu olan ve olmayan periton diyaliz hastalarında idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranının farklı bulunmamasının bir diğer nedeni olabilir. Hipertansiyonu olan hastaların Kt/V değerlerinin hipertansiyonu olmayan hastalara göre belirgin olarak daha yüksek saptanması ve Kt/V değerlerinin idrar anjiyotensinojen düzeyi ile ters yönde korele olması hipertansiyonu olan hastalardaki düşük idrar anjiyotensinojen düzeyinin bir diğer nedeni olabilir. Öte yandan hipertansiyonu olan hastaların Kt/V değerlerinin hipertansiyonu olmayan hastalardan daha yüksek olması, hipertansiyonu olan hastaların kan basınçlarını kontrol edebilmek için diyaliz reçetelendirilmesinin daha özenli yapılmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda rezidü idrar miktarı ile idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranları arasında ters yönde bir korelasyon saptandı. Ayrıca rezidü idrar miktarı 500 ml/günden az olan hastalarda idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı rezidü idrar miktarı 1000 ml/günden daha fazla olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Kt/V değeri ile idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı arasında da ters yönde bir ilişki mevcuttu. Sistemik RAAS'ı baskılayan ilaçların periton diyaliz hastalarında rezidü böbrek fonksiyonlarını ve periton zarının kalitesini koruduğu bilinmektedir (15,45-48). Buna karşın lokal RAAS'ın rezidü idrar miktarı ve Kt/V ile olan ilişkisi konusunda bulduğumuz sonuçları karşılaştırabileceğimiz periton diyaliz hastalarında veya hemodiyaliz hastalarında lokal RAAS'ı inceleyen başka bir çalışma yoktur. Kronik böbrek hastalarındaki GFH ile lokal RAAS aktivitesi ise bir çok çalışmada incelenmiştir. Çok yakın bir dönemde yayınlanmış bir çalışmada kronik böbrek hastalarında idrar anjiyotensinojen düzeyinin (45,4 ve 7,4 µg/g, $p<0,0001$) ve anjiyotensinojen/kreatinin oranının (26,3 ve 4,4 µg/g, $p<0,0001$) kontrol grubundaki hastalara göre belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (79). Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde idrar anjiyotensinojen düzeyi ve idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı GFH ile ters yönde korele saptanmıştı ($r = - 0,59$, $p < 0,0001$ ve $r = - 0,57$, $p < 0,0001$). İdrar anjiyotensinojen düzeyinin kronik böbrek hastalarında idrar albümin ve protein atılımı, fraksiyone sodyum atılımı ve serum kreatininle aynı yönde, GFH ile ters yönde ilişkili olduğu ve bu hastalarda hastalığın şiddetini belirlemede kullanılabileceği belirtilmiştir (72). İdrar anjiyotensinojen düzeyinin bu hasta grubunda böbrek fonksiyonlarının bozulma riskini belirlemede kullanılabileceği de gösterilmiştir (71). İdrar anjiyotensinojen düzeylerinin kronik böbrek hastalarında böbrek fonksiyonlarındaki bozulma hızı ile ve histolojik bulgularla korele olduğunun belirtildiği bir diğer çalışmada da benzer şekilde hastaların tahmini GFH ile idrar anjiyotensinojen atılımı ters yönde korele bulunmuştur (80).

Bu çalışmamızda lokal RAAS aktivitesi ile proteinüri arasında aynı yönde bir korelasyon saptanmıştır. Serum albümin düzeyleri ile idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranları arasında ters yönde bir ilişki olması ve hipoalbüminemik hastaların idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranlarının normoalbüminemik hastalara göre daha yüksek olması da bu bulguyu desteklemektedir. Lokal RAAS aktivitesinin proteinüri

ile korele olduğu yapılmış birçok çalışmada gösterilmiştir. Örneğin renal amiloidozisli hastaların idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranlarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu, üstelik bu oranın idrar protein atılımı ile de kuvvetli ve pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (76). Kronik böbrek hastalığında da benzer şekilde idrar anjiyotensinojen/aldosteron düzeyi idrar albümin atılımı ile pozitif yönde korele bulunmuştur (79). İdrar anjiyotensinojeninin deneysel tip 1 diyabet modelinde (81) ve tip 1 diyabet hastalarında diyabetik nefropatinin erken bir belirteci olduğu ve albümin atılımındaki artıştan daha önce artmaya başladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (78).

Çalışmamızda diyabetik hastaların idrar anjiyotensinojen düzeylerinin diğer hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı. Benzer şekilde önceden yapılmış çalışmalarda da diyabetik hastalarda lokal RAAS aktivitesinin daha fazla olduğu gösterilmişti (72,78). Yapılan çalışmalarda sistemik RAAS'ı baskılayan ilaçların tip 1 diyabete bağlı nefropati ve tip 2 diyabete bağlı nefropatinin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (82-89). Sistemik RAAS aktivasyonunun diyabete bağlı kronik böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırdığı bilinmektedir. Lokal RAAS aktivitesindeki artışın sistemik RAAS aktivitesindeki artışa benzer şekilde diyabetik nefropatinin ilerlemesinde rol oynayan faktörlerden birisi olabileceği yakın zamanda yapılmış bir diğer çalışmada gösterilmiştir. Normoalbuminürik veya mikroalbuminürik tip 2 diyabet hastalarında yapılan bu çalışmada yüksek idrar anjiyotensinojen atılımının GFH'larında ilerleyici bozulma ve hem renal hem de kardiyovasküler son noktalar için bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (90).

Bu çalışmada saptadığımız serum ürik asit düzeyleri ile idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranındaki ters yönde olan korelasyon ilgi çekicidir. Serum ürik asit düzeyleriyle sistemik RAAS aktivitesini araştıran bazı çalışmalar mevcuttur. Serum ürik asit düzeylerinin plazma renin aktivitesi ile korele olduğu ve diüretik sonrası ürik asit düzeylerindeki değişikliklerle plazma renin aktivitesindeki değişiklik arasında da belirgin bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (91). Yapılan başka çalışmalarda da yüksek ürik asit düzeylerinin RAAS aktivitesini arttırdığı belirtilmiştir (92,93). Buna karşın serum ürik asit düzeyleri ile lokal RAAS aktivasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yoktur. Yüksek ürik asit

düzeylerinin mi lokal RAAS sistemini baskıladığı yoksa lokal RAAS aktivasyonunun mu ürikozürük bir etkisi olduğunu söylemek mümkün değildir. Bu açıdan yapılacak yeni çalışmalar faydalı olabilir.

Çalışmamıza RAAS blokörü kullanmakta olan hastalar dahil edilmedi. Yapılan çok sayıda çalışmada bu ilaçların lokal RAAS aktivitesi üzerine etkileri incelenmiştir. Kronik glomerülonefritli hastalarda yapılan bir çalışmada RAAS blokörü kullanımının intrarenal RAAS aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (94). Yakın dönemde yapılan bir diğer çalışmada ise RAAS blokörü kullanmayan ve diyabeti olmayan kronik böbrek hastalarında bir anjiyotensin reseptör blokörü olan valsartan başlanmadan önce idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı bakılmıştır. Bu oranı en yüksek olan hastalarda valsartan sonrası proteinüri miktarındaki azalma en fazla olmuştur. Çalışmanın yazarları RAAS blokörü başlamadan önce bakılan idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranının proteinürisi olan non-diyabetik böbrek hastalarında tedaviden alınacak yanıtı tahmin ettirebileceği şeklinde yorum yapmışlardır (95). Tip 2 diyabetik hastalarda da idrar anjiyotensinojen düzeyinin anjiyotensin reseptör blokörlerinin albümin/kreatinin oranını azaltıcı etkisini tahmin etmekte kullanılabileceği gösterilmiştir (96). Bir diğer çalışmada da losartanın non-diyabetik kronik böbrek hastalarında idrar anjiyotensinojen düzeyini azalttığı gösterilmiştir (97).

Çalışmamızda hipertansiyonu olan 30 hastanın 12'si iki veya daha fazla antihipertansif kullanıyor olsa da hastaların kan basınçları kontrol altındaydı. Kan basınçlarının kontrol altında olması hipertansiyonu olan hastaların Kt/V oranlarının hipertansiyonu olmayan hastalara göre daha yüksek olmasından da tahmin edilebileceği gibi hipertansiyonu olan hastaların periton diyalizinin daha özenli ve etkin bir biçimde yapılmasına bağlanabilir. Bunun yanında kan basıncı kontrolü sağlanamayan periton diyaliz hastalarında erken dönemde hemodiyalize geçip etkin ultrafiltrasyon sağlama pratiği de hastaların kan basınçlarının kontrol altında olmasının bir diğer nedeni olabilir.

Çalışmamızda erkek ve kadın hastalar arasında ya da obez olan ve olmayan hastalar arasında lokal RAAS aktivitesi açısından farklılık saptanmadı. Önceki çalışmaların tamamına yakınında idrar anjiyotensinojen düzeyinin her iki cinsiyette

ya da obez olan ya da olmayan hastalarda belirgin farklılık gösterdiği belirtilmemiştir. Buna karşılık yapılan bir başka çalışmada obez hastalar ile obez olmayan hastalar arasında lokal RAAS aktivitesi açısından farklılık saptanmamakla beraber sadece obez olan grupta kadınların lokal RAAS aktivitesinin erkeklerden fazla olduğu görülmüştür (98). Araştırmacılar bu durumun nedeni ile ilgili tatmin edici bir yorumda bulunamamışlardır. Tüm çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda her iki cinsiyet arasında lokal RAAS aktivitesi açısından bir fark olmadığı düşünülebilir.

Bazı çalışmalarda lokal RAAS aktivitesini göstermede idrar renin düzeyinin de kullanılabileceği (99) hatta idrar renin düzeyinin bu açıdan idrar anjiyotensinojen düzeyine göre daha iyi bir belirteç olduğu öne sürülmesine rağmen (100) genel kabul gören bir görüş olmadığı için çalışmamızda idrar renin düzeylerini değerlendirmedik.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Eş zamanlı idrar renin düzeyinin ve serum anjiyotensinojen düzeylerinin çalışılmamış olması bir diğer kısıtlılıktır. Son olarak RAAS baskılayan ilaçların lokal RAAS aktivitesi üzerine olan etkileri incelenmemiştir.

Sonuç olarak periton diyaliz hastalarındaki hipertansiyon patogenezinde lokal RAAS aktivitesi belirgin rol oynamamaktadır. Rezidü böbrek fonksiyonları ile lokal RAAS aktivitesi arasında bir ilişki mevcuttur. Bu durum rezidü böbrek fonksiyonlarının korunmasının lokal RAAS aktivitesini baskılamasına bağlı olabileceği gibi, yüksek lokal RAAS aktivitesinin rezidü böbrek fonksiyonlarının daha hızlı kaybına yol açmasıyla açıklanabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) İdrar anjiyotensinojen düzeyinin ölçülmesi ile lokal RAAS aktivasyonunun kolay ve güvenilir bir şekilde değerlendirilebileceği bir çok kez gösterilmiştir.
- 2) Periton diyalizi hastalarındaki hipertansiyon patogenezinde lokal RAAS aktivitesinin belirgin rol oynamadığı düşünülebilir.
- 3) Hipertansiyonu olan periton diyaliz hastalarında hipertansiyonu olmayan periton diyaliz hastalarına göre lokal RAAS aktivitesinin daha düşük saptanması, periton diyaliz hastalarındaki hipertansiyon patogenezinde hipervoleminin önemli rol oynamasından kaynaklanıyor olabilir.
- 4) Diyabetik periton diyaliz hastalarında lokal RAAS aktivitesi daha fazladır.
- 5) İdrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı Kt/V ve rezidü böbrek fonksiyonları ile ters yönde koreledir.
- 6) İdrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı proteinüri ile aynı yönde, serum albümin düzeyi ile ters yönde koreledir ve hipoalbüminemik hastaların idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranları normoalbüminemik hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir.
- 7) İdrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı serum ürik asit düzeyi ile ters yönde koreledir. Bu durum artmış lokal RAAS aktivitesinin ürikozürük etkisine bağlı olabileceği gibi hiperüriseminin lokal RAAS aktivitesini baskılamasına da bağlı olabilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 8) Periton diyaliz hastalarında rezidü böbrek fonksiyonları azaldıkça lokal RAAS aktivitesi artmaktadır. Bu durum rezidü böbrek fonksiyonlarının korunmasının lokal RAAS aktivitesini baskılamasına bağlı olabileceği gibi, yüksek lokal RAAS aktivitesinin rezidü böbrek fonksiyonlarının daha hızlı kaybına yol açmasıyla açıklanabilir.

KAYNAKLAR

- 1) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 suppl 1):S1-266.
- 2) Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.
- 3) Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T ve ark. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1862-1871.
- 4) Levey AS, de Jong PE, Coresh J ve ark. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80(1):17-28.
- 5) Davies SJ, Brown EA, Frandsen NE ve ark. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: Data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int* 2005;67:1609-1615.
- 6) Wieslander AP, Nordin MK, Kjellstrand PT, Boberg UC. Toxicity of peritoneal dialysis fluids on cultured fibroblasts, L-929. *Kidney Int* 1991;40:77-79.
- 7) Rippe B (2010). Peritoneal Dialysis: Principles, Techniques and Adequacy. Floege J, Johnson RJ, Feehally J. (Ed.). *Comprehensive Clinical Nephrology* (s. 1081-1091). Missouri: Elsevier Saunders.
- 8) Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global trends in rates of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(3):533-541.
- 9) Cueto-Manzano AM. Peritoneal dialysis in Mexico. *Kidney Int Suppl* 2003;83:S90-92.
- 10) Suleymanlar G, Seyahi N, Altıparmak MR, Serdengeçti K. Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2010 Yılı Raporu.
- 11) Sharma A, Blake PG (2008). Peritoneal Dialysis. Brenner BM (Ed). *Brenner and Rector's The Kidney* (s. 2007-2036). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- 12) Peritoneal Dialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for peritoneal adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48 Suppl 1:S91-97.
- 13) Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R ve ark. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987;7:138-147.
- 14) Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN; CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(10):2158-2162.
- 15) Moist LM, Port FK, Orzol SM ve ark. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(3):556-564.
- 16) Jansen MA, Hart AA, Korevaar JC ve ark. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:1046-1053.

- 17) Lang SM, Bergner A, Töpfer M, Schiff H. Preservation of residual renal function in dialysis patients: effects of dialysis-technique-related factors. *Perit Dial Int* 2001;21(1):52-57.
- 18) Tam P. Peritoneal dialysis and preservation of residual renal function. *Perit Dial Int* 2009;29(Suppl2):S108-S110.
- 19) Davies SJ. Preserving residual renal function in peritoneal dialysis: volume or biocompatibility? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(9):2620-2622.
- 20) Wang AY, Wang M, Woo J ve ark. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(2):639-647.
- 21) Menon MK, Naimark DM, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. Long-term blood pressure control in a cohort of peritoneal dialysis patients and its association with residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(11):2207-2213.
- 22) Wang AY, Wang M, Woo J ve ark. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2186-2194.
- 23) Wang AY, Woo J, Lam CW ve ark. Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7):1871-1879.
- 24) Shemin D, Bostom AG, Lambert C, Hill C, Kitsen J, Kliger AS. Residual renal function in a large cohort of peritoneal dialysis patients: change over time, impact on mortality and nutrition. *Perit Dial Int* 2000;20(4):439-444.
- 25) Huang WH, Chen KH, Hsu CW ve ark. Residual renal function-one of the factors associated with arterial stiffness in peritoneal dialysis patients: Insight from a retrospective study in 146 peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 2008;26(2):133-137.
- 26) Maschio G, Alberti D, Janin G ve ark. Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin Converting Enzyme inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(15):939-945.
- 27) The GISEN Study Group: Randomized placebo controlled trial of the effect of ramipril on decline on GFR and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group. *Lancet* 1997;349(9096):1857-1863.
- 28) Rocco MV, Flanigan MJ, Beaver S ve ark. Report from the 1995 Core Indicators for Peritoneal Dialysis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1997;30(2):165-173.
- 29) Ortega LM, Materson BJ. Hypertension in peritoneal dialysis patients: epidemiology, pathogenesis and treatment. *J Am Soc Hypertens* 2001;5(3):128-136.
- 30) Cocchi R, Degli Esposti E, Fabbri A ve ark. Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(6):1536-1540.
- 31) Slingeyener A, Canaud B, Mion C. Permanent loss of ultrafiltration capacity of the peritoneum in long-term peritoneal dialysis: an epidemiological study. *Nephron* 1983;33(2):133-138.

- 32) Velasquez MT, Lew SQ, von Albertini B, Mishkin GJ, Bosch JP. Control of hypertension is better during hemodialysis than during continuous ambulatory peritoneal dialysis in ESRD patients. *Clin Nephrology* 1997;48(6):341-345.
- 33) Sutters M (2008). Systemic Hypertension. McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM. (Ed.). 2010 Current Medical Diagnosis and Treatment (s. 387-415). New York: The McGraw-Hill Companies.
- 34) Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized controlled trial. *Hypertension* 2009;53(3):500-507.
- 35) Duman N (2009). Hemodiyalizde Kan Basıncı ve Kuru Ağırlık Kavramı. N. Arık, K. Ateş, G. Süleymanlar, HZ. Tonbul, S. Türk, A. Yıldız (Ed.). *Hekimler için Hemodiyaliz Kaynak Kitabı* (s. 167-181). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri.
- 36) Van Biesen W, Lameire N, Verbeke F, Vanholder R. Residual renal function and volume status in peritoneal dialysis patients: a conflict of interest? *J Nephrol* 2008;21(3):299-304.
- 37) Burnier M (2009). Hipertansiyonun Etiyolojik ve Fizyopatolojik Özellikleri: Diğer Hümorale Endokrin Faktörler. S. Erdine (Çev). *Avrupa Hipertansiyon Derneği Hipertansiyon El Kitabı* (s.117-126). İstanbul: Cortex İletişim Hizmetleri.
- 38) Günel AI, Duman S, Özkahya M ve ark. Strict volume control normalizes hypertension in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37:588-593.
- 39) Jacobsen PK. Preventing end stage renal disease in diabetic patients-dual blockade of the renin-angiotensin system (part 2). *J Renin Angiotensin Syst* 2005;6(2):55-68.
- 40) Wong KC, Woo KS, Lam WK. A comparison of the effect of enalapril and metoprolol on renal function, potassium balance, lipid profile, cardiac function, exercise tolerance and quality of life in hypertensive dialysis patients. *Int J Artif Organs* 1995;18(12):757-762.
- 41) Favazza A, Montenaro D, Messa P, Antonucci F, Gropuzzo M, Mioni G. Peritoneal clearances in hypertensive CAPD patients after oral administration of clonidine, enalapril and nifedipine. *Perit Dial Int* 1992;12:287-291.
- 42) Pedro P, Gehr TWB, Sica D, Fakhry I, Farthing D. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1998;18(suppl):S53.
- 43) Nishina M. A study on angiotensin-I converting enzyme polymorphism in CAPD patients. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1996;38:595-602.
- 44) Wong TY, Szeto CC, Chow KM, Chan JC, Li PK. Prognostic role of serum ACE activity on outcome of type 2 diabetic patients on chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;39(5):1054-1060.
- 45) Li PK, Chow KM, Wong TY, Leung CB, Szeto CC. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 2003;139:105-112.

- 46) Suzuki H, Kanno Y, Suguhara S, Okada H, Nakamoto H. Effects of an angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1056-1064.
- 47) Cravedi P, Remuzzi G, Ruggenenti P. Targeting the renin angiotensin system in dialysis patients. *Semin Dial* 2011;24(3):290-297.
- 48) Duman S, Gunal AI, Sen S ve ark. Does enalapril prevent peritoneal fibrosis induced by hypertonic (3.86%) peritoneal dialysis solution? *Perit Dial Int* 2001;21:219-224.
- 49) Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007;59(3):251–287.
- 50) Aybal Kutlugun A, Altun B, Buyukasik Y ve ark. Elevated urinary angiotensinogen a marker of intrarenal renin angiotensin system in hypertensive renal transplant recipients: does it play a role in development of proteinuria in hypertensive renal transplant patients? *Transpl Int* 2012;25(1):13-18.
- 51) Lantelme P, Rohrwasser A, Gociman B ve ark. Effects of dietary sodium and genetic background on angiotensinogen and renin in mouse. *Hypertension* 2002;39(5):1007-1014.
- 52) Favaro S, Baggio B, Castellani A ve ark. Urinary angiotensinogen loss in chronic proteinuric glomerulonephritis. *Int Urol Nephrol* 1972;4(2):195-198.
- 53) Richoux JP, Cordonnier JL, Bouhnik J ve ark. Immunocytochemical localization of angiotensinogen in rat liver and kidney. *Cell Tissue Res* 1983;233(2):439-451.
- 54) Darby IA, Sernia C. In situ hybridization and immunohistochemistry of renal angiotensinogen in neonatal and adult rat kidneys. *Cell Tissue Res* 1995;281(2):197-206.
- 55) Darby IA, Congiu M, Fernley RT, Sernia C, Coghlan JP. Cellular and ultrastructural location of angiotensinogen in rat and sheep kidney. *Kidney Int* 1994;46(6):1557-1560.
- 56) Ingelfinger JR, Zuo WM, Fon EA, Ellison KE, Dzau VJ. In situ hybridization evidence for angiotensinogen messenger RNA in the rat proximal tubule: An hypothesis for the intrarenal renin angiotensin system. *J Clin Invest* 1990;85(2):417-423.
- 57) Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG. Urinary excretion of angiotensinogen reflects intrarenal angiotensinogen production. *Kidney Int* 2002;61(2):579-585.
- 58) Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG. Expression of angiotensinogen mRNA and protein in angiotensin-II dependent hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:431-439.
- 59) Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG. Enhancement of angiotensinogen expression in angiotensin-II dependent hypertension. *Hypertension* 2001;37(5):1329-1335.
- 60) Rohrwasser A, Morgan T, Dillon HF ve ark. Elements of a paracrine tubular renin angiotensin system along the entire nephron. *Hypertension* 1999;34(6):1265–1274.
- 61) Navar LG, Imig JD, Zou L, Wang CT. Intrarenal production of angiotensin II. *Semin Nephrol* 1997;17(5):412–422.

- 62) Nishiyama A, Seth DM, Navar LG. Renal interstitial fluid angiotensin I and angiotensin II concentrations during local angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(9):2207-2212.
- 63) Kobori H, Nishiyama A, Harrison-Bernard LM, Navar LG. Urinary angiotensinogen as an indicator of intrarenal angiotensin status in hypertension. *Hypertension* 2003;41(1):42-49.
- 64) Sachetelli S, Liu Q, Zhang SL ve ark. RAS blockade decreases blood pressure and proteinuria in transgenic mice overexpressing rat angiotensinogen gene in the kidney. *Kidney Int* 2006;69(6):1016–1023.
- 65) Kobori H, Prieto-Carrasquero MC, Ozawa Y, Navar LG. AT1 receptor mediated augmentation of intrarenal angiotensinogen in angiotensin-II mediated hypertension. *Hypertension* 2004;43(5):1126-1132.
- 66) Kobori H, Nishiyama A, Abe Y, Navar LG. Enhancement of intrarenal angiotensinogen in Dahl salt-sensitive rats on high salt diet. *Hypertension* 2003;41(3):592-597.
- 67) Kobori H, Alper AB, Shenava R Jr ve ark. Urinary angiotensinogen as a novel biomarker of the intrarenal renin-angiotensin system status in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;53(2):344-350.
- 68) Kobori H, Urushihara M, Xu JH, Berenson GS, Navar LG. Urinary angiotensinogen is correlated with blood pressure in men (Bogalusa Heart Study). *J Hypertens* 2010;28(7):1422-1428.
- 69) Konishi Y, Nishiyama A, Morikawa T ve ark. Relationship between urinary angiotensinogen and salt sensitivity of blood pressure in patients with IgA nephropathy. *Hypertension* 2011;58(2):205-211.
- 70) Graciano ML, Cavaglieri R de C, Delle H ve ark. Intrarenal reninangiotensin system is upregulated in experimental model of progressive renal disease induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(7):1805–1815.
- 71) Yamamoto T, Nakagawa T, Suzuki H ve ark. Urinary angiotensinogen as a marker of intrarenal angiotensin II activity associated with deterioration of renal function in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1558-65.
- 72) Kobori H, Ohashi N, Katsurada A ve ark. Urinary angiotensinogen as a potential biomarker of severity of chronic kidney diseases. *J Am Soc Hypertens* 2008;2(5):349-354.
- 73) Nishiyama A, Konishi Y, Ohashi N ve ark. Urinary angiotensinogen reflects the activity of intrarenal renin-angiotensin system in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):170-7.
- 74) Kim YG, Song SB, Lee Sh ve ark. Urinary angiotensinogen as a predictive marker in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2011;15(5):720-726.
- 75) Mao YN, Liu W, Li YG ve ark. Urinary angiotensinogen levels in relation to renal involvement of Henoch-Schonlein purpura in children. *Nephrology (Carlton)* 2012;17(1):53-57.
- 76) Kutlugun AA, Altun B, Aktan U ve ark. The relation between urinary angiotensinogen and proteinuria in renal AA amyloidosis. *Amyloid* 2012;19(1):28-32.

- 77) Katsurada A, Hagiwara Y, Miyashita K ve ark. Novel sandwich ELISA for human angiotensinogen. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293(3):F956–F960.
- 78) Saito T, Urushihara M, Kotani Y, Kagami S, Kobori H. Increased urinary angiotensinogen is precedent to increased urinary albumin in patients with type 1 diabetes. *Am J Med Sci* 2009;338(6):478-480.
- 79) Mills KT, Kobori H, Hamm LL ve ark. Increased urinary excretion of angiotensinogen is associated with risk of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(8):3176-3181.
- 80) Kim SM, Jang HR, Lee YJ ve ark. Urinary angiotensinogen levels reflect the severity of renal histopathology in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2011;76(2):117-123.
- 81) Kamiyama M, Zsombok A, Kobori H. Urinary angiotensinogen as a novel early biomarker of intrarenal renin-angiotensin system activation in experimental type 1 diabetes. *J Pharmacol Sci* 2012 Jul 31.
- 82) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP ve ark. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
- 83) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR ve ark. The Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
- 84) Hovind P, Rossing P, Tarnow L ve ark. Remission of nephrotic-range albuminuria in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:1972-1977.
- 85) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D ve ark. for the RENAAL Study Investigators. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
- 86) Parving HH, Lehnert H, Brochner Mortensen J ve ark. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
- 87) Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure independent effect. *Circulation* 2002;106:672-678.
- 88) Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP ve ark. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-1951.
- 89) Patel A, MacMahon S, Chalmers J ve ark. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840.
- 90) Sawaguchi M, Araki SI, Kobori H ve ark. Association between urinary angiotensinogen levels and renal and cardiovascular prognoses in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2012;3(3):318-324.
- 91) Saito I, Saruta T, Kondo K ve ark. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1978;26(6):241-247.
- 92) Mazzali M, Hughes J, Kim YG. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38(5):1101-1106.

- 93) Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008;26(2):269-275.
- 94) Urushihara M, Kondo S, Kagami S, Kobori H. Urinary angiotensinogen accurately reflects intrarenal Renin-Angiotensin system activity. *Am J Nephrol* 2010;31(4):318-325.
- 95) Jang HR, Lee YJ, Kim SR ve ark. Potential role of urinary angiotensinogen in predicting antiproteinuric effects of angiotensin receptor blocker in non-diabetic chronic kidney disease patients: a preliminary report. *Postgrad Med J* 2012;88(1038):210-216.
- 96) Ogawa S, Kobori H, Ohashi N ve ark. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary angiotensinogen excretion and the levels of urinary markers of oxidative stress and inflammation in patients with type II diabetic nephropathy. *Biomark Insights* 2009;4:97-102.
- 97) Lee YJ, Cho S, Kim SR ve ark. Effect of losartan on proteinuria and urinary angiotensinogen excretion in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med J* 2011;87(1032):664-669.
- 98) Thethi TK, Kobori H, Fonseca V ve ark. Gender differences in urinary angiotensinogen in individuals with obesity and diabetes mellitus. *J Women's Health* 2009;18(10):1513.
- 99) Liu L, Gonzalez AA, McCormack M ve ark. Increased renin excretion is associated with augmented urinary angiotensin II levels in chronic angiotensin II-infused hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301(6):F1195-1201.
- 100) van den Heuvel M, Batenburg WW, Jainandunsing S ve ark. Urinary renin, but not angiotensinogen or aldosterone, reflects the renal renin-angiotensin-aldosterone system activity and the efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in the kidney. *J Hypertens* 2011;29(11):2147-2155.