

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EVRE 3-5 KRONİK BÖBREK HASTALARINDA RENİN-
ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİNİ BASKILAYAN
İLAÇLARIN KULLANIMI: ETKİNLİK VE GÜVENLİK ANALİZİ**

Dr. Tolga YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2009

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EVRE 3-5 KRONİK BÖBREK HASTALARINDA RENİN-
ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİNİ BASKILAYAN
İLAÇLARIN KULLANIMI: ETKİNLİK VE GÜVENLİK ANALİZİ**

Dr. Tolga YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa ARICI

ANKARA
2009

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşmasında büyük katkıları olan tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Arıcı başta olmak üzere, tüm Nefroloji Ünitesi Öğretim Üyelerine, çalışmanın yorumlanması aşamasında her türlü desteği büyük özveri ile sağlayan Biyoistatistik Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Erdal Coşgun' a teşekkür ederim.

Tıp ve İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen tüm saygıdeğer öğretim üyelerine teşekkür ederim.

ÖZET

Yıldırım T., Evre 3-5 Kronik Böbrek Hastalarında Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçların Kullanımı: Etkinlik ve Güvenlik Analizi, Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2009.

Kronik böbrek hastalığı (KBH)'nın ilerlemesinde rol oynayan faktörler arasında en önemlileri kan basıncı düzeyi ve proteinüri miktarıdır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) hem kan basıncı hem de proteinüri üzerinde rol oynar. Bu sistemi bloke eden ilaçlar, yapılan çok sayıda çalışmada da gösterildiği üzere kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatır. Bu ilaçların potansiyel yan etkileri nedeniyle yeterince kullanılmadığı düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı evre 3-5 kronik böbrek hastalarında bu ilaçların kullanılma oranları ve kullanılmama nedenlerinin ortaya konmasıdır. Ayrıca kullanan ve kullanmayan hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulma ve proteinüride değişim açısından fark olup olmadığı da incelendi. Bir yıllık sürede Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Ünitesine başvuran evre 3-5 kronik böbrek hastalarından dosyalarına ulaşılabilen 279 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 166'sı erkek, 113'ü kadındı. Ortalama yaş $56,7 \pm 15,2$ yıl, ortalama serum kreatinin düzeyi $2,45 \pm 1,44$ mg/dl, ortalama glomerüler filtrasyon hızı $33,3 \pm 15,1$ ml/dak, ortalama takip süresi $22,0 \pm 21,9$ ay, ortalama kontrol sayısı $4,0 \pm 3,5$ idi. Hastaların son muayeneleri sonrasında önerilen ilaçlar incelendiğinde %68,8'inin anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) veya anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) kullandıkları görüldü. Sadece diyabetik hastalar incelendiğinde hastaların %67,7'si bu ilaçları kullanıyordu. Hiperkalemi hem bu ilaçların başlanmama hem de izlemde bırakılma nedenleri arasında ilk sırada yer aldı. İlk muayenelerinde RAAS baskılayan ilaç başlanmayan hastaların %37,4'ünde bu ilaçların başlanmaması için net

bir neden saptanmadı. Bu grup ilaçları kullanan hastalarda glomerüler filtrasyon hızında yıllık azalma kullanmayanlara göre daha düşüktü (sırasıyla $0,76\pm4,01$ ml/dak/yıl ve $1,46\pm3,62$ ml/dak/yıl). Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Protein atılımında değişiklik açısından iki grup arasında fark bulunmadı. Bu çalışmada RAAS baskılayan ilaçların kronik böbrek hastalarında kullanımıyla ortaya çıkan en önemli sorunun hiperkalemi olduğu ve bu ilaçların kılavuzlarda önerildiği kadar yoğun kullanılmadığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, ACEI, ARB, RAAS, hiperkalemi, hipertansiyon

ABSTRACT

Yildirim T., Renin-Angiotensin-Aldosterone System Antagonist Use in Chronic Kidney Disease Stages 3-5: A Safety and Efficacy Analysis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2009.

Blood pressure and proteinuria levels are the major determinants of the rate of progression of chronic renal disease. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays an important role in both blood pressure and proteinuria. Many trials indicated that drugs blocking this system are important in slowing the progression of renal disease. There were reports that these drugs were underutilised due to potential side effects. The aim of this study is to determine the proportion of patients using these drugs and the reasons for underutilization in chronic kidney disease (CKD) patients stage 3-5. We also investigated if there is a difference between rate of progression and changes in proteinuria levels in patients using these drugs and patients not using these drugs. 279 patients (166 male, 113 female) with CKD stages 3-5 referred to nephrology unit of Hacettepe University Hospital during one year period were included in this study. Mean age was $56,7 \pm 15,2$ years, mean serum creatinine was $2,45 \pm 1,44$ mg/dl, mean glomerular filtration rate was $33,3 \pm 15,1$ ml/min. Mean follow up time was $22,0 \pm 21,9$ months, mean visit number was $4,0 \pm 3,5$. 68,8% of patients were using angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB) after their last visit. This value was 67,7% for diabetic patients. Hyperkalemia was the chief reason for not starting or stopping these drugs. The reason for not starting these drugs was not clear for 37,4% of patients. Rate of decline in glomerular filtration was $0,76 \pm 4,01$ ml/min/year in patients using these drugs. This value was $1,46 \pm 3,62$ ml/min/year for patients not using these drugs. There was no statistically significant difference between two groups ($p=0,36$). There were no difference between two groups regarding protein excretion.

This study showed that hyperkalemia is the main barrier to the use of RAAS blockers in chronic kidney disease patients stage 3-5 and they can be used more widely with carefully considering side effects and contraindications.

Keywords: Chronic kidney disease, ACEI, ARB, RAAS, hyperkalemia, hypertension

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri.....	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Etyolojisi.....	4
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Önemi.....	5
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının Patogenezi.....	6
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesi.....	8
2.2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi.....	9
2.3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçlar....	10
2.3.1. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçlarla Hayvan Modellerinde Yapılan Çalışmalar.....	11
2.3.2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçlarla İnsanlarda Yapılan Çalışmalar.....	13
2.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçların Yan Etkileri.....	24
2.5. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçların Kronik Böbrek Hastalığında Kullanımıyla İlgili Kılavuz Önerileri.....	26

3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	29
3.1. Hastalar	29
3.2. Metod	29
3.3. İstatistiksel Yöntemler.....	30
3.4. Araştırmanın Etik Yönü.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Demografik Özellikler.....	32
4.2. Kan Basıncı Kontrolü	33
4.3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Baskılayan İlaçların Kullanımı ile İlgili Sayısal Veriler	34
4.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Baskılayan İlaçların Kullanımının Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesine Etkisi.....	38
4.5. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Baskılayan İlaçların Kullanımının Proteinüri Üzerine Etkisi	41
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
KAYNAKLAR.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AASK : Afrikalı Amerikan Böbrek Hastalığı ve Hipertansiyon Çalışması
(The African American Study of Kidney Disease and Hypertension Trial)
- ABD : Amerika Birleşik Devletleri
- ACEI : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor)
- ADVANCE : Tip 2 Diyabet Hastalarında Perindopril İndopamid Kombinasyonunun Makrovasküler ve Mikrovasküler Sonlanımlar Üzerine Etkileri
(Effects of a Fixed Combination of Perindopril and Indopamide on Macrovascular and Microvascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus)
- AIPRI : İlerleyici Böbrek Yetmezliğinde ACE İnhibisyonu
(ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency)
- ALLHAT : Kalp Krizini Önlemek İçin Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması
(Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)
- ARB : Anjiyotensin Reseptör Antagonisti
(Angiotensin Receptor Blocker)
- AT : Anjiyotensin
- AVOID : Diyabette Proteinüri Değerlendirilmesinde Aliskiren
(Aliskiren in The Evaluation of Proteinuria in Diabetes)
- BENEDICT : Bergamo Nefrolojik Diyabet Komplikasyonları Çalışması
(The Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial)
- CALM : Kandesartan ve Lizinopril Mikroalbuminüri Çalışması
(Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Study)
- CKD : Kronik Böbrek Hastalığı
(Chronic Kidney Disease)

- COOPERATE : Diyabete Bağlı Olmayan Böbrek Hastalığında Anjiyotensin 2 Reseptör Antagonisti ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü Kombinasyon Tedavisi
(*Combination Treatment of Angiotensin 2 Receptor Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor in non Diabetic Renal Disease*)
- CREDIT : Türk Kronik Böbrek Hastalığı Prevelans alışması
(*Turkish Chronic Renal Disease Prevalence Study*)
- DETAIL : Telmisartan ve Enalapril Maruz Kalan Diyabet
(*Diabetes Exposed to Telmisartan and Enalapril*)
- DM : Diyabetes Mellitus
- EPHESUS : Eplerenon MI Sonrası Kalp Yetmezliği Etkinlik ve Sağkalım alışması
(*Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study*)
- FGF 2 : Fibroblast Büyüme Faktörü 2
(*Fibroblast Growth Factor 2*)
- GFH : Glomerular Filtrasyon Hızı
- IDNT : İrbesartan Diyabetik Nefropati alışması
(*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*)
- IRMA 2 : Mikroalbminrik Tip 2 Diyabet Hastalarında İrbesartan
(*Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria*)
- JNC : Birleşik Ulusal Komite
(*Joint National Comitee*)
- KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
- K/DOQI : Böbrek Hastalığı Sonuç Kalite Girişimi
(*Kidney Disease Outcome Quality Initiative*)
- MARVAL : Valsartanla Mikroalbüminüri Azaltılması
(*Microalbuminuria Reduction with Valsartan*)
- MDRD : Böbrek Hastalığında Diyet Değişikliği
(*Modification of Diet in Renal Disease*)

- NF-KB : Nükleer Faktör Kappa-B
- ONTARGET : Devam Eden Tek Başına ve Ramprille Kombine Telmisartan Global Son Nokta Çalışması
(*The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End Point Trial*)
- PAI-1 : Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
- PDGF : Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
(*Platelet Derived Growth Factor*)
- PPAR gamma : Periksizom Proliferatör Aktive Edilmiş Gama Reseptör
(*Peroksizom Proliferator Activated Receptör Gamma*)
- RAAS : Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
- RALES : Randomize Aldakton Değerlendirme Çalışması
(*Randomized Aldactone Evaluation Study*)
- REIN : Nefropatide Ramipril Etkinliği
(*Ramipril Efficacy in Nephropathy*)
- RENAAL : Anjiyotensin II Antagonisti Losartanla İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabette Son Noktaların Azaltılması
(*Reduction of End Points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*)
- SPSS : Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
(*Statistical Package for the Social Sciences*)
- TGF beta : Dönüştürücü Faktör Beta
(*Transforming Factor Beta*)

TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelemesi.....	4
Tablo 2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri	5
Tablo 2.3. Kronik Böbrek Hastalarında Kardiyovasküler Risk Faktörleri	6
Tablo 2.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçları Kullanan Hastalarda Hiperkalemi Riskini Arttıran Faktörler	25
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Başlangıçtaki Laboratuvar Bulguları.....	32
Tablo 4.2. İlk Muayenede Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçların Başlanma Durumu	34
Tablo 4.3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaç Başlanmayan Hastaların Özellikleri.....	36
Tablo 4.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaç Alan ve Almayan Hastalarda Evrelere Göre Glomerüler Filtrasyon Hızındaki Yıllık Değişiklik	39
Tablo 4.5. Herhangi Bir Zamanda Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaç Alan ve Hiç Almayan Hastalarda Evrelere Göre Glomerüler Filtrasyon Hızındaki Yıllık Değişiklik	40
Tablo 4.6. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaç Alan ve Almayan Hastalarda Protein Atılımının Karşılaştırılması	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 2.1. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi	11
Şekil 4.1. Hastaların İlk ve Son Muayenelerindeki Kan Basınçları	33
Şekil 4.2. İlk Muayenede RAAS Blokörü Başlanmama Nedenleri	35
Şekil 4.3. RAAS Baskılayan İlaç Bırakma Nedenleri.....	37

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), altta yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az üç ay süren böbrek hasarı olması ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmesi olarak tanımlanmaktadır (1). KBH, sıklığı her geçen gün artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. KBH zamanla ilerleyerek son dönem böbrek yetmezliğine yol açar. Bunun sonucunda hemodiyaliz, periton diyalizi veya renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyulur. Bu tür tedavi yaklaşımları önemli morbiditeye yol açmalarının yanı sıra topluma ciddi ekonomik yük de getirmektedir. Buna ek olarak renal replasman tedavileri her zaman istenilen sonuçları sağlayamamaktadır. Kronik böbrek hastaları gerek renal replasman tedavisine başlanmadan önce gerekse de bu tedaviler başladıktan sonra böbrek hastalığı olmayan kişilere göre belirgin olarak artmış kardiyovasküler riskle karşı karşıyadırlar.

Kronik böbrek hastalığının son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesinde hastalığın altta yatan nedeninden bağımsız olan ortak bazı faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda sistemik ve glomerüler hipertansiyon, proteinüri, dislipidemi, sigara içimi, diyabetik hastalarda glisemik kontrol; hastalığın ilerlemesinde önemli olduğu saptanmış faktörlerdir. Hem sistemik ve glomerüler hipertansiyon, hem de proteinüri gelişiminde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)'nin önemli rol oynadığı hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmalarda bu sistemi baskılayan ilaçların hem diyabete bağlı olan hem de diyabete bağlı olmayan proteinürik KBH'nin ilerlemesini yavaşlattığı saptanmıştır.

Bu grup ilaçların öksürük, anjiyoödem, serum potasyum düzeyinde yükselme, böbrek fonksiyon testlerinde daha da bozulma gibi yan etkileri olabilmektedir. Bahsedilen yan etkilerin ortaya çıkma endişesi böbrek

hastalığının ilerlemesini yavaşlatmakta bu derece önemli olan bu ilaçların etkin kullanımlarını kısıtlayan sebep olarak düşünülmektedir. Bu ilaçlara ilişkin etkinlik ve güvenlik analizleri genellikle çalışma verilerinden elde edilmektedir. Bunun günlük pratiğe ne kadar aktarıldığı, bu ilaçların gerçek yaşam senaryosu içerisinde ne kadar kullanıldığı bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı kılavuz önerilerine göre evre 3-5 kronik böbrek hastalarında kullanılmaları önerilen RAAS baskılayan ilaçların nefroloji pratiğinde ne oranda kullanıldığını, bu ilaçlar kullanılırken ne gibi sorunlarla karşılaşıldığını ve ilaçları kullanan ve kullanmayan hastalar arasında böbrek fonksiyonlarında bozulma ve proteinüri miktarlarında değişiklik açısından fark olup olmadığını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

KBH, altta yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren böbrek hasarı olması ve/veya GFH'nın 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmesi olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir (1).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yirmi yaş üstü populasyonda KBH prevalansı %16,8 olarak saptanmıştır. ABD'de 400.000'in üzerinde hasta renal replasman tedavisi almakta ve her yıl 67.000 hasta böbrek yetmezliği nedeniyle hayatını kaybetmektedir (2). Diğer ülkelerde de KBH sıklığı %10-12 olarak tahmin edilmektedir (3). Hastaların çoğunluğu evre 1-4 arasında iken en az hasta evre 5 grubunda yer almaktadır. KBH sıklığı, yaşla beraber artmakta olup 60 yaş üstündeki popülasyonun %17'sinin GFH 60 ml/dk/1,73 m²'nin altındadır (2). Türkiye'de KBH sıklığı bilinmemektedir. Halen devam etmekte olan Türk Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması (*Turkish Chronic Renal Disease Prevalance Study, CREDIT*) sonunda bu sorunun cevabı bulunacaktır.

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

Kronik böbrek hastalığı evrelemesi için yeni bir sistem önerilmiştir. Bu sisteme göre KBH beş evreye ayrılmış ve her evre için farklı tedavi önerilerinde bulunulmuştur (1) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelemesi

EVRE	TANIMLAMA	GFH (mL/dak/1,73m ²)	YAKLAŞIM
1	Normal veya artmış GFH ile beraber böbrek hasarı	>90	Tanı ve tedavi, komorbid durumların tedavisi, progresyonun yavaşlatılması, kardiyovasküler riskin azaltılması
2	Hafif azalmış GFH ile beraber böbrek hasarı	60-89	Progresyonun tahmini
3	Orta derecede azalmış GFH	30-59	Komplikasyonların değerlendirilmesi ve tedavisi
4	Ciddi derecede azalmış GFH	15-29	Renal replasman tedavisi için hazırlık
5	Böbrek yetmezliği	<15 (veya diyaliz)	Üremi mevcutsa renal replasman tedavisi

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Etyolojisi

KBH etyolojisi incelendiğinde diyabetin özellikle de tip 2 diyabetin son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olduğu görülmektedir (4). Diyabet sıklığının giderek artmasından dolayı diyabete bağlı olarak son dönem böbrek yetmezliğine ulaşan hasta sayısı da giderek artmaktadır. Diyabetten sonra son dönem böbrek yetmezliğinin ikinci sık nedeni hipertansiyondur. Diyabet ve hipertansiyon KBH'nın yaklaşık %50-70'inden sorumludur. Kronik böbrek hastalığının başlıca nedenleri tablo 2.2'de gösterilmiştir (5).

Tablo 2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri

Primer Glomerülopatiler	Sekonder Glomerülopatiler
Fokal segmental nefroskleroz	Diyabetik nefropati
MPGN	Amiloidoz
IgA nefropatisi	Post infeksiyöz glomerülonefrit
Membranöz nefropati	HIV ilişkili nefropati
	Kollajen vasküler hastalıklar
	Orak hücreli anemi
Tübülointerstisyel Nefritler	Hereditör Hastalıklar
İlaç hipersensitivitesi	Polikistik böbrek hastalığı
Ağır metaller	Medüller kistik hastalık
Analjezik nefropatisi	Alport sendromu
Reflü/kronik pyelonefrit	
İdiopatik	
Obstruktif Nefropati	Vasküler Hastalıklar
Prostat hastalıkları	Hipertansif nefroskleroz
Nefrolitiazis	Renal arter stenozu
Retroperitoneal fibrozis/tümör	
Konjenital	

MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Önemi

KBH tüm dünyada yaygın olan bir halk sağlığı sorunudur. KBH son dönem böbrek yetmezliğine ve bunun sonucunda renal replasman tedavisi ihtiyacına yol açar. Bunun yanı sıra artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle beraberdir (6). Aynı zamanda KBH tedavisi topluma ciddi bir ekonomik yük getirmektedir.

Kronik böbrek hastalarının çoğu son dönem böbrek yetmezliğine ulaşmadan özellikle kardiyovasküler nedenlerle ölmektedirler. KBH'nda kardiyovasküler risklerin artmasının sebeplerinden birisi geleneksel risk faktörlerinin bu grup hastalarda daha sık görülmesidir. Bunun yanında KBH'na özgü değişiklikler de risk artışında rol oynamaktadır. Bu risk faktörleri tablo 2.3'de gösterilmiştir (7).

Tablo 2.3. Kronik Böbrek Hastalarında Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri	Böbrek Hastalığına Özgü Risk Faktörleri
İleri yaş	Albüminüri
Erkek cinsiyet	Homosistein
Hipertansiyon	Lipoprotein a
Dislipidemi	Anemi
Diyabet	Anormal kalsiyum ve fosfor metabolizması
Sigara	Ekstraselüler sıvı fazlalığı
Fiziksel inaktivite	Elektrolit dengesizliği
Menapoz	Oksidatif stres
Ailede kardiyovasküler hastalık	İnflamasyon
Sol ventrikül hipertrofisi	Malnütrisyon
Uyku bozuklukları	Trombojenik faktörler
	Nitrik oksit/endotelin dengesizliği

KBH, kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu gibi kardiyovasküler hastalığın varlığı da böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırmaktadır (8).

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının Patogenezi

KBH'nın patogenezi anlayabilmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda, böbrek fonksiyonlarındaki ilerleyici bozulmanın, olayı başlatan temel nedenin nefron kaybına yol açması sonucu meydana gelen kompensatris glomerüler hemodinamik değişiklikler ve buna bağlı kalan nefronlarda meydana gelen nefron hasarından kaynaklandığı anlaşılmıştır (9,10). Nefron sayısı azaldıkça sağlam kalan nefron başına düşen GFH artar. Bu nefronlarda afferent arterioller direnç

azalması ve glomerüler plazma akımında artış olmaktadır. Afferent arteriolün kronik böbrek hastalığında fonksiyonunun bozulması nedeniyle sistemik kan basıncındaki artışlar glomerüler kapillerlere yansır. Bunun sonucunda da glomerüler hipertansiyon meydana gelir. Glomerüler basınç arttıkça glomerüler geçirgenlik ve protein ultrafiltrasyonu artmakta (11,12) ve bu protein, renal hasara ve renal hastalığın ilerlemesine yol açmaktadır (13). Glomerüler basınç değişikliği, mekanik etkiyle endotel hücre hasarına yol açar. Hiperfiltrasyon meydana gelmesinde efferent arteriolün afferent arteriole göre daha belirgin vazokonstriksiyon göstermesi rol oynar. Bir diğer varsayım da artmış olan proteinürinin proksimal tübüllerde albümin geri emilimini arttırmasına bağlı olarak nükleer faktör kappa-B (NF-KB)'nin aktive olmasıdır. NF-KB, mezenkimal hücre proliferasyonu ve dönüştürücü faktör beta (*transforming factor beta*, TGF beta), platelet kaynaklı büyüme faktörü (*platelet derived growth factor*, PDGF), fibroblast büyüme faktörü 2 (*fibroblast growth factor 2*, FGF 2) gibi sitokinlerin sentezine yol açar (14). Renal hasarın ilerlemesinde rol oynayan diğer sitokinler de endotelin, peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör gama (*peroksizom proliferator activated receptor gamma*, PPAR gamma) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'dir (15). İnflamasyon neticesinde tübül hücrelerinde epitelyum-mezenkim değişimi meydana gelmekte, fibroblastlar oluşmak ve fibroblastların ürettiği kollajene bağlı olarak fibrozis meydana gelmektedir (4).

Nefron başına düşen glomerüler filtrasyon arttıkça tübüller, filtre edilen su ve solütlerin emilim ve sekresyonunu düzenlerler. Buna tübüloglomerüler geri besleme adı verilir. Çalışmalarda bu adaptasyon mekanizmalarının daha fazla tübül hasarına yol açtığı saptanmıştır. Protein filtrasyonundaki artış ve bunun neticesinde meydana gelen proksimal tübülde protein geri emilimi de tübüler hücre hasarına neden olur.

Intraglomerüler hipertansiyon ve glomerüler hipertrofinin tedavi edilmesi daha fazla glomerüler hasar meydana gelmesini azaltacaktır (16-18). Intraglomerüler hipertansiyonu etkileyen RAAS, KBH patogenezinde önemli rol oynar. Bu sistemden ileride detaylı olarak bahsedilecektir.

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesi

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi her hastada aynı hızda olmamaktadır (19-21). GFH yılda ortalama olarak 4-8 ml/dak azalır (22). Yapılan çalışmalar neticesinde KBH'nın ilerlemesini etkileyen çok sayıda faktör saptanmıştır (15,23,24). Bu faktörler arasında kan basıncı, diyabetik hastalarda glisemik kontrol düzeyi, proteinüri, diyetle alınan protein miktarı, dislipidemi, metabolik asidoz, sigara sayılabilir. Etkin kan basıncı kontrolü, proteinürinin azaltılması, diyabetiklerde yeterli glisemik kontrol, sigaranın bırakılması, lipid kontrolü, diyetle protein ve bazı elementlerin kontrolü, ideal kilonun sağlanması ve düzenli egzersizden oluşan çoklu yaklaşım ile toplam kardiyovasküler risk azaltılabilir (25).

Kan basıncı kontrolü ve proteinürinin azaltılmasının KBH'nın ilerlemesini yavaşlatmada en etkin önlemler olduğu düşünülmektedir. Kronik böbrek hastalığında hipertansiyon prevalansının 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).

Çok sayıda çalışmada da proteinürinin KBH'nın ilerlemesini hızlandırdığı ve proteinüriyi azaltacak önlemlerin KBH'nın ilerlemesini yavaşlattığı görülmüştür (26-32). Böbrek Hastalığında Diyet Değişikliği (*Modification of Diet in Renal Disease, MDRD*) çalışmasında diyabeti olmayan 840 hastada proteinürinin renal sonlanım açısından güçlü ve bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (33). Proteinüride yarı yarıya azalma sağlandığında son dönem böbrek yetmezliğine ulaşma riski yarıdan fazla azalmaktadır (32).

Hem hipertansiyon hem de proteinüri patogenezinde RAAS kilit rol oynamaktadır.

2.2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

RAAS bir hormon kaskadı olup, böbrekteki jukstraglomerüler hücrelerden renin salgılanmasıyla başlar. Renal perfüzyonda azalma ve artmış sempatik aktivite renin salgılanmasının başlıca uyarınlardır. 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 (34).

Bu sistem hem diyabete bağlı olan hem de diyabete bağlı olmayan böbrek hastalığının ilerlemesinde önemlidir. RAAS aktivasyonu diyabete bağlı böbrek hastalığının hem gelişiminde hem de ileri evrelerinde önemli rol oynamaktadır. RAAS ayrıca kan basıncının regülasyonunda, sıvı ve elektrolit dengesinde rol oynamaktadır (35).

RAAS'ın hipertansiyon patogeneğinde oynadığı rolün yanısıra anjiyotensin 2 ayrıca ekstraselüler matriks birikimini ve fibrozisi uyaran FGF, PDGF, TGF beta gibi sitokinlerin sentezini arttırarak da doğrudan kronik böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırır (15).

Anjiyotensin 2 düz kas proliferasyonunu sağlayan ve ekstraselüler proteinlerin plazmin tarafından parçalanmasını engelleyen PAI-1 ekspresyonunu arttırır (36).

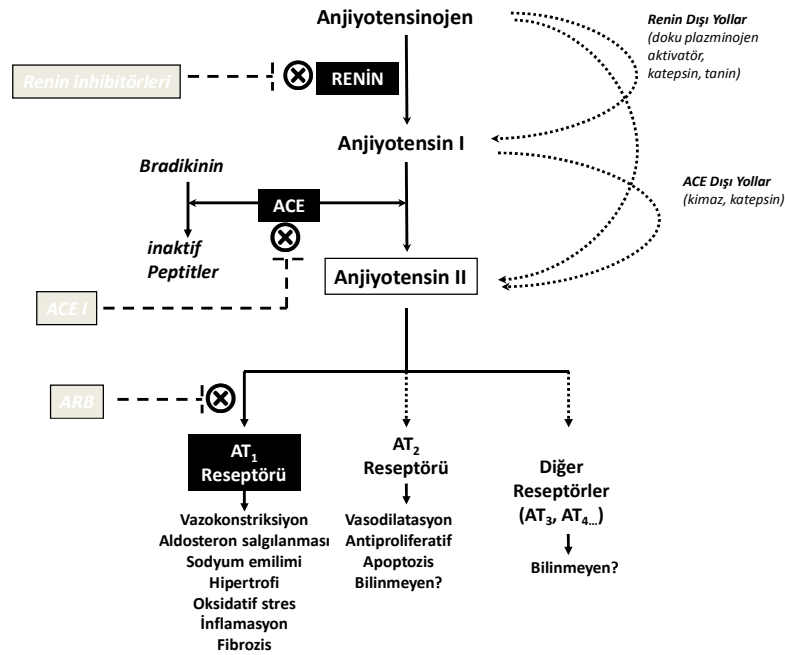
Anjiyotensin 2 aynı zamanda adrenal bezlerden aldosteron salınımını da uyarır. RAAS'ın son ürünü olan aldosteronun da böbrek hastalıklarında önemli rolü olduğu ve kimi etkilerinin anjiyotensin 2'den bağımsız olduğu öne sürülmüştür. Anjiyotensin 2 düzeyleri düşük olan primer hiperaldosteronizmli hastalarda albüminüri insidansının esansiyel hipertansiyonlu hastalardan daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (37). Aldosteron tuz tutmaya ikincil kan

basıncını yükseltici etkisinden bağımsız olarak PAI-1 üretimini arttırmak gibi başka mekanizmalarla da kardiyak ve böbrek fibrozisine yol açar (38-40).

Birçok anjiyotensin reseptörü olduğu saptanmıştır. İnsanlarda etkili olduğu düşünülen en az iki adet anjiyotensin reseptörü vardır. Bunlar anjiyotensin 1 (AT1) ve anjiyotensin 2 (AT2) reseptörleridir. Anjiyotensinin hemodinamik etkilerinin çoğunu ortaya çıkaran AT1 reseptörü olup bu reseptör damar düz kas kontraksiyonu, kalp ve damarlarda hipertrofi, aldosteron salgılanması, pitüiter bezden arginin vazopressin salgılanması gibi olaylarda, aynı zamanda hücre proliferasyonu ve doku '*remodelling*'de de rol oynar (34,41). AT2 reseptörünün ise tartışmalı olmakla beraber AT1 reseptörünün tersi yönde antiproliferatif ve vazodilatör etkiler gösterdiği düşünülmektedir (42-44). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (*Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI*) anjiyotensin üretimini azalttıkları için hem AT1 hem de AT2 reseptörlerinin aktivasyonunu engellerler. Buna karşılık anjiyotensin reseptör antagonistleri (*Angiotensin receptor blockers, ARB*) sadece AT1 reseptör aktivasyonuna engel olurlar. Anjiyotensin 2 afferent arteriole göre efferent arteriolde daha fazla vazokonstriksiyon yapmaktadır. RAAS baskılayan ilaçların KBH ilerlemesini yavaşlattığı, hatta durdurabileceği, sekonder korumanın yanı sıra primer korumada da kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu ilaçların progresif böbrek yetmezliği açısından risk altında olanlara da önerilebileceği belirtilmektedir.

2.3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçlar

Klinik pratikte RAAS dört farklı noktadan baskılanabilir (Şekil 2.1) (45). Bu sistemi baskılayan ilaçlar renin inhibitörleri, ACEI, ARB ve aldosteron reseptör antagonistleridir. Bu ilaçlar arasında ACEI ve ARB grubu ilaçlarla deneyim en fazla iken renin inhibitörleri ve aldosteron reseptör antagonistleri ile ilgili veriler henüz yeterli değildir.



Şekil 2.1. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Aşağıda bu grup ilaçlarla hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalarından bahsedilmektedir.

2.3.1. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçlarla Hayvan Modellerinde Yapılan Çalışmalar

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda proteinürinin sadece altta yatan böbrek hastalığının ciddiyetini yansıtmadığı aynı zamanda böbrek hastalığının ilerlemesinde de rol oynadığı saptanmıştır (27,46). ACEI ve ARB'ler kullanılarak yapılan çalışmalarda bu grup ilaçların böbrek hasarını önlemekte etkili oldukları gösterilmiştir (47,48). Böbrek hastalığı olan deneysel sıçan modelinde, bir gruba ACEI bir gruba ise diüretik, reserpin ve hidralazin kombinasyonu verildiğinde benzer kan basıncı düşüşü sağlanmasına rağmen sadece ACEI ile tedavi edilen grupta glomerüler kapiller basınçta azalma ve böbrek hastalığının ilerlemesinde yavaşlama saptanmıştır (49).

Yapılan çalışmalarda ACEI'lerinin sistemik kan basıncını azaltma, glomerüler hipertansiyonu azaltma, sitokin salgısını azaltma, glomerülün geçirgenliğini azaltma yollarıyla protein atılımını azalttıkları gösterilmiştir (50,51).

RAAS baskılayan ilaçların böbrek üzerinde sağladığı olumlu etkiler diğer vazodilatatör antihipertansif ilaçlarda gözlenmez. Örneğin kalsiyum kanal blokörleri afferent arteriolde dilatasyon yapar, fakat efferent arteriol üzerinde etkisi yoktur. Bu nedenle bu ilaçlar sistemik kan basıncını düşürmediği takdirde glomerüler kapiller basınçta artış yapabilir. Bundan dolayı bu grup ilaçların proteinüri üzerindeki etkileri kan basıncı düşürücü etkileriyle yakından ilgilidir. Buna karşın RAAS baskılayan ilaçlar afferent ve efferent arteriol üzerinde dilatasyon yaparak kan basıncından bağımsız olarak proteinüriyi azaltıcı etki gösterirler.

ACE aynı zamanda bir kininaz olup, ACEI alanlarda bradikinin düzeyi yükselir. Bu durum öksürüğe yol açtığı gibi biriken kininlerin nitrik oksit sentezini arttırmasına bağlı hipotansif etkide de artış sağlar.

ACEI'lerinin efferent arteriolde daha fazla dilatasyon yapmasının nedeni anjiyotensin 2 üretimindeki azalmanın yanı sıra bradikinin düzeylerindeki artıştır. ACE bradikinin yıkımından sorumludur. Deneysel çalışmalarda ARB grubu ilaçlar bradikinin düzeylerini etkilemediği için ACEI kadar etkin efferent arteriol dilatasyonu yapmamakta ve glomerüler basıncı ACEI kadar etkin düşürmemektedirler (15).

ARB'ler AT1 reseptörlerini bloke ederken açıkta kalan anjiyotensin molekülü bloke edilmeyen AT2 reseptörlerini uyaracaktır. Bu reseptörün uyarılması sonucunda vazodilatasyon, büyüme inhibisyonu ve apoptozis sağlanmaktadır (15).

2.3.2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçlarla İnsanlarda Yapılan Çalışmalar

Çalışmaların bir kısmı diyabetik nefropatili hastalarda bir kısmıysa diyabete bağlı olmayan nefropatili hastalarda yapılmıştır.

2.3.2.a. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçlarla Tip 1 Diyabete Bağlı Nefropatili Hastalarda Yapılan Çalışmalar

Diyabetik hastalarda iyi glisemik kontrol ve kan basıncı regülasyonu hastalığın ilerlemesini yavaşlatmakta faydalıdır. Hem kan basıncı düşürücü etkileri hem de proteinüri üzerindeki olumlu etkileriyle RAAS baskılayan ilaçların bu hasta grubunda faydalı olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur

Tip 1 diyabete bağlı nefropatili olan hastalarda bu konuda ilk çalışma Lewis ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada tip 1 diyabet ve aşikar nefropatili hastalarda plaseboyla karşılaştırıldığında kaptopril tedavisinin benzer kan basıncı düşürücü etkiye rağmen proteinüride belirgin azalma sağladığı görülmüştür. Bu çalışmada serum kreatininin iki katına çıkan hasta yüzdesinin plaseboda kaptopril grubuna göre belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (29). Bu çalışmada sağlanan faydanın özellikle bazal serum kreatininini 1,5 mg/dl üzerinde olan hastalarda daha fazla olduğu gözle çarpılmaktadır.

ACEI kullanımı ile proteinüri düzeyinde azalma başka çalışmalarla da ortaya konmuştur (52-55). Bu çalışmaların birisinde kullanılan ajanın bağımsız olarak kan basıncının 120/75'in altına düşürülmesinin kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı saptanmıştır (54).

2.3.2.b. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçlarla Tip 2 Diyabete Bağlı Nefropatili Hastalarda Yapılan Çalışmalar

Tip 2 DM hastalarında RAAS baskılayan ilaç kullanımının böbrek hastalığı üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koyan çok sayıda çalışmadan aşağıda bahsedilmektedir.

Nefropati gelişmiş tip 2 diyabetli ve hipertansif hastalarda yapılan İrbesartan Diyabetik Nefropati Çalışması (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*, IDNT) hipertansiyonu, tip 2 diyabeti, proteinürisi ve kreatinin yüksekliği olan 1715 hastada yapılmıştır. Bu çalışmada 135/85 mmHg hedef kan basıncına ulaşacak şekilde hastalar 300 mg irbesartan, 10 mg amlodipin ya da plasebo grubuna ayrılmıştır. Serum kreatininde iki katına çıkma, son dönem böbrek yetmezliği gelişme ya da ölümden oluşan birleşik primer sonlanma noktasına ulaşma riski irbesartan grubunda amlodipin grubuna ve plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur. 2,6 senelik takip sonunda serum kreatinin düzeyinin iki katına yükselme riski irbesartan tedavisinde plaseboya göre %33, amlodipine göre %37 daha az bulunmuştur. İrbesartan grubunda son dönem böbrek yetmezliği gelişme riski de diğer gruplara göre %23 düşük saptanmıştır. Bu çalışma irbesartanın tip 2 DM hastalarında nefropati progresyonunu engellemedeki etkinliğini göstermektedir (30).

IDNT çalışmasıyla benzer amacı taşıyan ve diyabetik nefropatinin ilerlemesini yavaşlatmada ve son dönem böbrek yetmezliği ve ölüm riskini azaltmada ARB'lerin etkisini inceleyen bir diğer çalışma da losartan ile yapılmış Anjiyotensin II Antagonisti Losartanla İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabette Son Noktaların Azaltılması (*Reduction of End Points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*, RENAAL) çalışmasıdır. Bu çalışmada tip 2 diyabeti ve nefropatisi olan 1513 hasta konvansiyonel antihipertansif tedaviye ek olarak plasebo, 50 mg ya da 100 mg losartan alacak şekilde randomize edilmişlerdir. 3,4 yıllık takip sonunda losartanın serum kreatininin iki katına çıkması, son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi

ve ölümden oluşan birleşik son noktaya ulaşmayı %16 oranında azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca losartan kullanımı serum kreatininin iki katına çıkma riskini %25, son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskini ise %28 oranında azaltmıştır. Bu fayda kan basıncı düşürücü etkiye atfedilebilecek olandan daha fazladır (56).

Mikroalbuminürisi olan hastalarda aşikar proteinüri gelişimi üzerine RAAS baskılayan ilaçların etkisini araştıran iki büyük çalışma Mikroalbuminürik Tip 2 Diyabet Hastalarında Irbesartan (*Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria*, IRMA 2) ve Valsartanla Mikroalbuminüri Azaltılması (*Microalbuminuria Reduction with Valsartan*, MARVAL) çalışmalarıdır.

IRMA 2 çalışmasında hipertansiyonu, tip 2 diyabeti ve mikroalbuminürisi (20-200 mcg/gün) olan ve renal fonksiyon bozukluğu olmayan 590 hasta incelenmiştir. Hastalar kontrol grubu, 150 mg ya da 300 mg irbesartan grubu olarak üçe ayrılmışlardır. İki senelik takip sonunda primer sonlanma noktası olan klinik proteinüriye ilerleme 150 mg irbesartan grubunda plaseboyla karşılaştırıldığında %44 oranında, 300 mg irbesartan grubunda ise %68 oranında azalmıştı. 300 mg irbesartan alan grupta normoalbuminüriye ulaşma hedefi %34 oranında başarılabildiği. Her üç grupta da benzer kan basıncı düşüşünün sağlanmış olması böbrek koruyucu etkinin kan basıncından bağımsız olduğunu göstermektedir (57).

Benzer bir çalışma, tip 2 diyabeti ve mikroalbuminürisi olan 322 hastada bir anjiyotensin reseptör antagonisti olan valsartanın günde 80 mg kullanımıyla bir kalsiyum kanal blokörü olan amlodipinin günde 5 mg kullanımının karşılaştırıldığı MARVAL çalışmasıdır. Bu çalışmada yirmidört haftalık kullanım sonunda benzer kan basıncı düşüşü sağlamalarına rağmen mikroalbuminüriyi azaltmakta valsartanın daha etkili olduğu görülmüştür. Valsartan grubunda mikroalbuminürideki azalma %44 iken amlodipin grubunda %8 bulunmuştur. Ayrıca valsartan grubunun %29,9'unda

normoalbuminüriye ulaşılabilirken bu oran amlodipin grubunda %14,5'de kalmıştır (58).

Tip 2 diyabeti olan hipertansif ve normoalbuminürik hastalarda ACEI içeren bir tedavi rejiminin ACEI içermeyen bir tedavi rejimine göre mikroalbuminüri gelişimi üzerine etkisi olup olmadığı Bergamo Nefrolojik Diyabet Koplikasyonları Çalışmasında (*The Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial*, BENEDICT) araştırılmıştır. Bu çalışmada hipertansif, tip 2 diyabetik, normoalbuminürik ve serum kreatinini <1,5 mg/dl olan 1204 hasta plasebo, verapamil, trandolapril ve kombinasyon olmak üzere dört gruba ayrılmışlardır. Çalışma sonucunda gruplar arasında kan basıncı açısından belirgin farklılık yokken, trandolapril tek başına veya verapamille alan hastalarda mikroalbuminüri gelişimi belirgin olarak daha düşük saptanmıştır (59).

Tip 2 DM hastalarında yapılan ve perindopril/indopamid kombinasyonu ile plasebonun karşılaştırıldığı Tip 2 Diyabet Hastalarında Perindopril İndopamid Kombinasyonunun Makrovasküler ve Mikrovasküler Sonlanımlar Üzerine Etkileri (*Effects of a Fixed Combination of Perindopril and Indapamide on Macrovascular and Microvascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*, ADVANCE) çalışmasında da yeni mikroalbuminüri gelişimi, proteinüri miktarında artış, serum kreatininde ikiye katlanma, renal replasman tedavisi ihtiyacı incelenmiş ve kombinasyon tedavisinin faydaları ortaya konulmuştur (60).

2.3.2.c. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçlarla Diyabete Bağlı Olmayan Kronik Böbrek Hastalarında Yapılan Çalışmalar

Diyabeti olmayan nefropatili hastalarda RAAS baskılanmasının etkisini göstermek amacıyla yapılan ilk büyük çalışma olan AIPRI çalışmasında 583 hastaya üç yıl süreyle benazepril veya plasebo verilerek böbrek

fonksiyonlarının bozulma hızı takip edilmiştir. Bu çalışmada benazeprilin serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması veya diyaliz ihtiyacının gelişmesinden oluşan birleşik sonlanım noktasına ulaşma riskini %53 oranında, protein atılımını %25 oranında azalttığı gösterilmiştir (26). Risk azalmasının özellikle 1 gr/günden fazla proteinürisi olan hastalarda daha belirgin olduğu saptanmıştır.

Bu hasta grubundaki bir diğer çalışma ise 352 hastada yapılan REIN çalışmasıdır. 3 gr/gün üzerinde proteinürisi olan hastalarda ramipril tedavisinin proteinüriyi azaltmakta ve glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşü yavaşlatmakta kan basıncını düşürücü etkisinin ötesinde faydalı olduğu saptanmıştır (27).

Hipertansif nefrosklerozu olan zenci hastalarda gerçekleştirilen Afrikalı Amerikan Böbrek Hastalığı ve Hipertansiyon Çalışmasında (*The African American Study of Kidney Disease and Hypertension Trial, AASK*) hastalar ramipril, metoprolol ve amlodipin alacak şekilde üç gruba ayrılmışlardır. Ramiprilin diğer ilaçlara göre GFH'nda %50 azalma, son dönem böbrek yetmezliği gelişimi ve ölümden oluşan birleşik son noktayı istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada proteinüri miktarı fazla olan hastalarda daha fazla yarar sağlanmıştır (61).

Diyabete bağlı olmayan kronik böbrek hastalarında (n=1860) yapılan bir metaanalizde ACEI alan grupta son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemenin istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (62). Başka bir metaanalizde de ACEI'lerinin protein atılımı >500 mg/gün olan hastalarda daha etkili olduğu görülmüştür (63).

Bütün bu bilgilerin ışığında 500-1000 mg/gün'den fazla protein atılımı olan diyabete bağlı olmayan kronik böbrek hastalarında RAAS baskılayan ilaçların antihipertansif özelliklerinden öte olumlu fayda gösterdikleri saptanmıştır. Buna karşın proteinürisi olmayan hastalarda bu ilaçların diğer antihipertansiflere üstünlüğü yoktur.

2.3.2.d. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü ve Anjiyotensin Reseptör Antagonistlerinin Karşılaştırıldığı Çalışmalar

ACEI ve ARB tedavilerinin birebir karşılaştırıldığı Telmisartan ve Enalapril Maruz Kalan Diyabet (*Diabetes Exposed to Telmisartan and Enalapril*, DETAIL) çalışmasında tip 2 diyabeti ve erken nefropatisi olan 250 hastada beş yıllık takip sonrasında 80 mg telmisartan ve 20 mg enalapril tedavisinin GFH'nda benzer miktarda değişikliğe yol açtığı saptanmıştır (64).

Kunz ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde ARB ve ACEI karşılaştırılmış ve ARB'lerin ACEI kadar antiproteinürik özellik gösterdiği saptanmıştır. Antiproteinürik etkinin proteinüri miktarı ve diyabetik olma durumundan bağımsız olduğu ortaya konmuştur (65).

Vasküler hastalığı veya yüksek riskli diyabeti olan hastalarda yapılan, ramipril ve telmisartanın tek başlarına ve kombine olarak kullanıldıkları Devam Eden Tek Başına ve Ramiprille Kombine Telmisartan Global Son Nokta Çalışmasında (*The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End Point Trial*, ONTARGET) ACEI ve ARB arasında farklılık saptanmamıştır (66,67).

2.3.2.e. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü ve Anjiyotensin Reseptör Antagonistlerinin Kombinasyonu Kullanılarak Yapılan Çalışmalar

Ne yazık ki ACEI veya ARB tedavisi uygulanmasına rağmen böbrek hastalığının ilerlemesi ve son dönem böbrek yetmezliğine ulaşması tam olarak durdurulamamaktadır. Bu iki grup ilacın kombine edilmesiyle anjiyotensin 2'nin hem sentezi hem de aktivitesi baskılanmaktadır. ARB'ler ön planda etkilerini AT1 reseptör blokajıyla gerçekleştirirken, AT2 aktivasyonunu sağlamaktadır. Bu reseptör aktivasyonunun kardiyovasküler ve renal olumlu etkileri olduğuna dair çalışmalar ortaya konulmuştur (68,69).

Kronik böbrek hastalığının patogenezi ve RAAS'ın rolü göz önünde bulundurulduğunda ACEI ve ARB kombinasyonunun daha kuvvetli antiproteinürik etki göstererek kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatabileceği düşünülmüş ve buna yönelik çalışmalar da yapılmıştır.

ACEI ve ARB kombinasyonunun kullanıldığı hayvan çalışmalarının çoğunda ikili blokajın olumlu etkileri olduğu ortaya konulmuştur (34).

Bu konuda yapılmış ilk klinik çalışmalardan biri mikoalbuminürisi ve hipertansiyonu olan tip 2 diyabetli 199 hastada yapılan prospektif, randomize, çift kör Kandesartan ve Lizinopril Mikroalbuminüri Çalışması (*Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Study, CALM*) idi. Bu çalışmada 16 mg kandesartan ve 20 mg lisinopril kombinasyonu kullanımının her iki ilacın ayrı ayrı kullanımına göre kan basıncında sistolik 10 mmHg ve diyastolik 6 mmHg daha fazla düşüş sağladığı, ayrıca 12 hafta sonunda idrar protein atılımında daha belirgin azalma sağladığı görülmüştür (70).

Bu çalışmadan sonra yapılan bir başka çalışmada ise Tip 1 diyabete bağlı nefropatili hastalarda hastaların almakta oldukları ACEI tedavisine 300 mg irbesartan eklendiğinde bu tedaviyi alanların kan basınçlarında 8/5 mmHg ve albüminüri düzeylerinde %37 azalma olduğu saptanmıştır (71).

Tip 1 diyabetik hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise benazepril 20 mg, valsartan 80 mg tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanılmıştır. Sonuç olarak ACEI ve ARB monoterapilerinin albuminüri ve kan basıncı üzerine etkilerinin benzer olduğu, monoterapi ile karşılaştırıldığında ikili blokajın albumin atılımında %43 ve kan basıncında 7/6 mmHg daha fazla düşüş sağladığı görülmüştür (72).

Bir diğer büyük çalışma olan Diyabete Bağlı Olmayan Böbrek Hastalığında Anjiyotensin 2 Reseptör Antagonisti ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü Kombinasyon Tedavisi (*Combination Treatment of Angiotensin 2 Receptor Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor in non Diabetic Renal Disease, COOPERATE*)

çalışmasında ACEI ve ARB kombinasyonunun proteinüriyi azaltmada ve böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmada, her iki grup ilacın tek başına kullanımına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada diyabete bağlı olmayan kronik böbrek hastalığı olanlarda trandolapril ve losartanla yapılan kombine RAAS blokajının her iki ilacın tek başına kullanılmasına göre primer sonlanma noktasına (serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması veya son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi) ulaşmayı istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığı görülmüştür. Bu etki kan basıncı düşürücü etkiden bağımsızdır. Bu çalışmada losartan grubuna göre trandolapril grubunda ve kombinasyon grubunda daha fazla hiperkalemi ve kuru öksürük saptanmasına rağmen nonfatal yan etkilerin sıklığı iki grup arasında benzerdir (31). Buna karşın COOPERATE çalışmasının metodu ile ilgili eleştiriler ortaya konmuş ve sonuçlarının güvenilir olmadığı öne sürülmüştür (73,74).

Hem diyabetik hastalarda hem de diyabetik olmayan hastalarda ACEI ve ARB kombinasyonunun maksimum dozda ACEI kullanımına göre protein atılımını azaltmakta daha etkili olduğu daha küçük çalışmalarda da gösterilmiştir (34,75).

Kunz ve arkadaşları yaptıkları metaanalizde ACEI/ARB kombinasyonunun monoterapiye göre proteinüride %18-25 daha fazla azalma sağladığını saptamışlardır (65).

ONTARGET çalışmasında kombinasyon alan hastalarda daha fazla hipotansiyon, senkop, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve hiperkalemi saptanmıştır. Ayrıca kombinasyon tedavisi alan grupta tedaviyi yarıda bırakma oranı daha fazla bulunmuştur (66,67).

Özellikle ONTARGET çalışmasının sonuçları açıklandıktan sonra devam etmekte olan çalışmaların sonuçları ortaya konana ve kombinasyon tedavisinin güvenilirliği net olarak anlaşılana kadar klinik uygulamada kombinasyon tedavisinden kaçınmanın uygun olduğu belirtilmektedir (45).

2.3.2.f. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan Diğer İlaçlarla Yapılan Çalışmalar

ACEI ve ARB'lerle yapılan RAAS baskılanmasının böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığını kanıtlayan çok sayıda çalışmaya yukarıda yer verilmiştir. Fakat bu ilaçları kullanan hastaların birçoğunda ilerleyici böbrek hasarı devam etmektedir. Bu nedenle RAAS baskılanmasının daha farklı noktalardan yapılması için bazı yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmuştur.

Yapılan çalışmalarda aldosteronun renal hasarın oluşumunda kritik rolü olduğu gösterilmiştir (76-80). ACEI kullanılmaya başlandıktan sonra erken dönemde aldosteron düzeyleri baskılanmasına rağmen uzun dönemde bu baskılanmanın ortadan kalktığı ve aldosteron düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır(81). Bu bakımdan aldosteronun renal hasarın ilerlemesindeki rolü göz önünde bulundurularak aldosteron reseptör antagonistlerinin tedavide kullanımı gündeme gelmiştir.

Bu amaçla yapılan ilk çalışma Chrysostomou ve Becker tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar oniki aydan uzun süredir enalapril alan ve 1 gr/günden daha fazla proteinürisi olan sekiz kronik böbrek hastasına 25 mg/gün spironolakton eklemişler, dört haftalık takip sonunda proteinüride başlangıç değerlerine göre %54 azalma saptamışlardır (82).

Diğer bir çalışmada tip 2 diyabeti, hafif-orta derece hipertansiyonu ve proteinürisi olan hastalara 24 hafta boyunca enalapril, eplerenon ve bu iki ilacın kombinasyonu uygulanmıştır. Enalapril ile karşılaştırıldığında eplerenonun mikroalbuminüriyi azaltıcı etkisinin daha fazla olduğu, kombinasyon tedavisinin etkisinin de her iki ilacın tek başına olan etkinliğinden daha fazla olduğu görülmüştür. Kombinasyon tedavisinde hiperkalemi önemli bir sorun oluşturmuştur (83).

Yakın dönemde yapılmış bir çalışmada ise 1,5 gr/günden daha fazla proteinürisi olan ve uzun süredir ramipril alan 41 hasta dört gruba ayrılmıştır.

Birinci gruptaki hastalara sadece ramipril, ikinci gruba ramiprille beraber irbesartan, üçüncü gruba ramipril ve spironolakton, son gruba ise ramipril, irbesartan ve spironolaktondan oluşan üçlü tedavi verilmiştir. Çalışma sonunda ACE inhibitörü tedavisine eklenen aldosteron reseptör antagonistinin üç aylık süre sonunda proteinüriyi daha da azalttığı gösterilmiş, bu etkinin onikinci ayda da devam ettiği saptanmıştır. Buna karşılık üçlü tedavinin ikili tedaviye belirgin bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (84).

Randomize Aldakton Değerlendirme Çalışması (*Randomized Aldactone Evaluation Study*, RALES) ve Eplerenon MI Sonrası Kalp Yetmezliği Etkinlik ve Sağkalım Çalışmasında (*Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study*, EPHEsus) mortalite, hospitalizasyon riski ve kardiyovasküler olay riskinin spironolakton ve eplerenon tedavileriyle azaldığı ortaya konmuştur (85,86).

Bu çalışmaların ardından yapılan birçok çalışmada da ACEI veya ARB tedavisine eklenen spironolakton ve eplerenonun kronik böbrek hastalığında proteinüriyi azaltarak böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (87,88).

Renin inhibitörleri, renin anjiyotensin aldosteron sisteminin ilk enzimatik reaksiyonunu bloke ederler. Bu ilaçların ACEI veya ARB'lerle kombine edildiklerinde yan etkide artış olmadan daha etkin kan basıncı düşüşü sağladıkları ortaya konmuştur (89,90). Diyabette Proteinüri Değerlendirilmesinde Aliskiren (*Aliskiren in The Evaluation of Proteinuria in Diabetes*, AVOID) çalışmasında tip 2 diyabeti, hipertansiyonu ve proteinürisi olan hastalarda losartan tedavisine eklenen renin inhibitörü aliskirenin proteinüriyi %20 azalttığı saptanmıştır (91). Renin inhibitörlerinin kronik böbrek hastalarında kullanımı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

2.3.2.g. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçların Yüksek Dozlarda Kullanıldığı Çalışmalar

Yapılan bazı klinik çalışmalarda rutin pratikte kullanılan dozlardan daha yüksek dozlarda kullanılan RAAS baskılayan ilaçların protein atılımını azaltmakta daha etkin oldukları ortaya konmuştur (92,93).

2.3.2.h. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçlarla Yapılan ve Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesine Etkisi Olmadığını Gösteren Çalışmalar

RAAS baskılayan ilaçların kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ve son dönem böbrek yetmezliğine ulaşmasını engellemekte etkili olduğunu gösteren bu çalışmaların aksini gösteren bazı çalışmalar da mevcuttur. Bugüne kadar yapılmış olan en büyük hipertansiyon çalışması olan Kalp Krizini Önlemek İçin Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT*) her ne kadar böbrek hastalığı üzerine yapılmamışsa da bu çalışmada bir ACEI olan lisinopril tedavisinin böbrek yetmezliğinden korumada diüretikten daha iyi olmadığı görülmüştür (94).

Bu çalışmadan sonra yapılan bir metaanaliz sonucunda da RAAS baskılayan ilaçların üstünlüğü olmadığı iddia edilmiştir (95).

Kanada'da yapılan bir epidemiyolojik çalışmada ise ACEI'lerinin hastaları son dönem böbrek yetmezliğinden korumadığı gibi aslında bu süreci hızlandırdığı öne sürülmüştür (96).

2.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçların Yan Etkileri

ACEI ve ARB'lerin döküntü, öksürük, anjiyoödem, hiperkalemi, lökopeni, agranulositoz, böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi yan etkileri olabilmektedir.

ACE sadece RAAS'ın bir parçası değil aynı zamanda bradikinin ve substance P gibi maddelerin yıkımından da sorumlu bir enzimdir. Bu durum ACEI'lerin öksürük ve anjiyoödem gibi yan etkilerinden sorumludur. ACEI'leri %5-20 arasında öksürüğe yol açarken, ARB'lerle meydana gelen öksürük insidansı plasebodan farksızdır (97). Öksürük bayanlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (98,99).

RAAS'ın eritropoezi uyarıcı etkisi olması nedeniyle (100) RAAS baskılayan ilaçlar anemiye yol açmaktadır, bu etki doz bağımlı olup kombinasyonda daha belirgin olarak gözlenmiştir (65).

RAAS baskılayan ilaçlar kullanıldığında özellikle diyabetik nefropatili hastalarda potansiyel bir yan etki olarak hiperkalemi karşımıza çıkmaktadır. Bu tür ilaçları kullanan hastalarda serum potasyum düzeyleri yakından izlenmeli, hiperglisemi ve metabolik asidoz etkin biçimde tedavi edilmeli, gerektiğinde tiazid veya loop diüretikleri kullanılmalıdır. ACEI ve ARB kombinasyonunun kullanıldığı çalışmalarda en sık yan etki olarak hiperkalemi saptanmasına rağmen çok az sayıda hasta bu nedenle çalışma dışı bırakılmıştır. Düşük GFH olan hastalarda hiperkalemi daha sık olarak gözlenmiştir (31,101). Klinik çalışmaların aksine rutin pratikte ACEI/ARB tedavisine spironolakton eklenmesi hiperkalemiye bağlı olarak hospitalizasyon riskini belirgin olarak arttırmıştır (102). Benzer şekilde Kunz ve arkadaşları yaptıkları metaanalizde kombinasyon tedavisinin iyi tolere edilmesine rağmen çalışmalarda incelenen hastaların çok seçilmiş hastalar oldukları buna karşın genel klinik pratikte hiperkalemi gibi yan etkilerin daha fazla olduğu belirtilmektedir (65).

RAAS baskılayan ilaçlarla başlangıçta GFH'nda düşüş olması iyi bilinen bir durum olup, fazla düşüş olması hem diyabete bağlı hem de diyabete bağlı olmayan nefropatili hastalarda uzun dönemde daha stabil böbrek fonksiyonu olacağını göstermektedir (103,104). Başlangıçta meydana gelen böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın yıllar sonra bile geri dönüşümlü olabileceği ortaya konmuştur (104,105). Başlangıçtaki serum kreatininde %30-35'lik bir artışın kabul edilebilir olduğu ve uzun dönemde böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatacağı düşünülerek ilaçları kesmeye ihtiyaç olmadığı belirtilmektedir (103,106).

Tablo 2.4'de RAAS baskılayan ilaçları kullanan hastalarda hiperkalemi riskini arttıran faktörler gösterilmiştir (107).

Tablo 2.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçları Kullanan Hastalarda Hiperkalemi Riskini Arttıran Faktörler

Hiperkalemi Riskini Arttıran Faktörler	Hiperkalemi Riskini Azaltan Faktörler
Kan Üre Nitrojen Düzeyinde Yükseklik	Tiazid Diüretiklerinin Kullanımı
Serum Kreatinin Düzeyinde Yükseklik	Loop Diüretiklerinin Kullanımı
Uzun Etkili ACEI Kullanımı	
Konjestif Kalp Yetmezliği	
Potasyum Düzeyini Arttıran Diğer İlaçların Kullanımı	

ACEI: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ACEI ilişkili böbrek fonksiyonlarında bozulmaya kan basıncında aşırı düşme veya volüm deplesyonu olmadığı takdirde sık rastlanmamaktadır (26).

2.5. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçların Kronik Böbrek Hastalığında Kullanımıyla İlgili Kılavuz Önerileri

K/DOQI kronik böbrek hastalarında hipertansiyon ve antihipertansif ilaçların kullanımıyla ilgili olarak 2004 yılında "K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease" kılavuzunu yayınlamıştır (108). Bu kılavuzda hem diyabete bağlı hem de diyabetten bağımsız gelişen kronik böbrek hastalarında hangi antihipertansiflerin kullanılmasının daha uygun olduğuna dair öneriler yapılmaktadır.

Diyabetik hastalardaki RAAS baskılayan ilaçlarla ilgili önerileri şu şekilde özetleyebiliriz:

- 1) Hipertansiyon olsun veya olmasın diyabetik böbrek hastaları ACEI veya ARB ile tedavi edilmelidirler.
- 2) Bu hastalarda hedef kan basıncı <130/80 mmHg'dir.
- 3) Hipertansiyon diyabetik böbrek hastalarında çok sıktır.
- 4) Kan basıncının yüksek seyretmesi diyabete bağlı böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırır.
- 5) Bu hastalarda kan basıncı kontrolü için çok sayıda ilaca ihtiyaç duyulur.
- 6) ACEI ve ARB'ler tip 1 ve tip 2 diyabete bağlı mikroalbuminürik hastalarda böbrek hastalığının ilerleme hızını yavaşlatır.
- 7) ACEI ilaçlar tip 1 diyabete bağlı makroalbuminürik hastalarda, ARB ilaçlar tip 2 diyabete bağlı makroalbuminürik hastalarda böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmada daha etkilidir.
- 8) ACEI ilaçlar tip 2 diyabete bağlı makroalbuminürik hastalarda, ARB ilaçlar tip 1 diyabete bağlı makroalbuminürik hastalarda böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatabilir.
- 9) ACEI, ARB ve nondihidropridin grubu ilaçlar; diğer antihipertansif ilaçlara göre daha kuvvetli antiproteinürik etki gösterir.

Bu ilaçların diyabete bağılı olmayan böbrek hastalığında kullanımıyla ilgili önerilerse şu şekilde özetlenebilir:

- 1) Diyabete bağılı olmayan kronik böbrek hastalarının hipertansiyon olsun veya olmasın eğer spot idrar protein/kreatinin oranı >200 mg/gr ise ACEI veya ARB kullanmaları gerekir.
- 2) Bu hasta grubunda hedef kan basıncı <130/80 mmHg'dir.
- 3) Diyabete bağılı olmayan kronik böbrek hastalarında hipertansiyon siktir.
- 4) Kan basıncının yüksek seyretmesi diyabete bağılı olmayan böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırır.
- 5) Bu hastalarda kan basıncı kontrolü için çok sayıda ilaca ihtiyaç duyulur.
- 6) ACEI'leri diyabete bağılı olmayan böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmada diğer antihipertansif ilaçlara göre daha etkilidir. Proteinüri düzeyi fazla olan hastalarda (sınır olarak 500 mg/gün alınabilir) bu etki daha belirgindir.
- 7) ARB'ler diyabete bağılı olmayan böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmada diğer antihipertansif ilaçlara göre daha etkili olabilir (kanıt düzeyi zayıf).
- 8) ACEI, ARB ve nondihidropridin grubu ilaçlar, diğer antihipertansif ilaçlara göre daha kuvvetli antiproteinürik etki gösterir.

Birleşik Ulusal Komite (*Joint National Comitee, JNC*) JNC 7 kılavuzunda diyabete bağılı olmayan hipertansif kronik böbrek hastalarında proteinüri miktarından bağımsız olarak ACEI veya ARB kullanımı önerilirken (106), KDOQI ise ACEI/ARB kullanımı için sınırı >200 mg protein/gr kreatinin olarak belirlemiş ve bu düzeyin altındaki hastalarda herhangi bir antihipertansifin kullanılabileceğini belirtmiştir.

Proteinürik olmayan kronik böbrek hastalarında herhangi bir antihipertansif kullanılabilir. Çünkü bu grup hastalarda RAAS baskılayan ilaçların ilerlemeyi yavaşlattığı gösterilememiştir.

Yapılan çalışmalarda kronik böbrek hastalarında RAAS baskılayan ilaçların yeteri kadar kullanılmadığı (109) ve kan basıncı kontrolünün yeterli olmadığı gösterilmiştir (110).

Bu çalışmada evre 3-5 KBH'nda RAAS baskılayan ilaçların ne sıklıkta kullanıldığı, bu ilaçlara hangi nedenlerle başlanamadığı, hangi nedenlerle takip esnasında tedavinin bırakılma gerekliliği ortaya çıktığı ve bu ilaçları alan ve almayan hastalar arasında böbrek fonksiyonlarında bozulma ve proteinüri miktarlarında değişiklik açısından farklılık olup olmadığı incelendi.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

1 Ocak 2008-1 Ocak 2009 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniği'ne başvuran hastalar tarandı. Bu hastalar arasından evre 3, evre 4 ve evre 5 kronik böbrek hastaları seçildi. Hastane kayıtlarına ulaşılabilen toplam 279 kronik böbrek hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışma hasta dosya bilgilerinin taranması esasına dayanan retrospektif bir çalışma olarak planlandı.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- 18 yaşından büyük olmak
- MDRD formülü ile hesaplanan glomeruler filtrasyon hızı (GFH) \leq 60 ml/dakika olması

Çalışmaya alınmama kriterleri;

- Renal replasman tedavisi alıyor olmak
- Proteinüri miktarını etkileyecek immunsupresif tedavi alıyor olmak

olarak belirlendi.

3.2. Metod

Hastaların yaş, cinsiyet, kronik böbrek hastalığına yol açan altta yatan hastalıkları yanı sıra eşlik eden komorbiditeleri kaydedildi.

Hastaların dosyaları incelenerek daha önceki tüm nefroloji poliklinik kontrolleri yanı sıra son kontrollerindeki kan basıncı değerleri, serum

kreatinin ve potasyum düzeyleri, 24 saatlik protein atılımları, hastanın muayeneye gelişinde kullandığı antihipertansif ilaçlar ve muayene sonrası kendilerine önerilen antihipertansif ilaçlar kaydedildi. Hastaların tüm nefroloji poliklinik kontrollerindeki serum kreatinin düzeyi, yaşı ve cinsiyeti kullanılarak *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) formülüyle glomerüler filtrasyon hızı hesaplandı [MDRD ile tahmini GFH = $175 \times \text{standardize } S_{cr}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203} \times 1.212$ (siyah ırk) $\times 0.742$ (kadın).(www.mdrd.com)] Hastaların kan basıncı ölçümleri olarak uygulanmışsa ambulatuvar kan basıncı ortalama değeri, ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmayan fakat evde kan basıncı takibi yapan hastaların kan basıncı takip değerlerinin ortalaması, kan basıncı takibi yapmayanların ise muayene esnasında ölçülen kan basıncı değerleri göz önünde bulunduruldu

Hastaların glomerüler filtrasyon hızının ilk defa 60 ml/dakika/1,73 m²'nin altında saptandığı tarihteki muayenesi ilk muayene olarak kabul edildi. İlk muayeneleri sonunda ACEI veya ARB tedavisi başlanılıp başlanılmadığı, başlanmayan hastalarda başlanmama gerekçeleri, ilk muayenede bu grup ilaçlar başlanmayanlara takip muayenelerde başlanıp başlanmadığı, bu ilaçları kullanan hastalarda hangi gerekçelerle ve ne sıklıkla ilaçların kesilmek zorunda kalındığı, son kontrollerinde ne kadarlık kısmının bu ilaçları kullandığı kaydedildi. Ayrıca ACEI ve/veya ARB'leri kullanan ve kullanmayan hastalar arasında takip süresince böbrek fonksiyonlarının bozulma hızında ve başlangıca göre proteinüri miktarındaki değişiklik açısından farklılık olup olmadığı incelendi.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler SPSS 16 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra, hastaların ilk muayeneleri ile son muayenelerindeki kan basınçları arasındaki farklılığı incelemek için Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. RAAS baskılayan ilaç alan ve almayan gruptaki hastaların glomerüler filtrasyon hızlarındaki yıllık azalma hızları

hastaların verilerinin normal dağılıma uydukları durumlarda t testi, uymadıkları durumlarda ise Mann-Whitney U test kullanılarak karşılaştırıldı. RAAS baskılayan ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların kendi içlerinde evrelerine göre glomerüler filtrasyon hızlarındaki yıllık azalma farkını incelemek için hastaların verilerinin normal dağılıma uydukları durumlarda tek yönlü ANOVA, uymadıkları durumlarda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. RAAS baskılayan ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların protein miktarında başlangıç değerine göre artma ve azalma olan hasta sayılarını karşılaştırmak için ki kare testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Araştırmanın Etik Yönü

Hastalara tetkik ve tedavi bağlamında herhangi bir müdahalede bulunulmadı. Bu nedenle hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmadı. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulundan izin alındı (Görüşme tarihi 26.02.2009, Karar No HEK 09/21-51).

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya toplam 279 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 222 tanesi birden fazla muayeneye gelmişti. Bu hastaların demografik özellikleri ve ilk muayenelerindeki laboratuvar değerleri evrelerine göre Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Başlangıçtaki Laboratuvar Bulguları¹ (ortalama±SD)

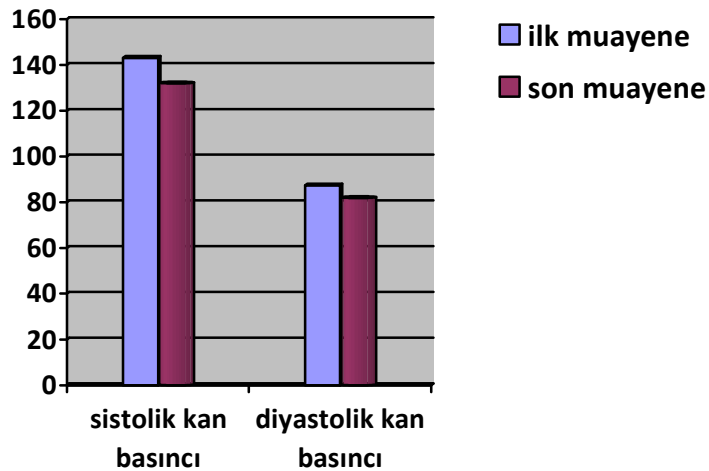
Değişken	Tüm hastalar (sayı=279)	Evre III (sayı=151)	Evre IV (sayı=103)	Evre V (sayı=25)
Yaş (Ortalama±SD)	56,7±15,2	58,7±14,9	54,7±14,7	53,6±18,0
Erkek(sayı/%)	166/59,5	106/70,2	49/47,6	11/44,0
Kadın(sayı/%)	113/40,5	45/29,8	54/52,4	14/56,0
Sistolik kan basıncı (mmHg)	142,8±29,4	139,1±26,9	146,9±33,0	148,8±26,3
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	87,0±15,3	85,3±14,5	88,5±15,9	91,0±16,7
Proteinüri (mg/gün)	1469,7±2088,1	1082,6±2052,0	2004,3±2142,8	1673,8±1467,5
24 saat idrar sodyum (mmol/l)	169,0±86,5	180,6±85,1	150,2±82,7	176,5±111,5
Glomerüler filtrasyon hızı(ml/dak)	33,3±15,1	44,7±10,2	22,1±4,5	10,5±2,6
Serum kreatinin düzeyi (mg/dl)	2,45±1,44	1,62±0,31	2,88±0,69	5,71±2,28
Serum potasyum düzeyi (mg/dl)	4,73±0,58	4,73±0,58	4,80±0,54	4,94±0,66
Geçmiş medikal öykü (sayı/%)				
Diyabet	65 (23,3)	35 (23,17)	23 (22,3)	7 (28,0)
Glomerulonefrit	21 (7,5)	14 (9,0)	6 (5,8)	1 (4,0)
Hipertansiyon	197 (70,6)	108 (71,0)	76 (73,7)	13 (52,0)
Polikistik böbrek hastalığı	14 (5,0)	8 (5,0)	4 (3,8)	2 (8,0)
Malignansi	19 (7,3)	11 (7,0)	5 (4,8)	3 (12,0)
Taş hastalığı	32 (11,5)	19 (12,0)	12 (11,7)	1 (4,0)
Tek böbrek	12 (4,3)	6 (7,5)	4 (3,8)	2 (8,0)
Pyelonefrit	13 (4,6)	6 (7,5)	5 (4,8)	2 (8,0)
Kronik akciğer hastalığı	7 (2,5)	4 (2,5)	3 (2,9)	0 (0)
Kalp yetmezliği	11 (4,4)	7 (8,1)	4 (3,8)	2 (8,0)
Koroner arter hastalığı	46 (18,6)	27 (17)	15 (16,4)	4 (16,0)
Ailesel akdeniz ateşi	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)

Çalışmaya alınan 279 hastanın 222'si birden fazla kontrole gelmişti. Bu 222 hastanın ortalama kontrol sayısı $4,0 \pm 3,5$, ortalama takip süresi de $22,0 \pm 21,9$ aydı.

4.2. Kan Basıncı Kontrolü

Birden fazla muayeneye gelen 222 hastadan 221'inin kan basıncı değerlerine ulaşıldı. Bu hastaların ilk muayeneleri ile son muayeneleri arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında fark olup olmadığı Wilcoxon Signed Ranks testi uygulanarak incelendi. Hastaların ilk muayenelerindeki sistolik kan basınçları ile son muayenelerindeki sistolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($143,13 \pm 29,4$ mmHg vs $131,94 \pm 29,46$ mmHg, $p=0,001$). Benzer şekilde diyastolik kan basınçlarında da ilk muayeneye göre son muayenelerinde anlamlı şekilde azalma saptandı. ($87,33 \pm 15,18$ mmHg vs $81,84 \pm 11,24$ mmHg, $p=0,001$) (şekil 4.1). Hastaların son kan basınçları incelendiğinde 119 hastanın (%53,8'inin) hedef düzey olan 130/80 mmHg ve altında olduğu saptandı. Hastaların son kontrolleri esnasında kullandıkları ortalama antihipertansif ilaç sayısı $1,9 \pm 1,0$ idi.

Kan Basıncı (mmHg)



Şekil 4.1. Hastaların İlk ve Son Muayenelerindeki Kan Basınçları

4.3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçların Kullanımı ile İlgili Sayısal Veriler

Çalışmaya alınan hastaların ilk muayene için başvurduklarında ne kadarının RAAS baskılayan ilaç kullandığı ve ne kadarına ilk muayene sonunda önerildiği tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 279 hastanın 197'si hastanemiz nefroloji polikliniğine ilk başvurduklarında antihipertansif ilaç kullanmaktaydılar. Bu hastaların 124'ü (%44,4) RAAS baskılayan bir ilaç kullanmaktaydı. 155 hasta (%55,6) ise RAAS baskılayan ilaç kullanmıyordu. Bu hastaların ilk muayeneleri sonrasında bazı hastalara RAAS baskılayan ilaç başlanırken, değişik nedenlerle bazılarının almakta olduğu RAAS baskılayan ilaçları kesilmiştir.

Tablo 4.2. İlk Muayenede Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçların Başlanma Durumu

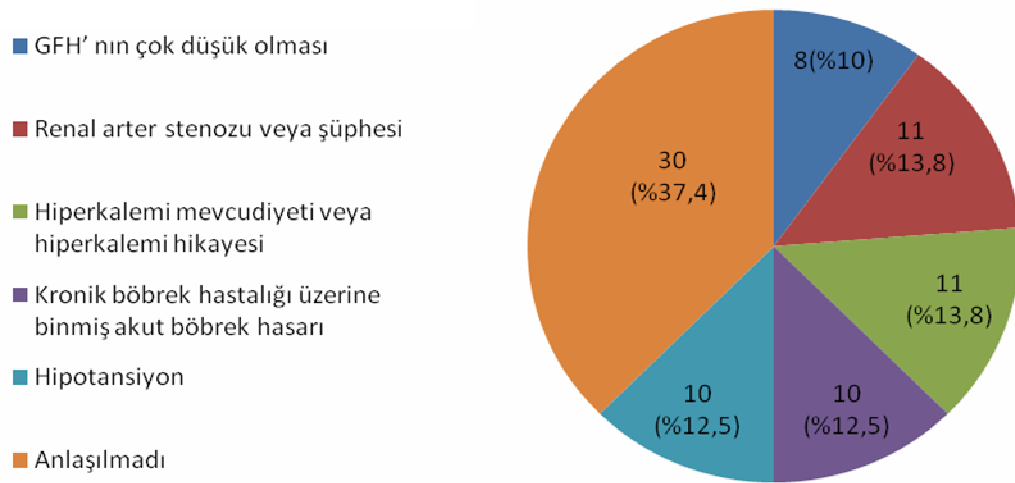
Değişkenler	Evre III	Evre IV	Evre V	Toplam
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı
İlk muayeneye geldiklerinde RAAS blokörü kullanmayan ve RAAS blokörü başlanmayanlar	40 (26,5)	26 (25,2)	14 (56,0)	80
İlk muayeneye geldiklerinde RAAS blokörü kullanmayan ve RAAS blokörü başlananlar	45 (29,8)	27 (26,2)	3 (12,0)	75
İlk muayeneye geldiklerinde RAAS blokörü kullanan ve devam etmesi önerilenler	56 (37,1)	41 (39,8)	5 (20,0)	102
İlk muayeneye geldiklerinde RAAS blokörü kullanan ve RAAS blokörü kesilenler	10 (6,6)	9 (8,8)	3 (12,0)	22
Toplam	151	103	25	279

RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

Buna göre ilk muayene sonunda 177 hastaya (%63,4) RAAS baskılayan ilaç önerilmiştir. İlk defa başvuran bu 279 hastadan 37'sinin

hipertansiyonu yoktu ve proteinürisi 200 mg/günden az idi. Kılavuzlara göre RAAS baskılayan ilaçların kullanılma endikasyonu olmayan bu hastaların dışında kalan 242 hastanın 159'una (%65,7) ilk muayeneleri sonunda RAAS baskılayan ilaçlar başlanmıştır.

İlk muayeneye geldiğinde RAAS baskılayan ilaç kullanmayan ve bu ilaçlar başlanmayan 80 hastanın bu ilaçlara ilk muayenelerinde başlanmama nedenleri şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. İlk Muayenede RAAS Blokörü Başlanmama Nedenleri (n=80)

İlk muayeneye geldiğinde RAAS baskılayan ilaç kullanmayan ve bu ilaçlar başlanmayan 80 hastanın 64'ünün birden fazla muayeneye geldiği ve takipte bu 64 hastadan 30'una (%46,8) RAAS baskılayan ilaçların başlandığı saptandı.

İlk muayenesinde RAAS baskılayan ilaç başlanmama nedeni net olarak anlaşılamayan 30 hastanın sonraki kontrolleri incelendiğinde 15 hastaya başlandığı 15 hastaya ise başlanmadığı görüldü. Bu 15 hastanın verileri yakından incelendiğinde 4 hastanın sadece ilk muayeneye geldiği sonrasında takip muayenelerine gelmediği, diğer 11 hastanın ise birden fazla

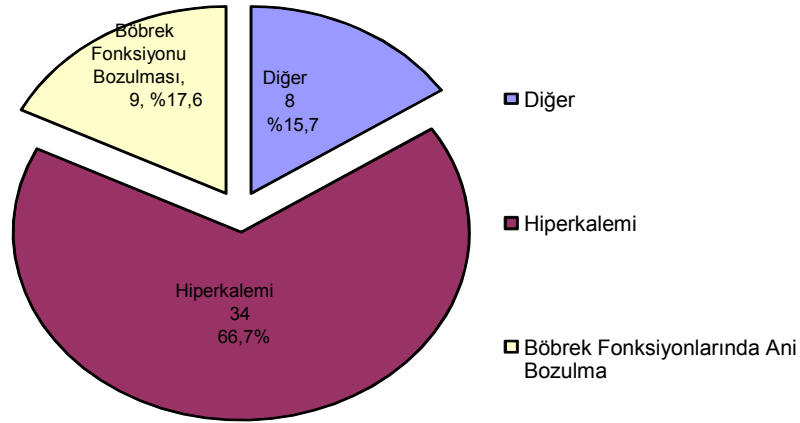
kez muayeneye gelmelerine rağmen RAAS baskılayan ilaç başlanmadığı görüldü.

Bu 11 hastanın verileri tablo 4.3'de gösterilmiştir. Buna göre 24 saatlik protein atılımı 200 mg/gün'ün altında olan ve antihipertansif ilaç kullanmayan dolayısıyla RAAS baskılayan ilaç başlanma endikasyonu olmayan hasta sayısı 4 gözükmemektedir.

Tablo 4.3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaç Başlanmayan Hastaların Özellikleri

	Sist.KB mm/ Hg	Diast.KB mm/Hg	Kreat. mg/ dl	K mg/dl	GFH ml/dak	Evre	Proteinüri mg/gün	DM	Anti HT kullanımı
Hasta 1	130	80	4,10	4,80	12	5	1700	Yok	Var
Hasta 2	140	100	1,54	4,40	48	3	187	Yok	Yok
Hasta 3	180	90	1,66	4,30	43	3	120	Yok	Var
Hasta 4	130	80	1,37	4,80	56	3	197	Var	Yok
Hasta 5	120	80	1,60	4,70	52	3	217	Yok	Yok
Hasta 6	130	90	1,43	4,28	41	3	193	Yok	Yok
Hasta 7	140	80	1,71	4,93	41	3	284	Yok	Var
Hasta 8	180	80	1,70	4,40	42	3	502	Yok	Var
Hasta 9	130	70	2,70	3,70	25	4	1100	Yok	Var
Hasta 10	120	80	3,00	4,90	24	4	715	Yok	Yok
Hasta 11	140	100	2,80	4,90	19	4	1000	Yok	Var

Takiplerinin herhangi bir döneminde RAAS baskılayan ilaçları kesilen hastaların (n=51) tedavilerinin bırakılma nedenleri incelendi. Bu nedenler içerisinde hiperkalemi en sık neden olarak saptandı (34 hasta,%66,7). İkinci en sık neden ise böbrek fonksiyonlarında ani bozulma idi (9 hasta, %17,6). RAAS baskılayan ilaç kesilme nedeni anlaşılamayan hasta olmadı (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. RAAS Baskılayan İlaç Bırakma Nedenleri (n=51)

Hastaların son kontrollerinde önerilen tedavi planlarına göre ne kadarlık kısmının RAAS baskılayıcı ilaç aldığı da incelendi. Bu çalışmada son kontrol sonunda hastaların %31,1'inin RAAS baskılayıcı ilaç kullanmadığı %68,8'inin ise ACEI veya ARB kullandığı saptandı. 7 hasta (%2,51) hem ACEI hem de ARB kullanıyordu. Kombinasyon kullanan hastalar da dahil edildiğinde 83 hasta (%29,75)'nin ACEI, 116 hasta (%41,58)'nin ise ARB kullandığı saptandı.

Sadece diyabetik hastalar incelendiğinde ise 22 hasta (%33,85) ACEI, 22 hasta (%33,85) ARB kullanıyordu. Kombinasyon kullanan hasta yoktu. Dolayısıyla diyabetik hastaların %67,7'sinin RAAS blokörü kullandığı, %32,3'ünün ise kullanmadığı saptandı.

4.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçların Kullanımının Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesine Etkisi

RAAS baskılayan ilaçların kullanımının glomerül filtrasyon hızındaki yıllık azalma üzerine olan etkisini anlayabilmek için birden fazla kontrole gelen 222 hastanın verileri incelendi. Bu hastalar ilk muayenesinden itibaren RAAS baskılayan ilaç kullanıp hiç kesilmeyen hastalar ve ilk muayenesinden itibaren hiç kullanmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. İzlemlerinde böbrek fonksiyonlarında beklenmeyen akut bozulma olan hastalar analiz dışında bırakıldı. Buna göre birinci grup 101 hasta ikinci grup 35 hastadan oluştu.

RAAS baskılayan ilaç alan 101 hasta ile almayan 35 hastanın evrelerine göre glomerüler filtrasyon hızındaki yıllık değişiklik değeri Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

RAAS baskılayan ilaç alan birinci gruptaki hastaların glomerüler filtrasyon hızındaki yıllık azalma ortalama $0,76 \pm 4,01$ ml/dak/yıl, almayan ikinci gruptaki hastaların ortalama $1,46 \pm 3,62$ ml/dak/yıl idi. T testi kullanılarak iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p=0,36$).

Her iki gruptaki hastalar evrelerine göre de glomerüler filtrasyon hızındaki yıllık değişiklik açısından karşılaştırıldı. Hiçbir evrede iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Normal dağılıma uyan evre 3 ve evre 5 hastalar için t testi kullanılırken, normal dağılıma uymayan evre 4 hastalar için Mann Whitney U testi kullanıldı.) Tek yönlü varyans analizi uygulandığında RAAS blokörü alan hastaların kendi içerisinde evre 3, 4 ve 5 gruplarında glomerüler filtrasyon hızlarında yıllık azalma açısından farklılık saptanmadı ($p=0,219$). Tek yönlü varyans analizi uygulandığında RAAS blokörü almayan hastaların kendi içerisinde evre 3, 4 ve 5 gruplarında glomerüler filtrasyon hızlarında yıllık azalma açısından farklılık saptanmadı ($p=0,914$).

Tablo 4.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaç Alan ve Almayan Hastalarda Evrelere Göre Glomerüler Filtrasyon Hızındaki Yıllık Değişiklik

DEĞİŞKEN	Tüm Hastalar n=136	Evre 3 n=82	Evre 4 n=45	Evre 5 n=9
RAAS BLOKÖRÜ ALAN HASTALAR	101	64	35	2
Glomerüler filtrasyon hızında yıllık ortalama değişiklik	-0,76±4,01	-1,27±4,23	0,19±3,56	-1,15±0,49
RAAS BLOKÖRÜ ALMAYAN HASTALAR	35	18	10	7
Glomerüler filtrasyon hızında yıllık ortalama değişiklik	-1,46±3,62	-1,24±3,69	- 1,86±2,61	-1,42±4,99
P değeri	0,36	0,979	0,833	0,94

Takipleri esnasında herhangi bir zamanda RAAS baskılayan ilaç alan hastalar ile hiç almayan hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma açısından karşılaştırıldı. Takipleri esnasında böbrek fonksiyonlarında beklenmedik akut bozulma olan hastalar analiz dışında bırakıldı. Buna göre birinci grup 136 hasta ikinci grup 27 hastadan oluştu. Herhangi bir zamanda RAAS baskılayan ilaç alan birinci gruptaki hastaların ortalama yıllık glomerüler filtrasyon hızındaki değişiklik $-0,80 \pm 4,18$ ml/dak iken hiç RAAS baskılayan ilaç almayan ikinci gruptaki ortalama yıllık glomerüler filtrasyon hızındaki değişiklik $-1,38 \pm 3,25$ saptandı. Her ne kadar RAAS baskılayan ilaç almış hastalarda glomerüler filtrasyon hızındaki azalma daha yavaş olsa da Mann-Whithney testi uygulandığında bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı saptandı ($p=0,17$).

Her iki gruptaki hastaların evrelerine göre yıllık glomerüler filtrasyon hızlarındaki değişiklikler Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Her iki gruptaki hastalar evrelerine göre de glomerüler filtrasyon hızındaki yıllık değişiklik açısından karşılaştırıldı. Hiçbir evrede iki grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Normal dağılıma uyan evre 3 hastalar için t testi kullanılırken, normal dağılıma uymayan evre 4 ve evre 5 hastalar için Mann Whitney U testi kullanıldı.) Kruskal-Wallis testi uygulandığında RAAS baskılayıcı ilaç alan hastaların kendi içerisinde evre 3, 4 ve 5 gruplarında glomerüler filtrasyon hızlarında yıllık azalma açısından farklılık saptanmadı ($p=0,107$). Kruskal-Wallis testi uygulandığında RAAS baskılayan ilaç almayan hastaların kendi içerisinde evre 3, 4 ve 5 gruplarında glomerüler filtrasyon hızlarında yıllık azalma açısından farklılık saptanmadı ($p=0,064$).

Çalışmamız dosya taramasına dayanan retrospektif bir çalışmaydı. Renal replasman tedavisi almak dışlanma kriterlerinden birisiydi. Bu nedenle diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarının dosyaları taranarak verilerine ulaşıldı. Bununla beraber çalışma hastalarının ileriye yönelik takipleri de yapıldığında herhangi bir zamanda RAAS baskılayan ilaç kullanmış 136 hastanın 9'u ve hiç RAAS baskılayan ilaç kullanmamış 27 hastanın 6'sında diyaliz ihtiyacının geliştiği saptandı. Takip süresince mortalite gözlenmedi.

Tablo 4.5. Herhangi Bir Zamanda Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaç Alan ve Hiç Almayan Hastalarda Evrelere Göre Glomerüler Filtrasyon Hızındaki Yıllık Değişiklik

DEĞİŞKEN	Tüm Hastalar n=163	Evre 3 n=91	Evre 4 n=62	Evre 5 n=10
RAAS BLOKÖRÜ ALAN HASTALAR	136	78	53	5
Glomerüler filtrasyon hızında yıllık ortalama değişiklik	-0,80±4,18	-1,50±4,34	0,22±3,74	-0,86±4,56
RAAS BLOKÖRÜ ALMAYAN HASTALAR	27	13	9	5
Glomerüler filtrasyon hızında yıllık ortalama değişiklik	-1,38±3,25	-1,18±3,37	-1,78±2,76	-1,20±4,38
P değeri	0,17	0,19	0,83	0,69

4.5. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaçların Kullanımının Proteinüri Üzerine Etkisi

RAAS baskılayan ilaç kullanımının proteinüri üzerindeki etkisini ortaya koyabilmek için hastalar protein atılımında artış olanlar ve protein atılımında azalma olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Tablo 4.6'da RAAS baskılayan ilaç alan ve almayan hastalarda her bir gruba düşen hasta sayısı ve yüzdesi gösterilmiştir. Yapılan ki-kare analizi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı

Tablo 4.6. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayan İlaç Alan ve Almayan Hastalarda Protein Atılımın Karşılaştırılması

RAAS Baskılayan İlaç Alma Durumu	Proteinüride artış olan hasta sayısı	Proteinüride azalma olan hasta sayısı	Toplam
Alan Hastalar	33 (%42,9)	44 (%57,1)	77(%100)
Almayan Hastalar	10 (%47,6)	11(%52,4)	21(%100)
Toplam	43	55	98

P=0,88

5. TARTIŞMA

Yapılan çok sayıda çalışmada RAAS baskılayan ilaçların kronik böbrek hastalığının ilerleme hızını azalttığı saptanmıştır. Hem diyabete bağlı olan hem de diyabete bağlı olmayan kronik böbrek hastalarında bu yarar net olarak ortaya konulmuştur. Bu çalışmaları göz önünde bulunduran K/DOQI yayınlamış olduğu 'kronik böbrek hastalarında hipertansiyon ve antihipertansif ilaçlar' kılavuzunda bu grup hastalarda büyük oranda ACEI ve ARB'lerin kullanılmasını önermektedir. Bu kılavuza göre hipertansiyonu olsun ya da olmasın diyabete bağlı kronik böbrek hastalarının tamamında ve hipertansiyonu olsun ya da olmasın 200 mg/günden daha fazla protein atılımı olan diyabete bağlı olmayan kronik böbrek hastalarında ACEI veya ARB kullanılması önerilmektedir (108). Bu ilaçların hiperkalemi ve böbrek fonksiyonlarında daha da bozulma başta olmak üzere potansiyel yan etkileri nedeniyle kılavuzlarda önerildiği kadar kullanılmadığına dair yayınlar her geçen gün artmaktadır.

Bu çalışmamızda hastaların son kontrollerinde önerilen tedavi planları incelendi. Çalışmamızda, KDOQI kılavuzunda ACEI/ARB kullanması önerilen diyabete bağlı kronik böbrek hastası ve 200 mg/günden daha fazla protein atılımı olan diyabete bağlı olmayan 204 kronik böbrek hastası mevcuttu. Bu hastaların %70,3'ü RAAS baskılayan ilaç kullanıyordu. Diyabetik hastaların %67,7' sinin tüm hastaların ise %68,8'inin RAAS blokörü kullandığı saptandı. Bu yüzde, önceki çeşitli çalışmalarda daha düşük saptanmıştı. Philipneri ve arkadaşlarının yaptığı incelemede ACEI/ARB kullanımının nefrologlar tarafından takip edilen kronik böbrek hastalarında %50, nefrologlar tarafından takip edilmeyen hastalarda ise %30 olduğu saptanmıştır (111). Bailie ve arkadaşları da evre 2-5 kronik böbrek hastaları üzerinde yaptıkları incelemede hastaların sadece %44'ünün ACEI, %13'ünün de ARB aldıklarını saptadılar. Bu çalışmanın sonuçları daha yakından incelendiğinde hipertansiyonlu hastaların %45'inin ACEI, %14'ünün ise ARB kullandığı;

diyabetik proteinürik hastalarda ACEI kullanımının %58, ARB kullanımının ise %23 olduğu görülmektedir (112). Hipertansiyonu ve/veya proteinürisi olan 65 yaş üstü diyabetik hastalarda yapılan bir başka çalışmada hastaların %50,7'sinin ACEI veya ARB aldığı, ileri yaş, erkek cinsiyet, kronik akciğer hastalığı, depresyon, demans gibi eşlik eden komorbidetelerin ACEI ve ARB tedavilerinin az kullanılmasında rol oynadığı gösterilmiştir (109). Bir diğer çalışmada ise GFH <75 ml/dak olan ve diyalize girmeyen 304 hastada ACEI veya ARB kullanım oranı %64,5 olarak saptanmıştır (113). Bizim çalışmamızda ACEI/ARB kullanımının diğer çalışmalara göre daha yoğun olduğu dikkati çekmektedir. Bunun temel nedeni, her geçen gün ACEI/ARB'lerin kılavuzlarda önerildiği kadar sık kullanılmadığına dair yayınların sayısının artması ve bu hastaları takip eden doktorlara bu ilaçları daha sık kullanmaları konusunda önerilerde bulunulması olabilir. Daha yeni bir çalışma olduğu için bizim çalışmamızda bu oran daha fazla saptanmış olabilir ve gelecekte yapılacak çalışmalarda daha da artması beklenebilir. Bir diğer neden de, bu çalışmadaki hastaların tamamının nefrologlar tarafından tedavi edilmesi olabilir. Çalışmalarda nefrologların ACEI/ARB kullanım oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (111). Bahsedilen diğer çalışmalarda hastaların sadece bir kısmı nefrologlar tarafından takip ve tedavi edilmiştir ve bu durum da çalışmamızdaki ACEI/ARB kullanımının fazla olmasını açıklamaktadır.

Bu çalışmada hastalara RAAS baskılayan ilaçların başlanmama ve takipleri esnasında kesilme nedenleri de incelendi. Hastaların GFH'lerinin çok düşük olması bilinen veya şüpheli renal arter stenozu, hiperkalemi mevcudiyeti veya hastanın geçmişinde ACEI/ARB kullanımına bağlı hiperkalemi öyküsü olması, kronik böbrek hastalığı üzerine eklenmiş akut böbrek hasarı olması ve hipotansiyon gibi faktörler hemen hemen benzer oranda bu ilaçların başlanmama nedeni olarak göze çarptı.

İlk muayenesinde ACEI/ARB başlanmayan 80 hastanın 30'unda (%37,4) bu ilaçların başlanmaması için net bir neden göze çarpmıyordu. Bununla beraber ilk muayenede bu ilaçların başlanmaması için net bir neden

göze çarpmayan bu 30 hastanın sonraki takiplerinde 15 tanesine bu ilaçların başlandığı görüldü. Bu durum bu hastalara hizmet veren doktorların hastayla ilk karşılaştıklarında hastanın akut böbrek yetmezliği veya renal arter stenozu gibi eşlik eden nedenleri tam olarak ekarte edemedikleri ve bu nedenle bu grup hastalarda daha belirgin yan etkileri olabilecek bu ilaçları başlamada temkinli davrandıklarını düşündürmektedir. Hastaların takibinde böbrek fonksiyonlarının stabil seyretmesi veya yapılan tetkiklerle renal arter stenozunun ekarte edilmesinden sonra bu ilaçlar muhtemelen daha güvenle kullanılmaya başlanmıştır.

Kronik böbrek hastalarında yapılan benzer bir çalışmada ACEI/ARB kullanmama nedenleri incelenmiştir. O çalışmada doktorlar her vizitte hastalara bu ilaçları başlamama nedenlerini bir anket doldurarak yanıtlamışlardır. Bu ilaçların kullanılmamasının temel nedenleri olarak %22,9 hastada hastanın fayda görmeyeceğini düşünmek, %12 hastada ciddi yan etki (hiperkalemi, hipotansiyon, ACEI tedavisi ile kötüleşen böbrek fonksiyonları), %3,3 hastada stabil olmayan böbrek fonksiyonları, %1 hastada öksürük belirtilmiştir (113). Fakat bu çalışmada hastaların hangi nedenlerden dolayı fayda görmeyeceği ve tarif edilen ciddi yan etkilerin her birinin sıklığı (örneğin hiperkalemi) net olarak ortaya konmamıştır. Bunun yanı sıra hastaları takip eden doktorlara bu ilaçları hangi nedenle kullanmadıklarını anket yoluyla sormak doktorların tedavilerini yönlendirmekte ve çalışmanın objektifliğini azaltmaktadır.

Bizim çalışmamızda tedaviyi planlayan doktorlarla görüşmeden retrospektif dosya taraması şeklinde veriler elde edildiğinden dolayı doktorları yönlendirme söz konusu olmamıştır. Bu durumda doktorlar kendi pratiklerini değiştirmek zorunda hissetmemişlerdir. Bununla beraber doktorlarla doğrudan görüşülmemesi bazı hastalarda ilaçların başlanmama nedenlerini anlamamıza engel olmuş olabilir.

Klinik pratikte kronik böbrek hastalarında RAAS baskılayan ilaçların kullanımına engel olan faktörleri araştıran başka bir çalışma literatürde saptanmamıştır.

Çalışmamızda RAAS baskılayan ilaçları kullanan hastalarda ilaçların kesilmesinin temel nedeni olarak hiperkalemi saptanmıştır (hastaların %66,7'si). İkinci en sık neden olarak da böbrek fonksiyonlarında ani bozulma saptanmıştır (hastaların %17,6'sı). Yapılan çalışmalarda böbrek fonksiyonlarında bozulma veya hiperkalemi nedeniyle ACEI veya ARB tedavisi kullanan hastaların %5-10'unun bu tedaviyi bırakmak zorunda kaldıkları (56,114), klinik pratikte ise bu oranların daha da fazla olabileceği belirtilmiştir (115). Bu nedenle bu ilaçları kullanırken özellikle erken dönemde serum potasyum ve kreatinin değerlerinin yakın takibi gerekir. Fakat bu takibin nasıl yapılacağı net değildir. Bu konuda evre 4 kronik böbrek hastalarında tedaviye başlamadan önce 24 saatlik idrarda potasyum bakılması önerilmiştir. 24 saatlik idrarda eğer 40 meq/gün'den daha az potasyum atılımı saptanırsa, tedavi esnasında hiperkalemi gelişmesi halinde diyetle potasyum kısıtlamasının ek yarar sağlamayacağı, bu hastalara sodyum bikarbonat veya furosemid tedavisi verilmesi gerektiği önerisinde bulunulmuştur. ACEI dozunun maksimum önerilen dozun %15-25'i dozunda başlanması, dozun günde tek seferde verilmesi önerilmiştir (115).

Bu grup hastalarda RAAS baskılayan ilaçların başlanmama nedenlerinden birisi de hastaların çok sayıda ilaç kullanmaları olabilir. Kronik böbrek hastalarında ilaç kullanımını inceleyen bir çalışmada hastaların kullandığı ortalama ilaç sayısı 8 ± 4 olarak saptanmıştır (112). Bu kadar yoğun ilaç kullanan bir populasyona başvuru anında kullanmadıkları RAAS baskılayan bir ilaç eklenmesinin ilaç uyumunu bozacağı düşünülmüş olabilir. Özellikle yaşı ileri olan ve kan basıncı kontrol altında olan hastalarda bu nedenle RAAS baskılayan ilaç eklenme konusunda çekingen davranılmış olabilir.

Bu çalışma yapıldığı dönemde hastanemizde laboratuvar sonuçlarında GFH belirtilmeyip, sadece serum kreatinini üzerinden böbrek fonksiyonları değerlendiriliyordu. Bu durumda laboratuvar referans sınırlarında olan veya hafif yüksek olan serum kreatininin özellikle ileri yaştaki hastalarda düşük GFH'na işaret ettiği fark edilmemiş olabilir. Laboratuvar sonuç kağıtlarında GFH belirtilmesi doktorlara, hastaların böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kolaylık sağlayacağı gibi muhtemelen RAAS baskılayan ilaç kullanım oranlarını da arttıracaktır.

Çalışmamızda RAAS baskılayan ilaç kullanımının glomerüler filtrasyon hızındaki yıllık azalma üzerine etkisi olup olmadığı incelendi. RAAS baskılayan ilaç almayan hastalarda böbrek fonksiyonlarında RAAS baskılayan ilaç alan hastalara göre daha hızlı bozulma saptandı. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Hastalar evrelerine göre değerlendirildiğinde de herhangi bir evrede gruplar arasında farklılık saptanmadı. Bunun nedeninin hasta sayısının az olması olduğu düşünüldü.

Bu çalışmada böbrek fonksiyonlarında akut bozulma olan hastalar analiz dışı bırakıldığında geriye kalan hastaların glomerüler filtrasyon hızlarındaki yıllık düşüş $0,76 \pm 4,04$ mmHg idi. Bu değer literatürde belirtilen değerlerden daha düşüktür. Yani hastaların büyük çoğunluğu yavaş progresyon gösteren hastalardan oluşmaktaydı.

Çalışmamızda RAAS baskılayan ilaçların kullanımının protein atılımına olan etkisi incelendiğinde de bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir etki saptanmadı. Hastaların 24 saatlik idrar toplamada yeterince başarılı olmadıkları ve elde edilen değerlerin yanıltıcı olabileceği düşünüldü. Bu nedenle RAAS baskılayan ilaç kullanımının protein atılımına etkisini incelemek için bu çalışmada günlük protein atılım değerleri doğrudan karşılaştırılmadı. Bunun yerine hastalar başlangıç değerlerine göre protein atılımında artış olanlar ve azalma olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. RAAS baskılayan ilaç alan ve almayan grupta kaçır hastada proteinüri miktarında artış ya da azalma olduğu incelendi. Yapılan analizlerde bu ilaçların

kullanımının protein atılımına etkisi saptanmadı. Bunun nedeni olarak da hasta sayısının az olması düşünülmüştür. Bir diğer neden olarak da 24 saatlik idrar toplanmasının hastalar tarafından yeterince başarılamamış olması düşünülebilir.

Kan basıncı kontrolü böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatan en önemli faktörlerden biridir. Kronik böbrek hastalarında kan basıncı kontrolünün kolay olmadığı bilinmektedir (116). Çalışmamızda kan basıncı kontrolünün kronik böbrek hastalarında beklenenden daha iyi olduğu saptanmıştır. Hastaların başlangıca göre hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlanmıştı. Hastaların %53,8'inin kan basıncı, hedef düzey olan 130/80 mmHg'nin altındaydı. Bu rakam literatürde %12 ile %37 arasında değişmektedir (112,117). Hastaların kan basıncı izleminde her hastadan ambulatuvar kan basıncı izlemi yapılmamış olması bir eksiklik olarak görülebilir. Fakat kronik böbrek hastalarında ofiste ölçülen kan basıncı ile evde ölçülen kan basıncı arasında belirgin farklılık olmadığı belirtilmektedir (118).

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak; tek merkezli bir çalışma olması, hasta sayısının az olması, hastaları evrelendirirken tek bir kreatinin değerinin kullanılması, retrospektif bir dosya taraması şeklinde yapılmasına bağlı olarak RAAS blokörü ilaç kullanmama nedeninin bazı hastalarda net olarak saptanamaması sayılabilir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

ACEI ve ARB'lerin hem diyabete bağlı olan, hem de diyabete bağlı olmayan kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı yapılmış çok sayıda büyük çalışma ile ortaya konmuştur. Bu çalışmada bu ilaçların önceki çalışmalara göre kullanımında artış saptanmakla beraber halen endikasyonu olduğu halde kullanılmadığı hastaların mevcut olduğu saptanmıştır. Bu ilaçların önerilenden daha az kullanılıyor olması aslında bir fırsat olup, bu oranı arttırmak için önlemlerin alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu grup ilaçların gerek başlanmamasının gerekse de takipte bırakılmak zorunda kalınmasının en önemli nedeninin hiperkalemi olduğu saptanmıştır. Bu nedenle kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatan bu ilaçların kontraendikasyonu olmayan kronik böbrek hastalarında yakın potasyum ve kreatinin takibiyle mümkün olduğunca kullanılması uygun olacaktır. Bu konuda daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar klinik pratiğe ışık tutacaktır.

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, ve ark. 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. de Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int Suppl* 2005; 00: S25-29.
4. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ ve ark. Editors. *Harrison Online*. New York: The McGraw-Hill Companies, 2002.
5. Watnick S, Morrison D. Kidney Disease. In: McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM. Editors. *2008 Current Medical Diagnosis and Treatment*. New York: The McGraw-Hill Companies, 2008.
6. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, ve ark. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663.
7. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, ve ark. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050-1065.
8. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffit J, ve ark. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Int Med* 2007; 167: 1130-1136.
9. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-659.

10. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, ve ark. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: F85-93.
11. Yoshioko T, Mitarai T, Kon V, ve ark. Role for angiotensin II in an overt functional proteinuria. *Kidney Int* 1986; 30: 538-545.
12. Yoshioko T, Rennke HG, Salant DJ, ve ark. Role of abnormally high transmural pressure in the permselectivity defect of glomerular capillary wall: a study in early passive Heymann nephritis. *Circ Res* 1987; 61: 531-538.
13. Bertani T, Cutillo F, Zoja C, ve ark. Tubulointerstitial lesions mediate renal damage in adriamycin glomerulopathy. *Kidney Int* 1986; 30: 488-496.
14. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Eng J Med* 1997; 336: 1066-1071.
15. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2011-2022.
16. Jacobson HR. Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet* 1991; 338: 419-423.
17. Hollenberg NK, Raij L. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection. An assesment of implications for therapy. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2426-2435.
18. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1417-1429.
19. Sarnac MJ, Greene T, Wang X, ve ark. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: Long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 342-351.
20. Eriksen BO, Ingerbretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006; 69: 375-382.

21. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, ve ark. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2275-2284.
22. Kukla A, Adulla M, Pascual J, ve ark. CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 693-700.
23. Orth SR, Stockmann A, Conradt C, ve ark. Smoking as a risk factor for end stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54: 926-931.
24. Orth SR, Schroder T, Ritz E, ve ark. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2414-2419.
25. Yıldırım T, Arıcı M. Kronik böbrek hastalığında renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin baskılanması. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3(38); 62-68.
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: 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: 1857-1863.
28. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, ve ark. Management of glomerular proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3217-3232.
29. 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.
30. 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.

31. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, ve ark. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor in non diabetic renal disease (COOPERATE): A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124.
32. Atkins RC, Briganti EM, Lesis JB, ve ark. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281-287.
33. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, ve ark. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
34. Jacobsen PK. Preventing end stage renal disease in diabetic patients- dual blockade of the renin-angiotensin system (part 2). *J Renin Angiotensin Syst* 2005 Sep; 6: 55-68.
35. Weir M, Dzau VJ. The renin angiotensin aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens* 1999; 12 (suppl): S205-213.
36. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor 1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995; 95: 995-1001.
37. Halimi JM, Mimram A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1801-1802.
38. Hostetter H, Rosenberg M, Ibrahim H, ve ark. Aldosterone in progressive renal disease. *Semin Nephrol* 2001; 21: 573-579.
39. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 235-241.
40. Epstein M. Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogating progressive renal disease. *Am J Med* 2006; 119: 912-919.
41. Siragy HM. The role of AT2 receptor in hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 13(suppl): S62-67.

42. Arima S, Endo Y, Yaoita H, ve ark. Possible role of p-450 metabolite of arachidonic acid in vasodilator mechanism of angiotensin II type 2 receptor in the isolated microperfused rabbit afferent arteriole. *J Clin Invest* 1997; 100: 2816-2823.
43. Ichiki T, Labosky PA, Shiota C, ve ark. Effects on blood pressure and exploratory behaviour of mice lacking angiotensin II type-2 receptor. *Nature* 1995; 377: 748-750.
44. Tsuzuki S, Matoba T, Eguchi S, ve ark. Angiotensin II type 2 receptor inhibits cell proliferation and activates tyrosine phosphatase. *Hypertension* 1996; 28: 916-918.
45. Arici M, Erdem Y. Dual blockade of the renin-angiotensin system for cardiorenal protection: an update. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (2): 332-345.
46. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanism of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 288-296.
47. Stier Jr CT, Benter IF, Ahmad S, ve ark. Enalapril prevents stroke and kidney dysfunction in salt loaded stroke prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1989; 13: 115-121.
48. Camargo MJF, von Lutterotti N, Campbell Jr WG, ve ark. Control of blood pressure and end organ damage in maturing salt loaded stroke prone spontaneously hypertensive rats by oral angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 1993; 11: 31-40.
49. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986; 77: 1993-2000.
50. Shankland, SJ, Ly H, Thai K, ve ark. Increased glomerular capillary pressure alters glomerular cytokine expression. *Circ Res* 1994; 75: 844-853.
51. Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C, ve ark. Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J Clin Invest* 1990; 85: 541-549.

52. Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, ve ark. Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of patients in the Captopril Study. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 308-314.
53. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, ve ark. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* 2001; 60: 277-283.
54. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, ve ark. Remission of nephrotic-range albuminuria in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 1972-1977.
55. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, ve ark. Improved survival in patients obtaining remission of nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66: 1180-1186.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, ve ark. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-1951.
60. 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.
61. Wright JT JR, Bakris G, Greene T. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-2431.

62. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, ve ark. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
63. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, ve ark. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1959-1965.
64. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, ve ark. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351:1952-1961.
65. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, ve ark. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30-48.
66. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, ve ark. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.
67. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, ve ark. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-553.
68. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, ve ark. International union of pharmacology. XXII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 415-472.
69. Burns KD. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 449-467.
70. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I ve ark. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-1444.
71. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, ve ark. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1019-1024.

72. Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, ve ark. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type 1 patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 992-999.
73. Bidani A. Controversy about COOPERATE ABPM trail data. *Am J Nephrol* 2006; 26: 629-632.
74. Kunz R, Wolbers M, Glass T, ve ark. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371: 1575.
75. Ferrari P. Prescribing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in chronic kidney disease. *Nephrology* 2007; 12: 81-89.
76. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98: 1063–1068.
77. Quan ZY, Walser M, Hill GS. Adrenalectomy ameliorates ablative nephropathy in the rat independently of corticosterone maintenance level. *Kidney Int* 1992; 41: 326–333.
78. Epstein M. Aldosterone and the hypertensive kidney: its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction: a paradigm shift. *J Hypertens* 2001;19: 829-842.
79. Ibrahim HN, Hostetter TH. Aldosterone in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12(2): 159-164.
80. Bravo EL. Aldosterone and specific aldosterone receptor antagonists in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 122-125.
81. Pitt B. Escape of aldosteron production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: Implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 145-149.
82. Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 925–926.
83. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: Evolving perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1984–1992.

84. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 256-262.
85. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, ve ark. for the Randomized Aldactone Evaluation Study: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
86. Pitt B, Remme W, Zannad F, ve ark. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
87. Sato A, Hayashi K, Naruse M, ve ark. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64-68.
88. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, ve ark. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: A randomized controlled study. *Diabet Med* 2004; 21: 471-475.
89. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, ve ark. Efficacy and safety of direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8: 190-198.
90. Oparil S, Yarrows SA, Patel S, ve ark. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221-229.
91. Parving HH, Persson F, Lewis JB, ve ark. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-2446.

92. Aranda P, Segura J, Ruilope LM, ve ark. Long-term renoprotective effects of standart versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1074-1079.
93. Palmer BF. Supratherapeutic doses of angiotensin-receptor blockers to decrease proteinuria in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2008; 28: 381-390.
94. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
95. Casas JP, Chua W, Loukageorgakis S, ve ark. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026 –2033.
96. Suissa S, Hutchinson T, Brophy JM, ve ark. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int* 2006; 69: 913–919.
97. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234-242.
98. Gibson GR. Enalapril-induced cough. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2701-2703.
99. Os I, Bratland B, Dahlöf B, ve ark. Female sex as an important determinant of lisinopril-induced cough. *Lancet* 1992; 339: 372.
100. Freudenthaler SM, Shreeb K, Korner T, ve ark. Angiotensin II increases erythropoetin production in healthy human volunteers. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 816-823.
101. Luno J, Barrio V, Goicoechea MA, ve ark. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 2002; 62 (Suppl 82): 47-52.
102. Juurlink DN, Mamdani MM, ve ark. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-551.

103. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000; 160: 685-693.
104. Apperloo AJ, De Zeeuw D, De Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int* 1997; 51: 793-797.
105. Hansen HP, Rossing P, Tarnow L, et al. Increased glomerular filtration rate after withdrawal of long-term antihypertensive treatment in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47: 1726-1731.
106. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
107. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors how much should we worry? *Arch Intern Med* 1998; 158: 26-32.
108. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: S1-290.
109. Winkelmayr WC, Fischer MA, Schneeweiss S, et al. Underuse of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in elderly patients with diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46 (6): 1080-1087.
110. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older US adults: data from the national health and nutrition examination survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1056-1065.
111. Philipneri MD, Rocca Rey LA, Schnitzler MA, et al. Delivery patterns of recommended chronic kidney disease care in clinical practice: administrative claims-based analysis and systematic literature review. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 41-52.
112. Bailie GR, Eisele G, Liu L, et al. Patterns of medication use in the RRI-CKD study: focus on medications with cardiovascular effects. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1110-1115.

113. Tonelli M, Gill J, Pandeya S, ve ark. Barriers to blood pressure control and angiotensin enzyme inhibitor use in Canadian patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol dial Transplant* 2002; 17: 1426-1433.
114. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, ve ark. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med.* 2006; 354: 131-140.
115. Hebert LA. Optimizing ACEI inhibitor therapy for chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006; 354: 189-191.
116. Joffres MR, Ghadirian P, Fodor JG, ve ark. Awareness, treatment, and control of hypertension in Canada. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1097–1102.
117. Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM, ve ark. Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension* 2005; 45: 1119-1124.
118. Schwenger V, Ritz E. Audit of antihypertensive treatment in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3091–3095.