



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PROTEİNÜRİSİ OLAN RENAL TRANSPLANT
HASTALARINDA 24 SAATLİK İDRAR SODYUM DÜZEYİ
İLE İDRAR ANJİOTENSİNOJEN DÜZEYİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Orhan ÖZDEMİR
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özlem USALAN
OCAK-2018**

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PROTEİNÜRİSİ OLAN RENAL TRANSPLANT
HASTALARINDA 24 SAATLİK İDRAR SODYUM DÜZEYİ
İLE İDRAR ANJİOTENSİNOJEN DÜZEYİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Orhan ÖZDEMİR
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özlem USALAN**

OCAK-2018

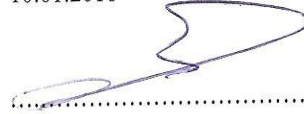
T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tezin adı: Proteinürisi olan renal transplant hastalarında 24 saatlik idrar sodyum düzeyi ile idrar anjiyotensinojen düzeyi arasındaki ilişki

Dr. Orhan ÖZDEMİR

10.01.2018

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı



Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN

Tıp Fakültesi Dekanı

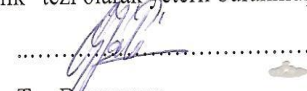
Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.



Prof. Dr. Mustafa ARAZ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.



Tez Danışmanı

Doç.Dr. Özlem USALAN

TEZ JÜRİSİ:

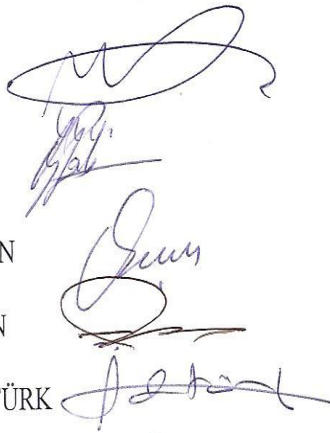
1. Prof.Dr. Mustafa ARAZ

2. Doç.Dr. Özlem USALAN

3. Doç.Dr.Orçun ALTUNÖREN

4. Prof.Dr. Celalettin USALAN

5. Doç.Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK



I. ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında emeği bulunan; tez çalışmam boyunca desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, asistanlık sürem boyuncaengin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, kendisiyle çalışmaktan büyük onur duyduğum değerli tez hocam Doç.Dr. Özlem USALAN'a kattığı her şey için çok teşekkür ederim.

Bu tezin tüm aşamalarında fikirleri ile değerli katkılarda bulunan ve her aşamasında görüşlerinden yararlandığım sevgili hocam Prof.Dr. Celalettin USALAN'a en içten teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde katkısı olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Mustafa ARAZ başta olmak üzere değerli öğretim üyeleri ve uzmanlarımıza, birlikte çalışmaktan keyif duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma bana olan katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Hasta toplamamda gösterdiği itina ve desteği nedeniyle, Transplantasyon Ünitesi poliklinik hemşireleri Pınar KIYAK, Ayfer ÖZTÜRK, Esen KILINÇ'a; poliklinik personelleri Arif ERGÜL, İlyas KILIÇ, Hakan KORKMAZ, Yeşim DUMRUL ve Nimet BAŞÇI'ya teşekkürlerimi sunarım.

En büyük destekçim ve hayat arkadaşım, sevgili eşim Fatma ÖZDEMİR'e, ihtisasımla beraber büyüyen sevgili oğlum ÖZGÜR'e, daima sevgi ve destekleriyle yanımda olan aileme göstermiş oldukları anlayış ve sabırdan dolayı sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Orhan ÖZDEMİR
Gaziantep-Ocak 2018

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
FİGÜR LİSTESİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Proteinüri.....	2
2.2. Renin Anjiotensin Sistemi.....	3
2.3. Lokal Renin Anjiotensin Sistemi	5
2.3.1 Böbrek ve RAS.....	6
2.4. İdrar Anjiotensinojeni	7
2.5. Renal Transplantasyon Hastalarında RAS	8
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	11
3.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	11
3.3. Klinik Değerlendirme.....	11
3.4. Laboratuvar Ölçümleri	12
3.5. Etik Kurul İzni.....	13
3.6. Biyoistatistiksel Analiz	13
4.BULGULAR.....	14
5.TARTIŞMA	21
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	26
7. KAYNAKLAR.....	27

III. ÖZET

Giriş ve amaç: Böbrekteki lokal renin anjiotensin sistemi (RAS) aktivasyonu, primer hipertansiyon, proteinüri ve kronik böbrek hastalığının gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Renal transplant hastalarında görülen hipertansiyon; proteinüri ve greft yetersizliğinin gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. İdrar anjiotensinojen (AGT) düzeyinin hipertansiyon, proteinüri ve böbrek hastalığı olan hastalarda böbrekteki lokal RAS durumunu yansıttığı ortaya konulmuştur. Lokal RAS aktivasyonu ile idrar sodyum atılımı arasındaki ilişki deneysel ve hayvan çalışmalarında daha önce gösterildi. Ancak bu konuda yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı; renal transplant hastalarında idrar AGT düzeyi ile; idrar sodyum atılımı ve proteinüri arasındaki ilişkiyi böylece lokal RAS ile hipertansiyon ve proteinüri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Stabil greft fonksiyonuna sahip (nakilden sonra en az 6 ay geçmiş, serum kreatinin düzeyi $<2\text{mg/dl}$ olan) 80 böbrek nakilli hasta ve 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Demografik özellikleri yanında vücut kitle indeksleri ve ortalama kan basıncı sonuçları hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde kaydedildi. Laboratuvar analizleri için kan ve idrar örnekleri tüm katılımcılardan alındı. 24 saatlik idrar örneklerinden sodyum, kreatinin, protein ve albumin düzeyleri ölçüldü. Hastalar proteinüri düzeyi düşük ($<300\text{ mg/g}$)(Grup 1) renal transplant alıcıları ile proteinüri düzeyi yüksek ($>300\text{ mg/g}$)(Grup 2) renal transplant alıcıları olarak iki gruba ayrıldı. Tüm katılımcıların idrar örnekleri $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ de AGT ölçümleri yapılmaya kadar saklandı. İdrar AGT düzeyleri ELİSA(Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü. İki grup arasındaki farklılıklar 2-sample t test ve Mann-Whitney testleriyle analiz edildi. İdrar AGT düzeyleriyle diğer çalışma parametreleri arasındaki korelasyonun araştırılması için Spearman korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel önem $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Grup 1 renal transplant alıcıları ile Grup 2 renal transplant alıcılarının demografik özellikleri arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara kullanım oranı, orjinal böbrek hastalığı, transplantasyondan önceki renal replasman tipi, donör kaynağı, transplantasyon süresi, kullanılan immünsüpresif ilaçların tipleri ve dozları ile kullanılan antihipertansif ilaçların tipleri ve dozları açısından herhangi bir fark saptanmadı($p>0.05$). İdrar albumin/kreatinin oranları ile idrar anjiotensinojen/kreatinin oranları Grup 2’de Grup 1’e göre belirgin olarak daha yüksek iken ($p<0.001$); serum 25-(OH) vitamin D3 ve idrar sodyum atılım düzeyi Grup 2’de Grup 1’e göre daha düşük olarak saptandı($p<0.01$).

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamıza göre henüz klinik olarak aşikâr düzeyde kronik allograft nefropatisi(KAN) olmayan böbrek nakilli hastalarda, idrar AGT düzeyleri proteinüri ile pozitif korelasyon gösterirken, idrar sodyum atılımı ile negatif korelasyon göstermektedir. Bu çalışmanın ışığı altında, kronik allograft nefropatinin erken tanısı ve prognozunun tahmininde, diğer klinik ve laboratuvar parametrelerle birlikte idrar AGT ve sodyum düzeylerinin rolünün araştırılacağı ileri izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Üriner anjiotensinojen, renal transplant hastaları, hipertansiyon, proteinüri, renin anjiotensin sistem

IV. ABSTRACT

Background and aim: Intrarenal local renin angiotensin system (RAS) activation plays an important role in primary hypertension, proteinuria and progress of chronic kidney disease. Hypertension which is seen in renal transplant recipients is an important risk factor for the development of proteinuria and graft failure. It was demonstrated that urinary angiotensinogen (AGT) level reflects intrarenal RAS status in patients with hypertension, proteinuria or chronic kidney disease. The relationship between local RAS activation and urinary sodium excretion was already demonstrated in experimental and animal studies before. However, there isn't enough clinical studies about this subject. The aim of this study is to evaluate the urinary AGT level in renal transplant recipients thereby, search the relationship between local intrarenal RAS with hypertension, proteinuria and urinary sodium excretion.

Materials and Methods: Eighty renal transplant recipients who have stable graft function (at least six months passed after transplantation, creatinin level <2mg/dl) and forty healthy volunteers have been included of the study. Both in patients and healthy volunteers besides demographic features also BMI's, mean blood pressures were saved. Blood and urine samples were collected from all patients for laboratory analyses. Sodium, creatinin, protein and albumin levels were measured from 24-hour urine test. Organ recipients were separated two groups as low proteinuria levels (<300 mg/day), (Group 1) and high proteinuria levels (>300 mg/day) (Group 2). Urine samples of every participants were kept in -80 °C until AGT measurements were done. Urine AGT levels measured with ELISA method. Differences between two groups were analyzed with 2-sample t test and Mann-Whitney tests. In order to investigate the correlation between urine AGT levels and other parameters spearman correlation test was made. Statistics significance was accepted as $p < 0,05$.

Findings: Between the demographic features of transplant recipients of Group 1 and transplant recipients of Group 2 there was no significant difference detected in terms of age, sex, BMI, cigarette use rate, original kidney disease, renal treatment before transplantation, types and doses of immunosuppressive drugs, types and doses of antihypertensive drugs ($p > 0.05$). While proportion of urine albumin/creatinin and urine angiotensinogen/creatinin levels were measured significantly higher in group 2 than group 1 ($p < 0.01$); serum 25-(OH) vitamin D₃ and urine sodium excretion levels were lower in group 2 than group 1 ($p < 0.01$).

Conclusions: In conclusion, according to our study in renal transplant recipients who don't have overt chronic allograft nephropathy in explicit level, while urinary AGT levels have positive correlation with proteinuria they have negative correlation with urinary sodium excretion. In the light of this study, in the early diagnosis of chronic allograft nephropathy and prediction of the prognosis, advanced monitoring studies in which the role of urinary AGT and sodium levels will be searched are required along with the other laboratory and clinical parameters.

Keywords: Urinary angiotensinogen, renal transplant recipients, hypertension, proteinuria, renin angiotensin system

V. KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin converting enzyme
ACEI	: Angiotensin converting enzyme inhibitors
ADE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ADEİ	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AGT	: Anjiotensinojen
Ang-I	: Anjiotensin I
Ang-II	: Anjiotensin II
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
AT-1	: Anjiotensin reseptörü 1
AT-2	: Anjiotensin reseptörü 2
BMI	: Body Mass Index
BUN	: Blood Urea Nitrogen
DKB	: Diyastolik kan basıncı
ELIZA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GBM	: Glomeruler bazal membran
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	: High density lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
KAN	: Kronik allogreft nefropatisi
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Low density lipoprotein
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
mRNA	: Messenger Ribonucleic Acid
PRA	: Panel Reaktif Antikor
RAS	: Renin anjiotensin sistemi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SKB	: Sistolik kan basıncı
TGF-β1	: Transforming Growth Factor-beta1
VKİ	: Vücut kitle indeksi

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Renal transplant alıcıları ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri.....	15
Tablo 2: Proteinüri düzeyi düşük (<300 mg/g) renal transplant alıcıları ile proteinüri düzeyi yüksek (>300 mg/g) renal transplant alıcılarının demografik özellikleri	18
Tablo 3: Proteinüri düzeyi düşük (<300 mg/g) renal transplant alıcıları ile proteinüri düzeyi yüksek (>300 mg/g) renal transplant alıcılarının laboratuvar değerleri.....	19



VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi.....	4
Şekil 2: Renin Anjiotensin Sisteminin Fizyolojik Etkileri.....	5

VIII. FİGÜR LİSTESİ

Figür 1: Renal transplant alıcıları ve kontrol grubunda idrar albumin/kreatin(İAKO) oranı(A), idrar sodyum atılımı(İNaA)(B), 25-(OH) vit D ₃ (C) ve idrar anjiotensinojen/kreatinin (İAJT/İkre) oranı (D) düzeyleri.....	16
Figür 2: Renal transplant alıcılarında idrar albumin/kreatin(İAKO) oranları ile 25-(OH) vit D ₃ düzeyleri(Figür 2A), idrar sodyum atılımı(İNaA)(Figür 2B) ve idrar anjiotensinojen/ idrar kreatinin (İAJT/İkre) oranları (Figür 2C) arasındaki korelasyonlar.....	16
Figür 3: Renal transplant alıcılarında idrar anjiotensinojen/ idrar kreatinin (İAJT/İkre) oranları ile hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı(hGFH)(Figür 3A) ,25-(OH) vit D ₃ düzeyleri(Figür 3B) ve idrar sodyum atılımı(İNaA) düzeyleri (Figür 3C) arasındaki korelasyonlar.....	17
Figür 4: Proteinüri düzeyi yüksek ve proteinüri düzeyi düşük renal transplant alıcılarında ortalama idrar albumin/ idrar kreatinin(İAKO) oranları(A), 25-(OH) vit D ₃ düzeyleri(B), idrar sodyum atılımı(İNaA)(C) düzeyleri ve idrar anjiotensinojen/ idrar kreatinin (İAJT/İkre) oranları(D).....	20

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), kan basıncı kontrolünde, sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde ve renal hastalığın progresyonunda önemli rol oynar. Yaklaşık 100 yıla yakın süredir RAS'ın, kardiyovasküler sistemin böbrek tarafından düzenlenmesini sağlayan bir hormonal sistem olduğu düşünülmekteydi. Ancak son yıllarda kalp, beyin, damarlar, böbrek, yağ dokusu, adrenal bez, pankreas ve gonadlar gibi pek çok dokuda lokal RAS varlığı tespit edilmiştir. Böylece RAS'ın parakrin/otokrin etkilerinin de olduğu kabul edilmiştir (1,2).

Böbrekte RAS elemanları, jukstaglomerüler cisimcik ve interstisyumun yanı sıra nefronun bazı bölgelerinde de bulunmaktadır. Lokal RAS, çeşitli adhezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinlerin oluşmasını uyararak etki göstermektedir. Bu büyüme süreci etkisiyle böbrekte bulunan lokal RAS'ın sadece kan basıncını ayarlama değil aynı zamanda renal fibrozisin gelişiminde önemli olan renal hücre büyümesi ve glomerülosklerozun ortaya çıkması gibi patofizyolojik fonksiyonları da ileri sürülmüştür.

Anjiyotensinojen (AGT), RAS'ın hız kısıtlayıcı enzimi olarak bilinen reninin tek substratıdır. Dolaşımdaki AGT'nin büyük bir kısmı karaciğerde üretilip salınmasına rağmen böbreklerde de AGT üretilmektedir. Son 20 yıldır elde edilen veriler, böbrekte sistemik RAS'dan bağımsız olan lokal bir RAS bulunduğunu belirtmektedir (2). Böbrek dokusundaki Angiotensin-II(Ang-II) düzeyinin plazmadakinden belirgin derecede yüksek olması, Ang-II'nin böbrekte lokal olarak sentezlendiğini destekleyen bir bulgudur. Nishiyama ve ark. (3), renal interstisyumdaki Ang-II konsantrasyonunun plazmadakinden 1000 kat daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. İdrar anjiyotensinojen (AGT) düzeyinin belirlenmesi, intrarenal RAS aktivasyonunun bir belirteci olarak kullanılmaktadır(4).

Bu durumdan yola çıkılarak idrar AGT düzeyinin, renal transplantasyon yapılmış hastalarda proteinüri ve renal hasarın gelişimi ve progresyonunu belirlemede yol gösterici olabildiği düşünülmüştür. Biz de bu çalışmamızda proteinürisi olan renal transplant hastalarında lokal RAS'ın bir belirteci olan idrar AGT düzeyi ile 24 saatlik idrar sodyum arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık. Ayrıca bu çalışmada; idrar AGT düzeyi ile demografik özellikler, böbrek fonksiyonları, günlük protein atılımı arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Proteinüri

Proteinüri renal ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür(5). İdrarda protein miktarının tayini böbrek hastalığının saptanması, tanının doğrulanması tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve prognozu belirlemede önemli rol oynamaktadır.(7-10). Proteinüri altta yatan hastalığın bir bulgusu olmakla beraber renal hasarlanmaya neden olabilen bağımsız bir risk faktörüdür. Proteinürinin renal hasarlanmaya etkisi var olan inflamasyonu artırmasıyla ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda proteinüri miktarını azaltan tedaviler sonucu glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalmanın da yavaşladığı saptanmıştır(11).

Sağlıklı kişilerde glomerüllerden düşük moleküler ağırlıklı proteinler ve albumin filtre edilmektedir. Süzülen proteinler proksimal tübül hücrelerinden geri emilir ve parçalanır. Bazı yıkılmış proteinlere ait polipeptidler(özellikle albumine ait) idrara atılabilir. Bu protein parçaları dipstick veya albumin spesifik immunonefelometrik analiz yöntemiyle saptanamaz ancak kromatografik analizle saptanabilir. Proteinürinin saptanmasında tarama testi olarak anlık idrarda dipstick ile proteinüri tayini yöntemi kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra yaygın kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen yöntem 24 saatlik idrarda bakılan protein miktarı tayinidir(12). Sağlıklı bireylerde 24 saatlik idrarda protein miktarı standart kalitatif yöntemlerle saptanamazken hassas kantitatif metodlarla 150 mg, adolesanlarda 250-300 mg'ı geçmez. Yine sağlıklı kişilerde 24 saatlik idrarda albumin düzeyi 30 mg'ı geçmez. Mikroalbuminüri 30-300 mg/gün arası albuminüri olarak tanımlanmaktadır. Diyabeti olmayan hastalarda mikroalbuminüri artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir.

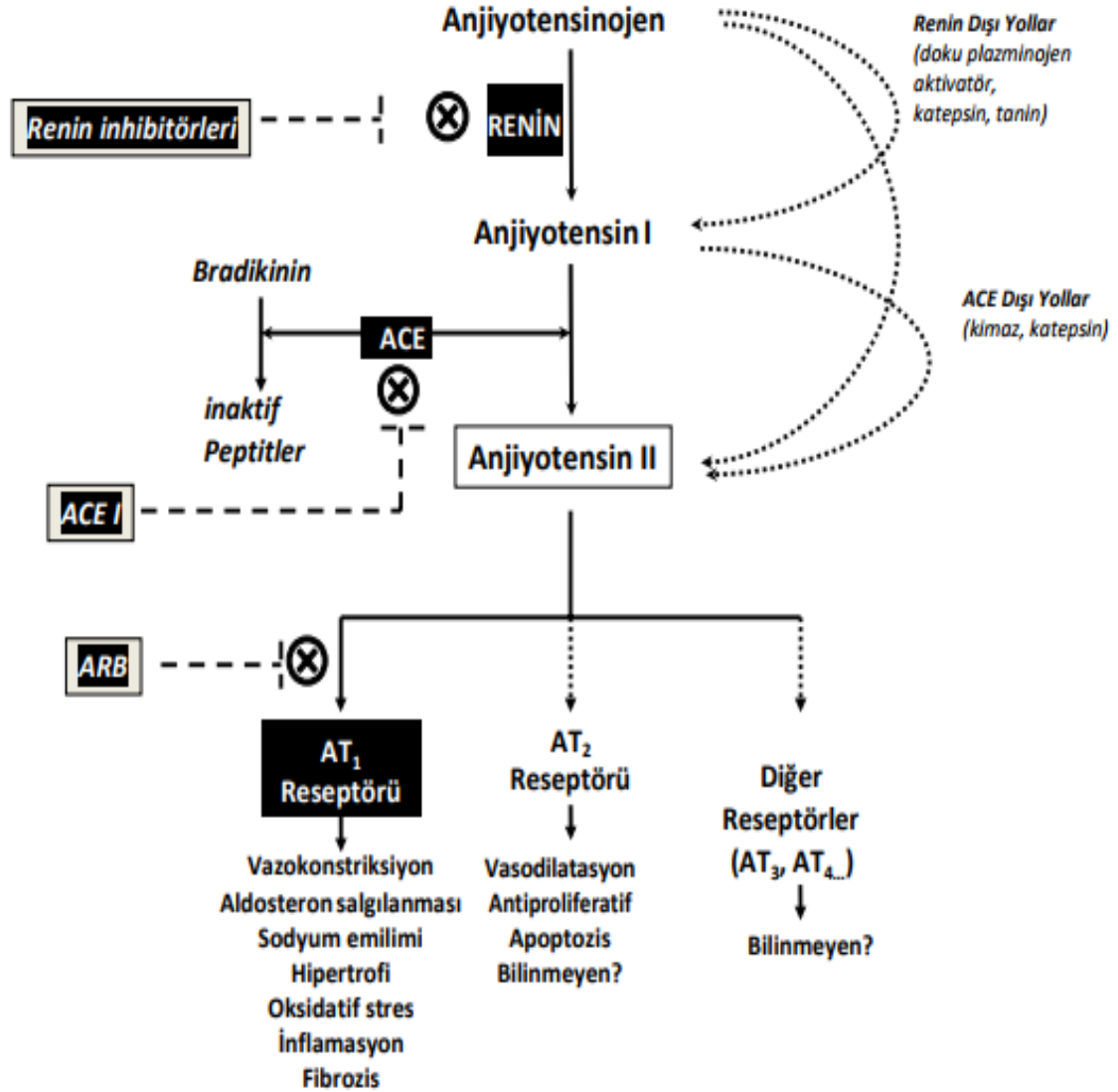
Sağlıklı kişilerin idrarında saptanan proteinler albumin, henle kulpunun çıkan kalın kolunda üretilen Tamm-Horsfall proteini, beta 2 mikroglobulin, alfa 1 mikroglobulin ve retinol bağlayan globulin gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Proteinüriyi artıran nedenler arasında; ateş, uzun süre ayakta kalma, ağır egzersiz, albumin infüzyonu, konjestif kalp yetmezliği yer almaktadır. Glomeruler filtrasyonda başlıca iki tip bariyer bulunmaktadır. Boyut seçici bariyerde moleküllerin kapiller duvardan filtrasyonu boyutuyla ters orantılıdır. Kapiller endoteli arasında bulunan 375-400 angstrom genişliğinde pencerelerden kanın şekilli elemanlarının geçişine izin

verilmez. Glomeruler bazal membranda (GBM) bulunan porların çapı 40-45 angstrom kadardır. Elektriksel yük seçici bariyer ise GBM’de bulunan heparan sülfatın ve podositlerde bulunan sialoproteinlerin negatif yük içermesi nedeniyle albumin gibi büyük anyonların geçişine izin vermemektedir.

Proteinüri, renal ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olup uç organ hasarını gösteren bir belirteç olarak kabul edilmektedir(5). İdrarda protein saptanması günümüzde insidansı ve prevalansı artmakta olan kronik böbrek hastalığının (KBH) tanınmasında, tedavinin ve hastalığın ilerlemesinin takibinde kullanılan önemli bir ölçümdür. Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan çalışmaya göre; 2002’deki görülme sıklığı % 7 iken; 2012’de bu oranın % 14’e yükseldiği ve her 10 kişiden birinde KBH olduğu gösterildi(6).

2.2. Renin Anjiyotensin Sistemi

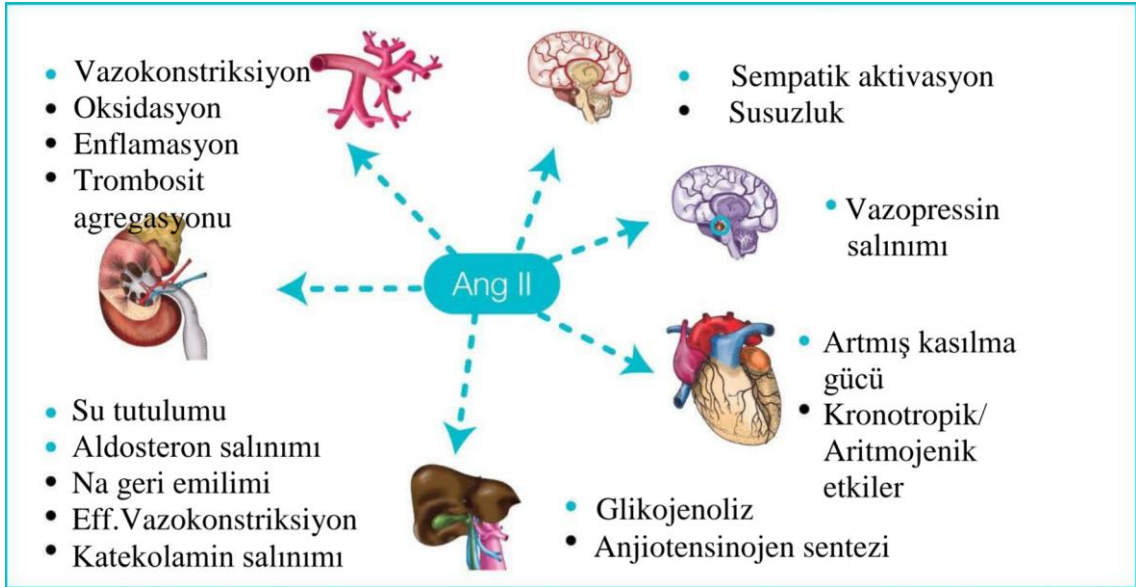
RAS, kan basıncı kontrolünde, sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde ve renal hastalığın progresyonunda önemli rol oynar (13,14). Sistemik RAS bir hormon kaskadı olup, böbrekteki jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasıyla başlar. Renal perfüzyonda azalma ve artmış sempatik aktivite renin salgılanmasının başlıca uyaranlarıdır. Renin karaciğerde üretilen anjiyotensinojenin anjiyotensin 1’e dönüşümünü sağlar. Anjiyotensin 1’in kan basıncı üzerindeki etkisi minimaldir. Anjiyotensin 1 akciğerlerde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (angiotensin converting enzyme, ACE) sayesinde anjiyotensin 2’ye dönüşür. Anjiyotensin 2 ACE dışı yollarla (kimaz, katepsin G, kimostatin duyarlı anjiyotensin 2 oluşturucu enzim gibi lokal doku enzimleriyle) da meydana getirilir (52).



Şekil 1. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

RAS sisteminin temel metaboliti olan Ang-II pek çok dokuda bulunan reseptörlere bağlanarak bir dizi fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynar. Ang-II'nin anjiotensin reseptörü-1 (AT-1) ve anjiotensin reseptörü-2 (AT-2) olmak üzere başlıca iki reseptörü vardır. Ang-II önemli etkilerinin çoğunu AT-1 reseptörleri aracılığı ile göstermektedir (Şekil-1). Fizyolojik durumlarda Ang-II; kan basıncının, su-tuz dengesinin, hücre büyümesi ve çoğalmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Ang-II'nin AT-1 reseptörleri aracılığı ile yapmış olduğu etkiler: vazokonstriksiyon, santral sinir sistemi stimulasyonu, aldosteron ve vazopressin salınımı, hipertrofi, proliferasyon,

fibrozis, adrenal medulla ve sempatik sinirlerden katekolaminlerin salgılanmasının uyarılması, oksidatif radikallerin oluşması, ateroskleroz gelişimi ve susuzluk hissinin uyarılmasıdır(Şekil-2). AT-2 reseptörleri ise nitrik oksit salgılanması ve vazodilatasyona neden olur, hücre büyümesi ve çoğalmasını inhibe eder (4,15).



Şekil 2. Renin Anjiotensin Sisteminin Fizyolojik Etkileri

2.3. Lokal Renin Anjiotensin Sistemi

Lokal RAS kavramından, sistemik dolaşımdaki RAS aktivitesinden bağımsız olarak doku ve organ düzeyinde gözlenen RAS etkinliği anlaşılır. Lokal RAS varlığının, bulunduğu doku ya da organda; hücre büyümesi, farklılaşması, çoğalması, apoptozisi, reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu, doku inflamasyonu ve fibrojenizdeki rollerine dair kanıtlar giderek artmaktadır(17,18). Geleneksel olarak, reninin RAS kontrolünde temel kontrol mekanizması olduğu görüşüne rağmen, lokal RAS'ta renin dışındaki faktörlerin bu sistemin aktivitesinde daha baskın olduğu düşünülmektedir. Örneğin aterosklerotik plak komplikasyonlarında, ACE aktivitesi belirleyicidir. Öte yandan, dolaşımdaki RAS üyelerinin dokuya alınması da lokal RAS aktivitesine katkıda bulunmaktadır. Örneğin; dolaşımdaki renin molekülü kalp hücrelerinde insülin benzeri büyüme faktörü-mannoz-6-fosfat reseptörlerine bağlanarak hücre içersine alınmakta ve lokal etkinliğe katkıda bulunmaktadır.(17).Böylece hem dolaşımdan dokuya geçen RAS üyeleri hem de lokal üretilen RAS üyeleri, karmaşık bir birliktelik ile lokal RAS aktivitesini belirler(19).

2.3.1. Böbrek ve RAS

Böbrekte RAS elemanları, jukstaglomerular cisimcik ve interstisyumun yanı sıra nefronun bazı bölgelerinde de bulunmaktadır(20). Böbrek dokusunda Ang-II düzeyinin plazmadakinden belirgin derecede yüksek olması, Ang-II'nin böbrekte lokal olarak sentezlendiğini destekleyen bir bulgudur (21). Lokal RAS, çeşitli adhezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinlerin oluşmasını uyararak etki göstermektedir (22). Lokal olarak oluşan Ang-II, mezengial ve tübüler hücreler başta olmak üzere pek çok hücre için bir büyüme faktörüdür. Ang-II düzeyinin artması, interstisyel fibrozis ve glomerüloskleroz gelişmesinde en önemli faktör olan TGF- β 1'in(Transforming Growth Factor-beta1) düzeyini arttırmaktadır. Ayrıca Ang-II; tip IV kollajen, laminin ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks bileşenlerinin sentezini arttırmaktadır (23,24). Bu büyüme süreci etkisiyle böbrekte bulunan lokal RAS'ın sadece kan basıncını ayarlama değil aynı zamanda renal fibrozisin gelişiminde önemli olan renal hücre büyümesi ve glomerülosklerozun ortaya çıkması gibi patofizyolojik fonksiyonları da ileri sürülmüştür (23,25).

RAS'ın çeşitli etkilere sahip olmasından dolayı RAS inhibitörleri (anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), anjiotensin reseptör blokörleri (ARB), renin/prorenin reseptör blokörleri, renin salınımı blokörleri) kan basıncını düşürmekte, renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını (GFH) arttırmakta, renal doku hasarının, albuminürinin, kardiyak hipertrofinin ve kognitif bozuklukların ilerlemesini azaltmakta tedavi edici özelliklere sahiptir (4,26). ADEİ/ARB'lerin plazma Ang-II düzeyini azaltmasının yanı sıra lokal Ang-II oluşmasını da inhibe ederek böbrekte koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. Li ve ark.(24)'ları deneysel olarak glomerüloskleroz geliştirilmiş ratların böbrek dokularını bir ADEİ olan benazapril tedavisinden önce ve sonra inceleyerek tedavi edilen ratların böbrek dokularındaki Ang-II konsantrasyonu ve ADE aktivitesinin belirgin şekilde inhibe olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca TGF- β 1 ile immunohistokimyasal boyamanın azaldığını bildirmişlerdir.

Böbrekte RAS'ın tüm bileşenleri bulunmaktadır ve lokal RAS, sistemik RAS'tan bağımsız olarak aktive olmaktadır. RAS'ın biyolojik olarak en aktif ürününün Ang-II olduğu bilinmektedir. Böbrekte bulunan Ang-II'nin büyük kısmının böbrekte

lokal olarak üretilen AGT'den meydana geldiği gösterilmiştir. Böbrekteki Ang-II miktarının plazmadakinden yaklaşık 1000 kat daha fazla olması bu durumu desteklemektedir (15,21). Ang-II infüzyonu yapılan ratlarda, renal AGT mRNA, protein ve idrar AGT ekstraksiyonunun artmış olduğu saptanmıştır (27). Bu hayvanlara uygulanan AT-1 inhibisyonu ise artmış olan üriner AGT düzeyini tekrar eski haline çevirebilir. AT-1 reseptör inhibisyonu ile renal Ang-II içeriği azalırken plazma Ang-II düzeyi artar (28). Bu zıt ilişki dolaşımda ve böbrekte bulunan RAS'ın farklı mekanizmalarla düzenlendiklerini göstermektedir. Ang-II'in intravenöz infüzyonunun dolaşımdaki renin seviyesini düşürdüğü ve bunu jukstaglomerüler cisimciğe negatif feedback etkisiyle yaptığı iyi bilinmektedir (29). Ancak yapılan çalışmalar, kronik Ang-II infüzyonunun, distal tübüllerde bulunan esas hücrelerde renin mRNA ve protein düzeyini belirgin olarak arttırdığını ve bu etkiyi AT-1 reseptörü üzerinden yaptığını göstermiştir (30).

2.4. İdrar Anjiotensinojeni

Anjiotensinojen, RAS'ın hız kısıtlayıcı enzimi olan reninin bilinen tek substratıdır. Dolaşımdaki AGT'nin büyük kısmı karaciğer tarafından sentezlenmekle birlikte böbreklerde de AGT üretilmektedir (4). Böbrekteki AGT mRNA/protein proksimal tübül hücrelerinde bulunmaktadır ve sentezlenen AGT doğrudan tübül lümenine salgılanmaktadır. Anjiotensinojen tübül lümeninde distale doğru ilerlerken Ang-II oluşmasına olanak sağlar ve geri kalan AGT idrarla atılır (31). Karaciğerde sentezlenen AGT'nin molekül ağırlığı 50-60 kDa olup glomerüler bazal membrandan filtre edilemez (16). Bu nedenle idrarda saptanan AGT, böbrekte lokal olarak oluşan AGT'yi yansıtmaktadır.

İdrar AGT düzeyi ile böbrekteki Ang-II aktivitesi arasında anlamlı birliktelik olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (4,32). Anjiotensin-II ilişkili hipertansiyon geliştirilmiş ratları içeren pek çok deneysel modelde bu ratların böbreklerindeki AGT mRNA/protein düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (32,33). Artmış AGT, Ang-II oluşmasını ve buna bağlı olarak distal nefrondan tuzun geri emilmesini uyarır. Tuza-duyarlı hipertansiyon (34) ve genetik hipertansiyon (35) ile AGT gen polimorfizimi arasında net bir bağlantı olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmektedir. İnsan genetik çalışmalarında da hipertansiyon ve AGT geni arasında bağlantı bulunmuştur (36,37).

Böbrekteki lokal RAS'ın değerlendirilmesinde idrar AGT düzeyinin doğrudan ELISA yöntemi ile ölçülmesi kullanılabilir (4).

2.5. Renal Transplant Hastalarında RAS

HT, böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda sık gözlenen, hasta ve greft sağ kalımını olumsuz etkileyen önemli bir komplikasyondur. HT'nin kronik allogreft nefropatinin (KAN) oluşmasına yol açarak greft yetersizliğine neden olduğu bildirilmiştir (38). HT düzeltilebilir bir risk faktörü olmasına rağmen transplantasyon hastalarının çoğunda kan basıncı kontrolünün yetersiz olduğu saptanmıştır (39). Epidemiyolojik çalışmalar; böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda HT sıklığını % 50-90 olarak bildirmektedir (39).

Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda görülen HT çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler; transplantasyon öncesi, sonrası ve donör ile ilgili faktörler olarak tanımlanmaktadır (40,41). Kronik böbrek hastalarında (KBH), üremiye bağlı olarak damar yapısında; intima tabakasında kalınlaşma, ekstrasellüler matrikste artış ve aşırı kalsifikasyon gerçekleşir. Vasküler kalsifikasyon damar duvarının intima veya media tabakasını etkilemektedir. Özellikle media bölgesindeki kalsifikasyon arterial sertliği artırır (42,45). Böylece büyük elastik arterlerin genişleyebilme özelliği azalarak sistolik kan basıncı (SKB) ve nabız basıncı artar, diyastolik kan basıncı (DKB) azalır. Bu değişiklikler transplantasyondan sonra da devam eder ve nakil hastalarında görülen HT ile ilişkili olabilir (44,65).

Kalsinörin inhibitörleri, arterlerde yaygın vazokonstriksiyon yaparak damar direncini artırırlar (46). Jukstaglomerüler hücreleri doğrudan etkileyerek RAS aktivasyonuna neden olurlar. Deneyisel hayvan modelleri ve insan çalışmaları siklosporin verildiğinde plazma renin düzeyinin düşük olduğunu ancak böbrekteki lokal renin aktivitesinin arttığını göstermiştir (47). Ayrıca siklosporin, Ang-II reseptörlerini de arttırarak vazokonstriksiyonu arttırmaktadır (48). Kalsinörin ile ilişkili HT oluşumunda endotelin önemli bir rol oynar. Kalsinörin inhibitörleri afferent arteriolde vazokonstriksiyona yol açarak GFH'nin azalmasına ve henle kulpundan sodyum geri emiliminin artmasına neden olur (49). Transplantasyon sonrası erken dönemde kullanılan yüksek doz steroid doğrudan HT'ye yol açabilir. Steroid, serbest glukokortikoid reseptörlerini uyararak sodyum ve su tutulmasına neden olur (50). Greft

arterinde stenoz sistemik vazokonstriksiyona, RAS'ın aktivasyonuna, su ve tuz tutulumunun artmasına neden olarak tedaviye dirençli HT'ye yol açar. Transplantasyon sonrası gelişen HT'nin %1-7'sinden sorumludur (40). Greft renal arter stenozu için risk faktörleri; operasyona bağlı nedenler, ateroskleroz, sitomegalovirüs enfeksiyonu ve gecikmiş greft fonksiyonudur (51).

Nativ böbreği bulunan renal transplantasyon yapılmış hastalarda HT sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Nativ böbreklerin renin salgılanmasına veya sempatik sinir sistemi aktivasyonuna neden olarak HT'ye yol açabileceği ileri sürülmektedir. Nativ ve transplantasyon yapılmış böbrekten renal ven örnekleme yapıldığında aşırı renin salgılanmasının transplantasyon yapılmış böbrekten değil nativ böbrekten kaynaklanabileceği de gösterilmiştir (52). Dirençli HT'si bulunan hastaların kan basıncı kontrolünün sağlanmasında transplantasyondan önce veya sonra yapılan bilateral nativ nefrektominin yararlı olabileceği bildirilmektedir (53). Transplantasyondan sonra görülebilen eritrositoz, flebotomiye yanıt veren HT'ye neden olabilir. Ancak eritrositozun HT'ye nasıl yol açtığı bilinmemektedir. Bazı hastalarda nativ böbrekten kontrolsüz renin ve eritropoetin salınımına bağlı HT ve eritrositoz birlikteliği bulunabilir (54). Transplantasyon yapılmış böbreğin pre-hipertansif veya anti-hipertansif özelliğe sahip olabileceği ile ilgili veriler de bulunmaktadır.

HT'nin kalıtsal eğiliminin asıl olarak böbrek ile ilgili olduğu deneysel modellerde gösterilmektedir (55). Hipertansif nefropatiye bağlı son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişen ve diyaliz sırasında dirençli HT'si olan olguların, ailesinde HT öyküsü bulunmayan normotansif donörlerden yapılan nakillerden sonra uzun süre normotansif kaldıkları bildirilmiştir (56). Ailesinde HT öyküsü olan donörlerden nakil yapılan hastalarda kan basıncı yüksekliğinin daha sık olduğu ve antihipertansif ilaç ihtiyacının artmış olduğu bulunmuştur (57).

KAN'ın gelişimi ve progresyonunda, immunolojik hasarın dışında intrarenal RAS aktivasyonu ek bir mekanizma olarak ileri sürülmektedir. Renal transplantasyon SDBY'li hastaların çoğunluğu için en iyi tedavi seçeneğidir (58). Renal transplantasyon sonrası renal fonksiyonun derecesi bazen optimal olmakta ve sonunda immunolojik ve non-immunolojik faktörler nedeniyle düşüş göstermektedir (59,60). Kardiyovasküler kökenli sebeplerden dolayı hastaların ölümü nedeniyle birçok böbrek nakli erken başarısızlıkla sonlanmaktadır. HT, transplantasyon sonrası hasta ve greft sağ kalımı için

önemli bir risk faktörüdür (60,61). Cosio ve ark.(62)'ları artmış kan basıncından hareketle akut rejeksiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve diğer antihipertansif ilaçlara kıyasla kalsiyum kanal blokörlerin akut rejeksiyon insidansını azalttığını bildirmişlerdir. Öte yandan, Dragun ve ark.(63)'ları şiddetli vasküler rejeksiyon ve malign HT'si olan AT-1 reseptörlerine karşı antikorların var olduğu renal allograft alıcılarında humoral rejeksiyonun standart tedavisine AT-1 reseptör blokörü losartanın eklenmesinin sonucu düzeltebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu nedenle, nefron kitle eksikliği sebebiyle transplantasyon yapılmış böbrek, glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyona maruz kalır ve klinik sonuç olarak proteinüri, HT ve ilerleyici renal fonksiyon kaybı görülebilmektedir (64).

Böbrek alıcılarında, ADEİ/ARB'ler; HT, post-transplant eritrositoz ve proteinürinin azaltılması için tedavide kullanılmaktadır. Bununla birlikte, RAS blokajının hasta ve greft sağ kalımı üzerine etkilerini analiz eden çelişkili veriler vardır (65,66). Böbrek alıcılarında HT tedavisinde ADEİ/ARB kullanılması güvenilir ve etkinliği bazı retrospektif ve prospektif çalışmalarda gösterilmişken (67,68), hiperkalemi riskinin önemi not edilmiştir (69). Yakın zamanda, Paolletti ve ark.(70)'larının yaptığı bir çalışmada, böbrek alıcılarında uzun süreli ADEİ tedavisinin kan basıncı kontrolünden bağımsız sol ventrikül hipertrofisini geriletmediği gösterilmiştir. Ancak, ADEİ ve ARB kullanımının böbrek alıcılarında anemi ile ilişkili olduğu ve aneminin sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili kritik bir faktör olduğu gösterilmiştir (71-73). KAN'nın patogeneğinde, TGF- β 1 yer almaktadır (74). Daha da önemlisi TGF- β 1 üretimi intrarenal RAS tarafından modüle edilebilmektedir (75). Campisto ve ark.(74)'ları KAN'lı hastalarda losartanın renal TGF- β 1 sentez ve sekresyonunu azalttığını bildirmişlerdir.

KAN'ın progresyonunda intrarenal RAS aktivasyonu bilinen bir mekanizmadır. KAN'ın progresyonunu azaltmada RAS blokajının önemi bazı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (76). Amuchastegui ve ark.(76)'ları KAN'a karşı korumada losartanın, kalsiyum kanal blokörlerine karşı daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Proteinüri, KAN'ın sık gözlenen bir sonucu ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Hayvan çalışmalarında ARB'lerin fibrojenik sitokinleri inhibe ettiği, proteinüriyi azalttıkları ve greft sağ kalımını arttırdıkları görülmüştür (76-77).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF), Nefroloji Ünitesi Transplantasyon Polikliniği'nde düzenli olarak takip edilen, en az 6 ay önce renal transplantasyon yapılmış olan ve aşağıda belirtilen kriterlere uygun 80 erişkin hasta alındı. Hastaların 64'üne GÜTF'de, 16'sına dış merkezde renal transplantasyon yapılmıştı. Çalışmada renal transplant olanlar bir grup, sağlıklı gönüllüler bir grup olarak belirlendi. Renal transplant hastaları da kendi arasında proteinüri düzeyi düşük (<300 mg/g)(Grup 1) renal transplant alıcıları ile proteinüri düzeyi yüksek (>300 mg/g) (Grup 2) renal transplant alıcıları olarak iki gruba ayrıldı.

3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1.18 yaşından büyükler,65 yaşından küçükler
- 2.Serum kreatinin < 2 mg/dl veya GFH ≥ 30 ml/dk olması,
- 3.Böbrek fonksiyonlarının stabil olması (Son 3 ay içinde serum kreatinin değerinde %10'dan fazla değişiklik olmaması),
- 4.Son 1 yıl içinde akut rejeksiyon atağı geçirmemiş olması,
- 5.Son 1 ay içinde immunsupresif ilaç/dozlarında değişiklik yapılmamış olması,
- 6.ACEİ / ARB kullanmaması

3.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1.Stabil greft böbrek fonksiyonuna sahip olmayan hastalar,
- 2.Tedaviye dirençli HT'si olanlar (renal arter stenozlular),
- 3.Masif düzeyde proteinürisi (>3.5 gr/gün) ve/veya hipoalbuminemisi (<3.5 gr/dl) olan hastalar,
- 4.ACE inhibitörü/ARB kullanması

3.3. Klinik Değerlendirme

Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile labaratuvar değerleri hastane kayıtlarından elde edildi. Demografik ve klinik özellikler; hastanın yaşı, cinsiyeti, transplantasyon yaşı, transplantasyon süresi, donör (canlı/kadavra), böbrek hastalığının etiyolojisi, immunsupresif ilaçlar ve dozları, hipertansiyon varlığı, antihipertansif

ilaçları, ofis kan basıncı ölçümleri, boy ve vücut ağırlığı, beden kitle indeksi(BMI) olarak kaydedildi. Genel olarak önerilen tuz tüketimi günlük 6 gram sodyum klorür (2,4 g sodyum~100 mmol) civarındadır. Biz de hastalarımızın yaklaşık 15 gün günlük 6 gram sodyum klorür (2,4 g sodyum~100 mmol) içeren besinler almasını sağladık.

Laboratuar değerleri; çalışmadan önceki 1 hafta içinde alınmış olan rutin kan örneklerinde ölçülen serum BUN, kreatinin, albümin, kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, ürik asit, kalsiyum, fosfor, hemoglobin, 25-(OH) vitamin D₃, AST, ALT, HbA_{1c}, parathormon, ferritin, üriner anjiotensinojen düzeyleri olarak kaydedildi. 24 saatlik idrar örneğinin öncelikle volüm hesabı yapıldı. Ardından protein, albumin, kreatinin, sodyum düzeyleri hesaplandı. Günlük protein atılımı için idrar protein / idrar kreatinin oranı (mg/g); günlük albumin atılımı için idrar albumin / idrar kreatinin oranı (mg/g) kullanıldı.

3.4. Laboratuar Ölçümleri

Rutin Biyokimyasal parametreler Roche/Hitachi Modular (Tokyo, Japan) analizör sisteminde, aynı üretici firmanın (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) çözelti, kontrol ve kalibratörleri kullanılarak belirlenmektedir. Tam kan sayımı parametreleri Beckman Coulter (CA, USA) tam kan sayım cihazında, aynı üretici firmanın çözelti, kontrol ve kalibratörleri kullanılarak ölçülmektedir. Kreatinin, kompanse Jaffe metoduna göre çalışılmaktadır. Kreatinin metodu izotop dilüsyon-kütle spektrometrisi (ID MS) ile standardize edilmiştir. Albümin, bromkrezol yeşili yöntemi ile kolorimetrik olarak ölçülmektedir. Kolesterol, kolesterol oksidaz yöntemi ile enzimatik kolorimetrik olarak ölçülmektedir. HDL; polietilen glikol modifiye enzim kullanılarak enzimatik kolorimetrik olarak ölçülmektedir. LDL; seçici deterjan, kolesterol esteraz / kolesterol oksidaz ile homojenöz enzimatik kolorimetrik yöntemle ölçülmektedir. Ürik asit, ürikaz / peroksidaz reaksiyonlarının fotometrik ölçümü ile Hb A_{1c} immunoturbidimetrik yöntemle yapılmaktadır. Katılımcıların 24 saatlik idrar örneklerinden; sodyum, kreatinin, protein miktarı Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Beckmancoulter Unicel DxC800 (USA) cihazında değerlendirildi. Ayrıca her hastadan spot idrar örneği alındı. Bunun 10 ml'si idrar anjiotensinojen düzeyinin çalışılması için ayrıldı. Spot idrar örneğinden ayrılan 10 ml idrar örnekleri 30 dakika içinde, 1000 devirde 20 dakika santrifüj edilerek üstte kalan

süpernatant kısımları uzaklaştırıldı. Altta kalan çökelti kısımları daha sonra çalışılmak üzere -80° de saklandı. İdrar AGT düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü. Ölçüm için, human angiotensinogen ELISA kit (Uscn Life Science Inc. Wuhan, China) kullanıldı. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 4 parametrelili Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD) formülü ile hesaplandı (78).

GFH = $186 \times ([Scr] - 1.154) \times ([Yaş] - 0.203) \times (0.742 \text{ kadın ise}) \times (1.21 \text{ zenci ise})$

3.5.Etik Kurul İzni

Çalışma için etik kurul onayı Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08.05.2017 tarih ve 186 karar numarası ile alındı.

3.6.Biyostatistiksel Analiz

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphirowilk testi ile test edilmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Sayısal değişkenler için tanıtıcı istatistikler ort. $\pm$ st.sapma ile, kategorik değişkenler için tanıtıcı istatistikler sayı ve yüzde ile verilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen renal transplant alıcılarının (n=80) ve sağlıklı kontrol grubunun (n=40) demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları tablo 1’de gösterilmiştir. Renal transplant alıcılarından 50’sinde (% 62.5) hipertansiyon mevcuttu ve bunların hepsi antihipertansif ilaç kullanmakta idi. Ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından her iki grupta anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki grupta diğer demografik özellikler ve rutin laboratuvar değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1). Serum kreatinin düzeyi renal transplant hastalarında kontrol grubuna göre yüksekken (1.426 mg/dl vs 1.08 mg/dl, $p<0.05$), hesaplanmış GFH renal transplant hastalarında düşüktü (40.56 ml/dakika vs 84.18 ml/dakika, $p<0.01$).

İdrar albumin/kreatinin oranı renal transplant hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptandı (368.36 mg/g vs 72.16 mg/g, $p<0.001$)(Figür 1A). İdrarda günlük Na atılımı kontrol grubuna göre renal transplant alıcılarında daha düşüktü (145.98 mEq/gün vs 212.52 mEq/gün, $p<0.01$) (Figür 1B). Renal transplant alıcılarında sağlıklı kontrol grubuna göre 25-(OH) vitamin D3 düzeyi daha düşüktü (18.77 ng/ml vs 36.52 ng/ml, $p<0.001$) (Figür 1C). Her iki grupta PRA düzeyleri açısından anlamlı bir fark yokken, idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranı renal transplant alıcılarında daha yüksekti (sırasıyla; 6.22 ng/ml/saat vs 6.26 ng/ml/saat ve 12.43 µg/g vs 2.32 µg/g, $p<0.001$) (Figür 1D).

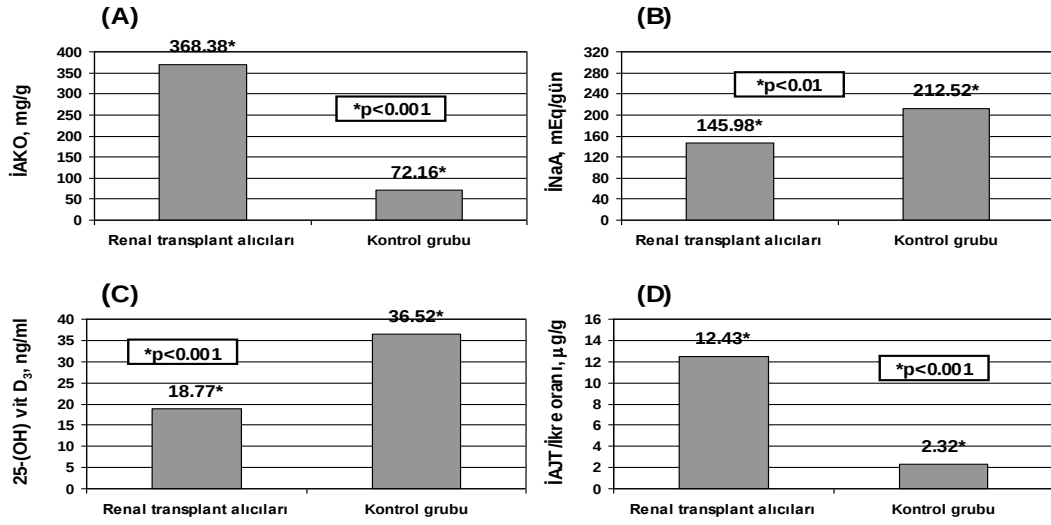
Renal transplant alıcılarında idrar albumin/kreatinin oranı ile hipertansiyon varlığı arasında önemli bir ilişki saptandı ($r=0.872$, $p<0.001$). Ancak ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri ile albuminüri arasında herhangi bir ilişki yoktu. Yine antihipertansif ilaçların tipleri ve dozları ile albuminüri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. İdrar albumin/kreatinin oranları ile 25-(OH) vitamin D3 ($r=-0.541$, $p<0.01$) ve idrar sodyum atılım düzeyleri ($r=-0.696$, $p<0.01$) ile arasında negatif korelasyon saptandı (Figür 2A, figür 2B). Yine albumin/kreatinin oranları ile idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken ($r=0.962$, $p<0.001$) (Figür 2C), PRA düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Yine idrar anjiyotensinojen/kreatinin oranları ile hesaplanmış GFH ($r=-0.811$, $p<0.001$) (Figür 3A), idrar sodyum atılımı ($r=-0.653$, $p<0.001$) (Figür 3C) ve 25-(OH) vitamin D3 düzeyleri ($r=-0.809$, $p<0.001$) (Figür 3B) arasında anlamlı negatif

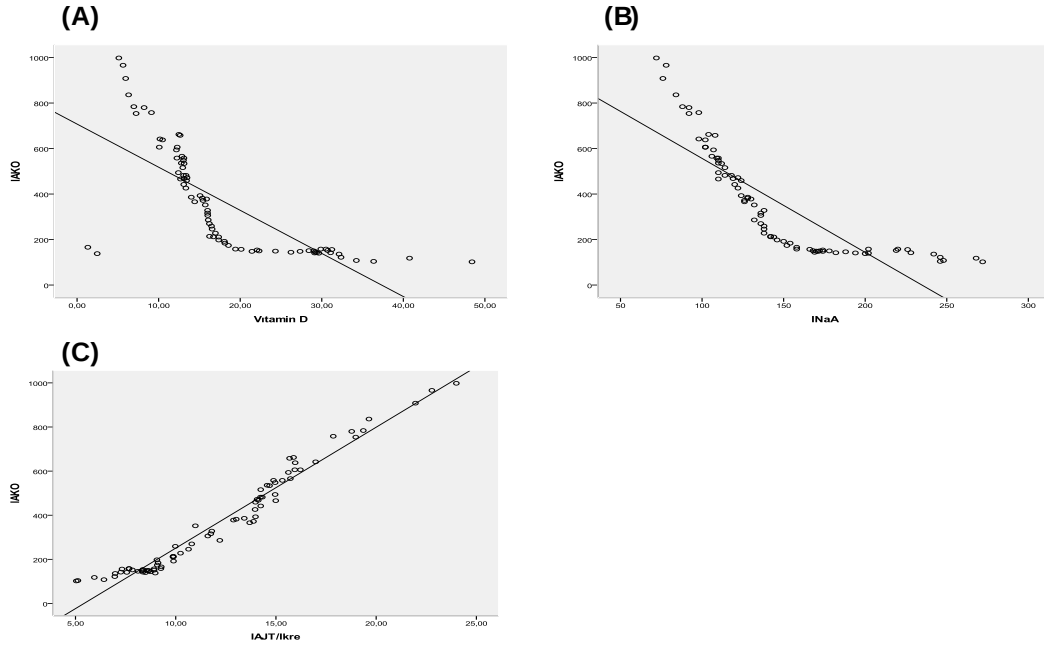
korelasyon saptandı. İdrar anjiotensinojen/kreatinin oranları diğer demografik ve de laboratuvar parametreleri arasında herhangi bir korelasyon yoktu.

Tablo 1: Renal transplant alıcıları ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri

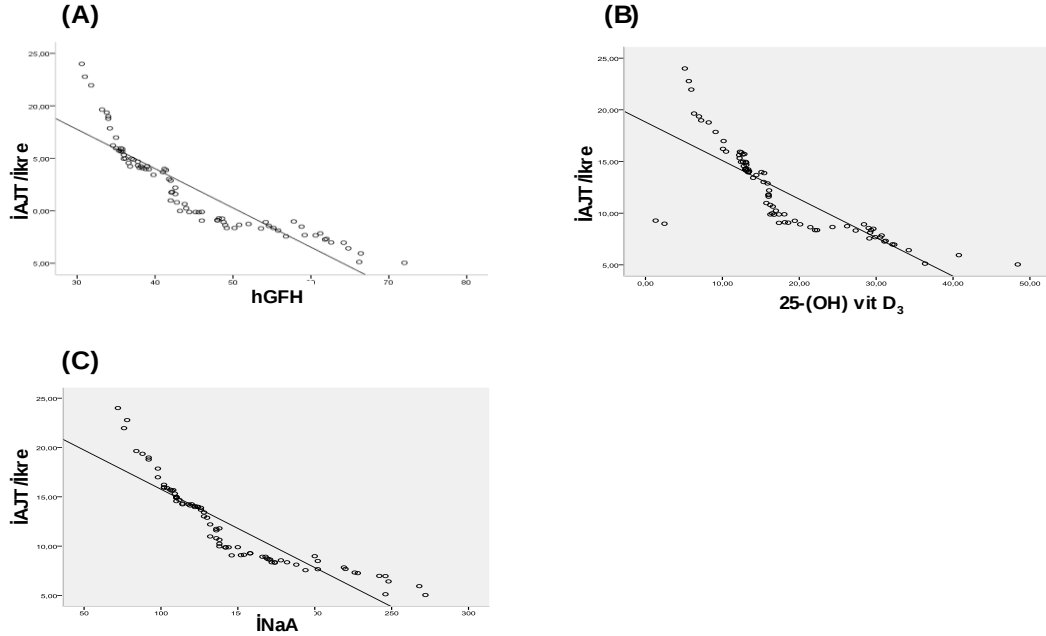
Parametreler	Renal transplant alıcıları (n=80)	Kontrol grubu (n=40)	P değeri
Yaş	45.80 ± 16.32	44.64 ± 17.52	0.823
Cinsiyet, kadın/erkek	35/55	16/24	0.746
BMI	24.98 ± 3.6	24.16 ± 3.4	0.568
Sigara kullananların sayısı	28 (%35)	13 (%32.5)	0.476
Hipertansif/normotansif hasta sayısı	50/30	-/40	
Ortalama sistolik kan basıncı, mmHg	137.38 ± 8.9	134.46 ± 8.2	0.262
Ortalama diyastolik kan basıncı, mmHg	86.44 ± 4.6	84.32 ± 4.2	0.216
Hemoglobin, gr/dl	12.6 ± 2.2	13.2 ± 2.1	0.264
Serum kreatinin, mg/dl	1.426 ± 0.32	1.08 ± 0.28	<0.05*
Hesaplanmış GFH, ml/dakika	40.56 ± 8.72	84.188 ± 6.14	<0.01*
Serum glukoz, mg/dl	94.64 ± 14.6	96.68±17.8	0.562
HgA _{1c}	5.9 ± 1.4	5.88 ± 1.3	0.724
Total kolesterol, mg/dl	238.36 ± 86.6	226.96 ± 96.8	0.472
LDL-kolesterol, mg/dl	140.92 ± 42.4	136.72 ± 38.5	0.678
Trigliserid, mg/dl	222.38 ± 76.43	202.62 ± 42.28	0.764
Serum albumin, gr/dl	4.64 ± 1.14	4.66 ± 1.12	0.785
Serum kalsiyum, mg/dl	9.24 ± 0.6	9.32 ± 0.8	0.684
Serum fosfor, mg/dl	4.26 ± 0.34	4.32 ± 0.42	0.862
Ürik asit, mg/dl	6.87 ± 2.3	6.12 ± 2.42	0.186
CRP, mg/ml	6.9 ± 5.2	6.72 ± 5.8	0.766
PRA düzeyi, ng/ml/saat	6.22±1.12	6.26±0.93	0.725
Intact PTH, pg/ml	78.24 ± 48.8	86.36 ± 28.7	0.584
Serum 25-(OH)Vitamin D₃, ng/ml	18.77 ± 10.6	36.52 ± 22.46	<0.001*
İdrar albumin/kreatinin oranı, mg/g	368.36 ± 42.8	72.16 ± 12.24	<0.001*
Plazma renin aktivitesi, ng/ml/saat	6.22 ± 2.9	6.26 ± 2.3	0.725
İdrar anjiotensinojen/kreatinin, µg/g	12.432 ± 6.22	2.32 ± 1.24	<0.001*
İdrar sodyum atılımı, mEq/gün	145.98 ± 34.4	212.52 ± 38.76	<0.01*



Figür 1: Renal transplant alıcıları ve kontrol grubunda idrar albumin/kreatinin (İAKO) oranı (A), idrar sodyum atılımı (İNaA) (B), 25-(OH) vitamin D₃ (25-(OH) vit D₃) (C) ve idrar anjiyotensinojen/ idrar kreatinin (İAJT/İkre) oranı (D) düzeyleri



Figür 2: Renal transplant alıcılarında idrar albumin/kreatinin oranları (İAKO) ile 25-(OH) vitamin D₃ düzeyleri (Figür 2A), idrar sodyum atılımı (İNaA) (Figür 2B) ve idrar anjiyotensinojen/ idrar kreatinin (İAJT/İkre) oranları (Figür 2C) arasındaki korelasyonlar



Figür 3: Renal transplant alıcılarında idrar anjiotensinojen/ıdrar kreatinin (IAJT/ikre) oranları ile hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (hGFH) (Figür 3A), 25-(OH) vitamin D3 düzeyleri (Figür 3B) ve idrar sodyum atılımı (iNaA) düzeyleri (Figür 3C) arasındaki korelasyonlar

Proteinüri düzeyi düşük (<300 mg/g) (Grup 1) renal transplant alıcıları ile proteinüri düzeyi yüksek (>300 mg/g) (Grup 2) renal transplant alıcılarının demografik özellikleri tablo 2’de gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara kullanım oranı, orjinal böbrek hastalığı, transplantasyondan önceki renal replasman tipi, donör kaynağı, transplantasyon süresi, kullanılan immünsüpresif ilaçların tipleri ve dozları ile kullanılan antihipertansif ilaçların tipleri ve dozları açısından herhangi bir fark saptanmadı.

Hipertansif hasta sayısı Grup 2’de daha yüksekti (% 75 vs % 43.75, $p<0.01$). Hasta başına düşen ortalama antihipertansif ilaç sayısı Grup 2’de daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (1.3334 vs 1.2857, $p=0.06$). Her iki grup arasında ortalama sistolik kan basıncı ve ortalama diyastolik kan basıncı açısından anlamlı bir fark yoktu.

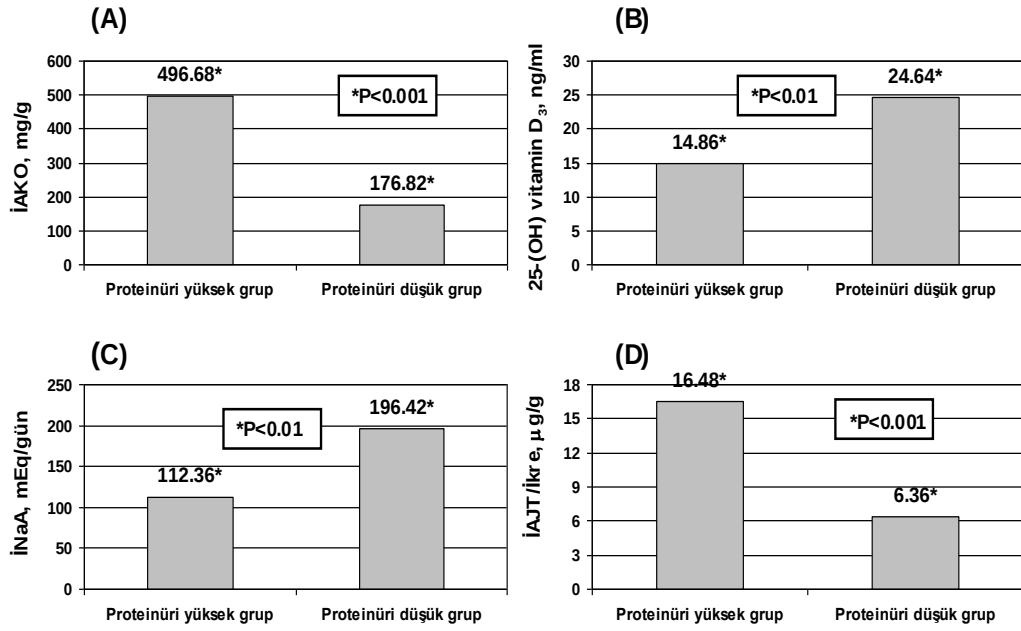
Tablo 2: Proteinüri düzeyi düşük (<300 mg/g) renal transplant alıcıları ile proteinüri düzeyi yüksek (>300 mg/g) renal transplant alıcılarının demografik özellikleri

Parametreler	Proteinüri düşük grup (Grup 1) (<300 mg/g) (n=32)	Proteinüri yüksek grup (Grup 2) (≥300 mg/g) (n=48)	P değeri
Yaş	45.16 ± 16.12	46.24 ± 17.52	0.887
Cinsiyet, kadın/erkek	14/18	21/27	0.746
Vücut kitle indeksi, kg/m ²	24.24 ± 3.4	25.48 ± 3.8	0.068
Sigara kullanan hasta sayısı	10 (%31.5)	18 (%37.5)	0.082
Transplantasyon süresi	47.64 ± 23.22	45.23 ± 22.18	0.486
Pretransplat diyaliz tipi (HD/PD/Preemptif)	26/2/4	40/3/5	0.782
Orjinal böbrek hastalığı			
Hipertansiyon	12 (%37.5)	17 (%35.5)	0.534
Glomerülonefrit	8 (%25)	13 (%27)	0.624
Obstrüktif nefropati	4 (%12.5)	5 (%10.5)	0.448
Diğer/bilinmeyen	8 (%25)	13 (%27)	0.428
Donör tipi (Canlı/Kadavra)	24/8	35/13	0.694
İmmünsüpresif ilaçlar			
Steroid, mg/gün	5.92 ± 2.4	5.78 ± 2.3	0.765
Takrolimus, mg/kg/gün	0.09 ± 0.03	0.086 ± 0.029	0.694
Mikofenolat mofetil/sodium, mg/kg/gün	18.74 ± 8.26	18.36 ± 8.08	0.848
Hipertansif /normotansif hasta sayısı	14/18 (% 43.75)	36/12 (% 75)	<0.01*
Antihipertansif ilaç tipi			
Kalsiyum kanal blokeri	4 (%28.7)	9 (%25.1)	0.224
β-bloker	4 (%28.7)	9 (%25.1)	0.224
Karvedilol	2 (%14.2)	6 (%16.6)	0.186
Kalsiyum kanal blokeri + β-bloker	2 (%14.2)	6 (%16.6)	0.186
Kalsiyum kanal blokeri + karvedilol	2 (%14.2)	6 (%16.6)	0.186
Ortalama antihipertansif ilaç sayısı	1.2857	1.3334	0.06
Ortalama sistolik kan basıncı, mmHg	137.22 ± 9.2	137.46 ± 9	0.764
Ortalama diyastolik kan basıncı, mmHg	86.68 ± 4.6	86.24 ± 4.5	0.716

Grup 2 renal transplant alıcıları ile Grup 1 renal transplant alıcılarının ortalama idrar albumin/kreatinin oranları sırası ile 496.68 mg/g ve 176.82 mg/g idi ($p<0.001$) (Tablo 3) (Figür 4A). Ortalama 25-(OH) vitamin D₃ (14.86 ng/ml vs 24.64 ng/ml, $p<0.01$) (Figür 4B) ve idrar sodyum atılım düzeyi (112.36 mEq/gün vs 196.42 mEq/gün, $p<0.01$) (Figür 4C) Grup 2 de; Grup 1'e göre daha düşük olarak saptandı. İdrar anjiyotensinojen/idrar kreatinin oranları Grup 2'de Grup 1'e göre belirgin olarak daha yüksek iken (16.48 µg/g vs 6.36 µg/g, $p<0.001$) (figure 4D), PRA düzeyleri açısından her iki grup arasında herhangi bir fark yoktu (6.14 ng/ml/saat vs 6.28 ng/ml/saat, $p=0.725$). Her iki grup arasında diğer laboratuvar parametreleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3: Proteinüri düzeyi düşük (<300 mg/g) renal transplant alıcıları ile proteinüri düzeyi yüksek (>300 mg/g) renal transplant alıcılarının laboratuvar değerleri

Parametreler	Proteinüri düşük grup (Grup 1) (<300 mg/g) (n=32)	Proteinüri yüksek grup (Grup 2) (≥300 mg/g) (n=48)	P değeri
İdrar albumin/kreatinin oranı, mg/g	176.82 ± 22.8	496.68 ± 64.32	<0.001*
Hemoglobin, g/dl	12.6 ± 2.2	12.4 ± 2.1	0.564
Serum kreatinin, mg/dl	1.40 ± 0.32	1.44 ± 0.28	0.634
Hesaplanmış GFH, ml/dakika	42.16 ± 18.72	39.98 ± 16.14	0.472
Serum glukoz, mg/dl	90.24 ± 14.6	96.68 ± 17.8	0.062
HgA _{1c}	5.8 ± 1.2	6.08 ± 1.4	0.424
Total kolesterol, mg/dl	232.24 ± 86.6	246.96 ± 96.8	0.672
LDL-kolesterol, mg/dl	138.76 ± 42.4	143.12 ± 38.5	0.686
Trigliserid, mg/dl	216.38 ± 76.43	232.62 ± 68.98	0.864
Serum albumin, gr/dl	4.62 ± 1.04	4.66 ± 1.12	0.785
Serum kalsiyum, mg/dl	9.18 ± 0.6	9.32 ± 0.8	0.484
Serum fosfor, mg/dl	4.2 ± 0.34	4.3 ± 0.42	0.562
Ürik asit, mg/dl	6.9 ± 2.3	6.86 ± 2.42	0.786
CRP, mg/ml	6.8 ± 5.2	7.02 ± 5.8	0.720
PRA düzeyi, ng/ml/saat	6.28 ± 1.12	6.14 ± 0.93	0.725
Intact PTH, pg/ml	78.24 ± 48.8	86.36 ± 28.7	0.584
Serum 25-(OH) Vitamin D₃, ng/ml	24.64 ± 12.6	14.86 ± 22.46	<0.01*
Plazma renin aktivitesi, ng/ml/saat	6.28 ± 2.9	6.14 ± 2.3	0.725
İdrar anjiyotensinojen/kreatinin, µg/g	6.36 ± 4.22	16.48 ± 8.24	<0.001*
İdrar sodyum atılımı, mEq/gün	196.42 ± 36.2	112.36 ± 32.6	<0.01*



Figür 4: Proteinüri düzeyi yüksek ve proteinüri düzeyi düşük renal transplant alıcılarında ortalama idrar albumin(kreatinin oranları (İAKO) (A), 25-(OH) vitamin D3 düzeyleri (B), idrar sodyum atılım (İNaA) düzeyleri (C) ve idrar anjiyotensinojen/ idrar kreatinin (İAJT/İkre) oranları (D)

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon, renal transplantasyondan sonra sık görülen komplikasyonlardan biridir. Erişkin renal transplant hastalarında % 50-80'lere ulaşan yüksek sıklık

bildirilmiştir (79). Allograft yaşam süresinin kısalması ve de kardiyovasküler olaylar renal transplant alıcılarında kontrolsüz hipertansiyonun en önemli sonuçlarındandır. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veri birikimleri, 140/90 mmHg'den düşük kan basıncı hedefinin bu hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılması ve de graft yaşam süresinin uzatılması adına en önemli yaklaşımlardan birisi olduğunu göstermiştir. (80). Bizim çalışmamızda renal transplant alıcılarında hipertansiyon sıklığı önceki çalışmalara benzer şekilde % 62.5 (50/80) olarak bulunmuştur. Donör ve alıcı ile faktörlerin, akut ve kronik allograft hasarlarının ve immünosüpresif ilaçların etkilerinin bu hastalarda görülen hipertansiyon sıklığının patofizyolojik mekanizmalarının açıklanmasında önemi olduğu bildirilmiştir (80).

Tuza duyarlı hipertansiyon modeli, genel populasyonda hipertansiyon patogenezi ve de hedef organ hasarlarının patofizyolojinde sıklıkla suçlanan klinik durumlardandır. Renal transplant alıcıları da tuza duyarlı hipertansiyon örneklerinden biridir. İdrarda sodyum atılım defekti tuza duyarlı hipertansiyon modelinde en sık suçlanan klinik özelliklerdendir. Bizim çalışmamızda hipertansiyon sıklığı yüksek olan renal transplant alıcılarında idrarda sodyum atılımının olağan ve benzer tuz tüketimi olan kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, bu hastalarda yüksek hipertansiyon sıklığının daha önce bahsedilen faktörlere ilave olarak olası faktörlerden birisi olduğunu göstermektedir.

Sistemik ve lokal renin anjiotensin sistemi hipertansiyon gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir. Hipertansif hastalarda renin anjiotensin sistemi aktivasyonu ile kan basıncındaki yükselme arasında ilişki iyi bilinmesine rağmen, sistemik RAS aktivasyonu belirleyicileri ile yüksek kan basıncı ilişkisi çoğu çalışmada gösterilememiştir. Daha da önemlisi hipertansif hastalarda lokal RAS aktivasyonunun yüksek kan basıncı ile ilişkisinin sistemik RAS aktivasyonuna göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir (81). PRA ve plazma angiotensin II düzey ölçümleri ile saptanamayan ve sistemik RAS aktivasyonundan bağımsız olarak düzenlenen intrarenal anjiotensin II hipertansiyon gelişimine önemli katkı sağlar (82). Yine tuza duyarlı hipertansif ratlarda tübulointerstisyel anjiotensin II düzeyi ile sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (83).

İdrar anjiotensinojeni stabil olmayan bir moleküldür ve klinik çalışmalarda düzeyinin ölçülmesi ile ilgili teknik problemler vardır. Deneysel çalışmalarda renal

doku anjiotensinojen düzeylerinin lokal RAS aktivasyonunun iyi bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (84,85). Yine son yıllarda yapılan çalışmalarda idrar anjiotensinojen düzeyleri ile intrarenal anjiotensinojen ve anjiotensin II düzeylerinin belirgin korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, idrar anjiotensinojen düzeylerinin intrarenal RAS aktivasyonunun iyi bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (33). Yakın zamanda hipertansif hastalarda idrar anjiotensinojen düzeylerini yüksek olduğu ve bu hastalarda yüksek idrar anjiotensinojen düzeyleri ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında belirgin ilişki olduğu gösterilmiştir (81,34). Renal transplant alıcılarında yüksek kan basıncı ve buna bağlı hedef organ hasarları arasında ilişki daha önce gösterilmiştir (86,87).

Çalışmamızda sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri ile idrar anjiotensinojen düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamasına rağmen, daha önce bahsedilen çalışmalara uygun şekilde hipertansiyon sıklığı yüksek olan renal transplant alıcılarında idrar anjiotensinojen düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptandı. Kan basıncı düzeyi ile idrar anjiotensinojen düzeyleri arasında korelasyon bulunmamasının sebebi bu hastaların antihipertansif ilaç almalarının sonucunda kan basınçlarının kontrolde olmasının doğal sonucu olduğu kabul edildi. Ancak bu bulguların hepsi bir arada değerlendirildiğinde, yüksek idrar anjiotensinojen düzeyleri ile hipertansif renal transplant hastalarında yüksek kan basıncı düzeyleri arasında olası patofizyolojik bir ilişkinin olabileceği söylenebilir.

Bu çalışmaya dahil edilen renal transplant alıcılarında ortalama idrar albumin/kreatinin oranı 368.36 mg/g olarak saptandı. Renal transplant alıcıları proteinüri düzeyine göre iki gruba ayrıldı (Grup 1; proteinüri düzeyi düşük grup <300 mg/g ve Grup 2; proteinüri düzeyi yüksek grup >300 mg/g). Grup 1 ve Grup 2'nin ortalama idrar albumin/kreatinin oranları sırası ile 176.82 mg/g ve 496.68 mg/g idi. Grup 1 ve Grup 2 arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanan hasta sayısı, vücut kitle indeksi, transplantasyon süresi, transplantasyon öncesi diyaliz tipi, orjinal böbrek hastalığı, donör tipi, immünsüpresif ilaçların tipi ve dozu, hipertansif hasta oranı, kullanılan antihipertansif ilaçların tipi ve dozu, hasta başına düşen ortalama antihipertansif ilaç sayısı, ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri ve rutin laboratuvar parametreleri açısından anlamlı bir fark yoktu.

İdrar anjiotensinojen/kreatinin oranı Grup 2’de, Grup 1’e göre daha yüksek iken (16.48 µg/g vs 6.36 µg/g, $p<0.001$), PRA düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (6.28 ng/ml/saat vs 6.14 ng/ml/saat, $p=0.725$). RAS sadece hipertansiyon patofizyolojisinde değil, ayrıca hipertansiyondan bağımsız olarak proteinüri gelişiminde de önemli rol oynar. Kanıta dayalı veriler, lokal RAS aktivasyonuna bağlı proliferasyonun proteinürinin önemli bir sebebi olabileceğini göstermiştir(88). Lokal RAS aktivasyonunun önemli bir göstergesi olan üriner anjiotensinojen düzeylerinin (33), kan basıncı ve proteinüri ile ilişkisi daha önce hipertansiyonu, diyabeti, kronik böbrek hastalığı olan ve renal transplantasyon yapılan hastalarda gösterilmiştir (83,86,89,90). Lokal olarak üretilen anjiotensin II’nin TGF-β(Transforming Growth Factor-beta), TNF(Tümör Nekroz Faktörü) ve VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor) gibi sitokinlerin üretimini uyararak glomeruloskleroza neden olduğu ve bunun sonucunda proteinüriye sebep olabileceği bildirilmiştir (91,92). Yine anjiotensin II’nin uyardığı nefrin ekspresyonunun azalması RAS aktivasyonu ile proteinüri ilişkisinde sorumlu tutulan diğer bir mekanizmadır (93). Daha önceki çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da renal transplant alıcılarında idrar anjiotensinojen düzeyi ile proteinüri düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı.

Yine çalışmamızın önemli bulgularından birisi, Grup 2’de; idrar sodyum atılımının Grup 1’e göre daha düşük olması idi (112.36 mEq/gün vs 196.42 mEq/gün, $p<0.01$). Ayrıca, daha önce de ayrıntılı olarak tartışıldığı gibi idrar sodyum atılımının proteinüri ve idrar anjiotensinojen düzeyi ile negatif korelasyonu bizim çalışmada da görüldü. İntrarenal RAS aktivasyonu ile idrar sodyum atılımı arasındaki ilişki deneysel ve hayvan çalışmalarda daha önce gösterildi. Ancak bu konuda yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında intrarenal dokuda yüksek düzeyde eksprese edilen anjiotensinojen düzeyi ile tuza duyarlı hipertansiyon arasında ilişki saptandı (94). Yine diyabeti olan çocuklarda yapılan az sayıda hasta içeren (52 hasta) bir çalışmada idrar anjiotensinojen düzeyi ile idrar sodyum atılımı arasında negatif ilişki bildirildi (95). İdrar anjiotensinojen ile idrar sodyum atılımı arasındaki ilişkinin en olası mekanizmasının, normalde glomerülden geçmeyen plazma anjiotensinojenin bazı fizyopatolojik durumlarda tübüle geçtiği ve de burada bulunan reseptörlerine bağlanarak aktif ürün anjiotensin II’ye dönüştüğü ve anjiotensin II’nin de tübüllerde sodyum emilimini artırdığı görüşüne inanılmaktadır. Bunun sonucunda tuza duyarlı

hipertansiyon gelişiminin olası mekanizmasında intrarenal RAS'ın rol oynadığı bildirilmiştir (94). Tuza duyarlı hipertansiyona eğilimi olduğu daha önce bilinen renal transplant alıcılarında idrar anjiotensinojen düzeyinin kan basıncı düzeyleri ile pozitif, idrar sodyum atılımı ile negatif korelasyonu ilk kez bizim çalışmamızda bildirilmiştir. Daha da önemlisi bu benzer ilişkinin proteinürisi olan hastalarda da gösterilmesi ve proteinüri düzeyi arttıkça bu ilişkinin daha belirgin olması, renal transplant alıcılarında artmış idrar anjiotensinojen düzeyinin yalnızca tuza duyarlı hipertansiyon gelişiminden değil, ayrıca proteinüri patogenezinde de etkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, yüksek idrar anjiotensinojen düzeyinin (intrarenal RAS aktivasyonu); hipertansiyon, proteinüri, böbrek fonksiyonlarında bozulma (idrar anjiotensinojen düzeyi ile hesaplanmış GFH arasında negatif korelasyon) ve azalmış idrar sodyum atılımı ilişkisinin merkezinde bulunduğunu ve de bu ilişkinin altta yatan olası ortak mekanizması olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın diğer önemli bulguları ise; serum 25-(OH) vitamin D₃ düzeyinin renal transplant alıcılarında kontrol grubuna göre daha düşük olması (18.77 ng/ml vs 36.52 ng/ml, $p<0.001$), Grup 2 renal transplant alıcılarında Grup 1 renal transplant alıcılarına göre 25-(OH) vitamin D₃ düzeyinin daha düşük olması (14.86 ng/ml vs 24.64 ng/ml, $p<0.01$), renal transplant alıcılarında idrar albumin/kreatinin oranları ile 25-(OH) vitamin D₃ düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon olması idi.

Vitamin D₃ yetmezliği veya yetersizliği kronik böbrek hastalığı olan hastalarda sıktır. İleri yaş, diyabet ve hipertansiyon gibi faktörlerin diyalize girmeyen ve diyalize giren kronik böbrek hastalarında düşük vitamin D₃ düzeyi ile ilişkisi gösterilmiştir (96). Renal transplant hastaları da düşük vitamin D₃ düzeylerine sahiptir ve bunun % 85'e ulaşan sıklığa sahip olduğu bildirilmiştir (97,98). Renal transplant alıcılarında; immünsüpresif ilaçların kullanımı (99), FGF-23 aşırı salınımı (100), güneşe temasın azalması (101) ve nakilden önce veya sonra yetersiz vitamin D₃ alınması (102) düşük vitamin D₃ düzeylerinin en olası sebepleri olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde renal transplant hastalarında 25-(OH) vitamin D₃ düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Renal transplant hastalarında vitamin D₃ düzey düşüklüğünün yaygın olduğu bilinmekle birlikte, bunun klinik sonuçları hakkında yeterli veri birikimi yoktur.

25-(OH) vitamin D₃ düzeyleri ile albuminüri derecesi arasındaki ters ilişki daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (103,104,105). Vitamin D₃ düşüklüğüne bağlı renin transkripsiyonunun aşırı ekspresyonu, inflamasyon ve fibrozis gibi direkt hücresel etkilerin podosit kaybı ve de glomerüloskleroza neden olarak, bu birlikteliğe sebep olabileceği bildirilmiştir (106,107,108). Hayvan çalışmalarında elde edilen veriler vitamin D₃'ün RAS'ı baskıladığını göstermesine rağmen bu konuda henüz yeterli klinik çalışma yoktur. Forman JP ve arkadaşları, sağlıklı insanlarda düşük 25-(OH) vitamin D₃ düzeyinin sistemik RAS up-regülasyonuna neden olduğunu göstermişlerdir(109). Vitamin D₃ düzeyi ile intrarenal RAS aktivasyonunun göstergesi olan idrar anjiotensinojen düzeyinin ilişkisi henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Yakın zamanda diyabetik nefropatisi olan hastalarda düşük vitamin D₃ düzeyleri ile artmış idrar anjiotensinojen düzeyleri arasındaki olası ilişki Tiryaki O ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (110). Daha önceki çalışmalara benzer şekilde, bu çalışmada düşük vitamin D₃ düzeyleri ile artmış albuminüri ve de idrar anjiotensinojen düzeyleri arasında ilişki ilk kez renal transplant alıcılarında da gösterilmiştir. Bu bulguların hepsi bir arada, renal transplant alıcılarında sık görülen düşük vitamin D₃ düzeylerinin yüksek proteinüri ve de idrar anjiotensinojen düzeyleri ile yüksek kan basınçlarına ilave olarak ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çok az sayıdaki çalışmada renal transplant alıcılarında, vitamin D₃ yetersizliğinin albuminuri ve böbrek hastalığının ilerlemesine etkisi incelenmesine rağmen (111), bu çalışmada vitamin D₃ düzeyi, albuminüri ve idrar anjiotensinojeni arasındaki olası kompleks etkileşim bu hastalarda ilk kez gösterilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hipertansiyon sıklığı yüksek olan renal transplant alıcılarında idrar anjiotensinojen düzeyi yüksek iken idrar sodyum atılımı düşüktür.
2. İntrarenal RAS aktivasyonu doğrudan veya idrarda sodyum atılımını azaltarak bu hastalarda tuza duyarlı hipertansiyona neden olabilir.
3. Renal transplant alıcılarında yüksek idrar anjiotensinojen düzeyi sadece yüksek kan basıncı ile değil ayrıca albuminüri derecesi ile de ilişkilidir.
4. RAS inhibitörleri bu hastalarda tercih edilecek ideal antihipertansif ilaçlardır.
5. RAS inhibitörlerinin kan basıncı düşürücü ve de anti-proteinürik etkileri bilinmekle birlikte, ideal dozun ayarlanmasında etkin intrarenal RAS inhibisyonunun dikkate alınması gerekir ve bu da pratik olarak idrar anjiotensinojen düzeylerinin takibi ile yapılabilir.
6. Renal transplant alıcılarında sık görülen metabolik bir bozukluk olan düşük vitamin D₃ düzeyi yüksek kan basıncı ve albuminuri düzeyleri ile ilişkilidir.
7. Artmış idrar anjiotensinojen düzeyi (intrarenal RAS aktivasyonu), düşük vitamin D₃ düzeyi ile yüksek kan basıncı ve proteinüri arasındaki kompleks etkileşimin ortak olası fizyopatolojik mekanizması olabilir.
8. Tuz kısıtlaması ve RAS inhibitörlerine vitamin D₃ eklenmesi bu hastalarda proteinüriyi azaltma ve de graft fonksiyonlarını koruma adına ilave olumlu katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin–angiotensin systems. *J Mol Med* 2008; 86:615
2. Q Velez JC. The importance of the intrarenal renin–angiotensin system. *Nature Clinical Practice* 2008;5:89-100.
3. Nishiyama A et al. (2002) Renal interstitial fluid concentrations of angiotensins I and II in anesthetized rats. *Hypertension* 39: 129–134.
4. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A: The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007; 59: 251–287
5. Barnas U, Schmidt A, Haas M, Kaider A, Tillawi S, Wamser P, et al. Parameters associated with chronic renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 82-5.
6. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2010
7. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in nondiabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int* 1998; 53: 1209-16.
8. Redon J. Renal protection by antihypertensive drugs: insights from microalbuminuria studies. *J Hypertens* 1998; 16: 2091-100.
9. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 973-5.
10. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin converting enzyme inhibitors? *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.
11. Kassi ME, Mahas ME. Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease: natural history, risk factors and management, In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ. (eds), *Comprehensive Clinical Nephrology*, 3rd ed. China: Mosby Elsevier; 2007:813-826.
12. Süleymanlar G. Böbrek Hastalıklarının Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri Erol Ç. İç Hastalıkları 1.baskı, Ankara: Nobel Tıp, 2008; 2713-2

13. 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.
14. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Imig JD, Wang CT, Cervenka L, Mitchell KD: Intrarenal angiotensin II generation and renal effects of AT1 receptor blockade. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(suppl 12):S266-S272.
15. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin system. *J Mol Med* 2008;86:615-621.
16. Rohrwasser A, Morgan T, Dillon HF, et al. Elements of a paracrine tubular reninangiotensin system along the entire nephron. *Hypertension* 1999; 34: 1265–1274
17. Saris JJ, Derkx FH, Lamers JM, Saxena PR, Schalemap MA. Danser AH. Cardiomyocytes bind and activate native prorenin; role of soluble mannose –phosphate receptors. *Hypertension* 2001;37(2):710-5
18. Vaajanen A, Vapaatalo H. Local ocular renin-angiotensin system-a target for glaucoma therapy? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;109(4):217-24
19. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology, 23 The angiotensin 2 receptors. *PharmacolREV* 2000;52(3):415-72
20. Navar LG, Lewis L, Hymel A, Braam B, Mitchell KD. Tubular fluid concentrations and kidney contents of angiotensins I and II in anesthetized rats. *Am J Soc. Nephrol.* 1994;5(4):1153-1158.
21. Nishiyama A et al. (2002) Renal interstitial fluid concentrations of angiotensin I and II in anesthetized rats. *Hypertension* 39:129-134.
22. Ketteler M, Noble NA, Border WA: Transforming growth factor- β 1 and angiotensin II: the missing link from glomerular hyperfiltration to glomerulosclerosis. *Annu Rev Physiol* 1995;57:279-295.
23. Ruiz-Ortega M, Egido J: Angiotensin II modulates cell growth-regulated events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1997;52:1497-1510.
24. Li JZ, Zhou CH, Yu L, et al. Renal Protective Effects of Blocking the Renin-Angiotensin System. *Hypertens Res* 1999;22:223-228.

25. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA: Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994;93:2431-2437.
26. Dand the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J. Human Hypertension* 2007;21:20-27. ona P, Dhindsa S, Ghanim H, Ghaudhuri A. Angiotensin II and inflammation:
27. Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG: Expression of angiotensinogen mRNA and rotein in angiotensin II-dependent hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 431–439.
28. Kobori H, Prieto-Carrasquero MC, Ozawa Y, Navar LG: AT1 receptor mediated augmentation of intrarenal angiotensinogen in angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1126-1132.
29. Blair-West JR, Coghlan JP, Denton DA, Funder JW, Scoggins BA, Wright RD. Inhibition of renin secretion by systemic and intrarenal angiotensin infusion. *Am J Physiol* 1971;220:1309–1315.
30. Prieto-Carrasquero MC, Botros F, Kobori H, Streber S, Navar LG. Angiotensin II regulates distal nephron renin gene expression in Goldblatt hypertensive rats independently from high blood pressure. *Hypertension* 2005;46:871.
31. Lantelme P, Rohrwasser A, Gociman B, et al. Effects of dietary sodium and genetic background on angiotensinogen and renin in mouse. *Hypertension* 2002;39:1007–1014
32. Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG: Urinary excretion of angiotensinogen reflects intrarenal angiotensinogen production. *Kidney Int* 2002;61:579–585.
33. Kobori H, Nishiyama A, Harrison-Bernard LM, Navar LG: Urinary angiotensinogen as an indicator of intrarenal angiotensin status in hypertension. *Hypertension* 2003;41:42–49.
34. Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, et al. Salt sensitivity of Japanese from the viewpoint of gene polymorphism. *Hypertens Res* 2003;26:521–525.
35. Rudnichi A, Safar ME, Lajemi M, Benetos A. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and age-related changes in systolic and diastolic blood pressure in subjects with hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:321–327.

36. Inoue I, Nakajima T, Williams CS, et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest* 1997;99:1786–1797.
37. Zhao YY, Zhou J, Narayanan CS, et al. Role of C/A polymorphism at -20 on the expression of human angiotensinogen gene. *Hypertension* 1999;33:108–115.
38. Mange KC, Cizman B, Joffe M, et al. Arterial hypertension and renal survival. *JAMA* 2000;283:633-638.
39. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1071.
40. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplant Rev(Orlando)*.2010;24:105-120.
41. Zhang R, Leslie B, Boudreaux JP, et al. Hypertension after kidney transplantation. impact, pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci*. 2003;325:202-208.
42. Toussaint ND, Kerr PG. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. *Nephrology* 2007;12:500-509.
43. Covic A, Kanbay M, Voroneanu L, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Sci* 2010;119:111-121.
44. Stephan A, Blacher J, Safar ME. Aortic stiffness, living donors and renal transplantation. *Hypertension* 2006;47:216-221.
45. Delahousse M, Chaignon M, Mesnard L, et al. Aortic stiffness of kidney transplant recipients correlates with donor age. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:798-805.
46. Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, et al. Cyclosporine-induced hypertension after transplantation. *Mayo Clin Proc* 1994;69:1182.
47. Lijima K, Hamahira K, Kobayashi A, et al. Immunohistochemical analysis of rennin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephritic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2265-2271.
48. Lassila M. Interaction of cyclosporine A and the renin-angiotensin system; new perspectives. *Curr Drug Metab* 2002;3:61-71.

49. Ciresi DL, Lloyd MA, Sandberg SM, et al. The sodium retaining effects of cyclosporine. *Kidney Int* 1992;41:1599-1605.
50. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, et al. Role of steroid dose in hypertension early after liver transplantation with tacrolimus (FK506) and cyclosporine. *Transplantation* 1996;62:1588-1592.
51. Audard V, Matignon M, Hemery F, et al. Risk factor and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Transplant* 2006;6:95.
52. Grundfeid JP, Kleinknecht D, Moreau JF. Permanent hypertension after renal homotransplantation in man. *Clin Sci Mol Med* 1975;48:391-395.
53. Sanjeevan KV, Bhat HS, Sudhindran S. Laparoscopic simultaneous bilateral pretransplant nephrectomy for uncontrolled hypertension. *Transplant Proc* 2004;36:2011-2012.
54. Aeberhard JM, Schneider PA, Vallotton MB, et al. Multiple site estimates of erythropoietin and rennin in polycythemic kidney transplant patients. *Transplantation*. 1990;50:613-616.
55. Cowley AW, Roman RJ. The role of the kidney in hypertension. *JAMA* 1996;275:1581.
56. Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983;309:1009.
57. Guidi E, Menghetti D, Milani S, et al. Hypertension may be transplanted with the kidney in humans: a long term historical prospective follow-up of recipients grafted with kidney coming from donors with or without hypertension in their families. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1131.
58. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725.
59. Gill JS. Potential advantages and limitations of applying the chronic kidney disease classification to kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6:2821.
60. Pascuel M, Theruvath T, Kawai T, Tolckoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation *N Engl J Med* 2002; 346:580.

- 61.** Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82:603.
- 62.** Cosio FG, Pelletier RP, Pesavento TE, et al. Elevated blood pressure predicts the risk of acute rejection in renal allograft recipients. *Kidney Int* 2001; 59:1158.
- 63.** Dragun D, Muller DN, Brasen JH, et al. Angiotensin II type 1 receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005; 352:558.
- 64.** Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury in renal ablation. *J Hypertens Suppl* 1986; 4:S239.
- 65.** Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 889.
- 66.** Opelz G, Zeimer M, Laux G, Morath C, Dohler B. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3257.
- 67.** Stigant CE, Cohen J, Viverra M, et al. ACE inhibitors and angiotensin II antagonist in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis* 2000;35:58.
- 68.** Martinez-Castelao A, Hueso M, Sanz V, et al. Double-blind, crossover, comparative study of doxazosin and enalapril in the treatment of hypertension in renal transplant patients under cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc* 2002;34:403.
- 69.** Cheigh JS, Haschemeyer RH, Wang JC, et al. Hypertension in kidney transplant recipients. Effect on long-term renal allograft survival. *Am j Hypertens* 1989; 1:341.
- 70.** Paoletti E, Cassottana P, Amidone M, Gherzi M, Rolla D, Cannella G. ACE inhibitors and persistent left ventricular hypertrophy after renal transplantation: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:133.
- 71.** Formica Jr RN, Friedman AL, Lorber MI, Smith JD, Eisen T, Bia MJ. A randomized trial comparing losartan with amlodipine as initial therapy for hypertension in the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1389.

- 72.** Ersoy A, Kahvecioğlu S, Ersoy C, Cift A, Dilek K. Anemia due to losartan in hypertensive renal transplant recipients without posttransplant erythrocytosis. *Transplant Proc* 2005; 37:2148.
- 73.** London GM, Fabiani F, Marchais SJ, et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1987; 31:973.
- 74.** Campisto JM, Ínigo P, Jimenez W, et al. Losartan decreases plasma levels of TGF-beta 1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56:714.
- 75.** August P, Suthanthiran M. Transforming growth factor beta and progression of renal disease. *Kidney Int* 2003; 878(Suppl.): s99.
- 76.** Amuchastegui SC, Azzollini N, Mister M, Pezzotta A, Perico N, Remuzzi G. Chronic allograft nephropathy in the rat is improved by angiotensinII receptor blockade but not by calcium channel antagonism. *J Am Nephrol* 1998; 9:1948.
- 77.** Jacobsen PK, Preventing end stage renal disease in diabetic patients-dual blockade of the renin-angiotensin system (part 2). *J Renin Angiotensin Syst* 2005;6(2):55-6
- 78.** Levey AS, Bosch JP, Lewis JP, et al. "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group" (PDF). *Ann Intern. Med.* 1999;130:461-470.
- 79.** Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Silkensen JR, Sahadevan M, Snyder JJ. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1071-1081.
- 80.** Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, Mehrotra A, Mitsnefes MM, Sica DA, Taler SJ. Assessment and management of hypertension in transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1248-1260.
- 81.** Kobori H, Alper AB Jr, Shenava R, Katsurada A, Saito T, Ohashi N, Urushihara M, Miyata K, Satou R, Hamm LL, Navar LG. Urinary angiotensinogen as a novel biomarker of the intrarenal renin-angiotensin system status in hypertensive patients. *Hypertensin* 2009;53:344-350.
- 82.** Navar LG, Prieto MC, Satou R, Kobori H. Intrarenal angiotensin II and its contribution to the genesis of chronic hypertension. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11(2):180-186.

- 83.** Franco M, Martinez F, Quiroz Y, Galicia O, Bautista R, Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B. Renal angiotensin II concentration and interstitial infiltration of immune cells are correlated with blood pressure levels in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R251-256.
- 84.** Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* 2002;39:316-322.
- 85.** Dell'Italia LJ, Meng QC, Ballcells E, Wei CC, Palmer R, Hageman GR, Durand J, Hanks GH, Oparil S. Compartmentalization of angiotensin II generation in the dog heart: evidence for independent mechanisms in intravascular and interstitial spaces. *J Clin Invest* 1997;100:253-258.
- 86.** Kutlugün AA, Altun B, Buyukasik Y, Aki T, Turkmen E, Altındal M, Yildirim T, Yılmaz R, Turgan C. Elevated urinary angiotensinogen: a marker of intrarenal renin-angiotensin system in hypertensive renal transplant recipients: does it play a role in development of proteinuria in hypertensive renal transplant patients? *Transplant Int* 2012;25:13-18.
- 87.** Tiriyaki O, Usalan C. Association between urinary angiotensinogen excretion rates and left ventricular mass index and carotid intima-media thickness in hypertensive kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2015;29:351-358.
- 88.** Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 2000;52:11-34.
- 89.** Liu F, Brezniceanu ML, Wei CC, Chenier I, Sachetelli S, Zhang SL, Filep JG, Ingelfinger JR, Chan JS. Overexpression of angiotensinogen increases tubular apoptosis in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:269-280.
- 90.** Kobori H, Ohashi N, Katsurada A, Miyata K, Satou R, Saito T, Yamamoto T. Urinary angiotensinogen as a potential biomarker of severity of chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens* 2008;2:349-354.
- 91.** Vieitez P, Gomez O, Uceda ER, Vera ME, Molina-Holgada E. Systemic and local effects of angiotensin II blockade in experimental diabetic nephropathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008;9:96-102.
- 92.** Lee EY, Shim MS, Kim MJ, Hong SY, Shin YG, Chung CH. Angiotensin II receptor blocker attenuates overexpression of vascular endothelial growth factor in diabetic podocytes. *Exp Mol Med* 2004;36:65-70.

- 93.** Langham RG, Kelly DJ, Cox AJ, . Proteinuria and the expression of the podocyte slit diaphragm protein, nephrin, in diabetic nephropathy: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Diabetologia* 2002;45:1572-1576.
- 94.** Ying J, Stuart D, Hillas E, Gociman BR, Ramkumar N, Lalouel JM, Kohan DE. Overexpression of mouse amgiotensinogen in renal proximal tubule causes salt-sensitive hypertension in mice. *Am J Hypertens* 2012;25:684-689.
- 95.** Soltysiak J, Skowronska B, Fichna P, Ostalska-Nowicka D, Stankiewicz W, Lewandowska-Stachowiak M, Lipkowska K, zachwieja J. Urinary angiotensinogen and urinary sodium are associated with blood pressure in normoalbuminuric children with diabetes. *Pediatric Nephrology* 2014;29(12):2373-2378.
- 96.** Mehrotra R, Kermah D, Salusky I, Wolf M, Thadhani R, Chiu YW, Martins D, Adler S., Norris K. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int* 2009;76(9):977-83.
- 97.** Caravaca F, Fernandez MA, Cubero J, Aparicio A, Jimenez F, Garcia MC. Are plasma 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations appropriate after succesful kidney transplantation? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 suppl 3:91-3.
- 98.** Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):526-9.
- 99.** Pascussi JM, Robert A, Nguyen M, Walrant-Debray O, Garabedian M, Martin P, Pineau T, Saric J, Navarro F, Maurel J, Vilarem MJ; Possible involment of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2005;115(1):177-86.
- 100.** Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett SM, Juppner H, Wolf M. Post-transplant hypophosphatemia: tertiary ‘hyper-phosphatoninism’?. *Kidney Int* 2006;70(8):1486-94.
- 101.** Reichrath J. Dermatologic management, sun avoidance and vitamin D status in organ transplant recipients (OTR). *J Photochem Photobiol* 2012;101:150.
- 102.** Courbebaisse M, Thervet E, Souberbielle JC, Zuber J, Eladari D, Martinez F, Mamzer-Bruneel MF, Urena P, Legendre C, Friedlander G, Prie D. Effects of Vitamin D supplementantion on the calcium-phosphate balance in renal transplant patients. *Kidney Int* 2009;75(6):646-51.

- 103.** de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS,: 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007;50:69-77.
- 104.** Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, Light RP, Agarwal R. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: A randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008;52:249-55.
- 105.** Isakova T, T, Gutierrez OM, Patel NM, Andress DL, Volf M, Levin A. Vitamin D deficiency, inflammation, and albuminuria in chronic kidney disease: complex interactions. *J Ren Nutr* 2011;21(4):295-302.
- 106.** Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110(2):229-38.
- 107.** Schwarz U, Aman K, Orth SR, Siminaviciene A, Weessels S, Ritz E. Effect of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998;53(6):1696-705.
- 108.** Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL, Martin DR, Liapis H, Akizawa T, Slatopolsky E. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(6):1796-806.
- 109.** Forman JP, Williams JS, Fisher N.D.L. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin angiotensin system in humans. *Hypertension* 2010;55(5):1283-8.
- 110.** Tiriyaki O, Usalan C, Sayiner ZA. Vitamin D receptor activation with calcitriol for reducing urinary angiotensinogen in patients with type 2 diabetic chronic kidney disease. *Renal Failure* 2016;38 (2):222-27.
- 111.** Lee DR, Kong JM, Cho KI, Chan L. Impact of vitamin D on proteinuria, insulin resistance, and cardiovascular parameters in kidney transplan recipients. *Transplant Proc* 2011;43(10):3723-9.