**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA İDRAR ANJİOTENSİNOJEN DÜZEYİ İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER

**Dr. Şiyar ERDOĞMUŞ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**
**Doç.Dr. Şule ŞENGÜL**

**ANKARA-2011**

# KABUL VE ONAY

**T.C.**
***TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI***
***Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı***

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**
**İç Hastahkları Anabilim Dalı**

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Renal Transplant Alıcılarında İdrar Anjiotensinojen Düzeyi İle İlişkili Parametreler" başlıklı, Dr.Şiyar Erdoğmuş'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 24 /11 / 2011

Prof.Dr.Murat TURGAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı V.
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Kenan KEVEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı
Üye

Doç.Dr.Şule ŞENGÜL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı

# ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

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

Prof.Dr. Şehsuvar ERTÜRK, Prof.Dr. Kenan KEVEN başta olmak üzere Nefroloji Bilim Dalı'nın değerli tüm öğretim üyelerine, tez çalışmasına ve asistanlık eğitimime olan katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın laboratuvar aşamasındaki katkılarından dolayı biyolog Senem KOÇAK'a;

Hasta toplamamda gösterdiği itina ve desteği nedeniyle, Transplantasyon Ünitesi poliklinik sekreteri Ümit AKYEL'e;

Çalışmamıza katılmayı kabul eden renal transplantasyon polikliniğinde izlenen değerli hastalarımıza, sağlıklı gönüllü olarak çalışmamıza katılan hastane personelimize, renal transplantasyon servisinde yatan sağlıklı böbrek nakli verici adaylarına ve servis hemşirelerimize çalışmamda verdikleri destekleri için ayrı ayrı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde katkısı olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri ve uzmanlarımıza, birlikte çalışmaktan keyif duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma bana olan katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Dr.Şiyar Erdoğmuş

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY ..... i

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... ii

İÇİNDEKİLER ..... iii

KISALTMALAR CETVELİ ..... v

1. GİRİŞ ve AMAÇ ..... 1

2. GENEL BİLGİLER ..... 2

2.1. Renin Anjiotensin Sistemi ..... 3

2.2. Lokal Renin Anjiotensin Sistemi ..... 5

2.2.1. Böbrek ve RAS ..... 5

2.2.2. Prorenin ..... 7

2.2.3. Renin ..... 7

2.3. İdrar Anjiotensinojeni ..... 8

2.4. Renal Transplantasyon Hastalarında RAS ..... 9

3. HASTALAR ve YÖNTEM ..... 13

3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri ..... 13

3.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri ..... 13

3.3. Sağlıklı Gönüllülerin Çalışmaya Alınma Kriterleri ..... 14

3.4. Klinik Değerlendirme ..... 14

3.5. Ölçümler ..... 15

3.6. Örneklerin Toplanması ..... 15

3.7. Laboratuvar Ölçümleri ..... 15

3.8. Ambulatuar Kan Basıncı Monitörizasyonu ..... 16

3.9. Etik Kurul İzni ..... 17
3.10. Biyoistatistiksel Analiz ..... 17
4. BULGULAR ..... 18
5. TARTIŞMA ..... 23
6. SONUÇ VE ÖNERİLER ..... 30
ÖZET ..... 31
SUMMARY ..... 33
KAYNAKLAR ..... 35

# KISALTMALAR CETVELİ

RAS : Renin anjiotensin sisitemi

AGT : Anjiotensinojen

Ang-I : Anjiotensin I

Ang-II : Anjiotensin II

ADE : Anjiotensin dönüştürücü enzim

AT-1 : Anjiotensin reseptörü 1

AT-2 : Anjiotensin reseptörü 2

ADEİ : Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ARB : Anjiotensin reseptör blokörü

GFH : Glomerüler filtrasyon hızı

HT : Hipertansiyon

KAN : Kronik allogreft nefropatisi

KBH : Kronik böbrek hastalığı

SDBY : Son dönem böbrek yetmezliği

VKİ : Vücut kitle indeksi

SKB : Sistolik kan basıncı

DKB : Diyastolik kan basıncı

KVH : Kardiyovasküler hastalık

# ŞEKİL VE TABLO DİZİN

**Şekil 1.** Dolaşımdaki Klasik Renin Anjiotensin Sistemi ..... 4

**Şekil 2.** Renin Anjiotensin Sisteminin Fizyolojik Etkileri ..... 5

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının genel özellikleri ..... 18

**Tablo 2.** Çalışma gruplarının kan basıncı sonuçları ve antipertansif kullanımları ..... 19

**Tablo 3.** Çalışma gruplarının laboratuvar sonuçları ..... 20

**Tablo 4.** Antihipertansif kullanımlarına göre sonuçlar ..... 22

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Renin-anjiotensin sistemi (RAS), kan basıncı kontrolünde, sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde ve renal hastalığın progresyonunda önemli rol oynar.

RAS, klasik tanımlamaya göre karaciğer, böbrek, akciğer ve dolaşım sistemini etkileyen bir endokrin sistemdir. Yakın zamanda, RAS üzerindeki ilginin odağı spesifik dokularda bulunan lokal/doku RAS sistemlerine doğru kaymıştır. Böbrekte RAS elemanları, jukstaglomerülar 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.

Anjiotensinojen (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.İdrar anjiotensinojen (AGT) düzeyinin belirlenmesi, intrarenal RAS aktivasyonunun bir belirteci olarak kulanılmaktadır. Bu durumdan yola çıkılarak idrar AGT düzeyinin, renal transplantasyon yapılmış hastalarda hipertansiyon ve renal hasarın gelişimi ve progresyonunu belirlemede yol gösterici olabildiği düşünülmüştür.

Bu çalışmada renal transplantasyon yapılmış olan hastalarda, idrar AGT düzeyi ile ilişkili parametrelerin araştırılması amaçlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER

Filogenetiğin başlarında bile düzenleyici sistem olarak mevcut olan RAS'ın tarihçesi yüzyıl önce Tigerstedt tarafından yapılan bir araştırmada böbrek doku parçalarının vazokonstriktif etkilerinden bahsedilmesiyle başlar (1).

Eski morfolojistler, granüler hücrelerin sıkı ve devamlı bir şekilde ekstraglomerüler mezangium ve distal tübülün erken bölümlerindeki özel hücrelerle (maküla densa) olan ilişkisinden bahsetmişlerdir ve bu bölgeyi jukstaglomerüler cisimcik olarak adlandırmışlardır. Maküla densa ve afferent arteriol yakın ilişkisine dayanarak tübüler fonksiyon ve arteriol kasılması arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (2).

Yaptığı morfolojik araştırmalara dayanarak Goormaghtigh, jukstaglomerülar cisimciğe kompleks bir endokrin fonksiyon yüklemiştir. Granüler hücrelerden bir maddenin salındığına ve aktive ettiği veya oluşturduğu yeni vazoaktif maddeler ile lokal vasküler yatağı etkilediğini öne sürmüştür (3).

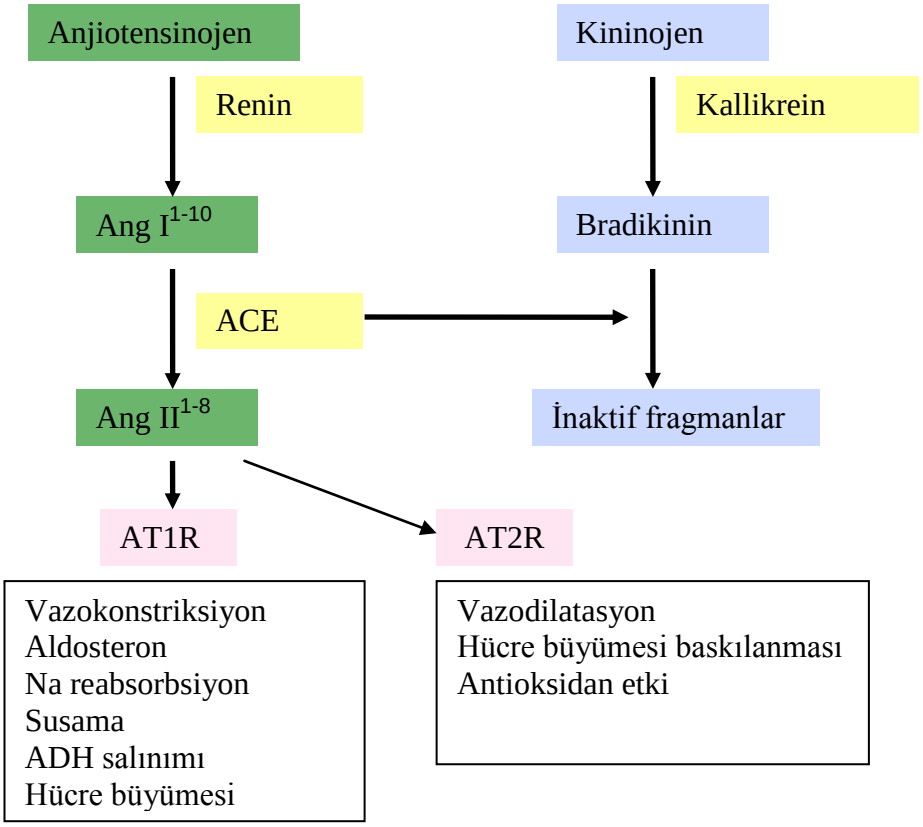
İlk araştırmacılar tarafından, jukstaglomerülar cisimciğin granüler hücrelerinin şişmesi veya büzüşmesi sonrası glomerüler kan akımının değiştiğine inanmaktaydılar (Ruyter, 1925)(4). Dolayısıyla bu alandaki araştırmacılar RAS'ın bölgesel hemodinamik kontrolü yaptığını belirttiler (Leyssac, 1976) (5). Böbreğin afferent arteriollerinde bulunan granüler hücrelerdeki renin varlığından dolayı RAS'ın renal kan akımının bölgesel düzenleyicisi olduğuna inanıldı (6).

1970'li yıllardan bu yana gelişen çok yönlü biyokimyasal, moleküler biyoloji ve görüntüleme teknikleri ile araştırmacılar RAS'ın doğası hakkında birçok bilgiye ulaşmışlardır (7,8). Ancak RAS ile ilgili verilerin gün geçtikçe artması bu sistemin karmaşık ve henüz bütünüyle anlaşılamadığını göstermektedir.

## 2.1. Renin Anjiotensin Sistemi

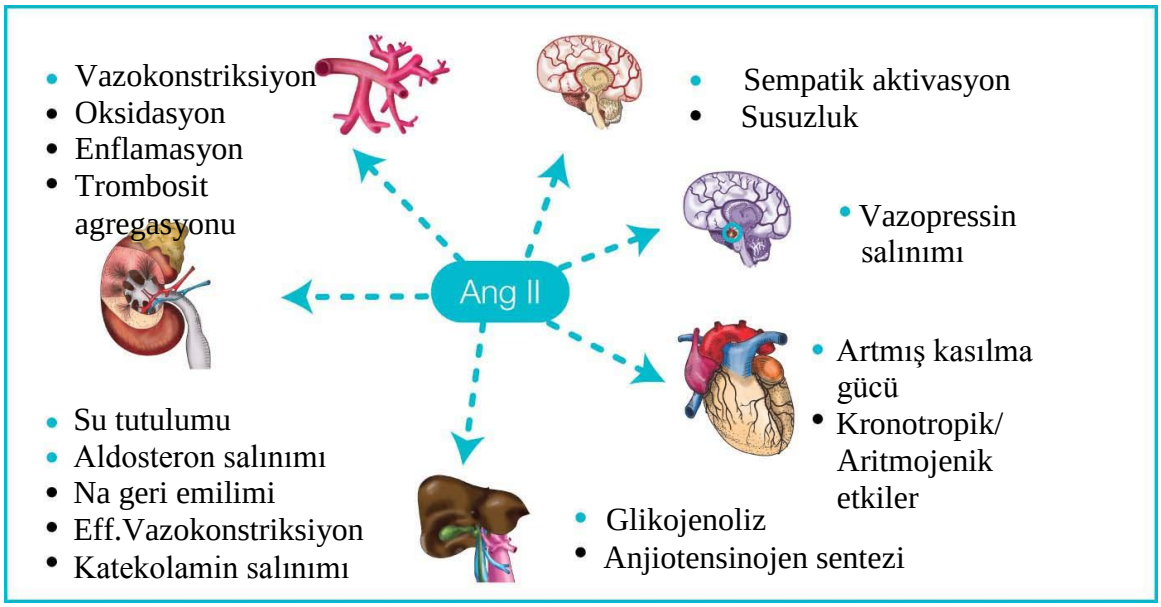
RAS, kan basıncı kontrolünde, sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde ve renal hastalığın progresyonunda önemli rol oynar (9,10).

RAS, klasik tanımlamaya göre karaciğer, böbrek, akciğer ve dolaşım sistemini etkileyen bir endokrin sistemdir. Renin, afferent arteriol lümenine jukstaglomerülar cisimsik tarafından salınmaktadır. RAS'ın hız sınırlayıcı enzimi olan reninin bilinen tek substratı olan AGT karaciğerden salınır ve dolaşımda bölünerek bir dekapeptit olan anjiotensin I (Ang-I) oluşur. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) ile daha fazla bölünerek anjiotensin II (Ang-II) oluşur. ADE çoğunlukla pulmoner dolaşımdaki endotelde bulunur ve orada fonksiyon gösterir (11). 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).




**Şekil 1.** Dolaşımdaki Klasik Renin Anjiotensin Sistemi

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 ( 12,13).




**Şekil 2.** Renin Anjiotensin Sisteminin Fizyolojik Etkileri

### 2.2. Lokal Renin Anjiotensin Sistemi

Yakın zamanda, RAS üzerindeki ilginin odağı spesifik dokularda bulunan lokal/doku RAS sistemlerine doğru kaymıştır (14). Lokal/doku RAS'ın sinir sisteminde, kalpte, damarlarda, üreme sisteminde, gastrointestinal sistemde ve yağ dokusunda bulunduğu bilinmektedir. Dokularda bölgesel RAS'ın varlığından sonra anjiotensinlerin parakrin ve otokrin etkilerinin olduğu kabul edilmiştir (15). RAS çok sayıdaki reseptörleri aracılığıyla bölgesel doku ve hücresel düzenleyici olarak görev almaktadır. Anjiotensin reseptörleri (I, II, III, IV) ve anjiotensinin aktif metabolitleri ve prorenin/renin reseptörleri ((P)RR) bu reseptörlerin arasındadır (12).

#### 2.2.1. Böbrek ve RAS

Böbrekte RAS elemanları, jukstaglomerular cisimcik ve interstisyumun yanı sıra nefronun bazı bölgelerinde de bulunmaktadır (16). Böbrek dokusunda Ang-II düzeyinin plazmadakinden belirgin derecede yüksek olması, Ang-II'nin böbrekte lokal olarak sentezlendiğini destekleyen bir bulgudur (17). Lokal RAS, çeşitli adhezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinlerin oluşmasını uyararak etki

göstermektedir (18). 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-β1'in düzeyini arttırmaktadır. Ayrıca Ang-II; tipIV kollajen, laminin ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks bileşenlerinin sentezini arttırmaktadır (19,20). 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 (19,21).

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 (13,22).

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.(20)'ları deneysel olarak glomerüloskleroz geliştirilmiş ratların böbrek dokularını bir ADEİ olan benazapril tedavisinden önce ve sonra inceleyerek tedavi edilen ratların böbrek dokularında Ang-II konsantrasyonu ve ADE aktivitesinin belirgin şekilde inhibe olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca TGF-β1 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 (13,17).

Ang-II infüzyonu yapılan ratlarda, renal AGT mRNA, protein ve idrar AGT ekstraksiyonu artmış olduğu saptanmıştır (23). 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 (24). 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 (25). 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 (26).

### 2.2.2. Prorenin

Reninin önemli bir kısmı afferent arteriollerin granüler hücrelerinde preprorenin olarak sentezlenmektedir. Preprorenin, endoplazmik retikuluma girdikten sonra prorenine dönüştürülür. Prorenin küçük miktarda sekretuar granüllerle salınıyor olsa da reninin kontrollü salınmasının aksine, proreninin 2/3'ü dolaşıma direk olarak karışmaktadır. Dolaşımdaki renin ve prorenin konsantrasyonları arasında bir ilişki mevcuttur (27).

Son zamanlarda toplayıcı tübüller de bir prorenin kaynağı olarak gösterilmiştir. İmmunoflöresan yöntemiyle tripsin ile aktive olmuş ve olmamış prorenin bulunduran doku karışımlarının enzim aktiviteleri hesaplanmıştır. Bu araştırma sonucunda proreninin toplayıcı tübüllerde üretildiği ve salındığı gösterilmiştir (28).

### 2.2.3. Renin

Ang-II oluşumunda AGT'nin renin tarafından bölünmesi hız kısıtlayıcı basamaktır ve renin salgılanması sıkı denetim altındadır. Renin, jukstaglomerüler cisimcikten başlayarak afferent arteriolun distal kısımlarındaki duvarlarına kadar yoğun bir şekilde bulunmaktadır (29). Ek olarak renin mRNA'sı glomerül, proksimal ve distal

tübüllerde gösterilmiştir (30). Renin aynı zamanda fare ve sıçanların bağlayıcı tübüllerinde bulunmaktadır (28).

Uzun zamandır reninin temel olarak interstisyuma mı yoksa arteriol lumenine mi salındığı konusunda bir tartışma mevcuttur. Afferent arterioldaki renin konsantrasyonunun efferent arteriola göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (31). Multifoton flöresan görüntüleme tekniği ile tavşan böbreklerinden alınan glomerüle bağlı afferent arteriollerdeki renin salımı ve dokudaki aktivitesi araştırılıp, gözlemlenebilmiştir. Renin salgısının interstisyuma olduğunu destekler şekilde kinakrin ile işaretlenmiş renin granüllerinin kaybolmasını takiben kanlanan afferent arteriol çevresindeki sıvıdaki renin aktivitesinde artış gözlemlenmiştir (32,33). Ek olarak, çoğu koşulda interstisyal renin düzeyleri dolaşımdaki kandan daha fazladır. Bu veriye dayanarak, dolaşıma salınan reninin yanı sıra ciddi bir miktarda reninin interstisyuma salındığı söylenebilir.

Multifoton lazer mikroskobu ile in vivo olarak mezangial hücrelerde, podositlerde, proksimal ve distal nefron bölümlerinde renin gösterilmiştir (34).

### 2.3. İdrar Anjiotensinojeni

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 (13). Böbrek proksimal tübül hücrelerinde bulunan ve intraselüler olarak üretilen AGT mRNA/protein doğrudan tübüler lümene salgılanır (35). AGT, tübül lümeninden distale doğru ilerleyerek intratübüler Ang-II oluşumunu sağlar (36,37). Moleküler büyüklüğünden dolayı (50-60 kDa) plazma AGT'sinin glomerüler membranı geçme olasılığının düşük olması AGT'nin proksimal tübül hücreleri tarafından doğrudan tübüler lümene salındığını göstermektedir (38).

İdrar AGT'nin kaynağının dolaşımdaki AGT olup olmadığını belirlemek amacıyla insan AGT'sinin hipertansif ve normotansif ratlara infüze edilmesi ve insan AGT'si

ratların plazmasında tespit edilmesine rağmen, rat idrarlarında insan AGT'sine rastlanmaması, idrardaki AGT'nin plazmadaki AGT'den değil proksimal tübülde oluşan ve doğrudan tübül lümenine salgılanan AGT'den kaynaklandığını desteklemektedir (39).

Deneysel hayvan modelleri ve transjenik fare üzerinde yapılan son araştırmalarda, RAS aktivasyonunda ve hipertansiyon (HT) gelişiminde AGT'nin rolü belgelenmiştir (40,41). İnsan genetik çalışmalarında HT ve AGT geni arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (42,43,44). Aynı zamanda Ang-II bağımlı hipertansif ratlar (24,39,45), diyabetik nefropati dahil böbrek hastalıkları (46,47,48), IgA nefropatisi (49) ve radyasyon nefropatisi (50) de dahil olmak üzere bir çok deneysel modellerde artmış intrarenal AGT mRNA/protein seviyeleri gözlenmiştir. Bu nedenle HT ve böbrek hastalığının gelişim ve progresyonunda AGT önemli bir role sahip olabileceği ileri sürülmektedir (13,51).

İnsan idrarında AGT düzeylerini ölçmek için son yıllarda bir ELİSA kiti geliştirilmiştir (52).

### 2.4. Renal Transplantasyon 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 (53). HT düzeltilebilir bir risk faktörü olmasına rağmen transplantasyon hastalarının çoğunda kan basıncı kontrolünün yetersiz olduğu saptanmıştır (54). Epidemiyolojik çalışmalar böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda HT sıklığını % 50-90 olarak bildirmektedir (54).

Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda görülen HT çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler; transplantasyon öncesi, sonrası ve donör ile ilgili faktörler olarak tanımlanmaktadır (55,56).

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 arttırır (57,58). 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 (59,60).

Kalsinörin inhibitörleri, arterlerde yaygın vazokonstriksiyon yaparak damar direncini arttırılar (61). Jukstaglomerüler hücreleri doğrudan etkileyerek RAS aktivasyonuna neden olurlar. Deneysel hayvan modelleri ve insan çalışmaları siklosporin verildiğinde plazma renin düzeyinin düşük olduğunu ancak böbrekteki lokal renin aktivitesinin arttığını göstermiştir (62). Ayrıca siklosporin, Ang-II reseptörlerini de arttırarak vazokonstriksiyonu arttırmaktadır (63). 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 (64).

Transplantasyon sonrası erken dönemde kullanılan yüksek doz steroid doğrudan HT'ye yol açabilir. Steroid, serbest glukokortikoid reseptörlerini uyararak sodyum ve su tutulmasına neden olur (65).

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 (55). Greft renal arter stenozu için risk faktörleri; operasyona bağlı nedenler, ateroskleroz, sitomegalovirüs enfeksiyonu ve gecikmiş greft fonksiyonudur (66).

Nativ böbreği bulunan renal transplantasyon yapılmış hastalarda HT sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Nativ böbreklerin renin salgılanmasına veya sempatik sinir aktivasyonuna neden olarak HT'ye yol açabileceği ileri sürülmektedir. Nativ ve transplantasyon yapılmış böbrekten renal ven örneklemesi yapıldığında aşırı renin salgılanması transplantasyon yapılmış böbrekten değil nativ böbrekten kaynaklanabileceği de gösterilmiştir (67). Dirençli HT'si bulunan hastaların kan

basıncı kontrolünün sağlanmasında transplantasyondan önce veya sonra yapılan bilateral nativ nefrektominin yararlı olabileceği bildirilmektedir (68).

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 (69).

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 (70). 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 (71). Ailesinde HT öyküsü olan donörlerden nakil yapılan hastalarda kan basıncı yüksekliğinin daha sık olduğu ve antihipertansif ilaç ihtiyacının artmış olduğu bulunmuştur (72).

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 (73). Renal transplantasyon sonrası renal fonksiyonun derecesi bazen optimal olmakta ve sonunda immunolojik ve non immunolojik faktörler nedeniyle düşüş göstermektedir (74,75). 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 (75,76). Cosio ve ark.(77)'ları artmış kan basıncından hareketle akut rejeksiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve diğer antihipertansif ilaçlara kıyasla kalsiyum kanal blokörlerin akut rejeksion insidansını azalttığını bildirmişlerdir. Öte yandan, Dragun ve ark.(78)'ları şiddetli vasküler rejeksiyon ve malign HT'si olan AT-1 reseptörlerine karşı antikorların var olduğu renal allogreft 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 (79).

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 (80,81).

Böbrek alıcılarında HT tedavisinde ADEİ/ARB kullanılmasının güvenilir ve etkinliği bazı retrospektif ve prospektif çalışmalarda gösterilmişken (82,83), hiperkalemi riskinin önemi not edilmiştir (84). Yakın zamanda, Paolleti ve ark.(85)'larının yaptığı bir çalışmada, böbrek alıcılarında uzun süreli ADEİ tedavisinin kan basıncı kontrolünden bağımsız sol ventrikül hipertrofisini gerilettiği gösterilmiştir. Ancak, ADEİ ve ARB kullanımının böbrek alıcılarında anemi ile ilişkili olduğu ve aneminin sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili kritik bir faktör olduğu gösterilmiştir (86,87,88).

KAN'nın patogenezinde, TGF-β1 yer almaktadır (89). Daha da önemlisi TGF-β1 üretimi intrarenal RAS tarafından modüle edilebilmektedir (90). Campisto ve ark.(89)'ları KAN'lı hastalarda losartanın renal TGF-β1 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 (91). Amuchastegui ve ark.(91)'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 (91).

# 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni-Sina Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı ve Transplantasyon Ünitesinde yapıldı. Çalışma öncesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu'ndan 17.05.2010 tarih ve 11-194 karar numaralı etik kurul onayı alındı. Çalışmanın tamamı İç Hastalıkları Ankara Tıplılar Vakfı tarafından sağlanan maddi kaynak ile gerçekleştirildi. Çalışmaya 1 Eylül 2010 - 31 Ocak 2011 tarihleri arasında Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde izlenmekte olan böbrek nakli yapılmış 150 hasta alındı. Böbrek nakli yapılmış hastalardan, 48'inde 6 aydan kısa süreli böbrek nakli öyküsü olması, 23'ünde diyabet öyküsü olması, 2'sinde greft arter stenozu olması, 3'ünde polikistik böbrek hastalığı olması, 4'ünde bilgilendirilmiş onam formu imzalamaması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Sonuç olarak, Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde izlenmekte olan böbrek nakli yapılmış 70 hasta ile hastane çalışanı ve böbrek verici adayı 21 sağlıklı gönüllü kontrol grubunu oluşturmak üzere bilgilendirilerek ve onamları alınarak çalışmaya alındı.

## 3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18-65 yaş arası bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış,
- Stabil greft böbrek fonksiyonuna sahip (kreatinin <2 mg/dL),
- Transplantasyondan sonra en az 6 ay geçmiş,
- İdame dozlarda standart 3'lü immunsupresif tedavi almakta olması,

## 3.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayan hastalar,
- Stabil greft böbrek fonksiyonuna sahip olmayan hastalar,
- Tedaviye dirençli HT'si olanlar ( renal arter stenozlular),

- Dökümente edilmiş renal arter stenozu yada greftte arterio-venöz fistülü olanlar,
- Primer renal hastalığı greftte nüks ettiği bilinen hastalar,
- Nefrotik düzeyde proteinürisi olanlar,
- Nakil öncesi ve nakil sonrası diyabetik olanlar,
- Primer renal hastalığı polikistik böbrek hastalığı olanlar,
- Aktif başka bir sistemik hastalığı olan bireyler ( malignite, otoimmün hastalık, akut ya da kronik infeksiyon vb )

### 3.3. Sağlıklı Gönüllülerin Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18-65 yaş arası bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış,
- Normal böbrek fonksiyonuna sahip olması,
- Normotansif olması,
- Diyabetes Mellitus, HT başta olmak üzere herhangi bir kronik hastalığı olmaması,

Kontrol grubu, Nefroloji polikliniğine başvuran13 sağlıklı böbrek verici adayı ile, 8 sağlıklı hastane personeli olmak üzere toplam 21 kişiden oluşturuldu.

### 3.4. Klinik Değerlendirme

Nefroloji polikliniğine başvuran hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri hasta dosyalarından elde edildi. Demografik ve klinik özellikler; yaş, cinsiyet, transplantasyon tarihi, transplantasyon süresi, donör tipi (canlı/kadavra), böbrek hastalığının etyolojisi, immunsupresif ilaçlar ve dozları, HT varlığı, antihipertansif ilaçlar olarak kaydedildi. Laboratuvar değerlerinden hasta dosyasında mevcut olan rutin venöz kan örneklerinden ölçülen serum sodyum, potasyum, klor, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit düzeyleri kaydedildi.

### 3.5. Ölçümler

- Katılımcıların yaşı, cinsiyeti, boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksleri (VKİ) kaydedildi.
- Katılımcılardan laboratuvar analizleri için sabah 2. idrar örnekleri ve venöz kan örnekleri alındı.
- Katılımcıların tümünde aynı gün 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri Mobil-O-Graph NG (Germany) cihazı kullanılarak kaydedildi. Ambulatuvar kan basıncı ölçümleri gündüz (saat:07-23) her 30 dakikada bir, gece (saat:23-07) her 30 dakikada bir kaydedildi (92).
- Katılımcıların tümünün tahmini GFH, "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) formülü kullanılarak (175 x Standard serum kreatinin$^{-1.154}$ x yaş$^{-0.203}$ x 0.742 [kadın ise] hesaplandı (93)

### 3.6. Örneklerin Toplanması

İdrar örnekleri katılımcıların sabah ikinci idrarlarından alındı ve 3500 rpm/+4ºC/15 dk santrifüje edildikten sonra 2 cc'lik epandorf tüpleri içerisinde -80ºC'de Nefroloji Bilim Dalı Araştırma Laboratuarında ELİSA testi yapılıncaya kadar saklandı.

### 3.7. Laboratuvar Ölçümleri

Hastalardan ve gönüllülerden alınan venöz kan örneklerinden; serum sodyum, potasyum, klor, kan üre azotu, kreatinin ve ürik asit düzeyleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni-Sina Hastanesi Merkez Laboratovarları'nda, Backmancoulter Unicel DxC800 (USA) cihazında değerlendirildi. Kreatinin Jaffe, ürik asit ürikaz / peroksidaz yöntemi ile çalışıldı.

Katılımcıların spot idrar örneklerinden; sodyum, potasyum, ürik asit ,kreatinin, protein/kreatinin oranı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni-Sina Hastanesi Merkez

Laboratuvarı'ında Backmancoulter Unicel DxC800 (USA) cihazında değerlendirildi. Kreatinin Jaffe, ürik asit ürikaz / peroksidaz yöntemi ile çalışıldı.

İdrar örnekleri çalışma gününden bir gün önce geceden +4 ºC'de çözüldü. İdrar AGT düzeyi ölçümü için "Human total angiotensinogen ELISA assay kit"i (IBL, Hamburg/Germany) kullanıldı. Elisa ölçümleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni-Sina Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda üretici firmanın önerdiği yöntem esas alınarak gerçekleştirildi.

Hasta idrar örnekleri 1/10, kontrol idrar örnekleri ise 1/5 oranında "EIA buffer" ile dilüe edilerek çalışıldı. Standart ve idrar örnekleri elisa plağına ikili olarak konuldu. Sonra ilk iki sıraya 8 kez dilüe edilen standart örnekleri bırakıldı. İki kuyucuk "regant blank" olarak belirlendi. Ardından her bir kuyucuğa 100 µl EIA buffer eklenip 60 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 8 kez yıkama yapıldı. Her bir kuyucuğa 100 µl antikor solüsyonu ilave edildi. 37ºC'de 30 dk inkübasyon sonrası 10 kez yıkama yapıldı ve her kuyucuğa kromojen solüsyonundan 100 µl eklendi. 30 dk. karanlık ortamda bekletildikten sonra 100 µl "stop" solüsyonu kullanılarak 5 dk içerisinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni-Sina Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda 450 nm dalga boyunda plak okuyucuda okutuldu ve sonuçlar değerlendirildi. Elde edilen veriler ng/ml cinsinden idrar AGT (İAGT) düzeyi olarak kaydedildi. Aynı idrarda ölçülen kreatinin sonuçlarıyla İAGT düzeyleri normalize edildi ve çalışmadaki analizlerde İAGT / idrar kreatinin (İAGT/İKrea) oranı (µgr/gr) kullanıldı.

### 3.8. Ambulatuar Kan Basıncı Monitörizasyonu

Ambulatuvar kan basıncı ölçümleri gündüz (saat:07-23) her 30 dakikada bir, gece (saat:23-07) her 30 dakikada bir kaydedildi. Ortalama 24-saatlik, gündüz ve gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kaydedildi.

### 3.9. Etik Kurul İzni

Çalışma Ankara Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından 17.05.2010 tarih ve 11-194 karar numaralı etik kurul izni ile yapıldı.

### 3.10. Biyoistatistiksel Analiz

İki grup arasındaki farklılıklar 2-sample t test veya Mann-Whitney testleriyle analiz edildi. İkiden fazla grup karşılaştırmasında ANOVA ve Dunnett T3 testi kullanıldı. İAGT/İKrea düzeyleriyle diğer çalışma parametreleri arasındaki korelasyonun araştırılması için Spearman ve Pearson korelasyon analizi yapıldı. İşlemler 15.0 SPSS ve GraphPad Prism programları kullanılarak yapıldı. P değeri <0,05 olduğunda anlamlı olarak kabul edildi. Tüm sonuçlar ortalama ± standart hata (SH) olarak verildi.

# 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hasta grubunun %36'sı (n=25) kadın, %64'ü (n=45) erkek ve yaş ortalaması 40±1,3 iken, kontrol grubunun %52'si (n=11) kadın, %48'i (n=10) erkek ve yaş ortalaması 44±2,1 idi. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet, yaş ve vki bakımlarından birbirlerinden farklı değillerdi (p>0,05).

Hasta grubunun ortalama transplantasyon süresi 54±7 (6-192) ay olarak hesaplandı. Hasta grubunun %69'u (48'i) canlı, %31'i (22''si) kadavradan böbrek transplantasyonu olmuştu.

Böbrek transplantlı hastalarda MDRD çalışması ile hesaplanan GFH, kontrol grubundan daha düşüktü (p<0,0001). Çalışma gruplarının genel özellikleri tablo 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının genel özellikleri

| **Özellik** | **Böbrek Alıcıları** | **Sağlıklı Gönüllüler** | **P** |
|---|---|---|---|
| N | 70 | 21 | |
| Yaş (yıl) (ortalama±SH) | 40±1,3 | 43±2,1 | >0,05 |
| Cinsiyet (kadın/erkek) | 25/45 | 11/10 | >0,05 |
| Canlıdan / Kadavradan | 48/22 | - | - |
| Transplantasyon süresi (ay) (Minimum-maksimum) | 54±7 (6ay-192ay) | - | - |
| Vücut kitle indeksi ($kg/m^2$) (ortalama±SH) | 24,4±0,4 | 24,5±0,7 | >0,05 |
| Serum kreatinin (mg/dl) (ortalama±SH) | 1,29±0,06 | 0,78±0,04 | <0,0001 |
| GFH (MDRD, ml/dk/1.73m²) (ortalama±SH) | 63,2±2,6 | 96±4,6 | <0,0001 |

MDRD: "Modification of Diet in Renal Disease", SH: Standart hata, GFH: glomerüler filtrasyon hızı

Ambulatuvar kan basıncı ölçümleri değerlendirildiğinde, tüm gün SKB ve DKB ortalamaları böbrek transplantasyonu hastalarında, sağlıklı gönüllülere göre daha yüksekti ($p<0,0001$). Ayrıca, böbrek transplantasyonu hastalarında gündüz SKB ve DKB ortalamaları ($p<0,01$, $p<0,0001$) ile gece SKB ve DKB ortalamaları ($p<0,0001$) sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek saptandı.

Çalışmaya alınan böbrek transplantasyonu hastalarında antihipertansif kullanımlarına bakıldığında, %27'si (19'u) antihipertansif kullanmıyordu, %27'si (19'u) ADEİ±ARB ve %46'sı (32'si) diğer antihipertansif ilaçları kullanmaktaydılar. Çalışma gruplarının kan basıncı sonuçları ve antihipertansif kullanımları tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo 2.** Çalışma gruplarının kan basıncı sonuçları ve antipertansif kullanımları

| **Özellik** | **Böbrek Alıcıları** | **Sağlıklı Gönüllüler** | **P** |
|---|---|---|---|
| N | 70 | 21 | |
| 24-saat SKB (mmHg) (ortalama±SH) | 121,2±1,5 | 108,4±2 | <0,0001 |
| 24-saat DKB(mmHg) (ortalama±SH) | 80,6±1,1 | 68,8±1,2 | <0,0001 |
| Gündüz SKB (mmHg) (ortalama±SH) | 123±1,5 | 113,2±2,3 | <0,01 |
| Gündüz DKB (mmHg) (ortalama±SH) | 82,4±1,06 | 72,8±1,4 | <0,0001 |
| Gece SKB (mmHg) (ortalama±SH) | 119,5±1,8 | 104±2,3 | <0,0001 |
| Gece DKB (mmHg) (ortalama±SH) | 79,1±1,3 | 65,2±1,5 | <0,0001 |
| Antihipertansif<br>Almıyor<br>ADEİ±ARB<br>Diğer | <br>19<br>19<br>32 | - | |

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SH: Standard hata
ADEİ/ARB: anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiotensin reseptör blokörü

Hem İAGT/İKrea hem de idrar protein / idrar kreatinin (İPro/İKrea) oranı böbrek transplantasyonu hastalarında, sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek bulundu (hasta grubu 70,6±11,3, sağlıklı grubu 9,3± 2,35, p<0,01), ( hasta grubu 0,29±0,04, sağlıklı grubu 0,068±0,006, p<0,0001). Ayrıca serum ürik asit düzeyi ortalaması böbrek transplantasyonu hastalarında, sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek saptandı (p<0,0001). Çalışma gruplarının laboratuvar sonuçları tablo 3'te sunulmuştur.

Korelasyon analizi sonuçlarına bakıldığında, İAGT/İKrea oranı böbrek transplantasyonu hastalarında İPro/İKrea oranıyla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde korele bulundu (r=0,635, p=0,01). Ayrıca böbrek transplantasyonu hastalarında İAGT/İKrea oranı yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, vki, serum sodyum, potasyum, klor, ürik asit, kreatinin, idrar sodyum, potasyum, ürikasit, ambulatuvar kan basıncı ölçümleri (tüm gün SKB/DKB, gündüz SKB/DKB ve gece SKB/DKB ölçüm ortalamaları) gibi parametrelerle korelasyonu saptanmadı.

**Tablo 3.** Çalışma gruplarının laboratuvar sonuçları

| **Parametre** | **Böbrek Alıcıları** | **Sağlıklı Gönüllüler** | **P** |
|---|---|---|---|
| N | 70 | 21 | |
| Serum BUN | 17,4±1,07 | 12,5±0,96 | >0,05 |
| Serum kreatinin (mg/dl) | 1,3±0,06 | 0,78±0,04 | <0,0001 |
| Serum ürik asit (mg/dl) | 6,2±0,17 | 4,5±0,28 | <0,0001 |
| Serum Na (mEq/L) | 138,8±0,3 | 138,3±0,3 | >0,05 |
| Serum K (mEq/L) | 4,2±0.05 | 4,1±0,1 | >0,05 |
| Serum Cl (mEq/L) | 105,4±0,3 | 105±0,6 | >0,05 |
| İNa/İKrea (mEq/gr) | 116,9±10 | 112,6±13,3 | >0,05 |
| İÜa/İKrea (gr/gr) | 0,36±0.02 | 0,4±0,02 | >0,05 |
| GFH,(MDRD,ml/dk/1.73m²) | 63,2±2,6 | 96±4,6 | <0,0001 |
| İPro/İKrea (gr/gr) | 0,29±0,04 | 0,068±0,006 | <0,0001 |
| İAGT/İKrea (µgr/gr) | 70,6±11,3 | 9,3±2,35 | <0,01 |

İAGT/İKrea: İdrar anjiotensinojen/idrar kreatinin oranı, İNa: idrar sodyum, İÜa: idrar ürikasit
İPro/İKrea: İdrar protein/idrar kreatinin oranı, GFH: glomerüler filtrasyon hızı

İAGT/İKrea oranı antihipertansif ilaç kullanmayan ve antihipertansif ilaç kullanan böbrek transplantasyonu hastalarında sağlıklı gönüllülerden yüksekti, antihipertansif kullanımına göre böbrek transplantasyonu hastaları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$, $^{\#}p>0,05$, $*p<0,05$).

İPro/İKrea oranı böbrek transplantasyonu hastarında sağlıklı gönüllülerden yüksekti ($p=0,001$). Antihipertansif kullanımına göre böbrek transplantasyonu hastalarında İPro/İKrea oranı, ADEİ±ARB grubunda daha yüksekti; fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($^{\#}p>0,05$). Antihipertansif kullanımına göre sonuçlar tablo 4'te sunulmuştur.

Korelasyon analizi sonuçlarına bakıldığında, İAGT/İKrea oranı böbrek transplantasyonu hastalarında idrar sodyum ve idrar ürik asit düzeyi ile pozitif yönde korele bulundu ($r=0,397$, $p>0,05$ ve $r=0,315$, $p>0,05$).

**Tablo 4.** Antihipertansif kullanımlarına göre sonuçlar

| **Parametre** (ortalama±SH) | **Böbrek Alıcıları** | | | **Sağlıklı Gönüllüler** | **P** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **AntiHT (-)** | **ACE±ARB Anti HT (+)** | **ACE±ARB Dışı Anti HT (+)** | | |
| N | 19 | 19 | 32 | 21 | |
| Yaş (yıl) | 36±3 | 44±3 | 40±2 | 44±2 | >0,05 |
| Cinsiyet (K/E) | 10/9 | 7/12 | 8/24 | 11/10 | >0,05 |
| VKİ ($kg/m^2$) | 23±0,6 | 25±0,8 | 25±0,7 | 25±0,7 | >0,05 |
| S.kreatinin (mg/dl) | 1,1±0,06 * | 1,28±0,12 * | 1,41±0,11 * | 0,786±0,04 | <0,0001 |
| GFH (MDRD, ml/dk/1.73m²) | 67±5,2 * | 64±5,6 * | 60±3,5 * | 96±4,6 | <0,0001 |
| 24-saat SKB (mmHg) | 119±3,6# | 121±2,1* | 122±2,2* | 108±2 | 0,0001 |
| 24-saat DKB (mmHg) | 80±2,5* | 81±1,9* | 81±1,3* | 69±1,3 | <0,0001 |
| Gündüz SKB (mmHg) | 121±3,6 | 124±2,3 | 121±2,5 | 113±2,3 | >0,05 |
| Gündüz DKB (mmHg) | 82±2,5# | 83,3±2* | 81±1,5* | 73±1,4 | <0,0001 |
| Gece SKB (mmHg) | 117±4# | 118±2,8* | 120±2,6* | 104±2,3 | <0,0001 |
| Gece DKB (mmHg) | 78±3* | 80±2,4* | 80±1,6* | 65±1,6 | <0,0001 |
| Serum ürik asit (mg/dl) | 5,9±0,32# | 6±0,24* | 6,5±0,27* | 4,6±0,28 | <0,0001 |
| İÜa/İKrea (gr/gr) | 0,35±0,20 | 0,32±0,29 | 0,38±0,56 | 0,40±0,02 | >0,05 |
| İNa/İKrea (mEq/gr) | 118±12,6 | 102,9±11,3 | 125,2±21,4 | 112,6±13,3 | >0,05 |
| İPro/İKrea, (gr/gr) | 0,171±0,035# | 0,5±0,142# | 0,231±0,544# | 0,068±0,006 | 0,001 |
| İAGT/İKrea, (µgr/gr) | 40,4±11# | 83,2±25,5* | 81±18,3* | 9,3±2,3 | <0,01 |

# P>0,05, *P<0,05 sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında
İAGT/İKrea: İdrar anjiotensinojen/idrar kreatinin oranı, İPro/İKrea: İdrar protein/idrar kreatinin oranı K: Kadın, E. Erkek, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, GFH: glomerüler filtrasyon hızı VKİ: vücut kitle indeksi, İNa: idrar sodyum, İÜa: idrar ürikasit, MDRD: "Modification of Diet in Renal Disease"

# 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada renal transplant hastalarında henüz klinik olarak aşikar düzeyde KAN'ın gelişmediği bir dönemde idrar AGT düzeyinin sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek olduğu ve proteinüri ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.

Renal transplant alıcıları ve sağlıklı gönüllülerden oluşan iki grup, yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, vki, serum sodyum, potasyum, ürik asit, kreatinin, idrar sodyum, potasyum, ürik asit, İAGT/İKrea, İPro/İKrea ambulatuvar kan basıncı ölçümleri (tüm gün SKB/DKB, gündüz SKB/DKB ve gece SKB/DKB ölçüm ortalamaları) gibi parametreler açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında yaş, cinsiyet, vki açısından istatistiksel fark olmadığı saptandı. Hasta grubunda SKB ve DKB ortalamaları sağlıklı gönüllülerden daha yüksekti. MDRD çalışması formülü ile hesaplanan GFH hasta grubunda daha düşüktü. Antihipertansif kullanımına göre böbrek transplantasyonu hastalarında İAGT/İKrea oranı sağlıklı gönüllülerden yüksekti. ADEİ/ARB grubu antihipertansif kullanan böbrek transplantasyonu hastalarında İPro/İKrea oranı daha yüksekti; fakat hasta grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hasta grubunda İAGT/İKrea ve İPro/İKrea oranı sağlıklı gönüllülerden daha yüksek bulundu. Hasta grubunda İAGT/İKrea oranı, İPro/İKrea oranı ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptandı.

Literatürde idrar AGT ile yapılan insan çalışmaları, hipertansif hastalarda (102), kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda (104), kronik glomerulonefritli hastarda (105), normoalbuminürik tip-1 diyabetik hastalarda (111) ve IgA nefropatili hastalarda (101), yakın zamanda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma, renal transplant hastalarında idrar AGT düzeyi ile proteinüri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Böbrekte RAS'ın tüm bileşenleri bulunmakta ve lokal RAS, sistemik RAS'dan bağımsız aktive olmaktadır (13). Böbrekteki Ang-2'nin büyük kısmı böbrekte lokal olarak üretilen AGT'ten meydana geldiği bildirilmiştir (13). Böbrekteki Ang-2 miktarı plazmadakinden 1000 kat daha fazla olması bu durumu desteklemektedir (17). Ang-2, RAS'ın en önemli ürünü olduğu için böbrekte lokal olarak üretilen Ang-2'nin hemodinamik etkileri yanında hücre büyümesini, apopitozu, inflamasyonu, hücre farklılaşması ve mitozu uyaran parakrin ve otokrin etkileri vardır. Ang-2 hücre içi sinyal yolaklarını aktive ederek sitokinler ve büyüme faktörleri gibi biyoaktif maddelerin oluşmasını düzenleyerek lokal doku hasarına sebep olur (13,14). ADEİ/ARB'lerin böbrek koruyucu etkilerini araştırmak için yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, böbrek hasarının ve HT'nun patogenezinde rol oynayan en önemli etkenin lokal olarak aşırı üretilen Ang-2 olduğu gösterilmiştir (13,18-20). Lokal olarak üretilen Ang-2 böbrekte glomerüloskleroz, fibrozis, ve mezengial matriks artışı ile ilişkili TGF-β1 gibi büyüme faktörlerini arttırmaktadır (18). Hipertansif rat modelleriyle yapılan deneysel çalışmalarda sistemik RAS aktivitesinin düşük olmasına rağmen, RAS blokajı yapan ilaçların kan basıncı düşürücü etkilerinden bağımsız renal ve kardiyak fonksiyonlarda düzelme sağladığı gösterilmiştir (94,95). Deneysel bir çalışmada hipertansif ratların bir kısmına RAS blokajı yapan ARB, diğer gruba RAS blokajı yapmayan kombine antihipertansif ilaç verilerek her iki grupta SKB benzer oranda azaldığı, böbrek hasarını gösteren parametrelerin ve Ang-2'nin sadece ARB verilen grupta azaldığı gözlenmiştir (96). Böbrek dokusundaki AGT mRNA/protein düzeylerinin böbrek hasarını gösteren parametreler ile paralel değiştiğini göstermişlerdir. Sonuç olarak; böbrekte lokal olarak artan AGT'nin HT ve böbrek hasarına yol açabileceğini desteklemektedir (96).

Tuza duyarlı HT geliştirilmiş deneysel çalışmalarda, tübülointerstisyel bölgedeki Ang-2 konsantrasyonu ile SKB arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (97). Bu bulgu böbrekte lokal olarak üretilen Ang-2'nin HT gelişiminde ve ilerlemesinde etkili olduğunu desteklemektedir. Diyabetik nefropatisi olan hastaların böbrek biyopsilerinde immunhistokimyasal olarak RAS bileşenleri olduğu görülmüş ve lokal Ang-2 üretiminin arttığı gösterilmiştir (98). Böbrekte bulunan lokal RAS'ın incelenmesi, HT ve böbrek hastalıklarının patofizyolojik mekanizmalarının

anlaşılmasına ve tedavilerin düzenlenmesinde önemlidir.

Böbrekte lokal olarak üretilen Ang-2 renal peptidazlar tarafından hızlıca ortadan kaldırıldığı için pratikte ölçülmesi zordur ve bu nedenle böbrekteki lokal RAS'ın değerlendirmesinde idrar AGT düzeyi gibi belirleyiciler kullanılmaktadır. AGT, RAS'ın hız kısıtlayıcı enzimi olarak bilinen reninin tek substratıdır. Dolaşımdaki AGT'nin büyük bir kısmı karaciğerde üretilip salınmasına rağmen böbrekler de AGT üretir (13). Böbrek proksimal tübül hücrelerinde bulunan ve intraselüler olarak üretilen AGT mRNA/protein doğrudan tübüler lümene salgılanır (36). AGT, tübül lümeninden distale doğru ilerleyerek intratübüler Ang-2 oluşumunu sağlar (36,37). Moleküler büyüklüğünden dolayı (50-60 kDa) plazma AGT'sinin glomerüler membranı geçme olasılığının düşük olması AGT'nin proksimal tübül hücreleri tarafından doğrudan tübüler lümene salındığını göstermektedir (38).

İdrar AGT'nin kaynağının dolaşımdaki AGT olup olmadığını belirlemek amacıyla insan AGT'sinin hipertansif ve normotansif ratlara infüze edilmesi ve insan AGT'si ratların plazmasında tespit edilmesine rağmen, rat idrarlarında insan AGT'sine rastlanmaması, idrardaki AGT'nin plazmadaki AGT'den değil proksimal tübülde oluşan ve doğrudan tübül lümenine salgılanan AGT'den kaynaklandığını desteklemektedir (39).

İdrar AGT düzeyinin böbrekteki Ang-2 aktivitesini yansıtan güvenilir bir belirleyici olduğu ile ilgili çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar bulunmaktadır. Kobori ve ark. genetik olarak hipertansif olan ratlarda ve Ang-2 ile ilişkili HT geliştirilmiş ratlarda idrar AGT düzeyinin böbrekteki AGT ve Ang-2 ile korele olduğunu göstermişlerdir (38,99). KBH'lı hastalarda yapılan bir çalışmada, idrar AGT düzeyi ile böbrek kesitlerindeki tip-4 kollajen boyanma yoğunluğu ve Ang-2 arasında birliktelik tespit edilmiştir (100). Benzer bir çalışmada immunglobulin-A nefropatisi bulunan hastaların böbrek dokularındaki AGT gen oluşumu ile Ang-2 immunreaktivitesinin birbirine paralel olduğu gösterilmiştir ve bu hastaların idrar AGT düzeylerinin böbrekteki Ang-2 immunreaktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir (101). Bu veriler böbrekte lokal RAS'ın değerlendirmesinde idrar AGT düzeyinin kullanılabileceğini ve renal hastalığın progresyonunda riskli hastaların belirlenmesinde bir gösterge

olabileceğini göstermektedir.

Kobori H ve ark. HT'si olan 70 hasta ve normotansif 36 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada idrar AGT düzeyinin hipertansiflerde normotansif kontrol grubundan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. İAGT/İKrea düzeyi ile yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, vki, fraksiyone sodyum atılımı, plazma AGT düzeyi, tahmini GFH düzeyleri arasında korelasyon saptamamışlardır. İAGT/İKrea düzeyi ile SKB, DKB, idrar albumin / idrar kreatinin (İAlb/İKrea) oranı, İPro/İKrea oranı ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (102). Bizim çalışmamızda renal transplant alıcılarında İAGT/İKrea düzeyi ile İPro/İKrea oranı arasında pozitif korelasyon olduğu saptanırken, renal transplant alıcılarında İAGT/İKrea oranı yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, vki, serum sodyum, potasyum, klor, ürik asit, kreatinin, idrar sodyum, potasyum, ürikasit, ambulatuvar kan basıncı ölçümleri (tüm gün SKB/DKB, gündüz SKB/DKB ve gece SKB/DKB ölçüm ortalamaları) gibi parametrelerle korelasyonu saptanamadı.

Kobori ve ark. (102)'nın HT'si olan hastalarda idrar AGT düzeyinin normotansiflere göre daha yüksek olduğunu gösterdikleri çalışmada, hastalar RAS blokajı alan (ADEİ/ARB) ve almayan olarak 2 gruba ayrılarak incelenmiş, idrar AGT düzeyinin RAS blokajı alan hipertansif hastalarda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada RAS blokajı dışındaki diğer antihipertansif ilaçları kullanan hastalar gruplara ayrılarak incelendiğinde gruplar arasında idrar AGT düzeyi ile anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Bu sonuca grupların az sayıda hasta içermesine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca RAS'ı baskılayan ilaçları kullanan hastalar ADEİ veya ARB kullanmasına göre 2 gruba ayrılarak incelendiğinde idrar AGT düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda renal transplant hastaları antihipertansif olarak RAS blokajı kullanan (ADEİ±ARB), diğer antihipertansifleri kullanan ve antihipertansif kullanmayan olarak gruplandırıldığında idrar AGT düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Bunun nedeni gruplardaki hasta sayısının az olması ve hastaların böbrek nakli sebebiyle çok sayıda ilaç kullanmaları olabilir.

Kobori H ve ark. kardiyovasküler hastalık (KVH) için risk faktörlerinin değerlendirildiği Bogalusa Kalp Çalışması'na katılmış ve halen takipte olan,

herhangi bir yakınması olmayan, farklı ırktan genç erişkinlerde, idrar AGT düzeyi ile klasik KVH risk faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. İdrar AGT düzeylerine etkili olduğu bilinen diyabeti olmayan ve antihipertansif kullanmayan 190 katılımcı ile yapılan çalışmada İAGT/İKrea oranının İPro/İKrea, İAlb/İKrea, SKB ve DKB ile pozitif korelasyonunun olduğunu; ancak cins, yaş, vki, serum kreatinin, serum sistatin C düzeyi gibi diğer faktörlerle korelasyonunun bulunmadığı sonucuna varmışlardır (103).

Bizim çalışmamızda da İAGT/İKrea oranının İPro/İKrea oranı ile pozitif korelasyonu saptandı; ancak kan basıncı ölçümleri ile herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Kobori H ve ark. KBH olan 80 hasta ve 7 sağlıklı gönüllüden oluşturulan iki grupta yaptıkları çalışmalarında, idrar AGT düzeyinin KBH grubunda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Log(İAGT/İKrea) değeri ile İAlb/İKrea, İPro/İKrea, serum kreatinin düzeyleri ve fraksiyonel sodyum atılımı arasında pozitif korelasyon, tahmini GFH arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Log(İAGT/İKrea) değerleri yaş, cins, boy, vücut ağırlığı, vki, SKB, DKB, serum sodyum düzeyi, serum potasyum düzeyi, idrar sodyum/kreatinin oranı, plazma renin aktivitesi, plazma AGT düzeyi arasında korelasyon saptamamışlardır (104).

Kronik glomerülonefritli 70 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna göre idrar AGT düzeyi kronik glomerülonefritli hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İAGT/İKrea düzeyi ile DKB, İAlb/İKrea oranı, İPro/İKrea oranı ve idrarda gizli kan ile pozitif korelasyonu saptamışlardır. İAGT/İKrea düzeyi sağlıklı kontrol grubuna kıyasla RAS blokörleri ile tedavi edilmeyen kronik glomerülonefritli hastalarda önemli ölçüde yüksek olduğunu, daha da önemlisi, RAS blokörleri ile tedavi edilen glomerülonefritli hastalarda artışta önemli azalma olduğunu göstermişlerdir (105). Çalışmamızda İAGT/İKrea düzeyi ile sadece İPro/İKrea düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı, ayrıca renal transplant alıcılarında antihipertansif olarak RAS blokajı alan ve almayan gruplar arasında idrar AGT düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Glukokortikoide cevap veren element human AGT geninin promoter bölgesinde lokalizedir (106). Bu nedenle, steroid gibi glukokortikoid kullanımı plazma ve idrar

AGT düzeyini etkiler. Kronik glomerülonefritli hastalarda steroid tedavisinin idrar AGT düzeyi üzerindeki etkisini içeren çalışmada İAGT/İKrea düzeyi sağlıklı normal kontrol grubuna kıyasla steroid ile tedavi edilmeyen kronik glomerülonefritli hastalarda önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve steroid kullanımının bu artışı azalttığını bildirilmiştir. İlginç olarak steroid almayan kronik glomerulonefritli hastalarda plazma AGT seviyeleri kontrol grubuna kıyasla düşük olduğunu fakat steroid tedavisinin plazma AGT düzeyini yükselttiğini bildirmişlerdir. (105). Bu sonuçlar steroid tedavisinin plazma ve idrar AGT düzeyini ters yönde etkilediği aynı zamanda idrar AGT'nin plazmadaki AGT'den üretilmediğini desteklemektedir. Çalışmamızdaki hastalar idame immunsupresif tedavi olarak günlük 2,5-5 mg steroid almaktaydılar. Hasta grubunda steroid dozu ile idrar AGT düzeyi arasındaki ilişkiye bakılmadı. Farklı steroid dozu ile takipli böbrek nakilli hastalarda steroid ile idrar AGT düzeyi arasındaki ilişkinin belirlenmesi faydalı olabilir. Çalışmamızda hastalar idame 3'lü immunsupresif tedavi almaktaydılar, hastaların kullanmış olduğu immunsupresif ilaçlarla idrar AGT ilişkisine bakılmadı, immunsupresif ilaç böbrekte lokal RAS aktivasyonu ilişkisi çalışmamız amaçları arasında yer almamıştır, ancak bunu araştırmak için başka çalışmalar yapılabilir.

Lokal RAS aktivasyonu ile proteinüri arasındaki ilişki bulunmaktadır. Böbrekte lokal olarak düzeyi artan Ang-2, TNF-α, TGF-β1, VEGF gibi büyüme faktörleri ve sitokinler aracılığı ile podosit ve glomerüler hasara neden olarak proteinüriye yol açar. Podositlerde Ang-2'nin etkisi ile AT-1 reseptörleri üzerinden podosit hasarı meydana geldiği ve protein kaybına neden olduğu gösterilmiştir (107,108).

Artmış üriner AGT miktarının, HT ve proteinürinin nonspesifik bir sonucu olup olmadığını saptamak için; deoksikortikosteron asetat tuzu ile aşırı tuzlu diyet verilerek hipertansif yapılan ratlarla çalışmalar yapılmış, deoksikortikosteron asetat tuzu ile indüklenen volüm bağımlı hipertansif ratlarda üriner protein atılımı yüksek olmasına rağmen, idrar AGT düzeyi volüm bağımlı ratlarda Ang-2 ilişkili hipertansif ratlardan daha düşük bulunduğu ve kontrol grubuna kıyasla yüksek olmadığını bildirmişlerdir (38). İdrar AGT düzeyi diyabetik nefropatili ve membranöz nefropatili hastalarda diğer KBH'lılara göre daha yüksektir (104). Böbrekte RAS aktivasyonunun diyabetik nefropati ve membranöz nefropatide renal hasarın

progresyonunda önemli rol oynadığı bildirilmiştir (109,110). Minimal değişim hastalığı bulunanlarda şiddetli proteinüri olmasına rağmen idrar AGT düzeyi düşüklüğü saptanması nedeni ile idrar AGT düzeyindeki artışın proteinüriden bağımsız olduğu ve proteinürinin nonspesifik bir sonucu olmadığını desteklemektedir (104).

Normoalbuminürik tip-1 diyabetik 28 hasta ve 21 sağlıklı gönüllüden oluşturulan iki grupta yapılan çalışmada idrar AGT düzeyi sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek tespit edilmiştir. İAGT/İKrea oranı İPro/İKrea oranı ile pozitif korele olduğu, İAGT/İKrea oranı cins, yaş, boy, vücut ağırlığı, SKB, DKB, üriner sodyum atılımı, İAlb/İKrea oranı, plazma AGT düzeyi, tahmini GFH ile korelasyonu olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada idrar AGT düzeyinin mikroalbuminüriden önce yükseldiği, proteinürinin nonspesifik bir sonucu olmadığı gösterilmiştir ve sonuç olarak normoalbuminürik tip-1 diyabetik hastalarda intrarenal RAS aktivasyonunu yansıtan biyomarkır olabileceği bildirilmiştir (111).

Sonuç olarak bulgularımıza göre henüz klinik olarak aşikar düzeyde KAN'ı olmayan böbrek nakilli hastalarda, idrar AGT düzeyleri proteinüri ile ilişkili bulundu. Bu ön çalışmanın ışığı altında KAN'ın erken tanısında, prognozunun tahmininde diğer klinik ve laboratuvar parametrelerle birlikte idrar AGT düzeylerinin rolünün araştırılacağı ileri izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar aynı zamanda KAN patogenezinde intrarenal RAS rolünün aydınlatılmasını sağlayabilecektir.

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

**1.** Bu çalışmada renal transplant hastalarında idrar AGT düzeyi proteinüri ile korele bulundu. Renal transplant hastalarında idrar AGT düzeyi sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptandı.

**2.** Renal transplant hastalarında İAGT/İKrea düzeyi ile yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, vki, serum sodyum, potasyum, klor, ürik asit, kreatinin, idrar sodyum, potasyum, ürik asit, ambulatuvar kan basıncı ölçümleri (tüm gün SKB/DKB, gündüz SKB/DKB ve gece SKB/DKB ölçüm ortalamaları) gibi parametrelerle korelasyonu saptanmadı.

**3.** Renal transplant hastalarında KAN'ın erken tanısı ve prognoz tahmininde idrar AGT düzeyinin kullanılabilirliği tartışılması önemlidir. Erken tanı ile renal hasarın progresyonunu önlenebilir. Bu çalışma sınırlı sayıda renal transplant hastasının incelendiği kesitsel bir çalışma olmakla birlikte daha geniş olgu sayısını içeren ileri izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

**4.** Bu çalışma renal transplant hastalarında protein atılımı, KAN'ın patogenezi ve lokal RAS arasındaki ilişkiyi ortaya koyması bakımından önemlidir. Histopatolojik tanı ile böbrek hasarının belirlendiği renal transplant hastalarında idrar AGT düzeyi ile böbrek hasarı arasındaki ilişkinin araştırılacağı ileri izlem çalışmaları yapılabilir.

# ÖZET


## RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA İDRAR ANJİOTENSİNOJEN DÜZEYİ İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER

**GİRİŞ VE AMAÇ:** İmmunolojik mekanizmalar yanında intrarenal renin anjiotensin sistemi (RAS) aktivasyonunun kronik allogreft nefropati gelişiminde ve progresyonunda rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Son yıllarda çeşitli glomerüler hastalıklarda idrar anjiotensinojen (AGT) düzeylerinin intrarenal RAS aktivasyonunun iyi bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada böbrek nakli yapılmış hastalarda, idrar AGT düzeyli ile ilişkili parametreleri araştırmayı amaçladık.

**HASTALAR VE YÖNTEM:** Stabil greft fonksiyonuna sahip (nakilden sonra en az 6 ay geçmiş, serum kreatinin düzeyi <2mg/dl olan) 70 böbrek nakilli hasta ve 21 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Böbrek nakilli hastalar standart 3'lü immunsupressif tedavi almaktaydılar. Demografik özellikleri yanında vücut kitle indeksleri ve 24 saat ambulatuvar kan basıncı monitörizasyon sonuçları hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde kaydedildi. Laboratuvar analizleri için sabah 2. idrar ve kan örnekleri tüm katılımcılardan alındı. Serumda kreatinin, Bun, Na, K, Cl, ürik asit düzeyleri, idrar örneklerinden de Na, K, ürik asit, kreatinin ve protein düzeyleri ölçüldü. Tüm katılımcıların idrar örnekleri -80 °C de AGT ölçümleri yapılıncaya kadar saklandı. İdrar AGT düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçüldü. İki grup arasındaki farklılıklar 2-sample t test veya Mann-Whitney testleriyle analiz edildi. İdrar AGT düzeyleriyle diğer çalışma parametreleri arasındaki korelasyonun araştırılması için Spearman korelasyon analizi yapıldı. İstatiksel önem $p<0,05$ olarak kabul edildi.

**BULGULAR:** Sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları böbrek nakilli hastalarda sağlıklı gönüllülerden daha yüksekti. MDRD çalışması formülüyle hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızı ortalaması böbrek nakilli hastalarda daha düşüktü. Hem idrar AGT / idrar kreatinin oranı (İAGT/İKrea) hem de idrar protein / idrar kreatinin (İPro/İKrea) oranı böbrek nakilli hastalarda sağlıklı

gönüllülerden daha yüksek bulundu ($p<0,01$ ve $p<0,0001$). İAGT/İKrea oranı böbrek nakilli hastalarda İPro/İKrea oranıyla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde korele bulundu ($r=0,635$, $p=0,01$). Diğer çalışma parametreleriyle İAGT/İKrea oranı arasında bir korelasyon saptanamadı.

**SONUÇ:** Sonuç olarak bulgularımıza göre henüz klinik olarak aşikar düzeyde kronik allogreft nefropatisi olmayan böbrek nakilli hastalarda, idrar AGT düzeyleri proteinüri ile ilişkilidir. Bu ön çalışmanın ışığı altında, kronik allogreft nefropatinin erken tanısı ve prognozunun tahmininde , diğer klinik ve laboratuvar parametrelerle birlikte idrar AGT düzeylerinin rolünün araştırılacağı ileri izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## SUMMARY

### ASSOCİATİON BETWEEN URİNARY LEVELS OF ANGİOTENSİNOGEN AND CLİNİCAL PARAMETERS İN RENAL TRANSPLANT RECİPİENTS

**BACKGROUND:** Besides the immune-mediated damage, intrarenal renin angiotensin system (RAS) has been proposed to have a key role in the development and progression of chronic allograft injury. Recent studies have shown that urinary angiotensinogen (AGT) reflects the activation of intrarenal RAS in certain chronic glomerulopathies. This study investigates the possible correlatios between urinary AGT and clinical parameters in kidney transplant recipients.

**MATERİALS AND METHODS:** The study included 70 kidney transplant recipients with stable allograft function (posttransplant duration, at least 6 months; serum creatinine, <2mg/dl) and 21 healthy subjects. All patients were on standardized triple immunosuppressive therapy. Height, body weight, and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) were recorded in all participants. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated using MDRD equation. The second urine sample of the morning and a blood sample were obtained at clinic visit. Serum concentrations of creatinine,Bun, Na, K, Cl, uric acid, and urinary concentrations of Na, K, uric acid, creatinine and protein were measured. Urine samples were stored at −80°C until measurement of AGT. Urinary AGT were measured using a commercially available ELISA kit. Differences between kidney transplant recipients and healthy controls were tested using the 2-sample *t* test or Mann-Whitney test. To investigate whether urinary AGT levels correlated with other study parameters, Spearman correlation coefficients were calculated. A P value of less than 0,05 was considered to be statistically significant. Values are expressed as mean±SEM. All analyses were performed using SPSS for Windows version 15.0 (SPSS Inc; Chicago, IL, USA).

**RESULTS:** Both systolic and diastolic blood pressure levels were higher and estimated GFR was lower in kidney transplant recipients than those of healthy

controls. Urinary AGT to urinary creatinine ratio (UAGT/UCrea) and urinary protein to urinary creatinine ratio (UPro/UCrea) were significantly higher in kidney transplant recipients than in healthy controls ($p<0,01$ and $p<0,0001$, respectively). UAGT/UCrea was significantly positively correlated with UPro/UCrea ratio ($r=0,635$, $p=0,01$). The other study parameters including age, sex, body mass index, blood pressure, posttransplant duration or estimated GFR were not correlated with UAGT/UCrea.

**CONCLUSİON:** Our findings indicate that high urinary excretion of AGT is associated with proteinuria in kidney transplant recipients without overt chronic allograft nephropathy. These preliminary results encourage us to design of a long-term longitudinal analysis using urinary AGT along with multiple markers to obtain early diagnosis and to predict the prognosis of chronic allograft dysfunction.

# KAYNAKLAR


1. Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. Skand Arch. Physiol. 1898;8:223-271.

2. Golgi C. Annotazioni intorno all istologia de ireni dell'uomo e di altri mammiferi e sull'istogenesi canalicoli oriniferi. Atti R. Accad. d.Lincei, Rend.Ser. 1889;4(5):334-342.

3. Goormaghtigh N. L'appreil neuromyo-arteriel juxtaglomerulaire durein; ses reactions en pathologie et ses rapports avec le tube urinifere. C.R.Soc.Biol. 1937;124:293-296.

4. Ruyter JC. Uber einen Merkwürdigen Abschnitt der vasa Afferentia in der Mauseniere. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 1925;2.242-248.

5. Leyssac PP. The renin-angiotensin system and kidney function-a review of contribution to a new theory. Acta Physiol. Scand. 1976;442:1-52.

6. Navar LG, Rosivall L. Contribution of the renin-angiotensin system to the control of renal hemodynamics. Kidney Int. 1984;25:857-868.

7. Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. Circulation 1988;77:13-14.

8. Ganten D, Mullins J, Lindpainter K. The tissue renin-angiotensin system: a target for angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Human Hypertens. Suppl.1989;1:63-70.

9. 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.

10. 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.

11. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. Physiol.Rev. 2006;86:747-803.

12. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin system. J Mol Med 2008;86:615-621.

13. 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.

14. Dzau VJ, Re R: Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? Circulation 1994;89:493-498.

15. Kumar R, Singh V.P, Baker K.M. The intracellular renin-angiotensin system:implications in cardiovascular remodelling. Curr.Opin.Nephrol. Hypertens. 2008;17(2):168-173.

16. 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.

17. Nishiyama A et al. (2002) Renal interstitial fluid concentrations of angiotensin I and II in anesthetized rats. Hypertension 39:129-134.

18. Ketteler M, Noble NA, Border WA: Transforming growth factor-β1 and angiotensin II: the missing link from glomerular hyperfiltration to glomerulosclerosis. Annu Rev Physiol 1995;57:279-295.

19. 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.

20. Li JZ, Zhou CH, Yu L, et al. Renal Protective Effects of Blocking the Renin-Angiotensin System. Hypertens Res 1999;22:223-228.

21. 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.

22. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Ghaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. J. Human Hypertension 2007;21.20-27.

23. Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG:Expression of angiotensinogen mRNA and protein in angiotensin II-dependent hypertension.J Am Soc Nephrol 2001; 12: 431–439.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. Danser A, Derkx F, Schalekamp M, Hensec H, Riegger G, Schunkert H. Determinants of interindividual variation of rennin and prorenin concentrations: evidence for a sexual dimorphism of (pro)rennin levels in humans. J.Hypertension 1998;16:853-862.

28. Kang JJ, Toma I, Sipos A, Meer EJ, Vargas SL, Peti-Peterdi J. The collecting duct is the major source of prorenin in diabetes. Hypertension 2008;51(6):1597-1604.

29. Gomez RA, Lynch K, Sturgill B, Elwood J.P, Chevalier R.L, Carey R.M, Peach M.J. Distribution of renin mRNA and its protein in the developing kidney. Am J Physiol. 1989;257:850-858.

30. Prieto-Carrasquero MC, Harrison-Bernard LM, Kobori H, Ozawa Y, Hering-Smith KS, Hamm LL, Navar LG. Enhancement of collecting duct renin in angiotensin II-dependent hypertensive rats. Hypertension. 2004;44:223-229.

31. Leyssac PP. Micropuncture study of renin release at the single nephron level:Evidence for some release directly into the circulating blood. Renal Physiol. 1979;1:61-73.

32. Peti-Peterdi J, Fintha A, Fuson AL, Tousson A, Chow RH. Real-time imaging of renin release in vitro. Am J Physiol. Renal Physiol. 2004;287(2):329-335.

33. Rosivall L, Peti-Peterdi J, Razga Z, Fintha A, Bodor C, MirzaHosseini S. Renin-angiotensin system affects endothelial morphology and permeability of renal afferent arteriole. Acta Physiol Hung. 2007;94(1-2):7-17.

34. Sipos A, Toma I, Kang JJ, Rosivall L, Peti-Peterdi J. Advanced in renal (patho)physiology using multiphoton microscopy. Kidney Int. 2007;72(10):1188-1191.

35. Lantelme P, Rohrwasser A, Gociman B, Hillas E, Cheng T, Petty G, Thomas J, Xiao S, Ishigami T, Herrmann T, Terreros DA, Ward K, Lalouel JM: Effects of dietary sodium and genetic background on angiotensinogen and renin in mouse. Hypertension 2002;39:1007-1014.

36. Ingelfinger JR, Zuo WM, Fon EA, Ellison KE, Dzau VJ: In situ hybridization evidence for angiotensinogen messenger RNA in the rat proximal tubule. An hypothesis for the intrarenal rennin angiotensin system. J Clin Invest 1990;85:417-423.

37. Darby IA, Sernia C: In situ hybridization and immunohistochemistry of renal angiotensinogen in neonatal and adult rat kidneys. Cell Tissue Res 1995;281:197-206.

38. Rohrwasser A, Morgan T, Dillon HF, Zhao L, Callaway CW, Hillas E, Zhang S, Cheng T, Inagami T, Ward K, Terreros DA, Lalouel JM: Elements of paracrine tubular renin-angiotensin system along the entire nephron. Hypertension 1999;34:1265-1274.

39. 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.

40. Kobori H, Ozawa Y, Satou R, Katsurada A, Miyata K, Ohashi N, Hase N, Suzaki Y, Sigmund CD, Navar LG: Kidney-specific enhancement of ANGII stimulates endogenous intrarenal angiotensinogen in genetargeted mice. Am J Physiol Renal Physiol 2007;293-:F938-F945.

41. Sachetelli S, Liu Q, Zhang SL, Liu F, Hsieh TJ, Brezniceanu ML, Guo DF, Filep JG, Ingelfinger JR, Sigmund CD, Hamet P, Chan JS: RAS blockade decreases blood pressure and proteinuria in transgenic mice overexpressing rat angiotensinogen gene in the kidney. Kidney Int 2006;69:1016-1023.

42. Inoue I, Nakajima T, Williams CS, Quackenbush J, Puryear R, Power M, Cheng T, Ludwig EH, Sharma AM, Hata A, Jeunemaitre X, Lalouel JM: 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.

43. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel JM, et al: Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. Cell 1992;71:169-180.

44. Zhao YY, Zhou J, Narayanan CS, Cui Y, Kumar A: Role of C/A polymorphism at -20 on the expression of human angiotensinogen gene. Hypertension 1999;33:108-115.

45. Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG: Expression of angiotensinogen mRNA and protein in angiotensin II- dependent hypertension. J Am Soc Nephrol 2001;12:431-439.

46. Anderson S, Jung FF, Ingelfinger JR: Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. Am J Physiol 1993;265:F477-F486.

47. Singh R, Singh AK, Leehey DJ: A novel mechanism for angiotensin II for mation in streptozotocin-diabetic rat glomeruli. Am J Physiol Renal Physiol 2005;288:F1183-F1190.

48. Leehey DJ, Singh AK, Bast JP, Sethupathi P, Singh R: Glomerular rennin angiotensin system in streptozotocin diabetic and Zucker diabetic fatty rats. Transl Res 2008;151:208-216.

49. Takamatsu M, Urushihara M, Kondo S, Shimizu M, Morioko T, Oite T, Kobori H, Kagami S: Glomerular angiotensinogen protein is enhanced in pediatric IgA nephropathy. Pediatr Nephrol 2008;23:1257-1267.

50. Kobori H, Ozawa Y, Suzaki Y, Prieto-Carrasquero MC, Nishiyama A, Shoji T, Cohen EP, Navar LG, Young Scholars Award Lecture: intratubular angiotensinogen in hypertension and kidney diseases. Am J Hypertens 2006;19:541-550.

51. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H: Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. Hypertension 2002;39:316-322.

52. Katsurada A, Hagiwara Y, Miyashita K, Satou R, Miyata K, Ohashi N, Navar LG, Kobori H: Novel sandwich ELISA for human angiotensinogen. Am J Physiol Renal Physiol 2007;293:F956-F960.

53. Mange KC, Cizman B, Joffe M, et al. Arterial hypertension and renal survival. JAMA 2000;283:633-638.

54. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertansion after kidney transplantation. Am J Kidney Dis 2004;43:1071.

55. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. Transplant Rev(Orlando).2010;24:105-120.

56. Zhang R, Leslie B, Boudreaux JP, et al. Hypertension after kidney transplantation.impact, pathogenesis and therapy. Am J Med Sci. 2003;325-202-208.

57. Toussaint ND, Kerr PG. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. Nephrology 2007;12:500-509.

58. Covic A, Kanbay M, Voroneanu L, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. Clin Sci 2010;119:111-121.

59. Stephan A, Blacher J, Safar ME. Aortic stiffness, living donors and renal transplantation. Hypertension 2006;47:216-221.

60. 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.

61. Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, et al. Cyclosporine-induced hypertension after transplantation. Mayo Clin Proc 1994;69:1182.

62. 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.

63. Lassila M. Interaction of cyclosporine A and the renin-angiotensin system; new perspectives. Curr Drug Metab 2002;3:61-71.

64. Ciresi DL, Lloyd MA, Sandberg SM, et al. The sodium retaining effects of cyclosporine. Kidney Int 1992,41:1599-1605.

65. 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.

66. 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.

67. Grundfeid JP, Kleinknecht D, Moreau JF. Permanent hypertension after renal homotransplantation in man. Clin Sci Mol Med 1975;48:391-395.

68. Sanjeevan KV, Bhat HS, Sudhindran S. Laparoscopic simultaneous bilateral pretransplant nephrectomy for uncontrolled hypertension. Transplant Proc 2004;36:2011-2012.

69. Aeberhard JM, Schneider PA, Vallotton MB, et al. Multiple site estimates of erythropoietin and rennin in polycythemetic kidney transplant patients. Transplantation. 1990;50:613-616.

70. Cowley AW, Roman RJ. The role of the kidney in hypertension. JAMA 1996;275:1581.

71. Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. N Engl J Med 1983;309:1009.

72. 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.

73. 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.

74. Gill JS. Potential advantages and limitations of applying the chronic kidney disease classification to kidney transplant recipients. Am J Transplant 2006; 6:2821.

75. Pascuel M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation N Engl J Med 2002; 346:580.

76. Ojo AO. Cardiovasculer complications after renal transplantation and their prevention. Transplantation 2006; 82:603.

77. 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.

78. 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.

79. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Reversing glomeruler hypertension stabilizes established glomeruler injury in renal ablation. J Hypertens Suppl 1986; 4:S239.

80. 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.

81. 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.

82. Stigant CE, Cohen J, Vivera M, et al. ACE inhibitors and angiotensin II antagonist in renal transplantation: an analysis of safety and efficacacy. Am J Kidney Dis 2000; 35:58.

83. 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.

84. 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.

85. 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.

86. 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.

87. 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.

88. London GM, Fabiani F, Marchais SJ, et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequative left ventricular hypertrophy. Kidney Int 1987; 31:973.

89. Compistol JM, İnigo 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.

90. August P, Suthanthiran M. Transforming growth factor beta and progression of renal disease. Kidney Int 2003; 878(Suppl.): s99.

91. 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.

92. Special issue: KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009;9:s1-s155.

93. Levey AS, Bosch JP, Lewis JP, et al. "A more accurate method to estimate glomeruler 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.

94. Kodama K, Adachi H, Sonoda J. Beneficial effects of long-term enalapril treatment and low-salt intake on survival rate of Dahl salt-sensitive rats with established hypertension. J Pharmacol Exp Ther 1997;283:625-629.

95. Sakata Y, Masuyama T, Yamamoto K, et al. Renin angiotensin system-dependent hypertrophy as a contributor to heart failure in hypertensive rats:different characteristics from rennin angiotensin system-independent hypertrophy. J Am Coll Cardiol 2001;37:293-293.

96. Kobori H, Ozawa Y, Suzaki Y, et al. Enhanced intrarenal angiotensinogen contributes to early renal injury in spontaneously hypertensive rats. J Am Soc Nephrol 2005;16:2073-2080.

97. Franco M et al. Renin angiotensin II concentration and interstitial infiltration of immune cells are correlated with blood pressure levels in saltsensitive hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007;293:R251-R256.

98. Mezzano S, Droguett A, Burgos ME, et al. Renin-angiotensin system activation and interstitial inflamation in human diabetic nephropathy. Kidney Int Suppl. 2003;86:64-70.

99. Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG: Urinary excretion of angiotensinogen reflects intrarenal angiotensinogen production. Kidney Int 2002;61:579-585.

100. Yamamoto T, Nakagawa T, Suzuki H, et al. Urinary angiotensinogen as a marker of intrarenal angiotensin II activity associated with deterioration of

renal function in patients with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2007;18:1558-1565.

101. Nishiyama A, Konishi Y, Ohashi N, et al. Urinary angiotensinogen reflects the activity of intrarenal renin-angiotensin system in patients with IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:170-177.

102. Kobori H, Alper AB Jr, Shenava R, et al. Urinary angiotensinogen as a novel biomarker of the intrarenal renin-angiotensin system status in hypertensive patients. Hypertension.2009;53:344-350.

103. Kobori H, Urushihara M, Xu JH, Berenson GS, and Navar LG. Urinary angiotensin is correlated with blood pressure in men (begalusa study): J Hypertens;2010;28(7):1422-1428.

104. 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 diseases. J Am Soc Hypertens 2008;2:349–354.

105. Urushihara M, Kondo S, Kagami S, Kobori H. Urinary angiotensinogen accurately reflects intrarenal rennin-angiotensin system activity. Am J Nephrol 2010;31:318-325.

106. Jain S, Li Y, Patil S, Kumar A: A single-nucleotide polymorphism in human angiotensinogen gene is associated with essential hypertension and affects glucocorticoid induced promoter activity. J Mol Med 2005;83:121-131.

107. Weir MR. Effect of renin-angiotensin system inhibition end-organ protection: can we do better? Clin Ther 2007;29:1803-1824.

108. Lee EY, Shim MS, Kim MJ et al. Angiotensin II receptor blocker attenuates overexpression of vascular endothelial growth factor in diabetic podocytes. Exp Mol Med 2004;36:65-70.

109. Ogawa S, Mori T, Nako K, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy. Hypertension 2006;47:699-705.

110. Mezzano SA, Aros CA, Droguett A, et al. Renal angiotensin II up-regulation and myofibroblast activation in human membranous nephropathy. Kidney Int 2003;64(Suppl 86):S39-S45.

111. Saito T, Urushiara M, Kotani Y, et al. Increased urinary angiotensinogen is precedent to increased urinary albumin in patients with type 1 diabetes. Am J Med Sci. 2009;338:478-480.

# EKLER

## Ek – 1. Etik Kurul Onayı

**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU**
**DEĞERLENDİRME FORMU**

| | |
|---|---|
| **DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI** | **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu** |
| **AÇIK ADRES** | **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Morfoloji Binası 06100 Sıhhıye/Ankara** |
| **TELEFON** | **0312 310 30 10/227** |
| **FAKS** | **0312 310 63 70** |
| **E-POSTA** | **etik@medicine.ankara.edu.tr** |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **BAŞVURU BİLGİLERİ** | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Böbrek transplant alıcılarında idrar angiotensinogen düzeyiyle ilişkili parametreler | | | |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU | | | | |
| | EUDRACT NUMARASI | | | | |
| | SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI | Doç.Dr.Şule Şengül | | | |
| | SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Nefroloji | | | |
| | KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI | | | | |
| | KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI | | | | |
| | ARAŞTIRMA MERKEZİ | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı | | | |
| | ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ | | | | |
| | BAŞVURULAN DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu | | | |
| | DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ | | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ | | | | |
| | UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI | UZMANLIK TEZİ ☒ | AKADEMİK AMAÇLI ☐ | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ | FAZ 1 ☐ | | | |
| | | FAZ 2 ☐ | | | |
| | | FAZ 3 ☐ | | | |
| | | FAZ 4 ☐ | | | |
| | | BE/BY ☐ | | | |
| | | DİĞER ☐ | Diğer ise belirtiniz: | | |
| | | İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA ☐ | Belirtiniz:Kesitsel Çalışma | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ ☒ | ÇOK MERKEZLİ ☐ | ULUSAL ☒ | ULUSLARARASI ☐ |

| | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili |
|---|---|---|---|---|
| **DEĞERLENDİRİLEN BELGELER** | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | 01.05.2010 | 02 | Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | 01.05.2010 | 02 | Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ |

| | Belge Adı | | Açıklama |
|---|---|---|---|
| **DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER** | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | ☐ | |
| | SİGORTA | ☐ | |
| | HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ | ☐ | |
| | İLAN | ☐ | |
| | YILLIK BİLDİRİM | ☐ | |
| | SONUÇ RAPORU | ☐ | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | ☐ | |
| | DİĞER | ☐ | |

Etik Kurul Değerlendirme Formu
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

1

| KARAR BİLGİLERİ | Karar No:11-194 | Tarih: 17 Mayıs 2010 |
|---|---|---|
| | Doç.Dr.Şule Şengül'ün sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. | |

| DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ | |
|---|---|
| ÇALIŞMA ESASI | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ve SOP |
| DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Mehmet MELLİ | |
| DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ÜYELERİ | |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | İlişki * | | Katılım ** | | İmza |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof.Dr.Mehmet Melli | Tıbbi Farmakoloji | Ankara Üniv. Tıp Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof.Dr.Ahmet Demirkazık | Tıbbi Onkoloji | Ankara Üniv. Tıp Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof.Dr.Ajlan Tükün | Tıbbi Genetik | Ankara Üniv. Tıp Fakültesi | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof.Dr.Nuhan Puralı | Biyofizik | Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof.Dr.H.Serdar Öztürk | Tıbbi Biyokimya | Ankara Üniv. Tıp Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof.Dr.Bülent Gümüşel | Eczacı-Öğr.Üyesi | Hacettepe Üni. Ecz. Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☐ | H ☒ | Derste |
| Prof.Dr.H.Serap Sivri | Çocuk Sağlığı | Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Doç.Dr.Banu Çakır | Halk Sağlığı | Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☐ | H ☒ | Derste |
| Doç.Dr.Muharrem Özen | Avukat-Öğr.Üyesi | Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Öğr.Gör.Dr.Volkan Kavas | Deontoloji | Ankara Üniv. Tıp Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Gülsüm Aslan | Sağlık Mes. Dışı- Emekli | ---------- | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma