

# ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU HASTALARDA ANTİHİPERTANSİF TEDAVİNİN MİKROALBÜMİNÜRİYE ETKİSİ

THE EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON MICROALBUNINURIA IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Faruk ERGÖNEN  
Mert ÖZBAKKALOĞLU  
Çiğdem ERTEN  
Cenk DEMİRCİ  
Coşkun YAVUZGİL

## SUMMARY

**AIM:** We evaluated the effects of two main groups of antihypertensive drug management when prescribed alone or combined on microalbuminuria after 3 months therapy.

**METHODS:** Twenty nine patients with microalbuminuria were treated with an angiotensin converting enzyme blocker, Trandolapril, at 2 mg daily dose and 28 patient used a combination therapy of Trandolapril at the same dose plus calcium channel blocker, Verapamil, at 180 mg daily dose. 3 months therapy, patients were evaluated for the effects of drugs on microalbuminuria.

**RESULTS:** There was a strong correlation between the level of blood pressure either systolic ( $p<0.01$ ) or diastolic ( $p<0.05$ ) and microalbuminuria which is an established marker of endothelial dysfunction. There were statistically significant reduction at the end of 12 weeks therapy period in the quantity of microalbuminuria at the patients who were prescribed angiotensin converting enzyme inhibitor ( $p<0.001$ ) and angiotensin converting enzyme inhibitor with combination calcium channel blocker ( $p<0.001$ ).

**CONCLUSION:** Our observations marked that, angiotensin converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker drug in the management of hypertension are beneficial effects on regression of microalbuminuria. There was no increase in this beneficial effect on microalbuminuria when drugs were combined.

(Key Words: Angiotensin converting enzyme inhibitor, calcium channel blocker)

1. İç Hastalıkları Kliniği (Uz.Dr.C Yavuzgil, Klinik şefi, Uz.Dr.M Özbakkaloğlu Başasistan, Uz.Dr.Çiğdem Erten, Uz.Dr.F Ergöner, Uz.Dr.C Demirci)  
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35120 / Yenişehir-İZMİR

## ÖZET

**AMAÇ:** Çalışmamızda antihipertansif ilaç tedavisinin iki önemli grubu olan anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin dönüştürücü enzim baskılayıcıları ile kalsiyum kanal durdurucularının birlikte kullanımı ile üç aylık bir tedavi dönemi sonucunda mikroalbuminüri üzerine etkileri araştırılmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamızda 29 hastaya anjiotensin dönüştürücü enzim baskılayıcı (Trandolapril) tek başına ve 28 hastaya ise hastaya ise kalsiyum kanal durdurucu (Verapamil) ile birlikte olarak verilmiştir. Tedavi öncesi mikroalbuminüri olan her iki gruptaki hipertansif hastalarda 3 aylık tedavi sonrası proteinürinin azalıp azalmadığı değerlendirilmiştir.

**BULGULAR:** Çalışmamızda gerek Trandolapril gerekse Trandolapril ve Verapamil alan her iki hasta grubunda da başlangıç mikroalbuminüri değerlerinin ortalamalarında 12 haftalık tedavi dönemi sonunda  $>0.001$  düzeyinde anlamlı düşme saptanmıştır. Tedavi dönemi sonunda mikroalbuminüri ortalamalarındaki azalma saptanmıştır. Tedavi dönemi sonunda mikroalbuminüri ortalamalarında azalma miktarı açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlılıkta fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Çalışmamızda mikroalbuminürinin sistolik kan basıncı değerleri ile olan bağlantısını araştırmak üzere yapılan korelasyon analizinde, sistolik kan basıncı ile  $p<0.01$  düzeyinde diyastolik kan basıncı ile ise  $<0.05$  düzeyinde anlamlı ilişki saptanmıştır.

**SONUÇ:** Çalışmamızda endotel işlev bozukluğunun (hasarının) bir belirteci olan ve artmış kardiyovasküler hastalık riskine işaret eden mikroalbuminüri hipertansif hastalarda, anjiotensin dönüştürücü enzim baskılayıcı ve kalsiyum kanal durdurucu ilaçların mikroalbuminüriyi azalttığı sonucuna varılmıştır. İlaçların birlikte kullanımları ise bu olumlu etkiyi arttırmamıştır.

(Anahtar Sözcükler: Anjiotensin dönüştürücü enzim baskılayıcı, kalsiyum kanal durdurucu.)

Esansiyel hipertansiyon, uzun dönemde ve özellikle uygun bir şekilde tedavi edilmediğinde hedef organ hasarına yol açarak hastanın yaşam kalitesinde ve süresinde olumsuz değişikliklere yol açabilen bir hastalıktır. Hipertansiyonda öncelikle hedef organ arteriyel damarlardır. Hipertansiyonda özellikle küçük arter ve arteriyollerde gelişen dejeneratif değişiklikler bir çok organı hedef organ durumuna getirir. Etkin bir tedavi bu organlarda gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşır. Tedavi edilmediği takdirde hipertansif hastaların %50'si koroner kalp hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği nedeniyle, %33'ü inme ile, %10-15 kadarı da böbrek yetmezliği ile ölürlere (1).

Hipertansiyonlu hastanın prognozunu temelde kan basıncının düşürülmesinin belirlemediği, onun yerine hedef organ hasarının ve eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı veya yokluğunun be-

lirlediği gerçeği daha fazla önem kazanmaktadır. Yapılan otopsi çalışmalarında koroner arter hastalığının yaygınlığı ile hipertansiyonun şiddeti arasında beklenildiği kadar yakın bir ilişki saptanamamıştır. Benzer şekilde antihipertansif tedavi miyokard enfarktüsü sıklığında çok büyük bir azalma sağlamamaktadır (1,2).

Hedef organ hasarına yol açan yüksek kan basıncı ve eşlik eden diğer risk faktörleri, hipertansiyon hastasının yüz yüze olduğu toplam riski oluşturur. Hipertansif hastalarda, kardiyovasküler risk faktörleri ve hedef organ hasarı oldukça yaygındır. Risk faktörlerinin bir arada buldukları zamanki etkilerinin, tek tek oluşturdukları etkilerden fazla olduğu gözlenmiştir.

Toplumda ve sağlık çalışanlarında hipertansiyona yönelik dikkat artsa da onun yeterli kontrolü genellikle mümkün olmamaktadır. Bunun nedeni hastalığın 15-20 yıl yakınmasız kalabilmesidir (1).

Doğru antihipertansif ilacı seçerken, öngörülen tedavinin tüm risk faktörleri üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. İdeal ilaç, eşlik eden hastalıklar, risk faktörleri ve hedef organ hasarı üzerine de olumlu etkiye sahip olan ilaçtır.

Böbrek hasarı kanıtı olmayan hafif ve orta şiddette esansiyel hipertansiyonda idrar albümin atılımının anormalliği şimdiye kadar incelenmiş ve saptanmıştır (2). Mikroalbuminürinin hemodinamik, vasküler ve metabolik birimleri içeren sendromlarda klinik ve fizyolojik belirleyici olduğu bilinmektedir (3). Mikroalbuminürinin endotel işlev bozukluğunun bir göstergesi olduğu bilinmektedir. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim baskılayıcı ilaçlar ve kalsiyum kanal durdurucu ilaçların kan basıncını düzenlemenin yanısıra hedef organ hasarı üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmamızda bu ilaçların hedef organ hasarını engelleyici özellikleri mikroalbuminüriye olan etkileri aracılığı ile araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Mart 1998-Aralık 1998 tarihleri arasında SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 1. İç Hastalıkları Kliniği ve polikliniğinde izlenen hipertansif hastalarda hafif ve orta şiddette esansiyel hipertansiyonlu 57 hasta alınmıştır.

Hastalarda tedavi öncesinde böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, göz dibi bulguları, kan lipid düzeyleri, kan şekeri düzeyleri, kardiyak fonksiyonları (EKG ve Doppler Ekokardiyografi uygulanarak), karın ultrasonografileri yapılarak sekonder hipertansiyon nedenleri uzaklaştırılmıştır. Hastalardan makroalbuminüri ve sekonder hipertansiyona ait bulguları olanlar, mikroalbuminüri olmayanlar çalışma dışında bırakılmıştır (Tablo 1). Olguların 3. ay sonunda mikroalbuminüri değerleri tekrar değerlendirilerek, hasta grupları tedaviye yanıtları açısından kıyaslanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olgular iki gruba ayrılmıştır. Bu hastalardan 28 olgudan oluşan ilk gruba Verapamil-Trandolapril (180mg SR- 2mg /gün), 29 olgudan oluşan ikinci gruba da Trandolapril (2mg/gün) verilmiştir.

**TABLO 1:** Çalışmada alınmama kriterleri

1. Şiddetli hipertansiyon
2. Mikroalbuminüri olmayanlar ve makroalbuminüri olanlar
3. 65 yaşından büyüklükler
4. Miyokard enfarktüsü geçirenler
5. Konjestif kalp yetmezliği olanlar
6. Organik kalp kapak hastalığı olanlar
7. Diabetes mellitusu olanlar
8. Karaciğer yetmezliği olanlar
9. Glomerülopati ve nefrotik sendromu olanlar,
10. Bir yıldan daha kısa hipertansiyon yaşı olanlar.

Çalışmaya alınmada hipertansiyon sınırı olarak, Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Hipertansiyon Derneği'nin erişkinlerde önerdiği sistolik 140, diyastolik 90'ın üzerindeki değerler temel alınmıştır. Hipertansif hastalarda kendileri tarafından bilinen en az bir yıllık hipertansiyon öyküsü mevcuttu. En az 10 dakikalık dinlenme sonrası ilk değerlendirmede her iki koldan, izlemlerde sağ koldan olmak üzere arka marka sfigmomanometrik cihaz ile basınç ölçümleri yapıldı. Hastalardan en az 10 saatlik açlık sonrası kan üre, kreatinin, şeker, total kolesterol, trigliserid düzeylerine bakılmak üzere 10cc. kan alınmıştır. Kanlar Olympus AU 5200 cihazı ile üre, şeker, kreatinin, total kolesterol için Randox trigliserid için Olympus kitleri kullanarak değerlendirilmiştir. Tam kan sayımı için 2cc. sitratlı kan alınmış ve Coulter marka cihaz ile Isotom III, Lyse S III, Clinz reaktifleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Tam idrar tetkikleri Boehringer Mannheim marka cihaz ile Combur 10 test M kiti kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm olguların mikroalbuminüri değerlerinin saptanması için 24 saatlik idrarları toplanmış ve idrarlar aynı sabah Boehringer Mannheim firmasının Micral test II stripleri

kullanılarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS for Windows 7.0 bilgisayar programı yardımı ile Student's t testi ve Pearson'ın doğrusal korelasyon analizi kullanılmıştır.

### SONUÇ VE BULGULAR

Çalışmamızda, esansiyel hipertansiyonu ve mikroalbuminüri olan, yaşları 37-64 arasında değişen; 19'u kadın (%67.8) ve 9'u erkek (%32.2) toplam 28 hastaya antihipertansif tedavi olarak Verapamil 180 mg SR-Trandolapril 2 mg günlük dozlarda uygulanmıştır. Esansiyel hipertansiyonu ve mikroalbuminüri olan, yaşları 32-65 arasında değişen; 20'si kadın (%68.9) 9'u erkek (%31.1) toplam 29 hastadan oluşan ikinci bir hasta grubunda ise antihipertansif tedavi olarak Trandolapril günlük 2 mg. dozda kullanılmıştır. Grupların cinsiyet, yaş ve hipertansiyon yaşı ortalamaları arasında istatistiksel farklılık saptanmıştır (Tablo 2).

**TABLO 2:** Yaş, cinsiyet, yaş ve hipertansiyon yaşı özellikleri.

	Kadın/ Erkek	Yaş ortalaması (yıl SD)	Hipertansiyon yaşı (yıl SD)
Trandolapril grubu	20/9	51.6±13.8	4.28±1.05
Trandolapril+Verapamil grubu	19/9	49.8±14.1	4.61±0.72
p değeri		>0.05	>0.05

**TABLO 3:** Başlangıç ve 12. Hafta sistolik kan basıncı ortalamalarının gruplara göre karşılaştırılması (mmHg±SD)

	Trandolapril+Verapamil grubu	Trandolapril grubu	p
Başlangıç	176.78±22.78	165.13±17.83	>0.05
12. Hafta	132.25±9.66	125.68±10.94	>0.05
p	<0.001	<0.001	

**TABLO 4:** Başlangıç ve 12. Hafta diyastolik kan basıncı ortalamaları (mmHg±SD)

	Trandolapril+Verapamil grubu	Trandolapril grubu	p
Başlangıç	105.01±9.09	102.82±4.43	>0.05
12. Hafta	80.25±4.43	78.26±5.95	>0.05
p	<0.001	<0.001	

Çalışmamızda her iki grup arasında sistolik kan basıncı başlangıç değerlerinin ortalamaları ve 12. hafta değerlerindeki azalmanın ortalamaları arasında istatistiksel anlamlılıkta farklılık göstermediği saptanmıştır. Her iki grubun başlangıç ve 12. hafta sistolik kan basıncı ortalamalarındaki azalma da ise istatistiksel olarak çok belirgin bir fark saptanmamıştır (Tablo 3).

Çalışmamızda her iki grup arasında diyastolik kan basıncı başlangıç değerlerinin ortalamaları ve 12. hafta değerlerindeki azalmanın ortalamaları arasında istatistiksel olarak çok ileri fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Başlangıç ve 12. haftada grupların 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Her iki grupta da başlangıç ve 12. hafta mikroalbuminüri ortalama değerlerinde istatistiksel anlamda çok ileri düşme saptanmıştır (Tablo 5).

**TABLO 5:** Başlangıçta ve 12. Haftada grupların 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri değerlerinin ortalamaları (mg/24 saat)

	Trandolapril+Verapamil grubu	Trandolapril grubu	p
Başlangıç	50.35±27.00	42.75±24.48	>0.05
12. Hafta	18.2±22.08	15.90±22.81	>0.05
p	<0.001	<0.001	

**TABLO 6:** Başlangıçta ve 12. Haftada grupların 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri değerlerinin ortalamalarındaki (mg/24 saat) azalma.

	Trandolapril+Verapamil grubu	Trandolapril grubu	p
Başlangıç	24.75±12.29	26.36±21.50	p>0.05

**TABLO 7:** Mikroalbüminüri ile sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin arasındaki ilişkiyi göstermek için korelasyon analizi yapıldığında elde edilen katsayının p ve r değerleri.

	Sistolik kan basıncı	Diastolik kan basıncı
Mikroalbüminüri	r=0.92 p=0.007	r=0.69 p=0.043

Çalışmamızda başlangıç ve 12. hafta 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri ortalama değerlerindeki azalmanın ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel anlamda fark görülmemiştir (Tablo 6).

Çalışmamızda her 2 hasta grubuna giren hastaların 24 saatlik idrardaki mikroalbüminüri değerleri ile sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasındaki ilişki araştırıldığında elde edilen korelasyon katsayısının her iki kan basıncı parametresi ile de anlamlı olumlu ilişki gösterdiği saptanmıştır (Tablo 7).

Gruplar arasında kardiyovasküler risk faktörü olabilecek biyokimyasal parametreler açısından başlangıçta ve 12. hafta sonunda istatistiksel anlamlılıkta fark saptanmamıştır (Tablo 8).

## TARTIŞMA

Hipertansif hastaların prognozunu kan basıncının düşürülmesinden çok hedef organ hasarının ve eşlik eden kardiyovasküler

risk faktörlerinin varlığının belirlediği gerçeği önem kazanmaktadır.

Böbrek hasar kanıtı olmayan hafif ve orta şiddetle esansiyel hipertansiyonda idrar albümin atılımının arttığı araştırmalarda saptanmıştır (2). Günümüzde mikroalbüminüri'nin olası hemodinamik, vasküler ve metabolik birimleri içeren sendromlarda sanılandan daha kapsamlı klinik ve fizyolojik belirleyici olduğu bilinmektedir (3). Mikroalbüminüri sadece hipertansiyonda değil diyabetes mellitusu da içeren diğer patolojik durumlarda da endotel işlev bozukluğunun göstergesidir. Albüminin tras-kapiller kaçış hızındaki artış, endotelial kapiller hücrelerin anormal geçirgenliği ve hasarı hipertansif mikroalbüminürik hastalarda gösterilmiştir (4). Endotelial disfonksiyonun bir başka göstergesi olan Von Willebrand faktörünün de mikroalbüminürik hipertansiflerde artmış kardiyovasküler riski gösterdiği bildirilmiştir (5-7).

Geniş kapsamlı, karşılaştırmalı çalışmalarda diyabetik olmayan hipertansif has-

**TABLO 8:** Başlangıç ve 12. hafta biyokimyasal test değerleri

		Trandolapril=Verapamil grubu	Trandolapril grubu	p
T.Kolesterol Mgr	Başlangıç	187.35±21.8	201.62±34.90	>0.05
	12.hafta	188.0±18.8	198.72±25.57	>0.05
Trigliserid Mgr	Başlangıç	143.53±42.41	146.62±59.43	>0.05
	12.hafta	143.50±42.41	146.62±59.43	>0.05
Üre Mgr	Başlangıç	33.75±8.06	37.34±8.9	>0.05
	12.hafta	32.25±5.63	35.52±7.19	>0.05
Kreatinin Mgr	Başlangıç	0.81±0.16	0.79±0.47	>0.05
	12.hafta	0.86±0.18	0.80±0.43	>0.05
AKŞ Mgr	Başlangıç	91.13±18.52	91.31±16.23	>0.05
	12.hafta	87.30±11.86	89.86±13.82	>0.05

talarda %1 ile %55.1'e kadar değişen oranlarda mikroalbuminüri saptanan oranlarda mikroalbuminüri saptanmıştır (8-11). Hipertansiyonun süresi, değişen yöntemler birlikte kullanılan antihipertansif tedavi, serum lipid düzeyleri, yaş, cinsiyet, vücut kitle endeksi, sigara alışkanlığı gibi değişkenler mikroalbuminürinin miktarı üzerine etkindirler.

Esansiyel hipertansiyonda mikroalbuminüri erken organ hasarını gösteren bir göstergedir. Sol ventrikül hipertrofisi, retinal damar lezyonları, artmış karotisarter duvar kalınlığı, glomerüler hiperfiltrasyonu hipertansiyondaki hedef organ hasarlarıdır.

Redon ve sonra Cerasola mikroalbuminüri ile sol ventrikül kitlesi arasındaki bağlantıyı ekokardiyografi ile belirlemişlerdir (12). Magic çalışmasında; albümin atılım hızı artmış olan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi veya iskemiye bağlı artmış elektrokardiyografik değişiklikler gösterilmiştir. Mikroalbuminüri ile sol ventrikül hipertrofisi arasındaki ilişki artmış kan basıncı

ile ilişkili olabilir (13).

Hipertansiyonda mikroalbuminüri ile retinopati arasındaki bağlantı; Biessenbach tarafından 84 esansiyel hipertansif hasta üzerinde yapılan çalışmada gösterilmiştir (14). Kalıcı mikroalbuminüri; hipertansif retinal değişiklikleri olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar; hipertansif retinopatili hastalarda albuminürinin yüksek derecelerde olduğunu gösteren Magic çalışması ile uyumlu olarak, mikroalbuminürinin erken mikrovasküler hasar ile birlikte olduğunu gösterir (15).

Bigazzi ve arkadaşları mikroalbuminüri hipertansif hastalarda yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile artmış karotis duvar kalınlığını göstermişlerdir. Bu hastalarda ateroskleroz da yüksek derecede bulunmuştur (16). Benzer bulgular; normoalbuminüri grupla karşılaştırmalı olarak çalışılan küçük bir grup mikroalbuminüri hipertansif hastalarda da tanımlanmıştır (17).

Hemodinamik bozuklukların habercisi olan hiperfiltrasyon ve artmış filtrasyon

fraksiyonu esaslı hipertansiyonda böbrek hasarı gelişmesine yol açabilir (12,18). Hüperfiltrasyon varlığı organ hasarının erken işareti olarak düşünölmüştür. Artmış glomerüler filtrasyon oranı ve mikroalbuminüri arasındaki birliktelik birkaç araştırmacı tarafından bildirilmiştir (16).

Sonuç olarak mikroalbuminüri metabolik ve non-metabolik risk faktörleri ile birliktedir ve esaslı hipertansiyonlu hastalarda hedef organ hasarının belirleyicisidir. Artmış üriner albümin atılım oranının saptanması yüksek kardiyovasküler risk ve organ hasarı olan hastaların ayırt edilmesi için pahalı olmayan yararlı bir klinik bilgidir.

Birçok serilerde mikroalbuminürik hastalarda normoalbuminürik hastalara göre özellikle sistolik olmak üzere kan basıncının daha yüksek olduğu saptanmıştır (11,19-22). Bigazzi ve Bianchi ise kan basıncı ile mikroalbuminüri arasında doğrudan bağlantı gösterememişlerdir (23,24). Fakat aynı araştırmacılar gece kan basıncı ve mikroalbuminüri ile 24 saatlik kan basınçları arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (25). Opsahl ve arkadaşları ortalama 24 saatlik sistolik kan basınçları ile mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki bulmamışlardır (22). Giacconi ve arkadaşları 24 saatlik ortalama kan basıncı, gece kan basıncı ile mikroalbuminüri arasında anlamlı bağlantı bulmuşlardır(25). Cerasola ve arkadaşları 24 saatlik sistolik ve diyastolik kan basıncı ile mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki gözlemişlerdir(26). Bigazzi ve Bianchi mikroalbuminürisi olan hipertansif hastalarda, mikroalbuminürisi olmayan hastalara göre daha yüksek gece sistolik ve diyastolik kan basınca bulmuşlardır(24).

Çalışmamızda mikroalbuminüri ile hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı yüksekliği arasında istatistiksel anlamda ilişki saptanmıştır. Çalışma gruplarımızda bu istatistiksel anlamlılık sistolik kan basınca ile mikroalbuminüri arasında diyastolik kan basıncına göre daha fazla bulunmuştur.

Mikroalbuminüri hipertansif hastalarda böbrek tutuluşunun ilerleme ve gelişmesini önceden haber verebilir. Proteinüri ve glo-

merüler filtrasyon oranı üzerine antihipertansif ajanların uzun süreli yararlı etkileri hipertansif böbrek tutulumu olan hastalarda gösterilmiştir. Anjiotensin dönüştürücü enzim baskılayıcılarının esaslı hipertansiyonda kan basıncı azalmasından bağımsız mikroalbuminüriyi azaltıcı etkileri gösterilmiştir. Anjiotensin dönüştürücü enzim baskılayıcıları hem intraglomerüler basıncı hem de hacmi düşürürler. Ayrıca selektif olarak mesengial hücre genişletmesini azaltabilir ve vasküler düz kas hücre hipertrofisini, glomerüloskleroz gelişimindeki esas yanıtları hafifletebilirler. In vivo, anjiotensin dönüştürücü enzim baskılanmasının glomerüloskleroz gelişimini engellediği ve ayrıca mesengial ve endotelial hücre sayılarında beklenen yükselmeyi glomerüler podositlerin sayısını etkilemeden azaltığıda gösterilmiştir. Anjiotensin II'nin glomerüllerin seçici geçirgenliğini artırmak suretiyle proteinüri nedeni olabileceği bilinmektedir. Bu gözlemler anjiotensin dönüştürücü enzim baskılayıcılarının mesengial hücreyi etkileyerek ve antitrofik etki göstererek korumayı sağlayabileceklerini göstermektedir (28-31).

Çalışmamızda hipertansiyonu ve mikroalbuminürisi olan, tedavisinde Trandolapril 2mg kullanılan hastalarda başlangıç ve 12. hafta mikroalbuminürileri arasında istatistiksel yönden anlamlı fark tespit edilmiştir.

Kalsiyum kanal durdurucular böbrek koruyucu etkileri açısından heterojen bir gruptur. Bu farklılıkların bazıları böbrek mikrosirkülasyonu üzerindeki etkileri ile ilişkilidir. Nifedipin gibi dihidropiridin ajanlar sadece afferent arteriyolde etki göstermektedirler, bu hipertansif hastada sadece glomerüle kan akışını artırmaya ve böylece intraglomerüler basıncı ve albümin atılım hızını artırmaya neden olmaktadır (32). Verapamil ve Diltiazem gibi dihidropiridin olmayan ajanlar afferent arteriyolle beraber efferent arteriyolleri de genişletebilirler. Bu durum postglomerüler kapiller direncinin düşmesini sağlar ve sonuç olarak da, intraglomerüler basıncı ve albümin atılım

hızını azaltır. Weidman ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve nefropatisi olan hipertansif hastaların böbrek fonksiyonunu (Proteinüri derecesi ile ölçülen) karşılaştıran bir meta-analiz bu farklı etki mekanizmalarının klinik etkilerini göstermektedir (33).

Nifedipin verilen hastalarda, sistemik kan basıncında benzeri düşüşlerin elde edilmesine rağmen proteinürinin artış gösterdiği (böbrek fonksiyonunda bozulmayı gösterir), oysa verapamil ya da diltiazem gibi ajanlar ile bir düşüş olduğu bulunmuştur. Verapamilin böbrek mikrosirkülasyonu üzerinde tercih edilebilir etkisine ek olarak, deneysel kanıtlar böbrek koruyucu özelliğini destekleyen başka etkilerin de var olduğunu ortaya koymaktadır. Bunlar; sistemik kan basıncı düşüşü, renal hipertrofiye azalma, makromoleküllerin mesangial trafiğinin ayarlanması, hasarlı böbreklerin metabolik aktivitesinde düşüş, üremik nefrokalsinonun düzeltilmesi, büyüme faktörlerinin mitojenik etkilerinin azaltılması, basınca bağlı kalsiyum girişinin blokajı, azalmış serbest radikal formasyonu şeklinde sıralanabilir (34,35).

Bakris ve arkadaşları insüline bağımlı olmayan tip 2 hipertansif diyabetiklerde verapamil ve lisinopril birlikteliğinin etkilerini çalışmışlardır. Daha yüksek dozlarda tek başına verilen her iki ajanla karşılaştırıldığında birlikte ilaç tedavisinin üriner albümin atılımında en büyük düşüşü ve zaman içinde böbrek fonksiyonlarında en yavaş azalmayı sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca bu şekilde tek ilaç tedavisine göre daha düşük yan etki profili elde etmiştir. Bakris tarafından yapılan ve nefropati gelişmiş tip 2 diyabet hastalarının katıldığı, çok merkezli bir çalışmada hastalar, benzer düzeylerde kan basıncı azalması sağlayacak dozlarda olmak üzere; sabit verapamil SR+trandolapril birlikte kullanımı ya da verapamil SR veya trandolapril tekli tedavisi için rastgele gruplandırılmış ve birlikteliğinin,

tekli tedavilere kıyasla farklı antiproteinürik ve böbreğe ait hemodinamik etkileri olup olmadığı araştırılmıştır. Alınan sonuçlara göre başlangıçta idrara çıkan albümin miktarındaki en büyük azalma, ikili tedavi ile elde edilmiştir (%68). Buna karşılık verapamil SR ve trandolapril tekli tedavilerinde sağlanan azalma oranları, sırasıyla %43 ( $p<0.05$ ) ve %39 ( $p<0.05$ ) olmuştur. Kan basıncında elde edilen azalma bakımından gruplar arasında fark bulunmadığından yazarlar, bu sonuçların 'glomerül geçirgenliğindeki değişikliklerle bağlantı olabileceği' düşüncesindedir (36,37).

Biz çalışmamızda verapamil 180mg SR ile trandolapril 2mg verdiğimiz grupta; kan basıncının düşürülmesi ile başlangıç ve 12. hafta proteinüri değerlerinde arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptadık. Buna karşın sadece trandolapril verilen grupla ikili tedavi verilen grup arasında proteinürinin azaltılması yönünden anlamlı fark saptanmamıştır.

## SONUÇ

Çalışmamızda endotel işlev bozukluğunun bir göstergesi olan ve artmış kardiovasküler hastalık riskine işaret eden mikroalbüminüri olan hipertansif hastalarda bunun derecesinin hem sistolik hem de diastolik kan basıncı değerleri ile doğru orantılı olduğu sonucuna varılmıştır. Anjiotensin dönüştürücü enzim baskılayıcı veya anjiotensin dönüştürücü enzim baskılayıcı ile birlikte kalsiyum kanal durdurucu ilaç kullanımı ile kan basıncı kontrolü sağlanan hastalarda 12. hafta sonunda mikroalbüminüri miktarında anlamlı azalma elde edilmiştir. Anjiotensin dönüştürücü enzim baskılayıcı ve kalsiyum kanal durdurucu ilaçların hipertansiyonun hedef organ hasarının erken belirteci olan mikroalbüminüri üzerine olumlu etkileri olduğu sonucuna varılmıştır. İlaçların birlikte kullanımları ile bu olumlu etkinin artışı gözlenmemiştir.



## KAYNAKLAR

1. Kaplan NM. Endocrine hypertension. In 'Williams Textbook of Endocrinology, eds: JD Wilson, DW Foster, Philadelphia, WB Saunders Company, 1992 ; 727-31.
2. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HE, Evrin PE; increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974 ; i : 1190-2.
3. Mathiesen ER, Roon B, Jensen T, Strom B, Peckert T: Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990 ; 39 : 245-9.
4. Parving HH, Gynzelberg F: Transcapillary Escape rate of albumin and plasma volume in essential hypertension. *Circ Res* 1973 ; 32 : 643-50.
5. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi O, et al: Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994 ; 344 : 14-8.
6. Jaffe EA, Nachman RL: Subunit structure of factor VIII antigen synthesized by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1975 ; 56 : 698-702.
7. Aqewall S, Persgon B, Samuelsson O, Ljungman S, Herlitz H, Fagerberg B: Microalbuminuria in treated hypertensive men at high risk of coronary disease. *J Hypertens* 1993 ; 11 : 461-9.
8. Dimmitt SB, Lindquist TL, Mamotte CDS, Burke V, Beilin LJ, urine albumin excretion in healthy subjects. *J Hum Hypertens* 1993 ; 7 : 239-43.
9. Metcalf P, Baker J, Scott A, Wild C, Scragg R, Dryson; Albuminuria in people at least 40 years old: Effect of obesity, hypertension and hyperlipidemia. *Clin Chem* 1992 ; 38 : 1802-8.
10. Pontremoli R, Cheli V, Sofia A, et al: Prevalence of micro and macroalbuminuria and their relationship with other cardiovascular risk factors in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10(SG) : 6-9.
11. Bigazzi R, Bianchi S, Campese V, Baldari G: Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 1992 ; 61 : 94-7.
12. Bigazzi R, Bianchi S. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal disease in essential hypertension. *Nephrol Dial Trans.* 1997 ; 12(SG) : 26-31.
13. Palatini P, Graniero GR, Mormino P et al. Prevalence clinical correlates of microalbuminuria in stage I hypertension (Harvest Study). *Am J Hypertens* 1996 ; 89 : 334-41.
14. Biessenbach G, Zazgornik J. High. Prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994 ; 41 : 211-8.
15. Pontremoli R, Cheli V. Sofia A et al. Prevalence of micro and macroalbuminuria and their relationship with other cardiovascular risk factors in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplan* 1995 ; 10(suppl 6) : 6-9.
16. Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R, Baldari D, Baldari G, Campese VM. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1995 ; 9 : 827-33.
17. Del Sette, Zagami P, Angeli S, Finocchii C, Gandolfo C, Pontremoli R, Carotid diameter, wall thickness and periaatal stress in essential hypertension. *Stroke* 1995 ; 26 : 23-73.
18. Erley CM, Rislis T. Microalbuminuria in primary hypertension: Is it a marker glomerular damage? *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 (suppl 6) : 6-9.
- 19 Parving HH, Jensen HE, Mogensen CE, Evrin PE, Increased urinary albumin excretion in benign essential hypertension. *Lancet* 1974 ; i : 231-7.
20. Losito A, Fortunati F, Zampi I, Del Favero A. Impaired renal functional reserve and albuminuria in essential hypertension. *Br Med J.* 1988 ; 296 : 1562-4.
21. Pedersen Eb, Mogensen CE. Effect of antihypertensive treatment on urinary albumin excretion, glomerular filtration rate and renal plasma flow in patients with essential hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1976 ; 36 : 231-7.
22. Opsal JA, Abraham PA, Halstenson CE et al. Correlation of office and ambulatory blood pressure measurements with urinary albumin and N-acety-B-D-glucosaminidase excretions in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988 ; 1 (suppl 1) : 117-20.
23. Bigazzi R, Binchi S, Campese UM, Baldari G. Prevalence of microalbuminuria in large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 1992 ; 61 : 94-7.
24. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, et al. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994 ; 7 : 23-9.
25. Giaconi S, Levanti C, Fommei E et al. Microalbuminuria and casual and ambulatory blood pressure monitoring in normotensives and in patients with borderline and mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989 ; 2 : 259-60
26. Cerosola G, Cottone S, D'Ignoto G, Grasso L. Microalbuminuria points out early renal and cardiovascular changes in essential hypertension. *Reu Lat Cardiol* 1992 ; 13 : 3-7.
27. Maki DD, Ma JZ, Lous TA, Kasiske BL: Long term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 1073-80.
28. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition of diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 1993 ; 329 : 1456-62.
29. Hoelscher D, Bakris G. Antihypertensive therapy and progression of diabetic renal disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994 ; 23 (suppl 1) : 34-8.
30. Tolins JP, Raij L. Antihypertensive therapy and the progression of chronic renal disease. Are there renoprotective drugs? *Semin Nephrol* 1991 ; 11(5) : 538-48
31. Orth S and Weidmann P. Nephroprotective effect of ACE inhibitors. *Drugs* 1993 ; 46 (suppl 2) ; 189-96.
32. Abboth KC and Bakris G. Renal effect of antihypertensive medications. *J. Clin Pharmacol* 1993 ; 33 : 392-9.

33. Weidmann P. Antihypertensive therapy in diabetic patients, *J Hum Hypertens* 1992 ; 6 (Suppl 2) : 23-6
34. Epstein M. Calcium antagonists and renal protection. *Arch intern Med* 1992 ; 152 : 1573-84.
35. Epstein M. Calcium antagonists and the kidney, implications for renal protection. *Am J Hypertens* 1993 ; 6 : 251-9.
36. Bakris GL, Williams B. Angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists alone or combined: does the progression of diabetic renal disease differ. *J Hypertens* 1995 ; 13 (suppl 2) : 95-101
37. Bakris GL, Williams B, Heres D, et al. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: Importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 912-9.