

## Angiotensin Konverting Enzim İnhibitörü Enalapril'in Proteinüri ve Diğer Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi

Mahmut YAVUZ\*  
Kamil DİLEK\*\*  
Mustafa GÜLLÜLÜ\*  
Mustafa YURTKURAN\*\*\*

### ÖZET

*Kliniğimizde "Nefrotik Sendrom" (NS) tanısıyla yatırılan 22 olguda, Angiotensin Konverting Enzim (ACE) inhibitörlerinin proteinüriye etkisi araştırıldı. Olguların 15'i erkek, 7'si kadın ve yaşları 15-58 arasında idi. Perkütan renal iğne biyopsileri yapıldı. Sırasıyla 7 gün plasebo, 7 gün 2x5 mg Enapril p.o. verildi. Sonuçta proteinürinin anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Diğer renal fonksiyonlarda ise değişiklik saptanmadı.*

### SUMMARY

#### The Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (Enalapril) on Renal Function and Proteinuria in Nephrotic Syndrome

*Twenty two Nephrotic Syndrome cases hospitalized in our clinic are researched for the effect of ACE Inhibitors on proteinuria fifteen*

\* Uzm. Dr.; İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı.

\*\* Yard. Doç. Dr.; İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

\*\*\* Doç. Dr.; İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

*of cases were male and seven were female. Ages of patients were between 15 to 58. For the all cases, percutan renal needle biopsy has been carried out. Recpectively, placebo and Enalapril (2x5 mg. p.o.) have been administered for seven days to the all cases. As a result, after enalapril administration a significant decrease in proteinuria has been observed. No change has been determined in other renal functions.*

## GİRİŞ

Proteinüri, NS'da görülen önemli bulgulardan birisidir. Bir yandan proteinüriye ikincil komplikasyonlar, diğer yandan böbrek patolojisinde yaptığı etkilerle hastalığın prognozunu etkilediğinden klinikte ayrı bir önem taşır.

Son yıllarda, hastalığın prognozundaki etkisi nedeniyle primer hastalığın tedavisi yanında, proteinüriye de azaltmaya yönelik tedavi arayışları önem kazanmıştır<sup>1,2</sup>.

Bu amaçla önceleri sadece diyabetik glomerulopatide kullanılan ACE inhibitörleri, son yıllarda sınırlı sayıda araştırmada diğer glomerulopati vakalarında da kullanılmışlardır<sup>3,5,7,8,10</sup>.

Sınırlı vaka sayıları ile yapılan bu çalışmaların sonuçlarının çelişkili oluşu, böbrek fonksiyonlarının tümüne olan etkisinin net ve açık olarak ortaya koyulmamış olması nedenleri ile aşağıda gereç ve yöntemini anlattığımız çalışmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında 24 Nisan 1989 - 22 Ağustos 1990 tarihleri arasında NS tanısıyla yatırılan 22 olgu çalışma kapsamına alındı. Perkütan renal iğne biyopsisi yapılarak histopatolojik tanıları konuldu. Olguların yaşları 15-18 arasında ve 15'i E., 7'si K. idi.

Çalışma birbirini izleyen 7 günlük Plasebo ve 7 günlük 2x5 mg. Enalapril tedavi dönemlerinde yapıldı. Çalışma planı her iki dönemde de aynı idi. Her gün ağırlık, yatar pozisyonda sağ koldan arteriyel kan basıncı ve nabız dakika sayısı, diürez, 24 saatlik idrarda protein ölçümleri yapıldı. Her iki dönemin 1., 3., 6., 7. günlerinde 2 saatlik kreatinin klirensleri hesaplandı. 1. ve 7. günlerde serum üre, kreatinin, total protein, albumin, yatar pozisyonda plazma renin aktivitesi (P.R.A.) ve aldosteron ölçümleri için kan örnekleri alındı. 24 saatlik idrarda protein elektroforezi çalışıldı.

Çalışma süresince hastalara 1,5 gr/kg/gün proteinli ve serbest NaCl'ü diyet uygulandı. Proteinüri üzerine etkili olabilecek hiçbir drog verilmedi.

Elde edilen veriler, istatistiksel olarak student-t testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Tablo I'de görüldüğü gibi olguların ortalama yaşı 30.8 idi. Ortalama günlük protein kayıpları  $6.34 \pm 3.23$  gr/gün idi. 7 olgunun hipertansiyonu, 9 olgunun da farklı evrelerde olmak üzere kreatinin klirensleri düşük idi ( $< 80$  ml/dk).

Plasebo tedavi döneminde ortalama  $6.34 \pm 3.23$  gr/gün olan proteinüri miktarı, Enalapril tedavi döneminde  $4.63 \pm 2.54$  gr/güne düştü. Fark anlamlı idi. ( $p < 0.001$ ) (Tablo: II). Proteinürideki bu düşüş 3. günden itibaren istatistiksel anlamlılık göstermekte idi.

Serum total protein düzeyi plasebo döneminde ortalama  $4.61 \pm 1.06$  gr/dl iken, albumin düzeyi  $1.87 \pm 0.77$  gr/dl idi. Enalapril tedavi döneminde ise serum total protein düzeyi ortalama  $4.36 \pm 1.11$  gr/dk iken serum albumin düzeyi  $1.94 \pm 0.91$  gr/dl bulundu. Farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

24 saatlik idrarda protein elektroforezi sonuçları her iki tedavi döneminde karşılaştırıldı. Tablo: III'te görüldüğü gibi sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmedi.

Hipertansif grupta  $6.82 \pm 4.10$  gr/gün olan proteinüri, enalapril tedavisi döneminde  $4.27 \pm 3.48$  gr/güne, normotansiflerde ise  $6.12 \pm 2.87$  gr/günden  $4.80 \pm 2.10$  gr/güne düştü. Her iki gruptaki farkta istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ).

Kreatinin klirensi normal sınırlarda olan grupta ortalama günlük proteinüri miktarı  $5.80 \pm 3.01$  gr/günden enalapril tedavi döneminde  $4.65 \pm 3.03$  gr/güne kreatinin klirensi 80 ml/dk'nın altında olan grupta ise  $6.62 \pm 3.62$  gr/günden  $3.90 \pm 2.40$  gr/güne düştü. Bu farklarda istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.01$ ).

Sistolik ve diyastolik arteriyel kan basınçları plasebo ve enalapril tedavi dönemlerinde karşılaştırıldı.  $125.0 \pm 30.0$  mmHg olan sistolik T.A.,  $117.4 \pm 19.5$  mmHg'a,  $77.7 \pm 16.3$  mmHg olan diyastolik T.A.,  $72.9 \pm 12.3$  mmHg'a düştü. Basınçlardaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ).

7 Renal Amiloidozisli vaka ayrı olarak değerlendirildiğinde bu gruptaki proteinüri düzeyi enalapril tedavi döneminde  $5.31 \pm 1.96$  gr/günden  $4.22 \pm 1.50$  gr/güne düştü. Fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

Enalaprilin proteinüri dışındaki renal fonksiyonlar üzerine olan etkilerini araştırdık. Tablo IV'te özetlendiği gibi kreatinin klirensi, serum üre, kreatinin ve plazma aldosteron düzeylerinde plasebo ve enalapril tedavi dönemlerinde istatis-

**Tablo: I - Olguların Yaş, Cins, Ortalama Proteinüri, Arteriyel Kan Basıncı, Kreatinin Klirensi ve Renal Histopatolojik Tanıları**

Adı Soyadı	Yaş	Cins	24 SAATLİK PROTEİNÜRİ gr/gün (ortalama)		KAN BASINCI mmHg (ortalama)		KREATİNİN KLİRENSİ ml/dk (ortalama)		Renal Patoloji
			Plasebo	Enalapril	Plasebo	Enalapril	Plasebo	Enalapril	
N.K.	36	E	2	0.9	172/77	132/77	16	14	E.S.G.N.
M.D.	18	E	4.6	4	100/60	110/69	135	109	M.D.H.
A.G.	26	E	6.3	3.7	110/71	111/70	88	64	F.S.G.N.
B.I.	36	E	2.9	1.8	161/102	151/97	32	26	M.G.N.
M.D.	18	E	7.5	5.6	106/64	111/74	184	170	M.G.N.
S.D.	48	E	11.6	9.8	157/95	145/88	100	94	M.P.G.N.
F.T.	39	E	8.9	9	104/68	93/60	150	151	M.G.N.
A.M.	33	E	8.8	4.6	113/77	110/71	73	75	Mezan. PGN
H.D.	17	K	6.3	4.3	102/74	107/63	67	63	M.P.G.N.
S.K.	15	K	1.8	1.3	121/77	107/70	98	114	Alport
S.A.	16	K	12.6	8.4	149/90	136/88	13	4	M.G.N.
A.A.	21	K	2.8	2.8	106/68	106/64	89	102	M.P.G.N.
S.Ç.	57	E	11.2	6.8	135/80	136/80	96	95	M.G.N.
Z.Y.	51	E	10.8	7.8	110/70	110/70	74	72	M.G.N.
A.U.	23	K	4.9	1.7	146/98	144/98	80	100	M.P.G.N.
Y.Y.	43	K	3.9	2.9	103/66	100/66	104	84	Amiloidozis
E.T.	38	E	9	3.2	191/94	150/94	26	27	Amiloidozis
A.O.O.	20	E	6.9	6.5	107/66	112/66	96	100	Amiloidozis
K.T.	58	E	5.2	4.1	138/72	129/72	56	54	Amiloidozis
İ.E.	17	E	3.7	2.9	85/51	86/51	260	268	Amiloidozis
M.C.	30	E	4.5	6.1	110/70	110/72	13	13	Amiloidozis
C.Y.	53	K	4	3.9	110/70	110/70	82	84	Amiloidozis

tiksel olarak anlamlı farklar gözlenmedi. P.R.A. ise enalapril tedavi döneminde anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

**Tablo: II - Plasebo ve Enalapril Tedavi Dönemlerindeki Ortalama Günlük Proteinüri Değerlerinin Karşılaştırılması (gr/gün)**

Çalışılan Değer	n	Plasebo Tedavisi $\bar{X} \pm SD$	Enalapril Tedavisi $\bar{X} \pm SD$	p
24 Saatlik Proteinüri	22	6.34 $\pm$ 3.23	4.63 $\pm$ 2.54	$p < 0.001$

**Tablo: III - 24 Saatlik İdrarda Protein Elektrofrezisi Sonuçlarının Plasebo ve Enalapril Tedavi Dönemlerinde Karşılaştırılması**

Çalışılan Değerler	n	Plasebo Tedavisi $\bar{X} \pm SD$	Enalapril Tedavisi $\bar{X} \pm SD$	p
Albumin	12	74.6 $\pm$ 11.7	74.5 $\pm$ 15.4	A.D.
Alfa-1	12	5.11 $\pm$ 3.09	5.68 $\pm$ 3.81	A.D.
Alfa-2	12	4.68 $\pm$ 2.99	3.21 $\pm$ 3.07	A.D.
Beta	12	8.06 $\pm$ 2.12	7.48 $\pm$ 3.58	A.D.
Gamma	12	8.21 $\pm$ 6.65	8.66 $\pm$ 9.41	A.D.

\* A.D.: Anlamlı değil.

**Tablo: IV - Plasebo ve Enalapril Tedavilerinin Kreatinin Klirensi, Serum Üre, Kreatinin, Plazma Renin Aktivitesi ve Aldosteron Üzerine Olan Etkileri**

Çalışılan Değerler	n	Plasebo Tedavisi $\bar{X} \pm SD$	Enalapril Tedavisi $\bar{X} \pm SD$	p
Kreatinin Klirensi (ml/dk)	22	93.4 $\pm$ 6.34	89.3 $\pm$ 64.8	A.D.
Üre (mg/dl)	22	56.5 $\pm$ 45.4	58.2 $\pm$ 59.1	A.D.
Kreatinin (ml/dl)	22	1.74 $\pm$ 1.98	1.77 $\pm$ 1.92	A.D.
P.R.A. (nl/dl)	22	4.46 $\pm$ 2.32	7.37 $\pm$ 5.25	$p < 0.05$
Aldosteron (pg/dl)	22	198.5 $\pm$ 258.4	239.4 $\pm$ 297.2	A.D.

## TARTIŞMA

ACE İnhibitörlerinin NS'da proteinüriyi azalttığı deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir<sup>1-10</sup>. Bizim çalışmamızda da bu literatür bulguları ile paralellik göstermektedir. Bizde proteinüride azalma saptadık. Bu azalmayı, bazı araştırmacılar intraglomerüler basıncıdaki düşüşe<sup>1-3</sup> diğer bazı araştırmacılar ise renal hemodinamik değişiklikler yoluyla veya bağımsız olarak glomerüler düzeyde selektif permeabilitedeki değişikliğe<sup>5,6</sup> bağlı olduğunu, bir kısım araştırmacı ise mekanizmanın tam olarak açıklanamayacağını<sup>9,10</sup> ifade etmektedir.

Biz çalışmamızda selektivitede herhangi bir değişiklik gözlemedik. Yani ACE inhibitörü enalapril kullandığımız dönemde idrarla kaybedilen, protein kalitelerinde değişiklik olmadı. Selektivitede bir değişiklik olmadığı anlamına gelen bu sonuçları, 7 günlük kısa süreli uygulama yapmamız nedeni ile yorumlamak yanlışlıklara sebep olabilir kanısındayız. Fakat proteinüride değişiklik olmasına rağmen protein kalitesinde değişiklik olmaması da dikkat çekicidir. Proteinürinin selektivitesinde değişiklik olmaması, kısa sürede ACE inhibitörlerinin glomerüler düzeyde selektif permeabiliteye etkisi olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Tedavi süresince glomerüler filtrasyon hızında (GFR) değişiklik olmaması ve antiproteinürik etkininde GRF'na bağlı olmaması, ACE inhibitörlerinin intraglomerüler basıncı değişikliğine sebep olmadığını delili sayılabilir fakat bu bulguları yorumlarken, ACE inhibitörlerinin bir yandan intraglomerüler basıncı azaltarak GFR'ni düşürürken diğer yandan da glomerül net filtrasyon alanını genişleterek GFR'ni artırarak etki edebilecekleri unutulmamalıdır.

Olgularımızın 7'si renal amiloidozis idi. Enalapril tedavisi sonunda bu grupta istatistiksel olarak anlamlı olmayan proteinüride düşüşler gözledik, fakat sonuçlarımızı bu konuda literatürde bilgiye rastlayamadığımızdan karşılaştıramadık. Muhtemeldir ki amiloidozisin yapısal özelliği nedeniyle ACE inhibitörünün renal hemodinami üzerine olan etkisi proteinüriyeye etkili olmamaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamız bize, enalaprilin iki doz halinde toplam 10 mg. p.o. kullanımının Nefrotik Sendrom olgularında protein ekskresyonunu anlamlı olarak azaltabileceği ve diğer renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etki yapmayacağı, kullanılan dozlarda iyi tolere edileceği izlenimini vermiştir.

## KAYNAKLAR

1. DUNN, M.J.: Prostaglandins, Angiotensin II, and Proteinuria. *Nephron*, 55 (Suppl. 1): 30-37, 1990.
2. MEYER, T.W., ANDERSON, S., REENKE, H.G., et al.: Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int.*, 31: 725-759, 1987.

3. HEEG, J.E., JONG, P.E. de, GJALT, K., HEM, V.D., ZEEUW, D. de: Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int.*, 32: 28-83, 1987.
4. PASKUE, C., RODRIGUEZ, M., ALLON, M.: The acute effects of captopril (CAP) on proteinuria in nephrotic: Dependence on hemodynamic effects (Abstracts). *Kidney Int.*, 35: 211, 1989.
5. THOMSON, D.M., HILLIS, A.N., DAVIES, M., COLES, G.A. and WILLIAMS, J.D.: Endopril treats the proteinuria of membranous Glomerulonephritis (MGN) without detriment to renal haemodynamics (Abstracts). *Kidney Int.*, 37: 261, 1990.
6. HEEG, J.E., ZEEUW, D. de, STELWAGEN, T., JONG, P.E. de: Mechanism of the antiproteinuric effect of ACE inhibition (ACEI) in man (Abstracts): *Kidney Int.*, 37: 508, 1990.
7. JONG, P.E. de, APPERLOO, A.J., HEEG, J.E., ZEUEW, B. de: Lisinopril in Hypertensive Patients with renal function Impairment. *Nephron*, 55 (Suppl. 1): 43-48, 1990.
8. PRAGA, M., ANDRES, A., MORALES, J.M., ROMERO, J.C., RODICIO, J.L.: Massive proteinuria (MP) without hypoalbuminemia: Clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition (ACEI) (Abstracts). *Kidney Int.*, 37: 424, 1990.
9. LINNE, T.: Angiotensin converting enzyme inhibitor treatment reduces proteinuria in children with chronic glomerulopathy (Abstracts). *Kidney Int.*, 35: 197, 1989.
10. FERDER, L.F., INSERRA, F., DACCERDI, H., SMITH, R.D.: Enalapril Improved Renal Function and Proteinuria in Chronic Glomerulopathies. *Nephron*, 55 (Suppl. 1): 90-95, 1990.

Uzm. Dr. Mahmut YAVUZ

U.Ü. Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı

Duaçınarı / BURSA