

PROTEİNÜRİ: TANISI, HASAR MEKANİZMALARI VE TEDAVİSİ

PROTEINURIA: DIAGNOSIS, PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT

Emre Tutal, * Siren Sezer

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, * İç Hastalıkları ABD Nefroloji Bilim Dalı , Ankara

GİRİŞ

Fizyolojik koşullarda idrarla günlük protein atılımı 150 mgr'ın altındadır. Tekrarlanan ölçümlerde bu değerin üzerinde protein atılımının saptanması, yani proteinüri, gözardı edilmemeli ve ileri değerlendirme yapılmalıdır. Bu düzeyin üzerindeki protein atılımı genel olarak alta yatan böbrek hasarının önemli bir göstergesidir.

İdrarda protein atılımının normal sınırlarda olup olmadığının değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan yöntem 24 saatlik idrarda protein ölçümüdür. Son dönemde ise bu yönetime alternatif olarak spot idrarda kreatinin ve total protein oranının hesaplanması gündeme gelmiştir. Bu oran 1,73 m2 vücut alanına sahip bir bireyde günlük protein atılımının yaklaşık bir göstergesi olabilmektedir. Bu yöntemde elde edilen oran rakamsal olarak günlük protein atılımına denk gelmektedir (Örn: İdrarda total protein / kreatinin oranının 4,9 saptanması günlük protein atılımının 4,9 g/1,73 m2 olduğunu gösterir)(1). Bu yöntemin sağlıklı sonuçlar vermeyeceği durumlar da mevcuttur. İdrarda atılan kreatinin miktarının beklenden farklı olduğu durumlar bunlardan biridir. Örneğin kas kitlesi yüksek ve buna bağlı olarak da idrarda atılan kreatinin miktarı fazla olan bireyde protein atılımı az görülürken, tersine kaşektik bireyde mevcuttan daha fazla protein atılımı hesaplanacaktır. Yine bu yöntemle iyi huylu proteinüri durumları (ortostatik proteinüri vb) tanımak mümkün değildir. Bu yöntemin diabetik nefropatili hastalarda uygulanması halinde de yanlış sonuçlar alınmaktadır.

Klinikte, proteinüri varlığı çoğunlukla bu yöntemlerden önce, idrar çubukları vasıtasıyla farkedilmektedir. Bu çubuklar albumine karşı duyarlıdır ve bu nedenle albumin dışındaki moleküllerin atılımının arttığı iyi huylu durumlarda, multipl myelomda ve mikroalbuminüri düzeyindeki diabetik hastalarda tanı için yeterli olamamaktadırlar. Açıklanamayan böbrek yetmezliği varlığında idrarın sulfasalilik asit ile test edilmesi halinde mevcut olan bütün protein miktarı tespit edilebilir. Bu yöntem

Glomerüler hipertansiyonun, artmış angiotensin-II'nin de katkısıyla, glomerül duvarını gerekerek zarar görmesine ve 'pore'ların genişleyip protein filtrasyonundaki boyut-seçiciliği özelliğini kaybederek, multipl myelom tanısında faydalıdır. Diabetik nefropatili hastalarda ise idrar çubuğunda proteinin pozitifleşmesi hastalığın geç bir bulgusudur. Bunun nedeni bu çubukların ancak günlük 300-500 mg üzerinde albumin atılımı varlığında pozitifleşiyor olmasıdır. Bundan daha düşük düzeylerdeki proteinürinin tanısında faydasızdırlar.

Proteinüri, klinikte karşımıza esas olarak iki şekilde çıkabilir.

1. Geçici proteinüri: En sık rastlanan proteinüri şeklidir. Kadınların %7'sinde, erkeklerin ise %5'inde ortaya çıkabilir (2). Egzersiz, ateş gibi stres yaratan faktörler geçici olarak artmış protein atılımına yol açabilirler. Mekanizmasında norepinefrin ya da angiotensin-II artışına bağlı ortaya çıkan geçirgenlik değişikliğinin rol oynadığı düşünülmektedir (2-4). Egzersize bağlı proteinüri 1.5 mgr/dak'ya kadar ulaşabilir. Hem düşük hem de yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin atılımının artması, tübüler ve glomerüler patolojinin bir arada olduğunu düşündürmektedir. Geçici proteinüri; fizyolojik (ateş vb. etkenlere yanıt olarak), intermitant (arasında normal dönemler olan ataklar halinde) ya da ortostatik (ayakta iken proteinürinin mevcut olduğu ancak yatar pozisyonda kaybolduğu tip) olabilir.

2. İnatçı (sebat eden) proteinüri: Bu durum genel olarak alta yatan sistemik ya da böbreğe yerleşik bir hastalığın varlığında ortaya çıkmaktadır. Örneğin konjestif kalp yetmezliğinde, artmış angiotensin II ve norepinefrine bağlı geçirgenlik artışı ve proteinüri olabilir (5). Glomerüler hastalıklarda ise primer (fokal glomerüloskleroz, membranöz nefropati vb) ya da sekonder (diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon vb) tutulumla bağlı olarak gelişebilir.

Hastaya sebat eden proteinüri tanısı koyan hekim, ilk aşamada göreceli olarak zararsız sebeplerin

(ortostatik proteinüri), en sık rastlanan sebeplerin (diabetes mellitus) ve daha nadir rastlansa da ciddi seyirli ve nefroloji konsültasyonu yapılması gereken sebeplerin ayırıcı tanısını yapabilmelidir.

Proteinüri tipleri:

Proteinüri, oluşma mekanizmasına göre temel olarak üç başlık altında toplanır: Glomerüler, tübüler ve 'overflow' proteinüri. Bu üç tipten sadece ilki, yani glomerüler proteinüri (albuminüri) idrar çubukları kullanılarak tanınabilir. Diğer iki grupta idrarla kaybedilen proteinler bu tanı yöntemi ile tanınmamaktadır. Klinikte karşılaşılan inatçı proteinürinin en sık sebebi de glomerüler proteinürüdür.

a. Glomerüler proteinüri: Bu durum makromoleküllerin (albumin) glomerüler duvardan normalden fazla filtre edilmesi ile ortaya çıkar. İyi huylu sebepleri olsa da (ortostatik proteinüri, egzersize bağlı proteinüri) daha ciddi sebeplere de (diabetes mellitus ve diğer glomerüler hastalıklar) bağlı olabilir. İyi huylu sebeplere bağlı olarak ortaya çıkan proteinüri genel olarak 1-2 gr/gün'ü geçmez. Hastada glomerüler bir hastalık düşündürülen idrar bulguları; hematüri, eritrosit silendirleri, lipidüri ve zaman zaman nefrotik sınırlara varan proteinürüdür. Glomerüler hasar yapan çok sayıda hastalık vardır. Bunlar böbrek kaynaklı - primer veya sistemik- ya da sekonder olabilirler.

b. Tübüler proteinüri: Bu durum düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (Beta-2 mikroglobulin, aminoasitler, retinol bağlayıcı protein, immünglobulin ve hafif zincir proteinleri) atılmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu proteinler sağlıklı bireylerde glomerüllerden filtre edildikten sonra hemen hemen tamamen geri emilmektedirler, ancak varolan bir tübülointerstisiyel hasar bu geri emilimi bozabilmektedir. Tübülointerstisiyel proteinüri zaman içerisinde, altta yatan hastalığın yarattığı nefron kaybına bağlı olarak glomerüler proteinüriye dönebilir. İdrar çubukları düşük molekül ağırlıklı proteinleri tanımadıklarından tanıda faydalı değildir.

c. 'Overflow' proteinüri: Bu durum, nefronun normal geri emme kapasitesini aşacak dereceden daha çok miktarda düşük molekül ağırlıklı protein üretilmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu proteinlerin hemen hepsi immunoglobulin hafif zincir proteinleridir (multipl myelom, benign monoklonal gammapati vb).

Yazımızın bundan sonraki bölümünde glomerüler proteinüri etiyolojisi, proteinüriye bağlı hasar mekanizmaları ve tedavi yaklaşımları üzerinde durulacaktır.

Proteinüriye bağlı hasar mekanizmaları:

Yukarıda proteinüri gelişme mekanizmaları kabaca

verilmiştir. Bu bölümde ise proteinürinin meydana gelen hasar üzerindeki etkisi ve bunun mekanizmaları anlatılacaktır.

Bugün, proteinüri, altta yatan primer hastalığın bir bulgusu olmasının yanı sıra, nefronlara hasar veren bir başka etken olarak da görülmektedir. Tarihsel olarak bakıldığında; 1978 yılında Cameron ve arkadaşlarının nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastaların prognozunun, nefrotik düzeyde proteinüri geliştirmeyen hastalara göre belirgin kötü olduğunu göstermesi, yine benzer sonuçların mezengiokapiller (6) ve membranöz glomerülofritli (7) hastalarda da rapor edilmesi, proteinüri ve renal hasarın ilerleyişi arasındaki ilişkinin ilk kanıtlarıdır. O yıllarda, bu durumun uzun süreli nefrotik sendromun glomerüler kapillerlerde trombüse yol açmasına bağlı olduğu ya da direkt olarak proteinüriye bağlı hasar geliştiği iddia edilmişti.

Takip eden dönemde, nefron kaybını karşılamak için sağlam nefron başına düşen glomerüler filtrasyon hızının (GFR) artırılmasının ve buna bağlı gelişen glomerüler hipertansiyonun, zaman içinde altta yatan hastalık ortadan kalksa bile, sağlam nefronlarda da hasar oluşmasına yol açtığı anlaşılmıştır (8). protein ultrafiltrasyonuna yol açtığı iddia edilmiştir (9).

Bu örneklerle rağmen proteinürinin böbrek hasarı ile direkt ilişkisinin kesin olarak kabul edilmesi doksanlı yılları bulmuştur. Yine bu yıllarda Bertani ve arkadaşları proteinüri, tübülointerstisiyel hasar ve böbrek yetmezliği arasındaki ilişkiyle ilgili önemli teoriler ortaya atmışlardır (10).

Günümüzde glomerüler hasarın temelinde artmış intraglomerüler basıncın ve eşlik eden inflamasyonun rolü açık olarak bilinmektedir. İntraglomerüler basınç artışı, esas olarak üç ana sebepten dolayı; var olan nefron kaybını karşılamak amacıyla kompensatuar olarak, diabetes mellitus örneğinde olduğu gibi renal vazodilatasyon sonucu ya da glomerüler hastalık sonucu geçirgenliğin bozulması ve buna bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızının azalmasına bir tepki olarak düzeltici amaçlı ortaya çıkabilir. Artan basınç, direkt mekanik etki ile endotel hücre hasarına, mesengial hücreler üzerinde yarattığı baskı ile de inflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasına yol açar. İnflamasyon ise zaten var olan hasarın artmasına sebep olur ve bu iki etken kısır döngü ile birbirlerine bağlanırlar. Proteinüri ise bu iki etkenin hem sonucu hem de sebebi olabilmektedir.

Sonuç olarak, günümüzde; proteinürinin eşlik ettiği glomerülopatilerde, glomerüler kapiler bariyer üzerinden gerçekleşmekte olan anormal protein trafiğinin hastalığın bir parçası olmasının yanı sıra intrinsik bir toksisiteye yol açtığı ve hastalığın ilerlemesine doğrudan katkısı olduğu kabul edilmektedir. Proteinürinin bu etkisi, esas olarak

varolan inflamasyonu artırmasından kaynaklanmaktadır. Buna yönelik kanıtlar arasında atılan protein miktarının, tübülointerstisiyel infiltrattaki -inflamatuvar hücre ve özellikle T lenfosit miktarı ile ilişkisi olması gösterilebilir (11). Özellikle T lenfosit miktarı, böbrek fonksiyon kaybının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Proteinürinin tübülointerstisiyel hasarı artırmasına yol açan birden fazla mekanizma var gibi gözükmektedir. Bu mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir:

- Uzun süreli ve fazla miktarda protein geri emilimi proksimal hücre fonksiyonunu bozmakta ve lizozomal enzim kaçığına yol açmaktadır (10).

- Albumin geri emilimi sırasında albumin ile birlikte yağ asitleri de emilmekte, bu yağ asitleri kapiler duvarlarda ve interstisyumda birikerek kemoatraktan aktiviteyi sayesinde inflamasyonu uyarmaktadırlar (12).

- Filtre edilerek tübüler alana geçen kompleman faktörleri, özellikle proksimal tübül hücrelerine bağlanarak aktive olmakta ve hücre hasarına yol açmaktadır (13).

- Transferrin gibi bazı moleküllerin proksimal hücreler üzerinde doğrudan toksik etkileri vardır (14).

- Protein geri emilimi, özellikle proksimal tübül hücrelerinde, gen transkripsiyonunu da etkilemektedir. Yapılan *in-vitro* çalışmalarda; lipidden arındırılmış albumin, transferrin ve immunoglobulin G'ye maruz bırakılan proksimal tübül hücrelerinin konsantrasyona bağımlı şekilde giderek artan miktarlarda endotelin-1 sentezledikleri gösterilmiştir (15). Albumin ve transferrinin monosit kemoatraktan protein (MCP-1) geninin transkripsiyonunu uyardığı, bu uyarının luminal protein geri emiliminin lizin aracılığıyla engellenmesi halinde ortadan kalktığı gösterilmiştir (16).

- Benzer şekilde albuminin RANTES sitokinin miktarında artışa yol açtığı bilinmektedir (17). Kültür hücrelerinde MCP-1, RANTES ve endotelin-1'in, tübülointerstisiyel alandaki hasarın lokalizasyonu ile uyumlu olacak şekilde, bazolateral bölgelerde kümelenmeye eğilimli oldukları da bilinmektedir (18). Endotelin-1, MCP-1 ve RANTES ile ilgili bu *in-vitro* çalışmalar *in-vivo* gözlemlerle de uyumludur. Moleküler düzeyde inflamatuvar gen transkripsiyonunun artmasına yol açan faktör, nükleer faktör-kB'dır (NF-kB). Normalde proksimal hücre sitoplazmasında inaktif durumda bulunan bu faktör, proksimal hücre içindeki albumin ve idrarla atılan protein miktarının artmasına paralel olarak artmakta ve inflamatuvar gen transkripsiyonu üzerindeki engellemeyi ortadan kaldırmaktadır (19).

- Proteinüriye eşlik eden inflamasyonda, normalde proksimal hücre bazal duvarda bulunması

gereken T lenfosit CD40 reseptörleri tübüler duvara kaymaktadır (20). T lenfositlerine bağlanmış proksimal hücreler daha fazla inflamatuvar sitokin ve kemoatraktan üretmektedirler.

- Protein geri emilimine bağlı hormonal (artmış glukagon ve IGF-1 salınımı) ve intrarenal (artmış sodyum emilimi sonucu aktive olan tübüloglomerüler geri uyarı) değişikliklerle ortaya çıkan hiperfiltrasyon ve artmış intraglomerüler basınç söz konusudur.

Proteinüri, bu etkilerinin yanı sıra, glomerüler hipertansiyona, intraglomerüler ozmotik basıncı artırarak ve hiperfiltrasyona yolaçarak da katkıda bulunmaktadır. Bu kısır döngü ile nefron hasarı geri dönüşümsüz noktaya ulaşmaktadır.

Böbrek hasarının göstergesi olarak proteinüri:

Uzun zamandan bu yana proteinüri miktarı böbrek hastalığının şiddetini ve prognozunu öngörebilmek için kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda tanı konduğu sıradaki proteinüri düzeyinin, altta yatan hastalıktan bağımsız ve tek başına böbrek hastalığının prognozunu öngörebildiği gösterilmiştir (21).

Benzer sonuçlar The Modification of Diet in Renal disease (MDRD) ve Angiotensin-converting enzyme inhibition in renal disease (AIPRI) çalışmalarında da elde edilmiştir. Bu çalışmalardan tedavi kısmında bahsedilecektir (22,23).

Proteinüriye yönelik tedaviler:

Proteinüriyi azaltmaya yönelik diyet düzenlemeleri ve ilaç tedavileri aynı zamanda renal fonksiyon kaybını da azaltmaktadır. Bu tedavi yaklaşımları başlıca iki başlık altında toplanabilir: Diyette protein kısıtlaması ve kan basıncı kontrolü.

Diyette protein kısıtlaması: Deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda diyette protein kısıtlamasının glomerül içi basıncı (24,25) ve glomerüler hipertrofiyi (26) azaltarak glomerüloskleroza gidişi yavaşlattığı gösterilmiştir. Protein kısıtlaması hemodinamik yararlarının yanı sıra; TGF-B ve PDGF gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltıp, ekstraselüler matriks üretimini de baskılayabilmektedir (27,28).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise, kronik böbrek hastalığı olan bireylerde günlük protein alımının 0.6 gr/kg/gün ve hatta keto-amino asid karışımları ile destek verilmek şartı ile 0.3 gr/kg/gün'e kadar kısıtlamanın güvenli ve faydalı olduğu gösterilmiştir (22,29-31). Bu ölçüde protein kısıtlaması ile fosfor alımı ve zararlı yan etkilerinden de kaçınılabılır. Ancak protein malnütrisyondan kaçınmak için yeterli kalorienin sağlanması ve verilen proteinin en az %60'ının yüksek

biyolojik değeri olmasında gereklidir (29).

Nefrotik sendromda protein kısıtlamasının faydalı olup olmadığı net değildir. Hayvan deneylerinde protein kısıtlaması ile proteinüri miktarı (olasılıkla azalmış intraglomerüler basınca bağlı) ve karaciğer protein üretimi azalmaktadır. Net sonuç olarak serum albumin düzeyi değişmemektedir (32,33). Yine hayvan deneylerinde protein kısıtlamasına rağmen malnütriyon gelişmediği gösterilmiştir (34). Genel durumu iyi ve hastalığı durağan dönemde olan hastalarda idrarda atılan her 1 gr/gün protein için 1-1.5 gr ilave yapmak ve yeterli kalori alımını gözetmek üzere 0.6 gr/kg/gün'e kadar protein kısıtlamasının güvenli olduğu söylenebilir (35). Ancak ağır proteinüri olan (10-15 gr/gün) ve altta yatan hastalığı aktif ve katabolik süreçte olan hastalarda ise aynı güvenlik söz konusu olmayabilir.

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalar ise, muhtemelen hastalığın doğasından gelen iştahsızlığa bağlı olarak, müdahale edilme de kendiliğinden protein kısıtlı diyet almaktadırlar. Kreatinin kleransı 25 ml/dk olan hastalarda günlük protein alımının 0.5-0.7 gr/kg/gün'e kadar düşüğü gösterilmiştir (36). Bu hastalarda protein kısıtlaması dikkatle uygulanması gereken bir yaklaşımdır. MDRD (22) çalışması da bunu destekler niteliktedir. Protein kısıtlamasının ilk 2-3 yıl için güvenli olsa bile bazı nütrisyonel parametrelerde kötüleşmeye yol açtığı görülmektedir.

Kronik böbrek yetmezliğine giden hastalarda protein kısıtlamasının faydası ile ilgili veriler çelişkilidir. Diabetik ve kronik glomerülopatili hastalarda yapılan çalışmalar diyet modifikasyonu ile hastaların yaklaşık %75'inde GFR'de azalmanın yavaşladığı ve hatta durduğu, bu etkinin başlangıç GFR 15 ml/dk olan bazı hastalarda bile ortaya çıkabildiğini göstermiştir (37-39). Buna karşıt olarak ise daha büyük ve kontrollü bir çalışmada GFR'de ilk iki yıl içerisinde bir miktar düzelleme olsa bile bunun anlamlı düzeylerde olmadığı görülmüştür (40). Şu ana kadar yapılmış olan en geniş analiz olan MDRD'de (22) ise protein kısıtlamasının yıllık 1.1 ml/dk kadar düşük bir fayda sağladığı, hatta protein kısıtlanan hastalarda ilk dört ay içerisinde, muhtemelen azalan glomerül içi basınca bağlı olarak, ciddi GFR düşüşleri olduğu gösterilmiştir. Yine de çalışmaya katılan hastaların başlangıç ortalama GFR değerleri (39 ml/dk) göz önüne alındığında, yıllık 1 ml/dak'lık bir kazancın bile diyaliz tedavisine başlamayı 3-4 yıl kadar geciktirip, hayat kalitesini yükselteceği gözden kaçırılmamalıdır. MDRD çalışmasının, ele alınan hastaların %40'nı oluşturduğu, beş ayrı çalışmanın verilerini değerlendiren bir metaanaliz çalışmasında, 1413 hasta 18-36 ay süre ile izlenmiş ve protein kısıtlamasının ölüm ve böbrek yetmezliği gelişiminde 0,67lik bir rölatif riske yol açtığını göstermiştir (41). 24 ayrı çalışma ve 4167 hastanın alındığı bir başka metaanaliz çalışması ile

protein kısıtlamasının glomerüler filtrasyon hızındaki azalmayı 0,53 ml/dk kadar iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Bu etki diabetik hastalarda diabetik olmayanlara göre daha fazla gözükmektedir (42).

Her ne kadar kesin olmasa da genel kanı, özellikle diabetik hastalarda, 0,6 gr/kg/gün'e kadar protein kısıtlaması yapılan ve alınan proteinin yüksek biyolojik verimlilikte olmasına özen gösterilen diyet modifikasyonlarının, diyaliz başlangıcını geciktirdiği ve hayat kalitesini iyileştirdiği yönündedir.

Kan basınç kontrolü: Kan basınç kontrolü, kronik glomerülopatilerde en az protein kısıtlaması kadar önemli ve gündemde olan bir konudur. Hedef kan basınç değerleri ve uygun ilaç seçeneğinin ne olması gerektiği tam olarak kesin değildir. Bunun en önemli istisnası diabetik hastalardır. Bu grupta ACE inhibitör tedavisinin, diğer antihipertansiflere göre proteinüriyi azaltıcı ve böbrek fonksiyonunu koruyucu etkisinin daha iyi olduğu bilinmektedir. ACE inhibitörleri bu etkiyi sistemik kan basıncı üzerindeki etkilerinin ötesinde, efferent arteriol tonusunu düzenleyerek glomerül içi basıncı kontrol edebilmeleri ile sağlamaktadırlar. Bu etki hipertansif olmayan hastalarda bile görülebilmektedir (43).

Diabetik olmayan hastalarda yapılan çalışmalar ise göreceli olarak az sayıda hasta ve veri içermektedir. Bu hasta grubunda da ACE inhibitör tedavisinin protein atılımını %35-40 oranında azalttığı bilinmektedir. Bu etki özellikle glomerüler mikrodolaşım angiotensin-II'ye bağımlı hale geldiği, önceden düşük sodyumlu diyet ya da diüretik kullanılan ve göreceli olarak azalmış plazma hacmine sahip olan hastalarda daha belirgindir (44,45). ACE inhibitör tedavisinin diabetik ve diabetik olmayan hastalarda proteinüri miktarında benzer bir azalma sağladığı gözlenmiştir, ancak diğer antihipertansifler de diabetik hastalarda etkindirler (46).

Bu bilgiler ışığında ACE inhibitörlerinin belirgin faydası görülmektedir. B-bloker ve diüretikler tek başlarına kullanıldıklarında göreceli olarak daha az etkinliğe sahipken, kombinasyon tedavisinde ACE inhibitörü monoterapisi ile eş etkinlik gösterdiklerine dair bazı veriler mevcuttur (47). Kalsiyum kanal blokörleri ile ilgili olarak ise çelişkili bilgiler vardır. Bu ajanlardan özellikle nifedipin, afferent arteriolde genişleme ile glomerül içi basıncı ve dolaylı olarak proteinüri ve renal hasarı artırabilmektedir. Bu nedenle nifedipin ile sağlanan sistemik kan basınç kontrolünün proteinüriye yansımaları beklemek doğru değildir. Diltiazem ve verapamilde ise böyle zararlı bir etki en azından diabetik hastalarda görülmemektedir (46).

AT-II reseptör blokörlerinin etkinliği tam olarak aydınlatılmamıştır. Hayvan modellerinde çelişkili sonuçlar vardır. AT-II reseptör blokörleri ile ACE-1 tedavisinin eş etkinlikte olduğunu (47) gösteren

çalışmalar olduğu gibi, ACE-I etkinliğinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (48). ACE-I etkinliğinin yüksekliği, bu ilaç kullanıldığında artan kinin miktarına bağlıdır. Kininin bu etkisi efferent arteriyolleri genişleterek glomerül içi basınçta ek düşme yapmasına bağlanmaktadır (49). Bu etki AT-II reseptör blokörlerinde görülmez. Kombinasyon tedavisinin ise her iki monoterapiden daha etkin olabileceği söylenmektedir (50,51).

MDRD ve REIN çalışmalarının ortak sonucu, agresif kan basıncı kontrolünden ve ACE-I tedavisinden fayda gören hasta grubunun başlangıç proteinürisi fazla ve GFR düşük hastalar olduğudur. Proteinürisi 1 gr/gün'ün altında olan hastalara ACE-I ya da bir başka antihipertansif verilmesi, 1 gr/gün'ün üzerindeki hastalara ise tercihen ACE-I ya da AT-II reseptör blokörleri ya da gerekirse bu ikisinin kombinasyonu verilmeli; özellikle diyabetik hasta grubunda hedef kan basıncı 125/75 mmHg'nin altı olmalıdır.

Bu bilgiler ışığında proteinürinin tedavisinde protein kısıtlamasının ve antihipertansif tedavinin uygun şekilde kombinasyonunun en önemli basamak olduğu görülmektedir. Bu iki ana tedavi yöntemi dışında non-steroidal antiinflatuar ilaçların (NSAİİ), yanıt veren hasta grubunda (proteinüride azda olsa azalma) uzun dönemde böbrek hastalığının gelişme hızını azaltıcı etkileri olduğunu bildiren randomize olmayan çalışmalar da vardır (52). Glomerüler hastalık sonucu azalan glomerüler filtrasyon hızını artırmak amacıyla böbrekte prostoglandin sentezi ve bu sonucunda da renal kan akımı ve intraglomerüler basınç artmaktadır. NSAİİ ise renal vazokonstriksiyon ile basıncı düşürmekte ve böylece glomerüler filtrasyon hızında %20'ye, protein atılımında ise %50'ye varan azalmalar sağlayabilmektedirler (53,54).

Sonuç olarak, proteinüri klinikte sık karşılaşılan bir sorundur. Sebati eden proteinüri tanısı konulan hastada sadece altta yatan hastalığın tedavisi yeterli değildir. Proteinürinin kendisi, hormonal ve hemodinamik mekanizmalarla böbrek için zararlı ve altta yatan hastalık tedavi edilse bile böbrek fonksiyonlarının bozulmaya devam etmesini sağlayan bir faktördür. Bu nedenle proteinüri, uygun diyet modifikasyonları ve kan basıncının kontrol altına alınmasıyla tedavi ve yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Steinhauslin F, Wauters JP. Quantification of proteinuria in kidney transplant recipients: Accuracy of the urine protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol* 1995; 43:110.
2. Robinson RR. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. *Kidney Int* 1980; 18:395.
3. Poortmans JR. Postexercise proteinuria in humans. Facts and mechanisms. *JAMA* 1985; 253:236.
4. Poortmans JR, Brauman H, Staroukine M et al. Indirect evidence of glomerular/tubular mixed-type post-exercise proteinuria in healthy humans. *Am J Physiol* 1988;254:F277.
5. Carrie BJ, Hilberman M, Schroeder JS, Myers BD. Albuminuria and permselective properties of glomerulus in cardiac failure. *Kidney Int* 1980; 17:507
6. Cameron JS, Turner DS, Ogg GS, Chantler C, Williams DG. The long term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978; 10:213-18.
7. Row PG, Cameron JS, Turner DR, Evans DJ, White RHR, Ogg CS, et al. Membranous nephropathy. Long term follow-up and association with neoplasia. *Q J Med* 1975;44:207-9.
8. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Eng J Med* 1982; 307:652-9.
9. Boher MP, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Mechanism of angiotensin II induced proteinuria in the rat. *Am J Physiol* 1977; 233:F13-21.
10. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38:384-94.
11. D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: it's role in progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:124-32.
12. Kees-Folts D, Sadow JL, Schreiner GF. Tubular catabolism of albumin is associated with release of an inflammatory lipid. *Kidney Int* 1994; 45:1697-1709.
13. Biancone L, David S, Delia Pietra V, Montrucchio G, Cambi V, Camussi G. Alternative pathway activation of complement by cultured human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 1994; 45:451-60.
14. Burton C, Harris KPG. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:765.
15. Zoja C, Morigi M, Figliuzzi M, Bruzzi I, Oldroyd S, Benigni A et al. Proximal tubular cell synthesis and secretion of endothelin-1 on challenge with albumin and other proteins. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:934-41.
16. Wang Y, Chen J, Chen L, Tay Y-C, Rangan GK, Harris DCH. Induction of monocyte chemoattractant pro-

- tein-1 in proximal tubule cells by urinary protein. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1537-45.
17. Zoja C, Donadelli R, Colleoni S, Figliuzzi M, Bonazzola S, Morigi M, Remuzzi G. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF- κ B activation. *Kidney Int* 1998; 53:1608-15.
 18. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Eng J Med* 1998; 339:1448-56.
 19. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Eng J Med* 1997;336:1066-1071.
 20. Van Kooten C, Gerritsma JSJ, Paape MA, Van Es LA, Banchereau J, Daha MR. Possible role for CD40-CD40L in the regulation of interstitial infiltration in the kidney. *Kidney Int* 1997; 51:711 -721.
 21. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Matalone M, Pisoni R, Gaspari F, Remuzzi G, on behalf of the "Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici In Nefrologia" (GISEN). Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl 63):S54-57.
 22. Modification of diet in renal disease study group. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease study. *Kidney Int* 1997; 52:778.
 23. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M et al. ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency study group. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency: the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-945.
 24. Meyer TW, Anderson SA, Renke HG, Brenner BM. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int* 1987; 31:752.
 25. Zatz R, Meyer TW, Renke HG, Brenner BM. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy *Proc Natl Acad Sci USA*1985; 82:5963.
 26. Miller PL, Scholey JW, Renke HG, Meyer TW. Glomerular hypertrophy aggravates epithelial cell injury in nephrotic rats. *J Clin Invest* 1990; 85:1119.
 27. Fukui, M, Nakamura, T, Ebihara, I, et al. Low-protein diet attenuates increased gene expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-B in experimental glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med* 1993; 121:224.
 28. Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, et al. Low protein diet blunts the rise in glomerular gene expression in focal glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 45:1593.
 29. Mitch WE. Dietary protein restriction in chronic renal failure: Nutritional efficacy, compliance, and progression of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:823.
 30. - Walser M, Mitch WE, Maroni BJ, Kopple JD. Should protein intake be restricted in predialysis patients? *Kidney Int* 1999; 55:771.
 31. Aparicio M, Chauveau P, De Precigout, VD, et al. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:708.
 32. Kaysen GA, Davies RW, Hutchison FN. Effect of dietary protein intake and angiotensin converting enzyme inhibition in Heymann nephritis. *Kidney Int* 1989;(Suppl27):S154.
 33. Kaysen GA, Jones H, Jr Martin, V Hutchison, FN. A low-protein diet restricts albumin synthesis in nephrotic rats. *J Clin Invest* 1989; 83:1623.
 34. Choi EJ, Bailey J, May RC, et al. Metabolic responses to nephrosis: Effect of a low-protein diet. *Am J Physiol* 1994;266:F432.
 35. Maroni BJ, Staffeld C, Young VR, et al. Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein-restricted diet. *J Clin Invest* 1997; 99:2479.
 36. ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, et al. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1386.
 37. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324:78.
 38. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; 2:1411.
 39. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, et al. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989; 321:1773.
 40. Locatelli F, Alberti D, Graziani G, et al. Prospective, randomized, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 1991; 337:1299.
 41. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124:627.
 42. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:954.
 43. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456.
 44. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw, D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989; 36:272.
 45. Bedogna V, Valvo E, Casagrande P, et al. Effects of ACE inhibition in normotensive patients with chronic glomerular disease and normal renal function. *Kidney Int* 1990; 38:101.

46. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: A meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1963.
47. Kloke HJ, Wefzels JF, van Hamersvelt HW, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and the combination of a beta-blocker and a diuretic are equally effective in lowering proteinuria in patients with glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:808.
48. Lafayette RA, Mayer G, Park SK, Meyer TW. Angiotensin II receptors blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1992; 90:766.
49. Ichikawa I. Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans. *Kidney Int* 1996; 50:684.
50. Hutchison FN, Cm X, Webster SK. The antiproteinuric action of angiotensin-converting enzyme is dependent on kinin. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1216.
51. Russo D, Pisani A, Balletta MM, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:851.
52. Vriesendorp R, Donker AJ, de Zeeuw D, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on proteinuria. *Am J Med* 1986;81:84.
53. Shemesh O, Ross JC, Deen WM, et al. Nature of the glomerular capillary injury in human membranous glomerulopathy. *J Clin Invest* 1986; 77:868.
54. Heeg JE, de Jong PE, de Zeeuw D. Additive antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and non-steroidal anti-inflammatory drug therapy: A clue to the mechanism of action. *Clin Sci* 1991; 81:367.