

## ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU HASTALARDA ENALAPRİL TEDAVİSİNİN BÖBREK FONKSİYONLARINA ETKİSİ

Kenan Ateş\* Ergün Ertuğ\*\* Şehsuvar Ertürk\*\*\* Asuman Timur\*\*\*\* Deniz Aylı\*  
Murat Duranay\* Neval Duman\*\* Bülent Erbay\*\* Oktay Karatan\*\*

Hipertansiyon, hedef organlardan birisi olan böbreklerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açmakta ve aynı zamanda oluşmuş olan fonksiyon bozukluğunun daha da ilerlemesine neden olmaktadır (5,8,19,31). Günümüzde, özellikle zencilerde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedenleri arasında, hipertansif nefrosklerozun ilk sıralarda yer aldığı bildirilmektedir (11). Etkili antihipertansif tedavinin hipertansiyona bağlı kardiyak ve serebrovasküler mortalite ve morbidite oranlarını azalttığı kabul edilmektedir (1,23). Ancak, böbrek fonksiyonları üzerine etkisi yeterince incelenmemiştir ve elde edilen kısa süreli takiplere ilişkin sonuçlar da çelişkilidir (9,28,32).

Yapılan çalışmalarda, hipertansiyona bağlı glomerüler hasarın sistemik kan basıncının yüksek düzeylerinden ziyade glomerüllere yansıyan basınç düzeyi, diğer bir deyişle intraglomerüler kapiller basıncıdaki artmaya bağlı olduğu gösterilmiştir (2,3,25). Bu özellik antihipertansif ilaç seçiminde önem kazanmaktadır. Yani, sistemik kan basıncında düşme ile beraber intraglomerüler kapiller basıncı da azaltan, ancak glomerüler filtrasyon hızında (GFH) anlamlı değişikliklere yol açmayan ilaçların böbrekleri koruyucu etki göstermeleri beklenir. Bu özelliklere sahip «anjiotensin converting enzim» (ACE) inhibitörlerinin kullanımı, esansiyel hipertansiyonda böbrek tutulumunu önleme veya geciktirmede avantajlı görünmektedir.

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi.

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

\*\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

\*\*\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi Biyoloğu.

Bu çalışmada, klinik olarak belirgin böbrek hasarı bulunmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, bir ACE inhibitörü olan enalaprilin kan basıncı ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi, yukarıda sözü edilen bilgiler doğrultusunda değerlendirilmeye çalışılmıştır.

### HASTALAR ve YÖNTEM

Yapılan incelemeler sonucu esansiyel hipertansiyon tanısı alan sekizi kadın ve yedisi erkek olmak üzere toplam 15 ayaktan izlenen hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması  $42.67 \pm 4.82$  (35-49) yıl olup, ortalama hipertansiyon süresi  $69.60 \pm 29.11$  (24-144) ay olarak belirlendi. Sekonder hipertansiyon tanısı alanlar; idrarda standart yöntemle proteinüri saptananlar; serum kreatinin düzeyi 1.3 mg/dl'nin üstünde, kreatinin klirensi 70 ml/dk'nın altında olanlar; beraberrinde diabetes mellitus, gut, karaciğer parankim hastalığı, kanser gibi hastalığı bulunanlar; alkol bağımlıları ve herhangi bir hormonal ilaç veya ürik asit metabolizmasını ve böbrek fonksiyonlarını etkilediği bilinen ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

En az 10 dakikalık dinlenmeden sonra arteriyel kan basınçları ölçüldü ve kalp atım sayıları belirlendi. Sabah aç karnına alınan kan örneklerinde BUN, kreatinin, ürik asit, sodyum ve potasyum düzeyleri otoanalizer ile tayin edildi. Gün boyunca toplanan idrarda rutin idrar analizi yapıldı ve kreatinin atılımı ölçülerek kreatinin klirens değeri hesaplandı. Mikroproteinüri tayini, 24 saatlik idrarda Bradford tarafından tanımlanan spektrofotometrik yöntem kullanılarak gerçekleştirildi (7). Bu yöntem, mikrogram düzeyindeki proteinlerin kantitatif ölçümünde oldukça duyarlı olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle tercih edildi. Antihipertansif ilaçların bu ölçümler üzerine olası etkilerini en aza indirmek için, incelemeler iki haftalık tedavisiz bir dönemden sonra yapıldı.

Tüm hastalara 10 mg/gün dozunda enalapril başlandı ve günlük tedavi dozu ikiye bölünerek verildi. Beş hastada tedaviye bu dozda devam edildi; yedi hastada 20 mg/gün, üç hastada ise 40 mg/gün dozuna çıkıldı. Ayrıca, çalışma süresi boyunca hastalara 2 gr/gün sodyum klorür içeren standart bir diyet uygulandı.

Ortalama  $3.20 \pm 0.68$  (2-4) aylık tedavi döneminden sonra aynı incelemeler tekrarlandı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak bildirilmiş olup, istatistiksel analizler Student t ve lineer regresyon testleri kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Tedavi süresince enalapriile bağlı önemli bir yan etki gözlenmedi ve hastaların hepsi tedaviyi iyi tolere ettiler. Tedavi öncesi ve ortalama 3.2 aylık tedavi süresi sonunda saptanan ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları ile kalp atım sayısı değerleri Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I : Çalışmaya alınan 15 hastada enalapril tedavisi öncesi ve sonrası ortalama arteriyel kan basıncı ve kalp hızı değerleri.

|                     | Tedavi Öncesi  | Tedavi Sonrası | p Değeri  |
|---------------------|----------------|----------------|-----------|
| Sistolik KB (mmHg)  | 172.67 ± 13.48 | 158.00 ± 12.22 | p < 0.01  |
| Diastolik KB (mmHg) | 103.33 ± 7.48  | 92.67 ± 8.63   | p = 0.001 |
| Kalp Hızı (atım/dk) | 81.60 ± 8.56   | 82.93 ± 6.68   | p > 0.05  |

tir. Görüldüğü gibi, enalapril tedavisi ile kalp hızında önemli bir değişiklik olmaksızın, sistolik ve diastolik kan basınçlarında tedavi öncesine göre anlamlı azalmalar elde edildi (sırasıyla p < 0.01 ve p = 0.001).

Tablo II'de ise tedavi öncesi ve sonrasına ait BUN, serum kreatinin, sodyum, potasyum ve ürik asit düzeyleri ile kreatinin klirens ve mikroproteinüri değerleri görülmektedir. Enalapril tedavisi ile serum sodyum konsantrasyonunda tedavi öncesine göre düşüş saptandı (p < 0.05), serum potasyumunda gözlenen artış ise sınırda anlamlı bulundu (p = 0.05). Ancak, sodyum ve potasyum düzeylerindeki değişiklikler normal sınırlar içindedir ve hiçbir hastada hiponatremi veya hiperpotasemi ortaya çıkmadı.

Tablo II : Çalışmaya alınan 15 hastada enalapril tedavisi öncesi ve sonrası çeşitli parametrelerin ortalama değerleri.

|                           | Tedavi Öncesi  | Tedavi Sonrası | p Değeri |
|---------------------------|----------------|----------------|----------|
| BUN (mg/dl)               | 17.27 ± 3.13   | 16.87 ± 2.07   | p > 0.05 |
| Serum Kreatinin (mg/dl)   | 0.98 ± 0.16    | 0.94 ± 0.16    | p > 0.05 |
| Serum Sodyum (mmol/L)     | 139.40 ± 3.38  | 138.00 ± 2.93  | p < 0.05 |
| Serum Potasyum (mmol/L)   | 4.31 ± 0.49    | 4.41 ± 0.47    | p = 0.05 |
| Serum Ürik Asit (mg/dl)   | 6.05 ± 1.07    | 5.87 ± 1.09    | p < 0.05 |
| Kreatinin Klirens (ml/dk) | 91.93 ± 16.62  | 95.00 ± 15.19  | p > 0.05 |
| Mikroproteinüri (mg/gün)  | 188.00 ± 88.12 | 159.47 ± 79.57 | p < 0.01 |

BUN ve serum kreatinin düzeylerinde enalapril uygulama süresi sonunda anlamlı değişiklikler gözlenmedi ( $p > 0.05$ ); tedavi öncesi  $91.93 \pm 16.62$  ml/dk olan ortalama kreatinin klirens değeri enalapril tedavisi ile  $95.00 \pm 15.19$  ml/dk'ya yükseldiyse de, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Hastalarda tedavi öncesi ölçülen ortalama serum ürik asit düzeyi  $6.05 \pm 1.07$  mg/dl olup, enalapril tedavisi ile bu değer  $5.87 \pm 1.09$  mg/dl'ye düştü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ ). Yirmidört saatlik idrarda tayin edilen ortalama mikroproteinüri değeri tedavi öncesinde  $188.00 \pm 88.12$  mg/gün, tedavi sonrasında  $159.47 \pm 79.57$  mg/gün hesaplandı. Enalapril tedavisi altında mikroproteinüride gözlenen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ).

Çalışmada kullanılan parametrelerde tedavi ile gözlenen değişikliklerin birbiriyle ilişkisini değerlendirmek için yapılan lineer regresyon analizinde (Tablo III), serum ürik asit düzeyi ve mikroproteinüri-

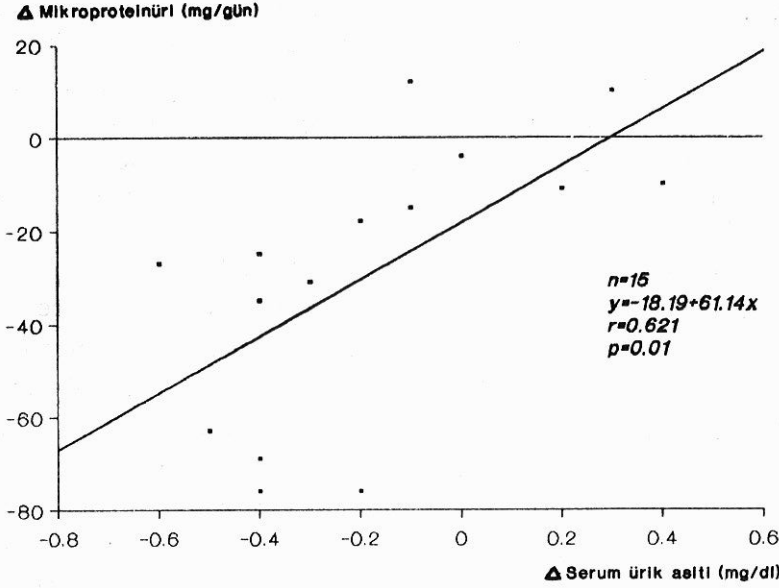
Tablo III : Çalışmada kullanılan çeşitli parametrelerde tedavi ile gözlenen değişiklikler arasındaki korelasyonlar.

|                            | $\Delta$ Mikroproteinüri |          | $\Delta$ Serum Ürik Asiti |          |
|----------------------------|--------------------------|----------|---------------------------|----------|
| $\Delta$ Sistolik KB       | $r=0.033$                | $p>0.05$ | $r=0.315$                 | $p>0.05$ |
| $\Delta$ Diastolik KB      | $r=0.159$                | $p>0.05$ | $r=0.075$                 | $p>0.05$ |
| $\Delta$ Kreatinin Klirens | $r=-0.456$               | $p>0.05$ | $r=-0.487$                | $p>0.05$ |
| $\Delta$ Serum Sodyum      | $r=0.204$                | $p>0.05$ | $r=0.609$                 | $p<0.05$ |
| $\Delta$ Serum Potasyum    | $r=-0.353$               | $p>0.05$ | $r=-0.661$                | $p<0.01$ |
| $\Delta$ BUN               | $r=0.300$                | $p>0.05$ | $r=0.466$                 | $p>0.05$ |
| $\Delta$ Serum Kreatinin   | $r=0.271$                | $p>0.05$ | $r=0.196$                 | $p>0.05$ |
| $\Delta$ Serum Ürik Asit   | $r=0.621$                | $p=0.01$ |                           |          |

$\Delta$  Tedavi öncesi ve sonrası değerler arasındaki fark.

deki azalmaların sistolik ve diastolik kan basınçlarında gözlenen düşmeler ile korelasyon göstermediği saptandı. Buna karşılık, mikroproteinüri ile serum ürik asit düzeyindeki azalmalar arasında pozitif bir korelasyon bulundu ( $r = 0.621$ ,  $p = 0.01$ ). Bu ilişki Şekil 1'de görülmektedir. Yine, serum ürik asit düzeyinde gözlenen düşüş serum sodyum düzeyindeki azalma ile pozitif ( $r = 0.609$ ,  $p < 0.05$ ), serum potasyum düzeyindeki artış ile negatif ( $r = 0.661$ ,  $p < 0.01$ ) korelasyon gös-

termektedir. Mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyindeki değişiklikler ile kreatinin klirensdeki değişiklikler arasında izlenen negatif korelasyonlar ise anlamlılık düzeyine erişmemektedir.



Şekil 1 - Çalışmaya alınan 15 hastada enalapril tedavisi ile mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyinde gözlenen değişikliklerin birbiriyle ilişkisi.

## TARTIŞMA

Çalışma grubumuz, klinik olarak belirgin böbrek tutulum belirtileri bulunmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalardan oluşmaktadır. Esansiyel hipertansiyona bağlı böbrek tutulumunun, henüz aşık bir klinik belirtinin ortaya çıkmadığı erken dönemi, yükselmiş sistemik kan basıncının glomerüllere naklini önleyen ve böylece intraglomerüler kapiller basıncı normal sınırlarda tutan afferent arterioller vazokonstriksiyonla karakterizedir. Bu vasküler direnç artışının klinik sonuçları renal kan akımı ve efektif renal plazma akımında (ERPA) azalma, nisbeten normal sınırlarda GFH ve filtrasyon fraksiyonunda (GFH/ERPA) artıştır (2,5,6,19,25). Bu değişiklikleri düzenleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemekle beraber, esansiyel hipertansiflerde renal vasküler yatağın anjiotensin II'ye (ANG II) duyarlılığının fazla olduğu düşünülmektedir (16,18). Ayrıca, ANG II'nin böbreklere hemodinamik etkileri ile de uyumludur (6,10). Bu erken evrede, filtras-

yon fraksiyonundaki artışa bağlı olarak mikroproteinüri (5,6,13) ve renal kan akımında azalmaya bağlı olarak serum ürik asit düzeyinde artış ortaya çıkabilir (24,33). Bu hemodinamik değişiklikler potansiyel olarak reverzibldir ve uygun ilaç tedavisi ile geri dönebilir.

Esansiyel hipertansif böbrekte gelişen bu fizyopatolojik olaylar, özellikle antihipertansif ilaç seçiminde önem kazanmaktadır. Sistemik kan basıncında düşme ile beraber, efferent arterioler direnci afferente arterioler dirence göre daha fazla azaltan ilaçların intraglomerüler kapiller basıncın artmasını önlemeleri ve böylece böbrekleri koruyucu etki göstermeleri beklenir (3,5,6,26). ACE inhibitörleri esansiyel hipertansiyonun tedavisinde etkili ve emniyetli antihipertansif ilaçlardır. Nitekim, çalışma grubumuzdaki hastaların hepsinde, önemli bir yan etki olmaksızın enalapril ile kan basınçlarında düşme gözlemlendi ve ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları tedavi öncesi değerlere göre anlamlı olarak azaldı. ACE inhibitörleri, esansiyel hipertansif böbrek hastalığının erken dönemi gibi renal vazokonstriksiyonla karakterize patofizyolojik durumlarda, böbrek kitle kaybı ortaya çıkmadan uygulanırlarsa, sistemik ve intrarenal ANG II'nin etkilerine engel olarak, efferente daha fazla olmak üzere afferent ve efferent arterioler dirençlerde azalmaya yol açarlar. Bu kombine etkileri sonucu renal kan akımı ve ERPA artar, intraglomerüler kapiller basınç azalır veya normal sınırlarda tutulur. Ayrıca, ANG II'nin mezangial hücrelerdeki konstriktör etkisinin ortadan kalkmasıyla, ultrafiltrasyon sabitinde artış ortaya çıkar (5,6,26).

Çok sayıda deneysel ve klinik çalışmalarda, ACE inhibitörlerinin esansiyel hipertansif böbrek hastalığında proteinüriyi azaltıp, GFH'ni artırdıkları veya sabit tuttıkları gösterilmiştir (3,4,13,20,21). Proteinürideki gerileme filtrasyon fraksiyonunun ve albümin gibi makromoleküllerin mezangiumda birikimlerinin azalmasına bağlıdır (5,6). Bizim çalışmamızda da, enalaprilin sistemik kan basınçlarındaki düşmeden bağımsız olarak mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyinde anlamlı azalmaya neden olduğu gözlemlendi. Tedavi öncesi normal sınırlarda bulunan BUN ve serum kreatinin düzeylerinde değişiklik olmadı, kreatinin klirens değerindeki artış ise anlamlılık düzeyine erişmedi.

Özellikle beraberinde böbrek yetmezliği de bulunan hastalarda, ACE inhibitör tedavi ile serum potasyum düzeyinde, esas olarak ANG II'nin aldosteron salgılatıcı etkisinin ortadan kalkmasına bağlı olarak artış olabilir (34). Ortaya çıkan hiperpotasemi eğiliminin endotelial hücre hasarını azaltarak, ACE inhibitörlerinin renal koruyucu etkilerine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (26). Biz de, enalapril tedavisi altındaki esansiyel hipertansiyonlu hastalarda serum potasyum düzeyinde artış eğilimi gözledik. Ancak, tedavinin kesilmesini gerektirecek ciddi hiperpotasemi hiçbir olguda ortaya çıkmadı.

Genelde, ACE inhibitör tedavinin serum sodyum düzeyine önemli bir etkisinin olmadığı görüşü hakimdir (17,22). Biz, enalapril tedavisinin serum sodyum düzeylerinde normal sınırlar içinde kalan bir azalmaya yol açtığını gözledik. ANG II'nin hemodinamik etkileri göz önüne alınacak olursa, bu sürpriz bir bulgu değildir. Çünkü, ANG II hem filtrasyon fraksiyonunda artışa bağlı olarak, hem de proksimal tübülüsler üzerine direkt etki ile sodyum geri emilimini artırır. Ayrıca, jukstameduller nefronların efferent arteriolleri ve vaza rektaları üzerine ANG II'nin direkt vazokonstriktör etkisiyle ortaya çıkan meduller kan akımında azalma, meduller interstisyel sıvı ozmolalitesini ve idrarı konsantrasyon etme yeteneğini artırır. Bu da, Henle kulpunun çıkan ince kolundan pasif sodyum klorür reabsorpsiyonunu fazlalaştırır (6,10,15). ACE inhibitör tedavi ile ANG II'nin hemodinamik etkilerinin engellenmesi sonucu, sodyum geri emiliminde azalma ve idrarla sodyum atılımında artma beklenir. Nitekim, McNabb ve arkadaşları enalapriliden sonra hem düşük, hem de yüksek sodyumlu diyet alan kişilerde idrarla sodyum atılımında anlamlı artış saptamışlardır (22). Bu nedenle, serum sodyum konsantrasyonunda normal sınırlar içinde de olsa bir azalma ortaya çıkabilir.

ACE inhibitörlerinin renal hemodinamikler üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda daha ziyade GFH, renal kan akımı ve proteinüri gibi parametreler değerlendirilmiştir. Serum ürik asit düzeyi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalar azdır. Yapılan çalışmalarda, tedavi ile primer glomerulonefritli hastalarda serum ürik asitinin azaldığı (27,29), esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ise genellikle değişmediği (14,30) bildirilmiştir. Günümüzde, serum ürik asit düzeyindeki artışın hipertansiyona bağlı böbrek tutulumunun erken göstergelerinden birisi olduğu kabul edilmektedir (24,33). Pressör dozlar-

da ANG II infüzyonunun GFH'ında bir değişiklik yapmaksızın renal kan akımını ve ürik asit atılımını azalttığı (12) ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda serum ürik asit düzeyinin renal vasküler direnç artışı ve renal kan akımı azalması ile korelasyon gösterdiği (24) saptanmıştır. Buna göre, ANG II etkisiyle ortaya çıkan renal kan akımı azalması peritübüler alandan tübüler sekresyon bölgesine ürat geçişini ve böylece üratın tübüler sekresyonunu azaltmaktadır (33). Ayrıca, üratın proksimal tübüler geri eğilimi tübüler lümendeki ürat konsantrasyonuna bağımlı olduğundan (35), ANG II etkisiyle proksimal tübüler sodyum ve su geri emiliminin artması, tübüler lümende ürat konsantrasyonunu, böylece özellikle postsekretuar olmak üzere ürat reabsorpsiyonunu artırır. Bu hemodinamik değişikliklerle uyumlu olarak, bir ACE inhibitörü olan enalapril ile tedavi ettiğimiz esansiyel hipertansiyonlu hastalarda serum ürik asit düzeyinde düşme eğilimi gözledik. Üstelik, serum ürik asitindeki azalma ile mikroproteinürideki ve serum sodyum düzeyindeki değişiklikler arasında anlamlı korelasyonlar saptadık.

ACE inhibitörlerinin böbrek koruyucu etkileri sistemik kan basıncını düşürmelerinden ziyade, intrarenal hemodinamikler üzerine yararlı etkilerine bağlı görülmektedir (3,4,6,26). Bizim çalışmamızda saptadığımız, sistolik ve diastolik kan basınçlarındaki düşme ile mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyindeki azalmalar arasında korelasyon olmayışı, oysa tedavi ile mikroproteinüride ve serum ürik asit düzeyinde gözlenen değişiklikler arasında anlamlı pozitif ilişki bulunuşu, bu görüşü desteklemektedir.

Sonuç olarak, henüz uzun süreli çift kör prospektif çalışmaların sonuçları belli olmamakla beraber, esansiyel hipertansiyon tedavisinde hem sistemik kan basıncını etkili bir şekilde düşüren, hem de esansiyel hipertansiyona eşlik eden renal patofizyolojik olayları geri döndürebilme özelliği olan ACE inhibitörlerinin kullanımı mantıklı bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

## ÖZET

Biz, klinik böbrek tutulumu bulunmayan 15 esansiyel hipertansiyonlu hastada bir «anjiotensin converting enzim» inhibitörü olan enalaprilin sistemik kan basıncı ve böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini inceledik. Çalışma esnasında sistolik ve diastolik kan basınçlarının



da tedavi öncesi değerlere göre anlamlı azalma olmuştur (sırasıyla  $p < 0.01$  ve  $p = 0.001$ ). Ortalama 3.2 aylık tedaviden sonra, enalapril mikroproteinüride ( $188.00 \pm 88.12$ 'den  $159.47 \pm 79.57$  mg/gün'e,  $p < 0.01$ ) ve serum ürik asitinde ( $6.05 \pm 1.07$ 'den  $5.87 \pm 1.09$  mg/dl'ye,  $p < 0.05$ ) anlamlı azalmalara yol açmıştır. Serum kreatinin, BUN ve kreatinin klirenste değişiklik olmamıştır. Enalapril tedavisi ile serum sodyum düzeyi anlamlı olarak azalmış ( $p < 0.05$ ), serum potasyum düzeyi ise artmıştır ( $p = 0.05$ ). Çalışma esnasında mikroproteinüri değerlerinde gözlenen değişiklikler serum ürik asit düzeyindeki eş zamanlı değişikliklerle anlamlı ve pozitif olarak korelasyon göstermektedir ( $r = 0.621$ ,  $p = 0.01$ ). Ancak, mikroproteinüri ve serum ürik asitindeki değişiklikler sistolik ve diastolik kan basınçlarındaki azalmalar ile korelasyon göstermemektedir. Verilerimiz, sistemik kan basıncının azalması ve kontrolüne ilave olarak, enalaprilin böbrek koruyucu bir etki gösterebildiğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler :** Esansiyel hipertansiyon, Enalapril, Serum ürik asiti, Mikroproteinüri.

## SUMMARY

### **The Effects of Enalapril Therapy on Renal Function in Patients with Essential Hypertension**

We have studied the effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril on systemic blood pressure and renal function in 15 patients with essential hypertension without clinical renal involvement. Systolic and diastolic blood pressures were significantly reduced during the study compared with pretreatment values (respectively  $p < 0.01$  and  $p = 0.001$ ). After a mean of 3.2 months of therapy, enalapril caused significantly decrease in microproteinuria (from  $188.00 \pm 88.12$  to  $159.47 \pm 79.57$  mg/gün,  $p < 0.01$ ), and in serum uric acid (from  $6.05 \pm 1.07$  to  $5.87 \pm 1.09$  mg/dl,  $p < 0.05$ ). Serum creatinine, blood urea nitrogen, and creatinine clearance were remained unchanged. By the enalapril therapy, serum sodium level was significantly decreased ( $p < 0.05$ ), and serum potassium level was increased ( $p = 0.05$ ). The changes in microproteinuria values during the study were significantly and positively correlated with concurrent changes in serum uric acid levels ( $r = 0.621$ ,  $p = 0.01$ ). However, the changes in microproteinuria and serum uric acid were not correlated with

the declines of systolic and diastolic blood pressure. Our data suggest that in addition to lowering and controlling systemic blood pressure, enalapril therapy may provide a renal protective effect.

**Key Words :** Essential hypertension, Enalapril, Serum uric acid, Microproteinuria.

### KAYNAKLAR

1. Amery A Birkenhager W Brixko P et al : Mortality and morbidity results from the European Working Party on high blood pressure in the elderly trial. *Lancet* 1 : 1349-1354, 1985.
2. Anderson S Meyer TW Rennke HG Brenner BM : Control of glomerular hypertension limits in glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 76 : 612-619, 1985.
3. Aurell M : Aspects of the role of intraglomerular pressure as a cause of progressive renal damage. *Drugs* 35 (suppl 5) : 42-47, 1988.
4. Bauer JH Reams GP : Renal protective effect of long term antihypertensive therapy with enalapril. *Drugs* 35 (suppl 5) : 62-71, 1988.
5. Bauer JH Reams GP Wu Z : The aging hypertensive kidney : Pathophysiology and therapeutic options. *Am J Med* 90 (suppl 4B) : 21-27, 1991.
6. Bauer JH Reams GP : ACE inhibitors in renal disease. *Clin Cardiol* 14 (suppl IV) : 38-43, 1991.
7. Bradford MM : A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72 : 248-251, 1976.
8. Brazy PC Stead WW Fitzwilliam JF : Progression of renal insufficiency : Role of blood pressure. *Kidney Int.* 35 : 670-674, 1989.
9. De Leeuw PW : Renal function in the elderly : Results from the European Working Party on high blood pressure in the elderly trial. *Am J Med* 90 (suppl 3A) : 45-49, 1991.
10. Dzau VJ Ingilfinger JR : Molecular biology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system. *J Hypertens* 7 (suppl 7) : 53-58, 1989.
11. Excerpts from United States Renal Data System 1990 Annual Report : III. Causes of end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 16 (suppl 2) : 22-27, 1990.
12. Ferris TF Gorden P : Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man. *Am J Med* 44 : 359-365, 1968.

13. 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* 2 : 259-261, 1989.
14. Giuntoli F Gabbani S Natali A et al : Captopril treatment in elderly hypertensive patients : Efficacy and tolerability. *J Hypertens* 7 (suppl 7) : 57-58, 1989.
15. Hall JE : Control of sodium excretion by angiotensin II : Intrarenal mechanisms and blood pressure regulation. *Am J Physiol* 250 : R960-R972, 1986.
16. Hollenberg NK Borucki LJ Adams DF : The renal vasculature in early essential hypertension : Evidence for a pathogenetic role. *Medicine* 57 : 167-178, 1978.
17. Ikoma M Kawamura T Kakinuma Y et al : Cause of variable therapeutic efficiency of angiotensin converting enzyme inhibitor on glomerular lesions. *Kidney Int* 40 : 195-202, 1991.
18. Ljungman S Aurell M Hartford M et al : Effect of subpressor dose of angiotensin II on renal hemodynamics in relation to blood pressure. *Hypertension* 5 : 368-374, 1983.
19. London GM Safar ME Sassard JE et al : Renal and systemic hemodynamics in sustained essential hypertension. *Hypertension* 6 : 743-754, 1984.
20. Marie M Sassano P Corvol P et al : Microalbuminuria in uncomplicated essential hypertension and its reduction by antihypertensive treatment. *Diabete Metab* 14 : 232-234, 1988.
21. Mazzuca N Bigazzi R Paparatto P et al : Effects of enalapril on urinary protein excretion of essential and renal parenchymal hypertensive patients. Comparison between colorimetric and radioimmunological methods. *J Nucl Med Allied Sci* 32 : 75-81, 1988.
22. McNabb WR Noormohamed FH Lant AF : The effects of enalapril on blood pressure and the kidney in normotensive subjects under altered sodium balance. *J Hypertens* 4 : 39-47, 1986.
23. Medical Research Council Working Party : MRC trial of treatment of mild hypertension principle results. *Br Med J* 291 : 97-104, 1985.
24. Messerli FH Frohlich ED Dreslinski GR et al : Serum uric acid in essential hypertension : An indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 93 : 817-821, 1980.
25. Raij L Azar S Keane WF : Mesangial immune injury, hypertension and progressive glomerular damage in Dahl rats. *Kidney Int* 26 : 137-143, 1984.
26. Raij L Shultz PJ Tolins JP : Possible mechanism for the protective effect of angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens* 7 (suppl 7) : 33-37, 1989.
27. Rodicio JL Praga M Alcazar JM et al : Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on the progression of renal failure and proteinuria in humans. *J Hypertens* 7 (suppl 7) : 43-47, 1989.

28. Rostand SG Brown G Kirk KA et al : Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 320 : 684-688, 1989.
29. Ruilope LM Miranda B Olliet A et al : Control of hypertension with the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril reduces glomerular proteinuria. *J Hypertens* 6 (suppl 4) : 67-69, 1988.
30. Rüdell H Bahr M Langewitz W et al : Efficacy of long-term antihypertensive therapy with enalapril. *Nephron* 55 (suppl I) : 77-80, 1990.
31. Schwartz GL Cameron GS : Renal parenchymal involvement in essential hypertension. *Medical Clinics of North America* 71 : 843-858, 1987.
32. Shulman NB Ford CE Hall WD et al : Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function : Results from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension* 13 (suppl I) : 80-93, 1989.
33. Tykarski A : Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension : Hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 59 : 364-368, 1991.
34. Warner NJ Rush JE : Safety profiles of the angiotensin converting enzyme inhibitors. *Drugs* 35 (suppl 5) : 89-97, 1988.
35. Weinman EJ : Renal handling of uric acid. In *Textbook of Nephrology*. Massry SG, Glasscock RJ (eds). Second edition Williams and Wilkins, Baltimore, 1989, pp 92-93.