

**ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA BÖBREK HASARININ
ERKEN GÖSTERGELERİ OLARAK
MİKROPROTEİNÜRİ VE SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ**

Kenan Ateş* **Ergün Ertuğ**** **Ali Arıcan***** **Asuman Timur*******
Erdem Diker***** **Nemal Duman**** **Bülent Erbay**** **Oktay Karatan****

Erişkin popülasyonun yaklaşık % 20'sini etkileyen esansiyel hipertansiyon sistemik birçok komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Hipertansiyon, hedef organlardan birisi olan böbreklerde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere yol açmakta ve oluşmuş böbrek fonksiyon bozukluğunun daha da ilerlemesine neden olmaktadır (2,4,21). Etkili antihipertansif tedavinin serebrovasküler ve kardiyak morbidite ve mortalite oranlarını azalttığı kabul edilmekle beraber (1,10), günümüzde hipertansif nefroskleroza bağlı son dönem böbrek yetmezliği sıklığında azalma olduğuna dair kanıtlar yoktur (7,19).

Yapılan çalışmalarda, özellikle aşikar proteinüri olmak üzere tedavi öncesi hedef organ hasar belirtileri bulunan hastalarda genel morbidite ve mortalite oranları, antihipertansif tedaviye rağmen, hedef organ tutulumu bulunmayan hastalardan daha yüksek bulunmuştur (6,12,14,20). Yani, klinik olarak belirgin böbrek tutulumu, hipertansif olgularda kötü prognostik gösterge olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, hipertansiyona bağlı böbrek hasarını erken dönemde saptamak için kolay uygulanabilir klinik testlere gereksinim vardır.

* 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 Hemodiyaliz Ünitesi, Biyoloğu

***** Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Araştırma Görevlisi

Geliş Tarihi : Haziran 15, 1993

Kabul Tarihi : Haziran 13, 1994

Bu çalışmada, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda böbrek hasarının erken göstergeleri olarak, basit ve kolay uygulanabilir testler olan serum ürik düzeyi ve mikroproteinürinin önemi irdelenmeye çalışılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma, esansiyel hipertansiyon tanısı alan 45'i kadın ve 38'i erkek olmak üzere 83 ayaktan izlenen hastada yapıldı. Sorgulamayla kaydedilen ortalama hipertansiyon süresi 45.20 ± 32.35 (4—144) ay olarak belirlendi. Ayrıca, 23'ü kadın ve 20'si erkek toplam 43 normotansif sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Yaş ortalaması hasta grubunda 42.81 ± 5.46 (32—50) yıl, kontrol grubunda ise 42.02 ± 7.44 (28—50) yıl idi. Sekonder hipertansiyon tanısı alanlar; böbrek hastalığı anamnezi bulunanlar; rutin idrar analizinde idrar dansitesi 1010 veya daha düşük olanlar ve dipstick yöntemle proteinüri saptananlar; serum kreatinin düzeyi 1.3 mg/dl'nin üstünde, kreatinin klirensi 70 ml/dk'nın altında olanlar; beraberinde diabetes mellitus, kronik karaciğer parankim hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, kollajen doku hastalığı, gut, malignite gibi bir hastalığı bulunanlar; alkol bağımlıları; ürik asit metabolizmasını ve böbrek fonksiyonlarını etkilediği bilinen ilaç kullananlar ve 50 yaşından büyükler çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların boy ve ağırlıkları ölçülerek, [Ağırlık (kg)/Boy (m)²] formülü ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Arteriyel kan basıncı, standart sfigmomanometre ile 10 dakikalık dinlenmeden sonra oturur pozisyonda ve sağ koldan ölçüldü. Hipertansiyon tanısı JNC (Joint National Committee) sınıflanması esas alınarak konuldu (11).

Hastalardan sabah aç karnına alınan kan örneklerinde BUN, kreatinin ve ürik asit düzeyleri otoanalizer ile ölçüldü. Yirmidört saatlik idrarda rutin idrar analizi yapıldı ve kreatinin klirens değeri hesaplandı. Mikroproteinüri, 24 saatli kidrarda Bradford tarafından tanımlanan spektrofotometrik yöntem kullanılarak tayin edildi (3). Antihipertansif ilaçların bu ölçümler üzerine etkilerini en aza indirmek için, incelemeler iki haftalık ilaçsız bir dönemden sonra gerçekleştirildi ve bu süre boyunca hastalara 2 gr/gün sodyum klorür içeren standart diyet verildi. Aynı yöntemler kullanılarak, kontrol grubunda da VKİ, mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyi tayin edildi.

Ayrıca, hasta grubuna fundoskopik ve elektrokardiyografik (EKG) tetkikler yapıldı. Göz dipleri, AÜTF Göz Hastalıkları polikliniğinde muayene edildi ve hipertansif retinopati (HR) saptananlar, Keith-Wagener'e göre sınıflandırıldı. Standart 12 derivasyonlu EKG'de sol ventrikül hipertrofisi (SVH) tanısı için modifiye Romhilt-Estes kriterleri kullanıldı. Bu kriterlerin SVH'ni saptamada spesifikliğı % 97, sensitifliğı % 60'dır (9).

Sonuçlar, ortalama \pm standart sapma olarak bildirildi. İstatistiksel analizler; ortalamalar için Student t, oranlar için Chi-square testleri; çeşitli değişkenler arasındaki etkileşimler için stepwise multipl regresyon testi ve kovaryans analizi kullanılarak yapıldı. Çalışmada kullanılan değişkenler yaş, hipertansiyon süresi, sistolik ve diastolik kan basınçları, VKİ, serum ürik asit düzeyi, mikroproteinüri, kreatinin klirens, SVH (0=yok, 1=var), HR (0=yok, 1=Grade I, 2=Grade II) ve cinstir (0=kadın, 1=erkek).

BULGULAR

Arteriyel Kan Basıncı Düzeyi

İki haftalık tedavisiz dönemden sonra ölçülen ortalama arteriyel kan basıncı düzeyleri Tablo I'de görülmektedir. Ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları kadın ve erkek hastalarda benzerdir ($p>0.05$).

Tablo I : İki haftalık tedavisiz dönemden sonra hipertansif grupta ölçülen ortalama arteriyel kan basıncı düzeyleri.

	Sistolik KB (mmHg)	Diastolik KB (mmHg)
Kadın Hastalar	177.11 \pm 20.82 (150 — 230)	108.56 \pm 11.41 (90 — 145)
Erkek Hastalar	179.61 \pm 20.41 (150 — 240)	110.92 \pm 15.59 (90 — 160)
Tüm Hastalar	178.25 \pm 20.55	109.64 \pm 13.45

Vücut Kitle İndeksi

Ortalama VKİ hipertansif grupta 25.23 \pm 2.69 (20.49 — 32.00) kg/m², normotansif grupta 24.89 \pm 2.70 (20.56 — 31.25) kg/m²dir ve aralarında fark yoktur ($p>0.05$). Ortalama değer hipertansif kadınlarda 25.50 \pm 2.82 kg/m², erkeklerde ise 24.91 \pm 2.54 kg/m² bulundu ($p>0.05$). VKİ ile diğer değişkenler arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmedi ($p>0.05$).

Hipertansif Retinopati

Hastaların 16'sı kadın ve 14'ü erkek olmak üzere 30'unda (% 36.14) HR bulguları saptandı. Ondört olguda Grade I, 16 olguda ise Grade II değişiklikler gözlemlendi; Grade III ve IV değişikliklere ise hiçbir hastada rastlanmadı. HR, 25 hastada SVH'si ile birlikte, 5 hastada ise tek başına ortaya çıktı.

Stepwise multipl regresyon analizinde, HR'yi etkileyen en önemli bağımsız değişkenlerin hipertansiyon süresi ($p < 0.01$), SVH'si ($p = 0.01$) ve mikroproteinüri ($p < 0.05$) olduğu tespit edildi. Kovaryans analizinde, mikroproteinürinin diğer değişkenlerden bağımsız olarak HR ile ilişkili olduğu gözlemlendi.

Sol Ventrikül Hipertrofisi

Onyedisi kadın ve 18'i erkek olmak üzere toplam 35 hastada (% 42.17) EKG'de SVH kriterleri saptandı. SVH'si 10 hastada tek başına, 25 hastada ise HR ile beraber ortaya çıktı.

Stepwise multipl regresyon analizinde, SVH'nin sadece HR ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gözlemlendi ($p = 0.01$). HR elimine edildiğinde ise, SVH'ni etkileyen ikinci önemli bağımsız değişkenin mikroproteinüri olduğu görüldü.

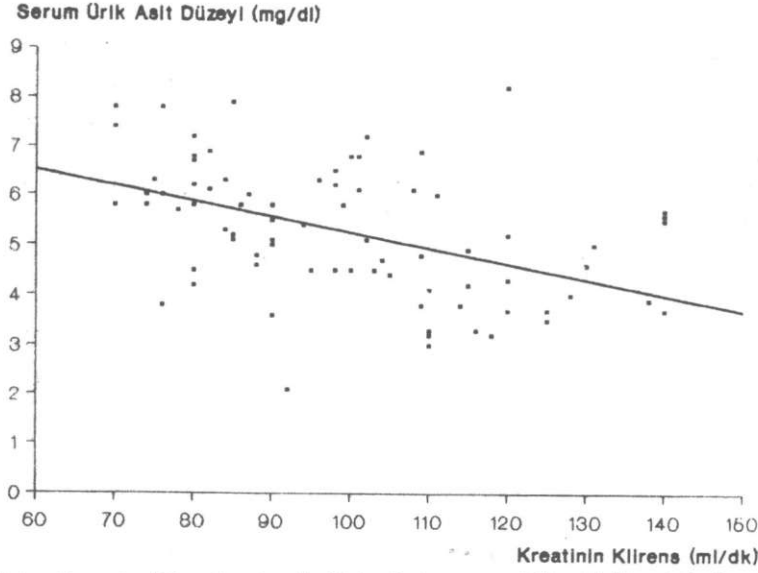
Kreatinin Klirens

Ortalama kreatinin klirens değeri kadın hastalarda 97.29 ± 17.70 (70 — 138) ml/dk, erkek hastalarda ise 100.58 ± 21.26 (70 — 145) ml/dk bulundu ($p > 0.05$). Olguların tümü alındığında, bu değer 98.80 ± 19.36 ml/dk'dır. Multipl regresyon analizinde, sadece ürik asitin anlamlı olarak kreatinin klirensle ilişkili olduğu saptandı ($p = 0.01$) (Şekil 1).

Mikroproteinüri

Hasta ve kontrol gruplarındaki mikroproteinüri düzeyleri Tablo II'de verilmiştir. Hasta grubundaki ortalama düzey kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0.001$). Gerek hasta, gerekse kontrol grubunda kadın ve erkekler arasındaki farklar ise anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Kontrol grubunda, [Ortalama ± 2 x Standart hata] formülü ile hesaplanan mikroproteinürinin % 95 güven sınırlarının üst değeri kadınlarda 123.11 mg/gün, erkeklerde ise 128.69 mg/gün'dür. Bu de-



Şekil 1 : Esansiyel hipertansiyonlu 83 hastada serum ürik asit düzeyi ile kreatinin klirens arasındaki negatif doğrusal ilişki.

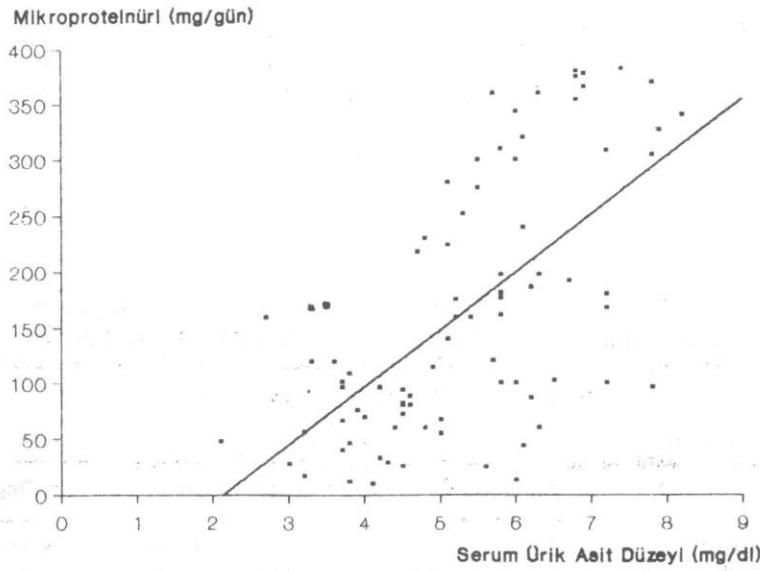
Tablo II : Hasta ve kontrol gruplarında mikroproteinüri düzeyleri (mg/gün).

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p Değeri
Kadınlar	99.09±58.77 (10 — 192)	152.24±111.61 (10 — 378)	<0.05
Erkekler	102.95±58.73 (26 — 225)	176.92±118.39 (12 — 382)	<0.05
Toplam	100.88±58.08	163.54±114.72	<0.001

ğerler esas alındığında, 20'si kadın ve 20'si erkek olmak üzere 40 hastada (% 48.2) idrarla protein atılımı artmıştır. Protein itrahi artmış olan 40 hastanın 24'ünde, artış olmayan 43 hastanın ise sadece altısında HR gözlendi ve aradaki fark oldukça anlamlı bulundu ($p<0.001$). Yine, protein atılımı artmış 40 hastanın 27'sinde, diğerlerinin ise sekizinde EKG'de SVH'si saptandı ($p<0.001$).

Multipl regresyon analizinde, mikroproteinüri ile hasta yaşı ($p<0.01$), diastolik kan basıncı ($p<0.01$), serum ürik asit düzeyi ($p<0.05$) ve HR ($p<0.05$) arasında anlamlı ilişkiler tespit edildi. Stepwise analize devam edildiğinde, mikroproteinüriyi etkileyen en önem-

li bağımsız değişkenin HR; HR elimine edildiğinde ise serum ürik asit düzeyi olduğu görüldü. Kullanılan değişkenlerin mikroproteinüri üzerine olan etkilerinin birbirinden bağımsız olup olmadığını incelemek için yapılan kovaryans analizinde, sadece serum ürik asit düzeyinin diğer parametrelerden bağımsız olarak mikroproteinüriyi etkilediği saptandı (Şekil 2).



Şekil 2 : Esansiyel hipertansiyonlu 83 hastada serum ürik asit düzeyi ile mikroproteinüri arasındaki pozitif lineer korelasyon.

Serum Ürik Asit Düzeyi

Tablo III'de hasta ve kontrol gruplarındaki ortalama serum ürik asit düzeyleri görülmektedir. Hipertansif hastalardaki düzey anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0.001$). Erkek hastalardaki ortalama düzey de kadınlardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Kontrol grubu kadın ve erkeklerde serum ürik asit düzeyinin % 95 güven sınırlarının üst değeri sırasıyla 4.66 mg/dl ve 5.10 mg/dl'dir. Buna göre, 83 esansiyel hipertansiyonlu hastanın 24'ü kadın ve 24'ü erkek olmak üzere 48'inde (% 57.8) serum ürik asit düzeyi bu değerlerin üstündedir. Serum ürik asit düzeyinde artış olan 48 hastanın 28'inde, artış olmayan 35 hastanın ise sadece ikisinde HR saptandı ve aradaki fark

Tablo III : Hasta ve kontrol gruplarında ortalama serum ürik asit düzeyleri (mg/dl).

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p Değeri
Kadınlar	4.20±1.13 (2.9 — 7.0)	4.99±1.37 (2.1 — 7.8)	<0.05
Erkekler	4.56±1.25 (2.8 — 7.1)	5.67±1.31* (3.2 — 8.2)	<0.01
Toplam	4.37±1.19	5.30±1.38	<0.001

* Kadın hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$).

oldukça anlamlı bulundu ($p<0.0001$). SVH'si ürik asit düzeyi yüksek olan 48 hastanın 30'unda, diğer 35 hastanın ise beşinde gözlemlendi ve iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.0001$).

Stepwise multipl regresyon analizinde, ürik asit düzeyi ile erkek seks ($p=0.01$) ve mikroproteinüri ($p<0.05$) arasında pozitif, kreatinin klirens ($p=0.01$) arasında ise negatif anlamlı korelasyonlar izlendi (Şekil 1 ve 2). İşleme devam edildiğinde, ürik asiti etkileyen en önemli bağımsız değişkenin mikroproteinüri, mikroproteinüri elimine edildiğinde ise kreatinin klirens olduğu saptandı. Kovaryans analizinde, mikroproteinüri ve kreatinin klirensin diğer parametrelerden bağımsız, erkek seksin ise mikroproteinüri ve kreatinin klirens ile ilişkili olarak serum ürik asitini etkilediği gözlemlendi.

TARTIŞMA

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda tedavi öncesi belirgin proteinüri, SVH'si ve HR tedaviden bağımsız olarak kötü prognoz göstergeleridir (6,12,13,14,20,24). Bu nedenle, yüksek riskli olguları klinik olarak bariz hedef organ hasarları gelişmeden saptayabilmek için, duyarlı ve kolay uygulanabilir göstergelere gereksinim vardır. Klinik uygulamada hipertansiyona bağlı hedef organ tutulum belirtileri olarak değerlendirilen HR'nin ve EKG kriterlerine göre tanımlanan SVH'nin, prognozu düzeltici terapötik bir girişim için nisbeten geç bulgular olduğu gösterilmiştir (13,14,24). Hipertansiyona bağlı böbrek tutulumunu erken dönemde saptamak güçtür. Glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma ve aşırı proteinüri böbreklerde irreversibl hasar geliştikten sonra ortaya çıkan geç bulgulardır (2,21). Erken dönem böbrek fonksiyon bozukluğunun göstergeleri olarak, para-aminohippura-

tın maksimal tübüler geri emiliminde azalma (21) ve N-asetil- β -glukozaminidazın idrarla atılımında artış olduğu bildirilmişse de (23); bu testler klinik uygulamada yararlı bulunmamıştır.

Esansiyel hipertansif böbrek tutulumunun erken dönemi afferent arterioler vazokonstriksiyonla karakterizedir. Böylece, renal kan akımı ve efektif renal plazma akımı (ERPA) azalır, GFH nisbeten normal sınırlarda korunur ve filtrasyon fraksiyonu (GFH/ERPA) artar (2,21). Filtrasyon fraksiyonundaki artışa bağlı olarak mikroproteinüri (2,8), renal kan akımındaki azalmanın tübüler ürat sekresyonunu azaltmasına ve proksimal tübülüslerden fazlaca sodyum ve su geri emiliminin postsekretuar ürat reabsorpsiyonunu artırmasına bağlı olarak serum ürik asit düzeyinde artış ortaya çıkabilir (16,25). Bu hemodinamik olaylar potansiyel olarak geri dönüşlü olduğundan, böbrek tutulumunu erken evrede saptamak oldukça önemlidir. Aşikar proteinüri ve toksik madde retansiyonunun ortaya çıktığı dönemde, böbreklerdeki değişiklikler artık irreverzibl hale gelmiştir ve mevcut patoloji belli bir hızda progresyona devam eder.

Esansiyel hipertansiyonlu olguların yaklaşık 1/3'ünde hiperürisemi ortaya çıktığı ve bunun hipertansiyona bağlı böbrek tutulumunun erken göstergelerinden birisi olduğu bildirilmiştir (5,16,25). Messerli ve arkadaşları, serum ürik asit düzeyiyle renal vasküler direnç arasında pozitif, renal kan akımı arasında negatif bir ilişkinin bulunduğunu göstermişlerdir (16). Bizim çalışmamızda alkol bağımlılığı, glukoz intoleransı, ileri yaş, diüretik tedavi gibi serum ürik asitinde artışa neden olabilecek faktörler hasta seçimi esnasında ekarte edildiği halde, esansiyel hipertansiflerdeki düzey kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ve hastaların % 57.8'inde kontrol grubu değerlerine göre ürik asit düzeyinde artış saptandı. Erkeklerdeki düzey kadınlardan daha yüksek bulundu. Bu bulgu diğer çalışmalarda da gözlenmiştir (5,22). Kadınlardaki düşüklüğün östrojenlerin ürat deprese edici etkisine bağlı olduğu düşünülmekle beraber; çalışmamızda erkek seksin bağımsız olarak değil, mikroproteinüri ve kreatinin klirens ile ilişkili olarak ürik asiti etkilediği saptandı.

Çalışmamızda, esansiyel hipertansiflerde serum ürik asit düzeyinin başlıca belirleyicilerinin mikroproteinüri ve kreatinin klirens olduğu gösterildi. Ürik asit düzeyi ile mikroproteinüri arasındaki yakın ilişki, bu iki parametredeki değişikliklerin ortak bir fizyopatolojik te-

mele dayandığını düşündürmektedir. Kreatinin klirens ve serum ürik asiti arasında gözlediğimiz negatif korelasyon, Staessen tarafından da bildirilmiştir (22) ve hipertansiyon tanısıyla izlenen hastalarda serum ürik asitinde saptanan artışların, kreatinin klirens değeri normal sınırlarda olsa bile böbreklerin etkilenmeye başladığını düşündürmesi bakımından önemlidir.

Multipl regresyon analizinde serum ürik asit düzeyi ile diğer hedef organ tutulum belirtileri arasında ilişki gösterilememekle beraber, ürik asit düzeyi artmış hastalarda HR ve SVH'ne anlamlı olarak daha sık rastlandı. Yaşlanma ile ürik asit düzeyinde artış olduğu ileri sürülmüşse de, muhtemelen hastalarımızın genç ve orta yaşlı kişilerden seçilmesi nedeniyle, böyle bir ilişki gözlenmedi. Serum ürik asit düzeyine hipertansiyon süresi, arteriyel kan basıncı düzeyi ve VKİ'nin katkısı tespit edilmedi.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda idrarla protein atılımında artış, hipertansif nefrosklerozun bir belirtisi olarak kabul edilmektedir (8,12,15,17,18). Standart dipstick yöntemin hipertansif böbrek hastalığının erken döneminde gelişen proteinüriyi saptamada yetersiz olduğu ve daha duyarlı radyoimmünolojik ve spektrofotometrik yöntemlerin kullanılması gerektiği önerilmektedir (15,18). Nitekim, çalışmamızda dipstick test tüm olgularda negatif olduğu halde, daha duyarlı spektrofotometrik yöntemle 17 hastada 300 mg/gün üzerinde proteinüri saptandı. Mazzuca ve arkadaşları, bu yöntemle ölçülen proteinüri düzeyinin, radioimmünoassay ile tayin edilen mikroalbuminüri ile oldukça yakın korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (15).

Çalışmamızda, esansiyel hipertansiflerde ortalama mikroproteinüri değeri sağlıklı normotansif gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ve hastaların % 48.2'sinde protein atılımında artış saptandı. Hasta yaşı diastolik kan basıncı, serum ürik asiti ve HR mikroproteinüriyi etkileyen başlıca bağımsız değişkenlerdir. Bunlardan sadece mikroproteinüri ile ürik asit düzeyi arasındaki ilişki diğer parametrelerden bağımsızdır. Bu bağımsız ilişki, mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyinin birlikte ölçümünün esansiyel hipertansiyona bağlı böbrek tutulumunu erken dönemde göstermede duyarlı olduğunu düşündürmektedir.

Genelde kabul edilen, proteinüri derecesine hipertansiyonun şiddeti ve süresinin katkıda bulunduğu (18,20). Çalışmamızda, mikroproteinüri ile diastolik kan basıncı düzeyi arasında anlamlı pozitif

korelasyon saptandı, ancak hipertansiyon süresi ile ilişki gözlemlendi. Komplikasyonsuz hafif-orta dereceli hipertansiflerin çoğunun uzun süre kan basıncı yüksekliğinden habersiz olmaları yüzünden, sorgulama ile belirlenen hipertansiyon süresi güvenilir bir parametre değildir. Yaşlanma ile böbrekte hipertansif nefroskleroza benzer yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin ortaya çıktığı ve hipertansiyonun bu süreci hızlandığı bilinmektedir (2). Mikroproteinüri ile yaş arasında gözlediğimiz pozitif ilişki, bu durumu desteklemektedir.

Esansiyel hipertansiyona bağlı böbrek tutulumuna sıklıkla HR ve SVH'si eşlik eder. Özellikle retinopati ile korelasyon daha belirgindir. Burada, protein atılımı artmış olan hastalarda hem HR'ye, hem de SVH'ne anlamlı olarak daha sık rastlandı. Ancak multipl regresyon analizinde mikroproteinüri ile sadece HR arasında pozitif ilişki gözlemlendi. Bu durum, SVH'si tanısında EKG kriterlerinin duyarlılığının az olmasına bağlı olabilir. Sistolik kan basıncı, kreatinin klirens ve VKİ ile herhangi bir ilişki saptanmadı.

Sonuçta, serum ürik asiti ve mikroproteinüri esansiyel hipertansiyonlu hastalarda böbrek tutulumunu erken evrede saptamada duyarlı parametreler olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, hastalarda serum ürik asiti ve mikroproteinüri rutin olarak izlenmeli ve daha önceki ölçümlere göre saptanacak artışlar, böbrek tutulumunun gelişmeye başladığı konusunda uyarıcı olmalıdır.

ÖZET

Esansiyel hipertansiyon, böbreklerde birtakım fonksiyonel ve yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Yapılan kontrollü çalışmalarda, tedavi öncesi özellikle belirgin proteinüri olmak üzere hedef organ hasarı bulunanlarda prognozun antihipertansif tedaviye rağmen, bu tür belirtiler bulunmayanlardan daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, hipertansiyonlu hastalarda böbrek tutulumunun erken göstergelerine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda böbrek tutulumunun erken göstergeleri olarak mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyinin önemi irdelenmektedir. Çalışmaya 83 esansiyel hipertansiyonlu hasta ile 43 sağlıklı kişi alınmıştır. Hipertansiyonlu hastalarda mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyleri normotansif bireylerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Kontrol grubu düzey-

leri esas alındığında, hipertansiyonlu hastaların % 48.2'sinde mikroproteinüri, % 57.8'inde ise serum ürik asit düzeyi artmıştır. Mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyleri artmış olan hastalarda hipertansif retinopati ve sol ventrikül hipertrofisi gibi hedef organ tutulum belirtilerine anlamlı olarak daha sık rastlanmıştır (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.0001$). Stepwise multipl regresyon analizinde, mikroproteinüriyi anlamlı olarak etkileyen bağımsız değişkenler yaş, diastolik kan basıncı, serum ürik asit düzeyi ve hipertansif retinopatidir. Erkek seks, kreatinin klirens ve mikroproteinüri ise serum ürik asit düzeyinin anlamlı belirleyicileridir. Kovaryans analizinde, mikroproteinüri ile serum ürik asit düzeyi arasında bağımsız bir ilişki vardı. Sonuçta, mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyinin esansiyel hipertansiyonda erken böbrek tutulumunun duyarlı göstergeleri olabileceğine inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler : Esansiyel hipertansiyon, böbrek tutulumu, mikroproteinüri, serum ürik asit düzeyi.

SUMMARY

Microproteinuria and Serum Uric Acid Levels as Early Markers of Renal Involvement in Essential Hypertension

Essential hypertension leads to certain functional and structural changes in kidney. Controlled studies have revealed that, despite antihypertensive therapy, especially evident proteinuria, positive signs of end-organ damage are associated with a poor prognosis, compared with an absence of such signs at start of therapy. Therefore, early markers of renal involvement in hypertension are needed.

In this study, we analyzed the importance of microproteinuria and serum uric acid levels as early markers of renal involvement in essential hypertensive patients. Eighty-three essential hypertensive patients and 43 healthy subjects were included in the study. Microproteinuria and serum uric acid levels were significantly higher in hypertensive patients than normotensives ($p < 0.001$). As based on the levels of control group, microproteinuria and serum uric acid levels were elevated in respectively 48.2 % and 57.8 % of hypertensive patients. In patients with high microproteinuria and serum uric acid levels, hyper-

tensive retinopathy and left ventricular hypertrophy were significantly more frequent than others (respectively $p < 0.001$ and $p < 0.0001$). In a stepwise regression analysis, the independent variables significantly affecting microproteinuria were age, diastolic blood pressure, serum uric acid level and hypertensive retinopathy. Male sex, creatinine clearance and microproteinuria were significant determinants of serum uric acid level. In covariant analysis, there was an independent relationship between the serum uric acid level and microproteinuria. We believe that microproteinuria and serum uric acid levels may be sensitive parameters of early renal involvement in essential hypertension.

Key Words : Essential hypertension, renal involvement, microproteinuria, serum uric acid.

KAYNAKLAR

1. Amery A Birkenhager W Brixko P et al : Mortality and morbidity results from the Euroean Working Party on high pressure in the elderly trial. *Lancet* 1 : 1349-1354, 1985.
2. Bauer JH Reams GP Wu Z : The aging hypertensive kidney : Pathophysiology and therapeutic optins. *Am J Med* 90 (suppl 4B) : 21-27, 1991.
3. 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.
4. Brazy PC Stead WW Fitzwilliam JF : Progression of renal insufficiency : Role of blood pressure. *Kidney Int* 35 : 670-674, 1989.
5. Bulpitt CJ : Serum uric acid in hypertensive patients. *Br Heart J* 37 : 1210-1215, 1975.
6. 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.
7. 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.
8. 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* 1 : 1190-1192, 1989.

9. Hutchins SW Murphy ML Dinh H : Recent progress in the electrocardiographic diagnosis of ventricular hypertrophy. *Cardiology Clinics* 5 : 455-468, 1987.
10. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group : Persistence of reduction in blood pressure and mortality of participants in the hypertension detection and follow-up program. *JAMA* 259 : 2113-2122, 1988.
11. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : The 1984 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 144 : 1045-1057, 1984.
12. Kannel WB Stampfer MJ Castelli WP : The prognostic significance of proteinuria : The Framingham Study. *Am Heart J* 108 : 1347-1352, 1984.
13. Levy D : Left ventricular hypertrophy : Epidemiological insights from the Framingham Heart Study. *Drugs* 35 (suppl 5) : 1-5, 1988.
14. Mac Mahon SW Cutler JA Furberg CD Payne GH : The effect of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease : A review of randomized controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis* 29 (suppl 1) : 99-118, 1986.
15. Mazzuca N Bigazzi R Papparatto 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.
16. 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.
17. Mogensen CE Hansen KW Sommer S et al : Microalbuminuria : Studies in diabetes, essential hypertension, and renal disease as compared with the background population. *Adv Nephrol* 20 : 199-228, 1991.
18. Parving HH Jensen HA Mogensen CE Evrin PE : Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1 : 1190-1192, 1974.
19. Qualheim RE Rostand SG Kirk KA et al : Changing patterns of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 18 : 336-343, 1991.
20. Samuelsson O Wilhelmsen L Elmfeldt D et al : Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension results from the primary preventive trial in Göteborg, Sweden. *J Hypertens* 3 : 167-176, 1985.
21. Schwartz GL Cameron GS : Renal parenchymal involvement in essential hypertension. *Medical Clinics of North America* 71 : 843-858, 1987.

22. Staessen J : The determinants and prognostic significance of serum uric acid in elderly patients of the European Working Party on high blood pressure in the elderly trial. *Am J Med* 90 (suppl 3A) : 50-54, 1991.
23. Süleymanlar G Sonel A Ertuğ E : Esansiyel hipertansiyonda böbrek zedelenmesinin göstergesi olarak idrar N-asetil- β -D-glukozaminidazın değeri. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 5 : 55-61, 1988.
24. Svardsudd K Wedel H Aurell E Tibblin G : Hypertensive eye ground changes. *Acta Med Scand* 204 : 159, 1978.
25. Tykarski A : Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension : Hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 59 : 364-368, 1991.