

İMMUNOSUPRESSİF TEDAVİYE DİRENÇLİ NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA LOSARTAN VE ENALAPRİL TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Lütfullah ALTINTEPE, M.Şükrü SEVER, S.Tevfik ECDER, Rumezsa KAZANCIOĞLU, Şükrü ÖZTÜRK, A.Vedat ÇELİK, Süleyman TÜRK, Ergin ARK*

ÖZET

Bu çalışmada, proteinürinin semptomatik tedavisinde losartan ile enalaprilin etkinliğini karşılaştırmak amaçlanmıştır. Çalışmada nefrotik düzeyde proteinürisi olan ve immunosuppressif tedaviye dirençli 23 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmamızda losartan grubundaki hastalar, daha önce poliklinik takibinde enalapril tedavisi altında olan historik kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu amaçla çalışmaya losartan grubunda 11 (5 erkek, 6 kadın, ortalama yaş 35.1±18.4 yıl) ve enalapril grubunda 12 (6 erkek, 6 kadın, ortalama yaş 35.8±11.9 yıl) hasta incelenmiştir. Losartan grubunda tedavi sonrasında proteinüri miktarında 8.33±3.81 g/gün'den 3.92±2.73 g/gün'e anlamlı bir düşme görülmüştür (p=0,666). Enalapril grubunda ise proteinüri miktarı 6.52±4.13 g/gün'e tekrar yükselmiştir. Bu durum muhtemelen enalapril grubunun historik kontrol olması ve hastaların diyetle alınan protein ve tuz almına iyi uyum göstermemesi nedeniyledir. Ortalama kan basınçlarında her iki çalışma grubunda tedavinin 1. ayında anlamlı düşme saptanmıştır. Serum BUN, kreatinin, Na, K, albumin ve ürik asit düzeyleri açısından her iki grupta anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Losartan grubunda hemoglobin düzeyi 5. ayda anlamlı olarak düşmüştür (p=0.034).

Sonuç olarak immunosuppressif tedaviye dirençli nefrotik sendromda losartan proteinüri miktarını enalapriile göre daha etkin ve anlamlı bir şekilde olarak düşürmektedir.

Anahtar kelimeler: Losartan, nefrotik sendrom, angiotensin II, enalapril.

SUMMARY

Comparative effects of losartan and enalapril on proteinuria in patient with nephrotic syndrome resistant to immunosuppressive therapy. In this study we aimed to compare the efficacy of losartan and enalapril in symptomatic treatment of proteinuria. 23 patients who had nephrotic range proteinuria were evaluated. Patients in losartan group were compared with historic controls who had received enalapril and followed up at our out-patients clinic. Eleven patients (5 male, 6 female, mean age: 35.1±18.4 years) for losartan group were included. The amount of proteinuria significantly decreased from 8.33±3.81 g/day to 3.92±2.73 g/day in losartan group (p=0.006). As for enalapril group, the amount of proteinuria was decreased from 6.52±4.13 gr/day to 3.8±2.9 g/day at 3rd months (p<0.05). However, it returned to baseline levels (6.10±4.24 gr/day) at 6th month. This finding was attributed to the noncompliance of the historical control group of the patients for dietary protein and/or salt intake. Mean arterial blood pressure decreased in the first month of the treatment in both study groups. No significant change in the BUN, serum creatinine, Na, K, albumin and uric acid levels was detected. The mean hemoglobin levels were decreased in losartan group after 5 month of the therapy (p=0.034).

In conclusion, losartan decreases the amount of proteinuria in patients with immunosuppressive therapy-resistant nephrotic syndrome and provides more antiproteinuric effect as compared to enalapril.

Key words: Losartan, nephrotic syndrome, angiotensin II, enalapril

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalıklarının ilerlemesinde sistemik ve glomerul içi hipertansiyonun ve

proteinürinin olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir⁽⁹⁾. Burada renin-angiotensin-aldosteron sisteminin rolü büyüktür. Kuvvetli

bir vazokonstriktör olan angiotensin II sadece sistemik hipertansiyona yol açmakla kalmamakta, aynı zamanda glomerul efferent arteriyolünde afferent arteriyole göre daha güçlü bir kasılma yaparak intraglomeruler hipertansiyona neden olmaktadır; bu durum da proteinürüyü arttırmaktadır⁽¹¹⁾.

Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin, angiotensin II'nin yukarıdaki olumsuz etkilerini ortadan kaldırarak çeşitli renal parenkimal hastalıklarının ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir.

Bu prospektif çalışmada, nefrotik sendromlu hastalarda proteinürünün tedavisinde bir ACE inhibitörü olan enalapril ile bir angiotensin II reseptör antagonisti olan losartanın etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma kapsamına İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen değişik etyolojili nefrotik sendromu bulunan ve immunosupressif tedaviye rağmen proteinürisi devam eden, serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl'nin altında, GFR'si altında, GFR'si 50 ml/dk'nın üzerinde olan hastalar alınmıştır.

Çalışmamızda losartan grubundaki hastalar, daha önce poliklinik takibinde enalapril tedavisi altında olan historik kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu amaçla çalışmada losartan grubunda 11 (5 erkek, 6 kadın, ortalama yaş 35.1±18.4 yıl) ve enalapril grubunda 12 (6 erkek, 6 kadın, ortalama yaş 35.8±11.9 yıl) hasta olmak üzere toplam 23 hasta değerlendirilmiştir. Her iki çalışma grubu arasında yaş ve cins dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda tüm antihipertansif ve lipid düşürücü ilaçlar en az 15 gün önceden kesilmiştir. Hastalardan günde 0.8 g/kg protein ve 100 mmol sodyum içeren bir diyet uygulamaları istenmiştir.

Bazal incelemeler (serumda BUN, kreatinin, total protein, albumin, kolesterol, trigliserid, hemogram, 24 saatlik proteinüri miktarı, üre ve kreatinin klirensi) yapıldıktan sonra hastalara tedavileri başlanmış ve tedaviye başlandıktan sonra 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. aylarda yukarıdaki sayılan incelemeler tekrarlanmıştır. Çalışma grubuna losartan 50 mg/gün tek doz olarak oral yoldan verilmiştir. Enalapril tedavisi ise hastanın kan basıncına göre 10-20 mg/gün dozunda kullanılmıştır. Çalışma grubundaki hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Kantitatif proteinüri tayini Esbach ayırıcı kullanılarak yapılmıştır. Proteinürünün 0,5 g/gün'den daha az tespit edildiği olgularda (eser proteinüri) 24 saatlik proteinüri miktarı yaklaşık 0.3 g/gün kabul edilmiştir.

Kan basıncı tayininde Erka marka sfigmomanometre ile bir dakikalık aralarla beş kez ölçülmüş, en düşük ve yüksek değerler atılarak diğer üç değerın ortalaması kaydedilmiştir.

İstatistik

İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows v.6.0 istatistik programıyla her iki çalışma grubu kendi içlerinde tedavi öncesi ve sonrası arasındaki değişikliklerin değerlendirilmesi nonparametrik Wilcoxon testleri ile ayrı ayrı hesaplanmıştır. Veriler ortalama(standart sapma olarak verilmiştir. İki grup arasındaki tedavilerin etkinliklerinin değerlendirilmesi için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

İstatistiksel olarak anlamlılık değeri için p<0.05 kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Losartan ve enalapril uygulamasının tedavi öncesi ve 6.ay sonundaki bazı laboratuvar parametreleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Losartan ve enalapril grubundaki hastaların demografik özellikleri

Hasta No	Cins	Yaş	İş Tedavi	Histolojik Tanı
1	K	16	G	Minimal değişiklik hastalığı
2	K	44	G	Mesangioproliferatif glomerulonefrit
3	E	16	G+S+SA	Progresif Kresentrik glomerulonefrit
4	K	15	G	Membranoproliferatif glomerulonefrit
5	K	18	G+K	Mesangioproliferatif glomerulonefrit
6	E	30	G+S	Minimal değişiklik hastalığı
7	E	39	G+S+SA	Membranoproliferatif glomerulonefrit tip 2
8	K	70	G+S+SA	Membranöz glomerulonefrit
9	E	59	G+SA	Membranöz glomerulonefrit
10	K	39	G	Membranöz glomerulonefrit
11	E	40	G	Fokal segmental glomeruloskleroz
1	E	20	G	Membranöz glomerulonefrit
2	E	27	G+S+SA	Membranoproliferatif glomerulonefrit
3	E	36	G+S	Mesangioproliferatif glomerulonefrit
4	E	28	G	Elde edilemedi
5	K	39	G+SA	Fokal segmental glomeruloskleroz
6	K	21	G+S	Elde edilemedi
7	K	34	G+S	Membranoproliferatif glomerulonefrit
8	K	31	G	Mesangioproliferatif glomerulonefrit
9	K	41	G	Membranoproliferatif glomerulonefrit
10	K	47	G+SA	Membranoproliferatif glomerulonefrit
11	E	42	G+SA	Mesangioproliferatif glomerulonefrit
12	E	63	G	Elde edilemedi

(G: glukokortikoidler, S: siklofosfamid, SA: siklosporin A, K: klorambusil)

BUN, kreatinin, kreatinin klirensi, ürik asit, albumin, hemoglobin, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde bazal ve 6. ay sonunda, çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Losartan ve Enalapril'in proteinüri üzerine olan etkileri incelendiğinde altıncı ay sonunda losartan grubunda proteinüri 3 hastada eser (0.3g/gün), 2 hastada 1-3,5 g/gün arası, 6 hastada ise masif düzeylerde bulunmuştur. Enalapril grubunda ise proteinüri 1 hastada eser, 1 hastada 1g/gün'ün altında, 2 hastada 1-3,5 g/gün arasında, 8 hastada ise masif düzeylerde bulunmuştur.

Losartan grubunda proteinüri miktarında ortalama 8.33 ± 3.81 g/gün'den, ortalama

3.92 ± 2.73 g/gün'e istatistiki olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür ($p=0.006$). Proteinürideki düşme ikinci aydan itibaren anlamlılık kazanmıştır. İdrarla protein atılımındaki ortalama düşüş %52.95 oranındadır. Enalapril grubunda ise proteinüri miktarı ortalama 6.52 ± 4.13 g/gün'den, 3.ayda ortalama $3.8(2.9$ g/gün'e düşmüştür ($p<0.05$). Ancak 6. ayda ortalama tekrar 6.10 ± 4.24 g/gün'e yükselmiş ve bazal proteinüri miktarına göre anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Proteinüriler gözönüne alınarak tedavilerin etkinliği değerlendirildiğinde, losartan ve enalapril grubu arasında altıncı ay sonunda anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.05$).

Losartan grubunda başlangıçtaki albumin düzeyi ile tedaviye başlandıktan 6 ay sonraki

Tablo 2. Losartan ve enalapril gruplarında başlangıç ve tedaviden 6 ay sonraki laboratuvar parametreleri

	Losartan		Enalapril		P
	Bazal	6.ay	Bazal	6.ay	
BUN (mg/dl)	19±10	22±17	19±10	21±21	ADa
Kreatinin (mg/dl)	0.91±0.30	0.95±0.37	1.08±0.41	1.15±0.50	AD
Ürik asit (mg/dl)	4.54±1.26	4.66±1.18	5.99±1.38	5.89±1.26	AD
Potasyum (mEq/dl)	4.33±0.60	4.57±0.71	4.51±0.63	4.49±0.69	AD
Albumin (g/dl)	2.72±0.71	2.90±0.87	3.07±0.81	2.95±0.91	AD
Kolesterol (mg/dl)	391±248	323±168	283±110	258±111	AD
Trigliserid (mg/dl)	282±187	235±148	-	-	AD
Hemoglobin (g/dl)	13.3±2.1	12.3±1.9	13.3±2.5	-	AD
Proteinüri (g/gün)	8.33±3.81b	3.92±2.73	6.52±4.13	6.10±4.24	p.0.006
Kreatinin klirensi (ml/dk)	93.5±28.4	95.3±23.2	83.5±21.1	-	AD

a: AD: Anlamli Deęil b: Losartan grubunda bazal 6. aydan farklı

değerler karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışma grubunda 2.72±0.71 g/dl olan serum albumin düzeyi, 6. ay sonunda 2.90±0.87 g/dl'ye yükselmiş, enalapril grubunda ise bazal değer 3.07±0.81 g/dl iken 6. ay sonunda bu değer 2.95±0.91 g/dl'ye düşmüştür; ancak iki grup arasında bazal ve 6. ay serum albumin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Losartan grubunda başlangıçtaki hemoglobin düzeyi ile tedaviye başlandıktan 6 ay sonraki değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşılık 5. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görülmüştür (13.27±2.10 g/dl'e karşı 11.83±2.05, p=0.034). Altıncı ay sonunda ise 12.25±1.93 g/dl'ye düşmüştür ve fark anlamlı bulunmamıştır. Enalapril grubundaki hastalar için veriler yeterli olmadığından inceleme yapılamamıştır.

Hastaların ortalama kan basıncı tedavi öncesi losartan grubunda (95±14 mmHg) enalapril grubuna (113±14 mmHg) göre daha düşüktü; ancak fark istatistiki anlamlılığa erişmemiştir. Losartan grubunda ortalama arteriyel kan basıncı altıncı ay sonunda 85±12 mmHg'ya düşmüştür (p=0.006). Ena-

lapril grubunda ise ortalama arteriyel kan basıncı altıncı ay sonunda 105±15 mmHg'ya düşmüştür; (p=0.05) ortalama kan basınçlarındaki düşme açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Enalapril grubunda bir hastada tedavinin 3. ayındaki kontrolünde hiperkalemi gelişmesi üzerine enalapril kesilmiştir. Losartan grubunda ise herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.

TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalıklarının ilerlemesinde sistemik ve glomerüler hipertansiyonun ve proteinürinin olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir (9). Burada renin-angiotensin-aldosteron sisteminin rolü belirgindir. Kuvvetli bir vazokonstriktör olan angiotensin II sadece sistemik hipertansiyona yol açmakla kalmamakla, aynı zamanda glomerul efferent arteriyolünde, afferent arteriyole göre daha güçlü bir kasılma yaparak intraglomeruler hipertansiyona neden olmakta, bu da proteinüriyi artırmaktadır. ACE inhibitörleri ve angiotensin II reseptör antagonistlerinin klinik ve deneysel çalışmalarda efferent arteriyolde direnci azaltarak glomeruler kapiller

basıncı düşürdüğü, proteinüriyi azalttığı ve böylece böbrek yetersizliğinin ilerlemesini yavaşlattığı yönünde bulgular elde edilmiştir (11).

Renin-angiotensin-aldosteron ile ilgili yapılan araştırmalar angiotensin II'nin ACE dışında başka yollarla da oluştuğunu göstermiştir. Bu durum ACE inhibitörlerinin renin-angiotensin-aldosteron sistemini inhibe etmede yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Ayrıca, ACE çok spesifik bir enzim değildir ve angiotensin I dışında etki ettiği başka maddeler de vardır. Bunlar arasında bradikinin, substance P ve nörokininler yer alır. ACE inhibitörlerinin kullanılması bu maddelerin düzeyini artırır. Bundan dolayı angiotensin II antagonistleri angiotensin II'nin etkilerini reseptör düzeyinde bloke ederek ACE inhibitörlerine göre daha spesifik bir etki sağlanmaktadır (4). Çalışmamızda angiotensin II'nin selektif ve nonselektif blokajının nefrotik sendromlu hastalardaki proteinüri üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Literatürde ACE inhibitörlerinin kronik böbrek hastalıklarının progresyonunu yavaşlatma amacıyla kullanıldığı çok sayıda çalışma vardır (1,5,6,10,12). Praga ve ark. (14), farklı etyolojili diyabetik ve diyabetik olmayan böbrek hastalığına bağlı masif proteinüri 46 hastada Kaptoprilin etkisini retrospektif olarak 24 ay boyunca araştırmışlar ve proteinürinin 6.3 ± 2.5 g/gün'den 3.9 ± 3.1 g/gün'e düştüğünü bildirmişlerdir ($p < 0.001$). Ortalama azalma %45 olarak bulunmuştur.

Apperloo ve ark (1) günde 600 mg'dan fazla proteinürisi olan 29 diyabetik olmayan hastada enalapril ve atenololün renoprotektif etkilerini araştıran prospektif bir çalışma yapmışlardır. Enapril grubunda ortalama proteinüri düzeyleri 12. haftada 3.19 ± 2.31 g/gün'den 2.41 ± 2.46 g/gün'e (%33±%40) anlamlı olarak ($p < 0.001$) düştüğünü saptamışlardır. Bu çalışmada proteinürideki düş-

menin renal hemodinamik değişikliklere eşlik ettiği gözlenmiştir.

Gansevoort ve ark (5), günde 3 gramdan fazla proteinürisi olan 22 normotansif hastada ACE inhibitörleri ile retrospektif bir çalışma yapmışlardır. İki ay sonunda proteinüri 7.5 g/gün'den 2.9 g/gün'e (%62) düşmüş ve tedavi devam ettiği sürece bu düzeylerde stabil kalmıştır. İdrarla protein atılımındaki devam eden azalma serum albumin düzeylerinde hafif bir artışla birlikte bulunmuştur. Proteinüride belirgin azalma olan hastalarda böbrek fonksiyonlarında daha az kötüleşme saptanmıştır. Gansevoort ve ark'nın (6) yaptıkları bir başka çalışmada idyopatik membranöz glomerulonefrite bağlı nefrotik düzeyde proteinürisi olan 14 hastada ACE inhibitörü ile protein kaybının 9.8 ± 1.4 g/gün'den 3.9 ± 0.7 g/gün'e, düştüğünü bildirmişlerdir.

Bianchini ve ark (2), nefrotik düzeyde proteinüri 17 hastada yaptıkları bir çalışmada, 10 mg/gün enalapril 2 hafta süreyle verilmiştir. Proteinüri 2 hafta süresince 8.00 ± 2.70 g/gün'den 7.74 ± 3.19 g/gün'e düşmüştür. Fakat bu düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda enalapril grubunda 3. ayda proteinüri miktarında anlamlı bir düşme saptanmasına rağmen, 6 ayda proteinüri düzeyleri tekrar bazal düzeylere yükselmiştir. Bu gruptaki hastalar poliklinikte daha önceden takip edilmiş, historik kontrol grubunda idi. Bu grup hastaların retrospektif analizinde 6 aydaki proteinüri miktarındaki artış muhtemelen diyetle alınan protein miktarı ve/veya günlük tuz alımındaki değişiklikler ile ilgili olabilir. Gerek günlük protein alımındaki artış, gerekse tuz alımı enalapril'in yaptığı antiproteinürik etkinin körelmesine neden olarak proteinüride artışa neden olmuş olabilir.

Son yıllarda kronik böbrek hastalıklarında progresyonu yavaşlatma amacıyla losartan

kullanımı ile ilgili çalışmalar da dikkati çekmektedir (3,7,8).

Gansevoort ve ark (7), böbrek hastalığı bulunan hipertansif hastalarda yaptıkları bir çalışmada, hastalara sırasıyla plasebo, 50 mg losartan, 100 mg losartan günde tek doz tedavi vermişler ve 4 ay süresince izlemişlerdir. Çalışmaya diyabetik olmayan böbrek hastalığı olan 13 olgu alınmıştır. Hastaların ortalama proteinüri düzeyleri 5.6 g/gün (2.2 ile 14.4 g/gün) idi. Dört aylık tedavi sonrasında 50 mg losartan ile ortalama idrarla protein atılımı %29±4.2, 100 mg losartanla %42±5.8 oranında ileri derecede ve anlamlı olarak düşmüştür. De Zeeuw ve ark (3) diyabetik olmayan glomerulopati 11 hastada yaptıkları bir çalışmada ortalama protein atılımı 6.2±1.3 g/gün'den (2.5±14.4 g/gün), 4.1±1.3 g/gün'e (%43±7) anlamlı olarak düşmüştür (p<0.001).

Yaptığımız çalışmada, losartan alan grupta proteinüri 6. ay sonunda 8.33±3.81 g/gün'den 3.92±2.73 g/gün'e düşmüştür. Losartan kullanımı ile proteinürinin ikinci aydan itibaren bazal proteinüriye göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (p=0.006). Glomerüler filtrasyon miktarı losartan alan grupta proteinüride azalmanın tedavinin başlangıcından 2 ay sonra başlaması, buna karşılık ortalama kan basıncındaki azalmanın ise 1. aydan itibaren anlamlı olarak düşmesi ve GFR'de çalışma süresince anlamlı bir değişiklik saptanmaması antiproteinürik etkinin hemodinamik etkilerle ve GFR'deki değişikliklerle ilişkili olmadığını telkin etmektedir.

Anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin ve anjiotensin II antagonistlerinin kombine kullanımlarında, Zoccali ve ark'nın (15) yaptıkları bir çalışmada değişik ACE inhibitörleri alan hastalara 2 hafta boyunca ek olarak losartan tedavisi verilmiş; hastalarda kan basıncı ve GFR'de değişiklik olmazken, proteinüride %30'luk ek bir azalma saptanmıştır. Bu bulgular losartanın antiproteinürik

etkisinin, kan basıncı ve GFR'deki değişikliklerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Yazarlar, losartanın, antiproteinürik etkide ACE inhibitörlerine göre henüz bilinmeyen ek faydalarının olabileceğini, bu ilaçların birlikte kullanımının böbrek hastalığının ilerlemesinde daha fazla koruyucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Sonuç olarak losartan immunosupressif tedaviye dirençli nefrotik sendromlu olgularda proteinüriyi muhtemelen hemodinamik etkilerden bağımsız olarak azaltmaktadır. Nitekim, çalışmamızda proteinüriyi azaltmada enalapril grubundan daha etkin bulunmuştur. ACE inhibitörlerin ve anjiotensin II reseptör antagonistlerinin antiproteinürik etkilerinin, etki mekanizmalarının ve bu grup ilaçların birlikte kullanımının uzun dönemde böbrek fonksiyonlarına etkisinin açıklığa kavuşabilmesi için daha geniş serilerde yapılan prospektif kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE: Short-term antiproteinuric response to antihypertensive treatment predicts long-term GR decline in patients with non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 45:174 (1994).
2. Bianchini G, Letizia C, Domenici A, Scavo D: The effect of enalapril on nephrotic proteinuria and determination of serum angiotensin-converting enzyme before and after treatment. *Drugs Exp Clin Res* 17:263 (1991).
3. De Zeeuw DD, Gansevoort RT, Dullaart PF, De Jong PE: Angiotensin II antagonism improves the lipoprotein profile in patients with nephrotic syndrome. *Journal of Hypertension* 13:53 (1995).
4. Eceder ST: Angiotensin II antagonistlerinin renoprotektif etkisi. *All Konseyi Bülteni* 1:30 (1998).
5. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE: Long-term benefits of the antiproteinuric effect of ACE inhibition in non-diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2:202 (1993)
6. Gansevoort RT, Heeg JE, Vriesendorp R, De Zeeuw D, De Jong PE: Antiproteinuric drugs in patients with idiopathic membranous glomerulopathy. *Nephrol Dial Transp* 7:91 (1992).
7. Gansevoort RT, De Zeeuw D, Shahinfar S, Redfield A, De Jong PE: Effects of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *Journal of Hypertension* 12:37 (1994).
8. Hutchison FN, Webster SK: Effect of ANG II receptor

İmmunosupressif Tedaviye Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastalarda Losartan ve Enalapril Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

- antagonist on albuminuria and renal function in passive Heymann nephritis. *Am J Physiol* 263:311 (1992).
9. Jacobson HR: Chronic renal failure: Pathophysiology. *Lancet* 338:419 (1991).
 10. Kamper AL, Strangaard S, Leyssac PP: Effect of enalapril on the progression of chronic renal failure. *Am J Hypertension* 5:423 (1992).
 11. Klahr S: Chronic renal failure: management. *Lancet* 338:423 (1991)
 12. Maschio G, Alberti D, Janin, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P: Effect of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Benazepril on the Progression of Chronic Renal Insufficiency. *N Engl J Med* 334:939 (1996).
 13. Peterson JC, Adler S, Burkant JM, et al: Blood pressure control, proteinuria and the progressive of renal disease. The modification on diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 10:754 (1995).
 14. Praga M, Hernandez E, Montoyo C, Andres A, Ruilope LM, Rodicio JL: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20:240 (1992).
 15. Zoccali C, Valvo E, Ruso D, Panichi V, Zuccala A: Antiproteinuric effect of losartan in patients with chronic renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 12:234 (1997).