

Renal yetmezlik semptomları görülen köpeklerde sekonder hipertansiyonun osilometrik metot ile değerlendirilmesi ve angiotensin II reseptör antagonistleri ile tedavisi*

Erdoğan UZLU¹, Aslan KALINBACAK²

¹ Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Kars; ² Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara.

Özet: Bu çalışmada böbrek yetmezliği semptomları görülen köpeklerde tansiyon değerlerinin osilometrik olarak ölçülmesi ve tansiyon değerleri üzerinde bir angiotensin II reseptör antagonisti olan irbesartanın etkinliğinin belirlenmesi amaçlandı. Çalışmada farklı ırk ve cinsiyette, 12'si böbrek yetmezlikli (Deneme grubu) ve 12'si sağlıklı (Kontrol grubu) olmak üzere toplam 24 köpek kullanıldı. İrbesartan, çalışma süresince, günde bir kez, 5mg/kg dozda kullanıldı. Deneme grubunda, deneme öncesi ve denemenin 7., 14. ve 28 günlerinde, kontrol grubunda ise bir kez olmak üzere klinik kontroller, tansiyon değerleri, hemogram, bazı serum biyokimyasal parametreler, venöz kan gazları ve plazma elektrolit düzeyleri ve idrar muayeneleri yapıldı. Deneme grubundaki köpeklerin tümünün kronik böbrek yetmezlikli olduğu, deneme öncesinde sağlıklılara göre sistolik basınç, diastolik basınç, kan üre nitrojeni, kreatinin ve idrar protein değerlerinin yüksek, alyuvar, albumin ve idrar dansitesi değerlerinin ise düşük olduğu belirlendi. Hemogramda normositik normokromik anemi belirlendi. İrbesartan kullanımı ile klinik semptomların hafiflediği, deneme öncesinde 196/144 olan sistolik basınç ve diastolik basınç değerlerinin sırasıyla 7. günde 165/120, 14. günde 144/98 ve 28. günde 137/90 değerine düştüğü belirlendi. Ayrıca kan üre nitrojeni, kreatinin ve proteinüri değerleri önemli oranda azalırken albumin değeri yükseldi. Kontrol grubu ve deneme grubunun deneme sonu (28. gün) tansiyon değerleri karşılaştırıldığında sistolik basınç değerlerinde fark bulunmazken, diastolik basınç değerinin hala önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. İrbesartan kullanımının; çoğu hemogram ve serum parametresi, venöz kan gazı ve plazma elektrolit düzeylerinde önemli değişimler oluşturmadığı saptandı. Sonuç olarak, kronik böbrek yetmezlikli köpeklerde tansiyonun önemli oranda yüksek olduğu, hipertansiyonun tedavisinde bir angiotensin-II reseptör antagonisti olan irbesartanın etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği, 28 günlük tedavi süresinde sistolik basınç değerinin normal değerlere dönmeye rağmen diastolik basınç değerinin biraz yüksek kalabileceği kanısına varıldı.

Anahtar sözcükler: Angiotensin II reseptör antagonistleri, böbrek yetmezliği, irbesartan, köpek, sekonder hipertansiyon

Evaluation of seconder hypertension by oscillometric method in dogs with renal failure symptoms and treatment with angiotensin II receptor antagonists

Summary: In this study, after measurement of the blood pressure by an oscillometric method in dogs with chronic renal failure, the effect of Irbesartan, an angiotensin II receptor antagonist, on the blood pressure was investigated. In the study, a total of 24 dogs including 12 with chronic renal failure (study group) and 12 healthy ones (control group) were enrolled. Irbesartan was given at a dose of 5 mg/kg once daily for the entire period of study. All clinical and laboratory examinations were performed on days 0 (start of the study), 7, 14 and 28 for the study group and once only in the control group. In the study group, the hemograms revealed normocytic normochromic anemia. With administration of irbesartan, the clinical symptoms were observed to abate slightly while the sistolic/diastolic arterial pressure values of 196/144 at 0, decline to 165/120, 144/98, and 137/90 on the 7th, 14th and 28th days respectively. Also, whereas the blood urea nitrogen, creatinine and protein levels significantly decrease, that of albumin was found to have increased. Comparison of the blood pressures between the study and control groups at the end of the study (28th day) showed no significant difference in the sistolic arterial pressure levels while the diastolic arterial pressure values remained significantly higher. Use of irbesartan was found not to have changed most laboratory findings to any significant degree. It was concluded that in dogs with chronic renal failure where the blood pressure is significantly elevated, treatment of the hypertension with irbesartan, an angiotensin II receptor antagonist, is effective, and safe, though at the end of the 28-day treatment period there was a return of the sistolic arterial pressure towards the normal, the diastolic arterial pressure remained slightly elevated above the normal.

Key words: Angiotensin II receptor antagonist, dog, irbesartan, renal failure, seconder hypertension

* Doktora tezinden özetlenmiştir.

Giriş

Tansiyon, kalbin pompalaması ile arteriyel sisteme giren kanın arterler üzerinde oluşturduğu basıncı anlatır. Tansiyon hem kardiyak atımı, hem de periferik vasküler direnci etkileyen bir çok faktör tarafından düzenlenir (24). Tansiyon direkt veya indirekt olarak ölçülebilir. Arter içerisine yerleştirilen kateter yardımı ile basıncın belirlendiği direkt metotlar en doğru sonucu vermelerine rağmen anestezi gerektirmeleri, hematoma, kanama, tromboz, enfeksiyon ve sepsis gibi komplikasyonlara sebep olabilmeleri yönleri ile rutin olarak kullanılmamaktadır (10,14,40).

Osilometri, dışarıdan uygulanabilen pratik bir indirekt tansiyon ölçme metodudur. Hava pompalanan manşonun eninin ölçüm yapılacak olan kuyruk veya ön bacağın %40 ila %60'ını saracak ölçülerde olması (15,32), 30-60 sn süreyle ve 3-5 kez ölçülüp ortalamasının alınması ve hasta sahibinin köpeğin sakinleşmesine yardımcı olması, ölçümden önce köpeğin yan veya sternum üzerine yatırılarak birkaç dakika bu pozisyonda tutulması, tansiyon ölçümünün diğer hayvanları görme-yecek ayrı ve sakin bir muayene ortamında yapılması ve manşonun atrium hizasında olması gibi noktalara dikkat edilmelidir (40). Sağlıklı köpeklerde osilometrik metot kullanılarak yapılan çalışmalarda normal tansiyon değerleri 133/75,5 mmHg (6), 147/82,6 mmHg (34) ve 144/91 mmHg (27) olarak bildirilmiştir.

Hipertansiyon (sistemik hipertansiyon), kan basıncının normal sınırların üstüne çıkması ve kalıcı olarak yüksek seyretmesidir. Hipertansiyon tanısı konulan bir hayvanda sistolik basınç veya diastolik basınç veya her ikisi birden artmıştır (12). Littman ve Drobatz (1995) ile Henik (27), köpeklerde hipertansiyonda tedaviye başlanacak sınır değerleri 180/100 mmHg olarak bildirirken, Brown ve Henik (11), bu değeri 170/100 mmHg olarak belirlemiş ve bunların üzerindeki değerlerin organlara zarar vereceğini vurgulamışlardır.

Hipertansiyon, primer (esansiyel) ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır (17,40). Uygun bir genetik temelde çevresel faktörlerin de yardımıyla geliştiğine inanılan primer hipertansiyonun kesin nedenleri bilinmemektedir (7,17,27,38). Primer hipertansiyon, insanlarda hipertansiyon vakalarının %90'dan fazlasını oluşturmakla birlikte hayvanlarda nadiren tespit edilmektedir (8). Sekonder hipertansiyon tanımı ile nedeni bilinen ve bu nedene yönelik tedavi ile kan basıncı yüksekliğinin normale dönme potansiyeli taşıyan klinik durum anlatılmaktadır (24). Sekonder hipertansiyonun hem etiolojisi-nde rol oynayan hem de sekonder hipertansiyon ile birlikte en sık görülen başlıca hastalık ve fiziksel faktör-ler; renal hastalıklar (piyelonefrit, kronik intersitisiyel nefrit, kistik böbrek hastalığı, glomerulonefrit, glomerulosklerozis, amiloidozis, renal travma, obstruktif nefropati), adrenal hastalıklar, tiroid hastalıkları ve diğer hastalıklar (Anemi, Polisitemi, Akromegali, Hiperöstro-

jenizm, Diabetes Mellitus) olarak bildirilmektedir (7,17,24,40). Litmann ve ark. (31), sistemik hipertansiyon tespit ettikleri beş köpeğin dördünde kronik böbrek yetmezliği olduğunu bildirmişlerdir.

Böbrek yetmezliği böbrek fonksiyonlarının çeşitli derecelerde azalması ile karakterize, progressif özellikte bir hastalıktır. Genel olarak akut ve kronik olmak üzere iki formda incelenir. Akut böbrek yetmezliği idrar miktarında ani azalma, kanda üre ve kreatinin yükselmesiyle karakterize bir sendromdur (29). Kronik böbrek yetmezliği ise, her türlü kronik, sistemik veya böbrek hastalığına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında yavaş, devamlı ve dönüşümü olmayan azalmanın meydana gelmesi ile karakterizedir. Semptomatik ve destekleyici sağaltımla hayvan uzun süre yaşamını sürdürebilir (29,33,37). Her yaşta köpeklerde görülebilirse de kronik böbrek yetmezliği sıklıkla yaşlı hayvanlarda (6,5-7 yaş) tespit edilmektedir (29,33). Hipertansiyon ile böbrek yetmezliği arasında bir neden-sonuç ilişkisi bulunmakta ve hangisinin önce var olup diğerinin ona bağlı olarak ortaya çıktığının belirlenmesi güç olmaktadır (38). Böbrek yetmezliği hipertansiyona neden olabilirken, hipertansiyon da böbrek hasarına yol açabilmektedir (9,18,42).

Kronik böbrek yetmezliğinde antihipertansif tedavi hayat boyu sürmekte ve kan basıncı 25-50 mmHg azaltılarak, 170/100 mmHg'nın altına indirilmesi amaçlanmaktadır (10,18,33).

Böbrekler ve kardiyovasküler sistemi etkileyerek böbrek işlevleri, sıvı elektrolit dengesi ve kan basıncını kontrol eden en önemli mekanizma renin-angiotensin sistemidir (13). Bu sistemin en önemli maddesi olan angiotensin II, angiotensin I'in angiotensin converting enzyme (ACE) veya başka peptidazlar tarafından yıkılması ile meydana gelir ve çok güçlü bir vazokonstriktör etki meydana getirir (28). Hipertansiyonun tedavisinde yeni bir ilaç grubu olan angiotensin II reseptör antagonistleri, angiotensin oluşumu üzerinde etkisi olmamasına rağmen angiotensin-II'nin etkilerini reseptör düzeyinde bloke ederler. İrbesartan bu grup içerisindeki ilaçlar arasında biyoyararlanımı en yüksek ilaçtır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda angiotensin II reseptör antagonistlerinin diğer gruplar kadar etkin olduğu ve ACE inhibitörlerine göre daha spesifik blokaj yaptığı belirtilmiştir. Angiotensin II reseptör antagonistlerinin insanlarda düşük yan etki profili ve kan basıncında sağlanan düşmenin yanı sıra sağladığı böbrek ve kardiyovasküler koruma ile tercih edilen yeni bir antihipertansif ilaç grubu olduğu bildirilmektedir (2,3,13,16,42). Angiotensin II reseptör antagonistlerinin hafif ve geçici ALT yükselmesi dışında rutin laboratuvar parametreleri üzerinde etkisi bulunmadığı bildirilmiştir (3).

Bu çalışmada kronik böbrek yetmezlikli köpeklerde sekonder hipertansiyonun osilometrik metot ile değerlendirilmesi ve tedavide Veteriner Hekimlik için yeni bir

antihipertansif ilaç grubu olan angiotensin II reseptör antagonistlerinden irbesartanın etkinliğinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı Kliniği'ne getirilen, kronik böbrek yetmezliği semptomları belirlenen 10-15 kg canlı ağırlıkta, 7-11 yaşları arasında, farklı ırk ve cinsiyette 12 köpek (deneme grubu) ile benzer yaş, kilo, ırk özelliğinde sağlıklı 12 köpek kontrol grubunu oluşturmak üzere toplam 24 köpek kullanıldı. Anamnez, klinik muayene, tansiyon ölçümleri, hemogram, serum biyokimyası ve idrar analizleri deneme grubunda, antihipertansif tedavi öncesinde (0. gün) ve tedavi esnasında 7. gün, 14. gün ve 28. günde olmak üzere dört kez, kontrol grubunda ise bir kez yapıldı. Tansiyon ölçümleri hayvana herhangi bir müdahale yapılmadan önce her seferinde aynı şartlar altında belirlendi. Ölçüm öncesinde sessiz ve sakin bir muayene ortamında sahibi tarafından yan yatırılarak en az on dakika bekletilen hayvanlarda on dakika içerisinde, beş kez ölçüm yapılarak ortalamaları alındı. Tansiyon ölçümlerinde uygun ölçülerde pediatrik manşonlara sahip osilometrik (MAC® Sphygmomanometer) tansiyon cihazı kullanıldı.

Hemogram değerleri EDTA'lı (Etilen Diamin Tetra Asetik Asit) Ependorf tüplere alınan kanda Symex SE-900 Cell Counter cihazıyla, serum üre, kreatinin değerleri İç Hastalıklar Anabilim Dalı laboratuvarında spektrofotometrik olarak, total protein ve albumin değerleri Biyokimya Anabilim Dalı'nda biüret ve mikro biüret yöntemi ile, kan gazları ve plazma elektrolit analizleri de iyon selektif kan gazları (ABL™ 555, Radiometer Medikal®) cihazı kullanılarak belirlendi.

İdrar örneği olarak sabah idrarı kullanıldı. İdrarda dansite, protein, pH, glukoz, keton, bilirubin, ürobilinojen, nitrit, akyuvar ve alyuvar analizi idrar stickleri (Combur® 10 Test, Roche) ile incelendi.

Hipertansiyon belirlenen köpeklere, tansiyonu düşürmek amacı ile angiotensin II reseptör antagonisti olan irbesartan (Karvea®, Sanofi) 5mg/kg dozda, günde bir kez ve oral yolla hasta sahipleri tarafından 28 gün süre ile uygulandı.

İncelenen parametrelerin deneme günleri arasındaki farklılıkları "tekrarlı ölçümlerde varyans (Friedman) analizi" ile değerlendirildi. Kontrol grubu ile deneme grubunun 28. günü tansiyon değerleri arasındaki farklılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi (1).

Bulgular

Deneme grubundaki köpeklerde deneme öncesinde değişen düzeylerde çevreye ilgisizlik, kusma, iştahsızlık, polidipsi, poliüri, dehidrasyon, nabız sayısında artış ve mukozalarda solgunluk belirlendi. Belirtilerin tedavi süresince azaldığı tespit edildi.

Deneme grubunun kan basıncı bulguları tablo 1'de, deneme grubunun 28. günü ile sağlıklı köpeklerden elde edilen kan basıncı bulguları da tablo 2'de belirtildi.

Tablo 1. Deneme grubunun kan basıncı değerleri
Table I. Blood pressure values of the study group

Parametre (n=12)	Deneme grubu				χ^2
	0.gün X±Sx (min-maks)	7.gün X±Sx (min-maks)	14.gün X±Sx (min-maks)	28.gün X±Sx (min-maks)	
Sistolik basınç (mm/Hg)	196.25±1.95 ^a (185-205)	165.00±2.21 ^b (150-175)	144.16±2.24 ^c (160-130)	137.91±1.43 ^c (125-140)	33.38***
Diastolik basınç (mm/Hg)	144.58±3.10 ^a (130-160)	120.41±2.25 ^b (110-130)	98.33±3.15 ^c (85-120)	90.41±2.17 ^c (85-110)	34.17***

*** p<0.001 a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

Tablo 2. Kontrol grubu ile Deneme grubunun 28. güne ait kan basıncı verileri
Table 2. Data from the blood pressure the control group and 28.day of the study groups

Parametre	Kontrol (n=12) X±Sx (min-maks.)	28. gün (n=12) X±Sx (min-maks)	U
Sistolik basınç (mmHg)	135.83±1.20 (130-140)	137.91±1.43 (125-140)	50.50
Diastolik basınç (mmHg)	77.91±1.14 ^a (70-85)	90.41±2.17 ^b (85-110)	2.50***

***p<0.001 a, b: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

Tablo 3. Deneme grubuna ait hematolojik, serum biyokimyası, venöz kan gazları ve plazma elektrolit düzeyleri bulguları.
Table 3. Hematological, serum biochemical, venous blood gases and plasma electrolyte levels belonging to the trial group.

Parametre	Deneme grubu (n=12)				χ^2
	0.gün x±Sx	7.gün x±Sx	14.gün x±Sx	28.gün x±Sx	
Alyuvar (RBC) (10 ⁶ /μl)	4.75±0.20	5.08±0.22	5.15±0.28	5.21±0.32	3.40
Akyuvar (WBC) (10 ³ /μl)	9.39±0.72	8.81±0.72	9.84±1.13	9.69±1.21	5.10
Hb (g/L)	118.8±4.6	129.3± 5.2	131±6.9	132±7.8	2.95
Hematokrit (PCV) (%)	35.29±1.30	37.90±1.57	37.97±1.91	38.4±2.22	6.30
OAH (MCV) (fL)	71.14±1.43	72.41±1.35	72.0±0.93	71.70±1.13	3.53
(OAHD) MCHC (g/L)	322±9.9	331.8±8.1	342.5±2.5	338.7±1.7	3.94
Kan üre nitrojeni (BUN) (mmol/L)	47.04±4.23 ^a	38.25±5.44 ^b	31.4±4.48 ^c	29.8±5.5 ^c	26.20***
Kreatinin (μmol/L)	336.8±42.2 ^a	309.4±40.6 ^b	283.8±37.1 ^b	259.9±40.6 ^c	27.20***
Total protein (g/L)	64.5±0.8	64.5±0.7	65±0.7	65.1±0.7	2.96
Albumin (g/L)	25.1±0.4 ^a	25.5±0.4 ^b	25.9±0.4 ^c	26.1±0.5 ^c	7.76*
pH	7.34±0.022 ^a	7.37±0.02 ^b	7.38±0.014 ^b	7.39±0.023 ^c	5.10*
pO ₂ (mm/Hg)	46.79±2.28	51.02±3.63	48.67±2.89	52.62±3.52	1.30
pCO ₂ (mm/Hg)	30.24±1.39	30.36±1.68	31.91±1.75	29.12±1.88	3.20
HCO ₃ (mmol/L)	16.77±1.35	17.75±1.52	16.27±0.98	18.74±1.37	2.69
Baz fazlalığı (BE) (mmol/L)	-8.10±1.75	-7.13±1.61	-7.48±0.95	-5.45±1.51	4.06
Na ⁺ (mmol/L)	154.20±0.99 ^a	150.56±1.21 ^b	153.25±0.68 ^c	152.06±0.79 ^c	13.20***
K ⁺ (mmol/L)	3.97±0.21	3.91±0.92	3.75±0.07	3.95±0.12	5.90

* p<0.05, *** p<0.001 a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

Deneme ve kontrol grubundan elde edilen hematolojik, serum biyokimyası, venöz kan gazları ve plazma elektrolit düzeyleri bulguları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Kontrol grubunu oluşturan köpeklerin idrar muayenelerinde herhangi bir anormallik belirlenmedi. Deneme grubundaki köpeklerde 0. günde belirlenen değişen seviyelerdeki proteinüri ve idrar dansitesindeki belirgin azalmanın, denemenin 7., 14. ve 28. günlerinde giderek fizyolojik sınırlara yaklaştığı, 28. gün yapılan idrar muayenesinde değerlerin normal sınırlarda olduğu belirlendi.

Tartışma ve Sonuç

Kronik böbrek yetmezliği, köpek ve kedilerde böbrek hastalıklarının en yaygın formu olarak görülmekte ve 7 yaş üzerindeki köpeklerde görülme sıklığının %65'den daha fazla olduğu bildirilmektedir (33). Bu çalışmanın yapıldığı dönemde İç hastalıklar kliniğine getirilen ve araştırmaya dahil edilen kronik böbrek yetmezlikli köpeklerin tümünün 7 ve üzerindeki yaşlarda olduğu görülmüştür.

Sekonder hipertansiyonun kronik böbrek yetmezliğine %93'e varan oranlarda eşlik ettiği bildirilmektedir (9,17,18). Köpeklerde hipertansiyon sınır değerini Littman ve Drobatz (31) ile Henik (27), 180/100 mmHg, Brown ve Henik (10), 170/100 mmHg, Struble ve ark., (41) ile Stepien (40), 160/100 mmHg ve Polzin ve ark.,(33) ise 160/95 mmHg olarak bildirmişlerdir. Bu sınır değerlerin ışığında bu çalışmada kronik böbrek yetmezlikli köpeklerde 0. günde saptanan ortalama

196,25/144,58 mmHg düzeyindeki değerler hipertansiyonu açıkça ortaya koymuştur.

Kronik böbrek yetmezlikli köpeklerde sekonder hipertansiyonun kontrolünde, irbesartan veya diğer angiotensin II reseptör antagonistlerinin kullanıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda (26) ve hipertansiyonlu erişkinlerde (35) yapılan çalışmalarda irbesartanın yan etki oluşturmadan etkili bir şekilde kullanıldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada 28 gün süre ile kullanılan irbesartan ile kronik böbrek yetmezlikli köpeklerdeki sistolik basınç değeri normal düzeylere indirilmiş ve denemenin 28. günü ile kontrol grubunun sistolik basınç değerleri arasında istatistiksel olarak fark belirlenmemiştir. Diastolik basınç değerinde de önemli düşüşler belirlenmesine rağmen deneme sonunda kontrol grubu ile arasında hala istatistiksel fark belirlenmiştir. Bu bulgu, kronik böbrek yetmezlikli köpeklerde Struble ve ark.'nın (41) ACE inhibitörleri kullandıkları bir çalışmada ulaştıkları, diastolik basınç değerinin antihipertansif tedaviye rağmen uzun bir süre yüksek seyrettiği bildirimleriyle uyumlu olmuştur.

Kronik böbrek yetmezlikli köpeklerde nonrejeneratif, normositik ve normokromik, ileri veya orta dereceli bir aneminin varolabileceği bildirilmektedir (9,19,39,44, 45). Bu çalışmada da kronik böbrek yetmezlikli köpeklerde nonrejeneratif normositik normokromik bir anemi tespit edilmiştir. Antihipertansif tedavinin başlamasından sonraki günlerde (7., 14. ve 28. günler) alyuvar değerle-

rinin giderek arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak önemli olmayıp değerlerin referans sınırların altında kaldığı, ortalama alyuvar hacmi (OAH) ve ortalama alyuvar hemogloblin derişimi (OAH) değerlerindeki değışikliklerin de önemsiz olduğu belirlendi.

Serum üre ve kreatinin düzeylerindeki artışlar kronik böbrek yetmezliğinin en önemli belirtilerinden olup böbrekteki nefronların en az %75'inin fonksiyon yapmadığını göstermektedir (22,43,44). Bu çalışmada da deneme öncesinde üre ve kreatinin değerleri önemli oranda yüksek bulunmuştur. İrbesartan kullanımı ile her iki parametrede de önemli düşüşler saptanmıştır. Bu durum Franscini ve ark.'nın (26) kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda irbesartan'ın serum üre değerini fazla etkilenmediği yönündeki bildirimleriyle uyuşmamakta, ancak, Ruliope'nin (36) irbesartanın renal vazodilatasyon sağlayarak renal kan akımını arttırması ile koruyucu ve renal hasarın ilerlemesini engelleyici bazı yararlı etkiler gösterdiği yönündeki bildirimleri ile örtüşmektedir. Ayrıca Lewis ve ark. (30) ile Dogrell (23), insanlarda angiotensin II reseptör antagonistleri, plasebo ve ACE inhibitörlerini kullanarak yaptıkları bir çalışmada irbesartan'ın serum kreatinin miktarını diğer iki gruba göre %33 ila %37 oranında daha fazla düşürdüğünü belirlemişlerdir.

Serum albumin değerinin böbrek yetmezliklerde idrarla aşırı atılım nedeniyle azalacağı (4,37,44) bildirimlerine uygun olarak serum albumin değeri 0. günde düşük olarak tespit edilmiştir ve çalışma süresince istatistik olarak önemli artışlar göstermiştir. Bu artışlar idrardaki protein azalması ile paralel seyretmiş ve Bloomgarden'in (5) iki yıl süreyle irbesartan kullanımının insanlarda idrar albumin kaybını %44-68 arasında azalttığı bildiri ve Franscini ve ark.'nın (26) irbesartan kullanılan çocuklarda plazma albumin miktarının tedavi sonunda arttığı yönündeki bildirimleriyle desteklenmiştir. Total protein değeri ise Toutain ve ark.'nın (43) bildirimlerine benzer olarak önemli bir değışiklik göstermemiştir.

Çalışmada değerlendirilen hemogram, serum biyokimyasal parametreleri, kan gazları ve elektrolitleri değerlerinin çoğunluğunda çalışma süresince önemli değışikliklerin meydana gelmemesi veya oluşan değışikliklerin referans sınırlar içinde kalması İrbesartan'ın köpeklerde önemli yan etkilere neden olmadan kullanılabilmesinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Kronik böbrek yetmezliğinin tipik belirtilerinden biri de proteinüridir (4,29,33). Vaden (45), köpeklerde böbrek yetmezliklerinde proteinüriye % 66 oranında rastlandığını bildirmektedir. Proteinürinin dansitesi düşük idrarlarda belirlenmesinin kronik böbrek yetmezliğinin tanısında daha anlamlı olduğu bildirilmektedir (44). Bu çalışmada deneme grubunda 0. saatte değışik oranlarda proteinüri saptanmıştır. İlaç kullanımı süresince proteinürinin şiddeti önemli oranda azalmıştır. Bunun nedeni tansiyonun düşürülmesi ile böbreklerdeki hasarın

azalmasıdır. Nitekim bu sonuç ratlar ve insanlarda yapılan çalışmaların (20,21,25,36) sonuçları ile de uyumlu olmuştur.

Sonuç olarak, Kronik böbrek yetmezlikli köpeklerde tansiyonun önemli oranda yüksek olduğu, hipertansiyonun tedavisinde bir angiotensin II reseptör antagonisti olan İrbesartan'ın etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilceği, 28 günlük tedavi süresinde sistolik basınç değerinin normal değerlere dönmeye rağmen diastolik basınç değerinin biraz yüksek kalabileceği ve antihipertansiflere ek olarak semptomatik tedavi girişimlerinin yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. **Akgül A** (1997): *Üç ve daha fazla grupta uygulanan hipotez testleri* 372-380. In: A. Akgül (Ed), *Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri.*, Yüksek Öğretim Kurulu Matbaası, Ankara,
2. **Amenta F, Mingini F, Rabbia F, Tomassoni D and Veglio F** (2002): *Protective effect of anti-hypertensive treatment on cognitive function in essential hypertension: analysis of published clinical data.* J Neurol Sci, **8732**, 1-5.
3. **Asmar R, Gosse P, N'tela J T, Gray S and Dudley A** (2001): *Effects of telmisartan on arterial compliance and endothelial function in type 2 diabetes patients with essential hypertension.* Am J Hypertens, **14**, 114
4. **Barber P J** (1996): *Proteinuria.* 75-85. In: J Bainbridge and J Eliot (Ed), *Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology.* BSAVA, Shurdington.
5. **Bloomgarden ZT** (2001): *Angiotensin II receptor blockers and nephropathy trials.* Diabetes Care, **24**, 1834-1838.
6. **Bodey AR, Michell AR** (1996): *Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs.* J Small Anim Pract, **37**, 116-125.
7. **Bovee KC, Litmann MP** (1987): *Hypertension and renal function.* Tijdschr Diergeneesk, **112**, 121-123.
8. **Bovee KC, Litmann MP, Crabtree BJ, Aguirre G** (1989): *Essential hypertension in a dog.* JAVMA, **195**, 81-86.
9. **Brown SA** (1996): *Chronic renal failure: Recent developments in medical management.* 195-208.. In: J Bainbridge, J. Eliot (Ed), *Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology.* BSAVA, Shurdington.
10. **Brown SA, Henik RA** (1998): *Diagnosis and treatment of systemic hypertension.* Vet Clin N Am Small Anim Pract, **28**, 1481-1494.
11. **Brown SA, Henik RA** (2000): *Therapy for systemic hypertension in dogs and cats.* 838-841. In: JD Bonagura (Ed), *Kirks Current Veterinary Therapy XIII.* Small Animal Practice, W. B. Saunders Co. Philadelphia.
12. **Brown SA, Henik RA, Finco DR** (2000): *Diagnosis of systemic hypertension in dogs and cats.* 835-838. In: JD Bonagura (Ed), *Kirks Current Veterinary Therapy XIII.* Small Animal Practice, W. B. Saunders Co. Philadelphia.
13. **Can İ, Oto MA**, (2002): *Hipertansiyon tedavisinde anjiyotensin II reseptör antagonistleri.* 175-186. In: A Oto (Ed), *Türk Kardiyoloji Seminerleri*, **2**
14. **Carr AP** (2001): *Measuring blood pressure in dogs and cats.* Veterinary Medicine, Symposium, February. 135-143.

15. **Chalifoux A, Dallaire A, Blais D, Lariviere N, Pelletier N** (1985): *Evaluation of the arterial blood pressure of dogs by two noninvasive methods*. Can J Comp Med, **49**, 419-423.
16. **Coca A, Giner V** (1999): *Antihypertensive advantages of angiotensin II AT I receptor antagonism*. Rev Esp Cardiol, **52**, 3-58.
17. **Cooke KL, Snyder PS** (2001a): *Diagnosing systemic hypertension in dogs and cats*. Veterinary Medicine, Symposium, February, 145-149.
18. **Cooke KL, Snyder PS** (2001b): *Treating hypertension in dogs and cats*. Veterinary Medicine, Symposium, February, 151-158.
19. **Cowgill LD** (1995): *Medical management of the anemia of chronic renal failure*. 539-554. In: CA Osborne, DR Finco (Ed), Canine and Feline Nephrology and Urology. Waverty Co..
20. **Deray G** (1999): *Are the antagonists of angiotensin II AT I receptors protectors of the kidney?* Arch Mai Coeur Vaiss, **92**, 903-907.
21. **De Rosa ML, Cristofaro A, Rossi M, Baiano A, Cardace P, Albanese L, Vigorito C** (2001): *Irbesartan effects on renal function in patients with renal impairment and hypertension: a drug-withdrawal study*. J Cardiovasc Pharm, **38**, 482-489.
22. **Dibartola SP** (1995): *Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease*. 1706-1719. In: SJ Ettinger, EC Feldman (Ed), Textbook of Veterinary Internal Medicine, 4. Edition, Vol. 1. W. B. Saunders Co. Philadelphia.
23. **Dogrell SA** (2002): *Class benefits of AT I antagonists in type 2 diabetes mellitus with nephropathy*. Expert Opin Pharmacother, **3**, 625-628.
24. **Erdem Y** (2002): *Hipertansiyon patofizyolojisi*.100-107. In: MA Oto (Ed), Türk Kardiyoloji Seminerleri, **2**,
25. **Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ** (2002): *Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade*. J Hypertens, **20**, 125-130.
26. **Francini LMD, Von Vigier RO, Pfister R, Aebischer CC, Fossali E, Bianchetti MG** (2002): *Effectiveness and safety of the angiotensin II antagonist irbesartan in children with chronic kidney diseases*. Am J Hypertens, **15**, 1057-1063.
27. **Henik RA** (1997): *Systemic hypertension and its management*. Vet Clin N Am Small Anim Pract, **27**, 1355-1372.
28. **Koylan N** (2002): *Hipertansiyon ve ACE İnhibitorleri*. 165-174. In: MA Oto (Ed), Türk Kardiyoloji Seminerleri, **2**.
29. **Kurtdede A, Börkür MK** (1998): *Üriner Sistem Hastalıkları*. 203-241. In: HY İmren (Ed), Kedi ve Köpek Hastalıkları, Medisan, Ankara.
30. **Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I**, (2001): *Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. N Eng J Med, **345**, 851-860.
31. **Littman MP, Robertson JL, Bovee CK** (1988): *Spontaneous systemic hypertension in dogs: five cases (1981-1983)*. JAVMA, **193**, 486-494.
32. **Meurs KM, Miller MW, Slater MR** (1996): *Comparison of the indirect oscillometric and direct arterial methods for blood pressure measurements in anesthetized dogs*. J Am Anim Hosp Assoc, **32**, 471-475.
33. **Polzin DJ, Osborne CA, Bartges JW, James MJ, Churchill JA** (1995): *Chronic renal failure*. 1734-1760. In: SJ Ettinger, EC Feidman (Ed), Textbook of Veterinary Internal Medicine, 4. Edition, Vol. 1, W. B. Saunders Co. Philadelphia.
34. **Remillard RL, Ross JN, Eddy JB** (1991): *Variance of indirect blood pressure measurements and prevalence of hypertension in clinically normal dogs*. Am J Vet Res, **52**, 561-565.
35. **Roca-cusachs A, Dalfo A, Badia X, Aristegui I, Roset M** (2001): *Relation between clinical and therapeutic variables and quality of life in hypertension*. J Hypertens, **19**, 1913-1919.
36. **Ruilope LM** (1997): *Renoprotection and renin-angiotensin system blockade in diabetes mellitus*. Am J Hypertens, **10**, 325-331.
37. **Shaw DH, Ihle SL** (1997): *Urinary tract disease and fluid and electrolyte disorders*. 323-382. In: EA Nieginski (Ed), Small Animal Internal Disease. Lippincott Williams&Willkins Co.
38. **Soydan İ** (1997): *Sistemik hipertansiyon*. In: G Çagatay, İ. Soydan (Ed), Klinik Kardiyoloji, Saray Medikal Yayıncılık, İzmir.
39. **Squires RA** (1996): *Uraemia*. 52-67. In: J. Bainbridge, J Eliot (Ed), Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology. BSAVA, Shurdington.
40. **Stepien RL** (2002): *Hypertension in cats and dogs*. The 26th Annual Waltham Diets/OSU Symposium, Small Animal Cardiology.
41. **Struble AL, Feldman EC, Nelson RW, Kass PH** (1998): *Systemic hypertension and proteinuria in dogs with diabetes mellitus*. JAVMA, **213**, 822-825.
42. **Toto R** (2001): *Angiotensin II subtype 1 receptor blockers and renal function*. Arch Intern Med, **161**, 1492-1499.
43. **Toutain PL, Lefebvre HP, Laroute V** (1999): *New insights on effect of kidney insufficiency on disposition of angiotensin-converting enzyme inhibitors: case of enalapril and benazepril in dogs*. J Pharmacol Exp Ther, **292**, 1094-1103.
44. **Turgut K** (2000): *Üriner sistem hastalıkları ve testleri*. Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis. Genişletilmiş 2. Baskı, Bahçivanlar Basım Sanayi Yayınevi, 322-352. Konya.
45. **Vaden SL** (2000): *Differentiation of acute from chronic renal failure*. 856-858. In: JD Bonagura (Ed), Kirks Current Veterinary Therapy XIII. Small Animal Practice, W. B. Saunders Co. Philadelphia.

Geliş tarihi: 12.03.2004 / Kabul tarihi: 05.04.2004

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Aslan Kalınbacak
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıklar Anabilim Dalı.
06110 Dışkapı /Ankara