

# Bölüm 5

## KALP-DAMAR HASTALIKLARI VE BÖBREK HASTALIKLARI

### E: RENAL HASTALIKLARIN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Y. K. Seadat

Akut Böbrek Yetmezliği Kronik Böbrek Yetmezliği (Kby) Nefrotik Sendrom  
Diğer Hastalıklarla Birlikte Nefropati

#### I. AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ

##### I.a. Nedenleri

Akut böbrek yetmezliğinin (ABY) nedenleri araştırılmadan önce prerenal veya postrenal mi olduğu ortaya konmalıdır. Prerenal yetmezliğin en sık sebepleri hipovolemi ve azalmış kalp fonksiyonlarıdır. Oligüri'nin prerenal sebepleri yüksek üre osmolalitesi, yüksek plasma üre azotu ve üre plasma kreatinin oranları ve düşük üriner sodyum atılımı ile karakterizedir. Azoteminin postrenal sebepleri: (1) Üretra dışı serviks, prostat kanseri, endometriyozis veya üretra içi şulfanomid veya ürik asit kristalleri, kan pıhtıları, taş veya papiler nekroz nedeniyle üreterlerin iki taraflı tıkanıklıkları, (2) prostat hipertrofisine bağlı, mesane kanserine bağlı veya nöropati sonucu fonksiyonel olarak mesane boynu daralması, (3) Üretral tıkanıklıklar. Böbrek içi ABY nedenleri iskemi sonrası veya nefrotoksisite sonrası akut tübüler nekrozu (ATN), ilaç aşırı duyarlılığı nedeniyle, immünolojik bozukluklar nedeniyle veya enfeksiyonlar nedeniyle olabilen akut intersitisyel nefrit, akut glomerülo nefrit, iki taraflı renal arter tıkanıklığı, hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura nedeniyle olabilen trombotik mikroanjyopatileri kapsamaktadır.

Traumaya, cerrahiye, kanamaya veya dehidratasyona bağlı ortaya çıkan hipoperfüzyon ABY'ye neden olabilir. Hipoperfüzyon, ihmal edilebilir pre-

renal azotemiden aşikar ATN'ye kadar giden bir aralıkta parankimal hasara göre derecelendirilir. Daha sonra birçok hastada oligürük böbrek yetmezliği görülür ve genellikle geri dönüşlüdür. Süre bir kaç gün ile 4-6 hafta gibi bir değişkenlik gösterir. Sonra böbrek hasarında geriye hiçbir delil kalmadan serum kreatinin ve kan üre azotu normal seviyelere düştüğü diürez takip eder. Miyoglobini alkol kullanımı, kaza, ani yaralanma, nöbet ve uzamış şuur kaybına bağlı kas yıkımı gibi nedenlerle ortaya çıkan sık görülen bir ABY nedenidir. Miyoglobin nedeniyle daldırma çubuğu testinde kan pozitifliği olsa bile mikroskopik olarak kan hücreleri idrarda bulunmazlar. Hastada kas ağrısı ve yüksek serum kreatinin kinazı ortaya çıkar. Kan transfüzyonuna sekonder damar içi hemoliz reaksiyonu da iyi bilinen bir ABY sebebidir. Yatan hastalara uygulanan aminoglikozidler nefrotoksisite sebebidir. Normalde ABY üligürük değildir. Toplam dozu 2-3 grama çıkarsa amfoterisin ABY'ye sebep olabilir. Siklosporin toksisitesi nedeniyle gelişen organ reddini ortaya koymak için böbrek biyopsisi gerekebilir. ABY ile ilişkili diğer ajanlar radyo kontrast maddeleri ve *Callilepis laureola* gibi bitkisel ilaçları kapsamaktadır (Seadat, 1993).

##### I.b. Tanı

Kan üre azotunda ve serum kreatinin seviyelerinde ani artış oligürinin eşlik etmesi temel tanı

unsurlardır. Oligüri bir kaç günle bir kaç ay arasında değişmekle beraber kendini sınırlayacaktır. Bazı durumlarda ABY ile kronik BY ayırımı net olarak yapılamaz. Ultrason eşliğinde böbrek büyüklüğünün ölçümü ABY ile KBY ayırımında faydalı olabilir, ABY hastalarında böbrek büyüklüğü normal ya da hafif artmışken KBY hastalarında böbrek normalden küçüktür. Renal osteodistrofi de KBY'yi destekler.

### I.c. Akut Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi

#### I.c.1. Diyaliz

Oligürik ATN bir kere görüldüğünde ve aralıklarla devam ettiğinde diyalize başlanmalıdır. Zihin durumundaki anormallikler, perikardit, sindirim sistemi bozuklukları ve kanama bozukluğu diyaliz endikasyonlarıdır. Diğer endikasyonlarsa aşırı sıvı yükü ve hiperpotasemidir. Hiperpotasemi problemi görülmediğinden oligürik olmayan hastalarda oligürik hastalara oranla daha az diyaliz ihtiyacı olmaktadır.

#### I.c.2. Medikal Tedavi

**I.c.2.1. Sıvı Alımı.** Bu, oligürik böbrek yetmezliğinde günlük idrar miktarı 500 cc ve altında olduğu için ve günlük farkına varılmayan kayıp yaklaşık 500-700 cc kadar olduğu için sıvı alımını günde 1 litreden aza indirmeyi kapsamaktadır. Oligürik olmayan hastalarda ise günlük idrar miktarı ve farkına varılmayan kayıpların toplamı yaklaşık 2 litre kadar olduğundan sıvı alımı bunlara göre düzenlenmelidir. Hem oligürik hem oligürik olmayan hastalarda sıvı ve elektrolit alımını ve atılımını dengelemek çok önemlidir.

**I.c.2.2. Protein ve Kalori Alımı.** ABY hastalarında protein ve kalori alımının ayarlanması da önemlidir. Diyetle protein kısıtlaması azotemi gelişimini yavaşlatabilir. Karbonhidrat şeklinde yeterli protein dışı kalori alımı karbonhidratların protein tutucu etkisi olarak adlandırılan endojen yıkımın

azaltılması için gereklidir. Destek amino asit tedavisi ATN'den hızla kurtulmak amacıyla tavsiye edilmektedir. Strese bağlı ABY hastalarının tedavisinde glukoz ve amino asit kombinasyonlarını içeren aşırı beslenme tedavisinin kullanımıyla ilgili ulaşılabilir bir veri olmamasına rağmen faydalanılabilir.

**I.c.2.3. Hiperpotasemi.** Hiperpotasemi tedavisi kan potasyum seviyesine, nöromusküler uyurluğunun durumuna ve hiperpotaseminin süresine bağlıdır. Ani hiperpotasemi durumlarında, eğer potasyum seviyesi 6,5mEq/l'nin altındaysa ve EKG'de T dalgası sivriliği dışında başka bir değişiklik yoksa potasyum alımı basitçe azaltılabilir. Eğer potasyum düzeyi 6,5mEq/l'nin üzerinde ve EKG'de T sivriliği, R-dalgalarının amplitüdünde azalma ve ileri QRS anormallikleri gibi ileri değişiklikler mevcutsa, daha kesin adımlar gerekir. Tedavi süresince sürekli EKG takibi gereklidir. IV kalsiyum tedavisi hiperpotaseminin etkilerini engelleyebilir. Etkiler yarım saatte sonlanır. Potasyumun hücre dışı ortamdaki hücre içi ortama yönlendirilmesi hiperpotasemi tedavisinde etkili bir yöntemdir. Bu 1-2 ampul sodyum bikarbonatın (44-48 mEq) IV uygulanması veya glukoz ve insülin infüzyonu ile başarılabılır. 10 U regüler insülin ve %10'luk glukoz içeren 500ml'lik bir solüsyon önerilir. Glukoz ve insülin etkisi yarım saat içinde ortaya çıkar ve birkaç saat içinde sonlanır. Serum potasyum seviyesini bazikleştirme ile düşürülmesi bir kaç saat alabilir fakat asidozdaki hastalar için en iyi tedavi budur. Parenteral yoldan veya solunum yoluyla  $\beta$ -agonist uygulaması hiperpotasemi tedavisine ek methodlardır. 10-20 mg nebülize edilmiş albuterol serum potasyum konsantrasyonunda en az yaklaşık 0,6 mEq/l'lik yüksek dozlarda hızlı bir düşüş sağlar.  $\beta$ -agonistlerle serum potasyum seviyesinde düşme yarım saat içinde başlar en az 2 saat içinde de sonlanır. Sürekli potasyum atılımı ise oral ya da rektal yoldan uygulanabilen sodyum polistiren sulfonate (kayeksalat) gibi reçinelerle sağlanabilir. Bu reçineler emilmez ve sindirim sistemi lümeninde sodyumla potasyumun yer değişmesini sağlayarak potasyumun atılımını sağlar. 1 gram Kayeksalat vücuttan yaklaşık 1 mEq potasyumun uzaklaştırılması

nı sağlar. 40 gram reçine 24 saatte, 1mEq'lık serum potasyum düzeyinde azalma sağlamak amacıyla 4 ayrı doza bölünerek uygulanır. Etki süresi potasyumun endojen eliminasyon hızına bağlıdır.

**Diğer ilaç rejimleri.** Oligürik ABY hastalarının da loop diüretiklerin kullanımı diürezle sonuçlanır. Bu ilaçların sonucu değiştirdiğini destekleyen hiçbir kanıt bulunmamaktadır (Shilliday ve v.d. 1997). Hastalığı kritik olan oligüri ve ABY'li hastalarda ve KKY hastalarının bazılarında, ampirik olarak, bir vazodilatör olan dopaminin düşük dozlarla kullanılmaktadır. Kindgen-Miller ve Tarnow'un (1997) yaptığı bir literatür taraması, böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalarda düşük doz dopamin tedavisinin rutin uygulanması için küçük bir gerekçe mevcut olduğunun altını çizmiştir. Dopaminin risk altındaki hastalarda ABY'den koruyucu olup olmadığını ve böbrek fonksiyonlarını iyileştirip iyileştirmediklerinin geniş kontrollü klinik çalışmalarla gösterilmesi gerekmektedir. Kanşık ilaç tedavisi gerektiren, birden fazla medikal problemi olan hastalarda ani değişen organ fonksiyonlarının, ilaç farmakokinetiklerinde değişikliklere yol açması nedeniyle, ilaç rejimlerinin yoğun bakım ünitelerinde düzenlenmesi gerekmektedir. ABY fizyolojik olarak da ek ilaç, beslenme ve diyaliz desteği gerektiren büyük problemlere yol açmaktadır. Çözünmüş maddeleri, volümü, asit-baz dengesini düzenlemek amacıyla ABY olan hastalarda farklılıklar gösteren, sürekli veya kesintili, renal replasman tipleri uygulanmaktadır. Eğer ilaç optimal olmayı gerektiriyorsa, klinisyen hem tedavinin hem de hastalığın önemini göz önünde bulundurmalı. Elektrolit atılımı ve ilaç rejiminin konseptinin prensipleri Subach ve Marx'ın (1978) araştırmaları tarafından düzenlenmiştir.

## II. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ (KBY)

KBY haftalar aylar içinde gelişen azotemiyle karakterizedir. Belki de birçok glomerulonefritik ve tübüler hastalığın sonucudur. KBY'nin ileri evrele-

rinde izostenüri yaygın olmasına rağmen üre anormallikleri alta yatan hastalığa bağlıdır. Hastaların çoğunda hipertansiyon gelişir.

### II.a. Genel Tedavi

#### II.a.1. Diyet Tedavisi ve Protein Kısıtlaması

Diyetle alınan proteinin hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu uzun zamandır düşünülmekte olmasına rağmen klinik çalışmalarda diyetle alınan proteinin kısıtlanmasının faydaları net olarak gösterilememiştir. 1966-1994 arasında 1413 hastayı kapsayan MDRD çalışması (Klahr ve v.d., 1994) dahil yapılan bir meta analiz diyetle protein kısıtlamasının hem diyabetik hem de diyabetik olmayan böbrek hastalarında hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (Pedrini ve v.d. 1996). Proteinin 1 g/kg gün gibi ılımlı bir kısıtlaması tavsiye edilebilir.

#### II.a.2. Elektrolit ve Su Kısıtlaması

Birçok hasta hipertansiyon ve ödemle ilişkili olduğundan dolayı tuzsuz diyet almalıdırlar. Diyaliz uygulamaları arasında kilo artışı olan diyaliz hastalarında soyum alımı kısıtlanmalıdır. Oligüri ciddileşmedikçe potasyum kısıtlamasına gerek yoktur. Yine de her bir diyaliz seansı arasında hastaların serum potasyum seviyelerini aşırı yükseltmemeleri amacıyla turuncgiller, fındık, muz gibi hangi gıdaların potasyumdan zengin olduğu konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Eğer diyaliz öncesi hiponatremi gözle görülür duruma geliyorsa su kısıtlaması gerekli olabilir.

#### II.a.3. Diyaliz

KBY'si olan birçok hasta serum kreatinini 1000  $\mu\text{mol/l}$  ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR)  $<10$  ml/dk olduğunda diyalize başlamaktadır. Diyabetik nefropatisi olan hastalar diyalize GFR  $<15$  ml/dk gibi

daha erken evrelerde gerek duymaktadırlar. Kronik diyaliz programına veya böbrek nakli programına kabul diğer hastalıkların dışında kaynakların ulaşılabilirliği gibi katı kriterlere bağlıdır. Birçok diyaliz tipi mevcuttur. Birçok hasta haftada üç kez diyalize ihtiyaç duymaktadır. Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastalar tarafından uygulanır ve diyaliz süreklilik özelliği fosfat gibi kötü diyaliz edilen maddelerin daha iyi temizlenmesine olanak sağlar. Bu da daha az sıvı ve diyet kısıtlamasını sağlar ve hemodiyalizde görülen semptomlarla bir ilişkisi bulunmamaktadır. SAPD'nin majör komplikasyonu peritonittir. SAPD hemodiyalize iyi bir alternatiftir ve daha çok özgürlüğe izin verir. Özellikle de diyet hastalarda ve çocuklarda damar ulaşılabilirliği zor olduğunda SAPD çok değerlidir. Hemodiyalize oranla daha az kalifiye uzman gerektirdiği için gelişmekte olan ülkelerde daha kullanışlıdır (Seedat 1984).

#### **II.a.4. Böbrek Nakli**

KBY gelişmiş hastaların çoğunda kadavradan veya yaşayan yakınlarından böbrek nakli istenen bir durumdur. Transplant sonrası steroidlerle, azotiyo-pürinle, siklosporinle tek tek veya kombine olarak immün supresan tedaviye ihtiyaç vardır. Kadavradan nakille yaşayan bir akrabadan yapılan nakiller kıyaslandığında ilaç gereksinimi süresi ve miktarı yaşayan vericiden yapılan nakillerde daha azdır. Bu aynı zamanda insan lökosit antijeni (HLA) uyumuna da bağlıdır.

### **II.2. Komplikasyonlar**

Diyalizden önce veya diyaliz süresince KBY komplikasyonlarının tedavisi gerekebilir.

Bunlar perikardit, KKY, hipertansiyon, hemopoetik anormallikler ve osteodistrofidir.

#### **II.2.1. Perikardit**

Perikarditin en ciddi komplikasyonu, nefes alış-verişin kısılması ve hipotansiyonla ortaya çıkan kalp tamponadıdır. Acil perikardiyosentez gerektirir. Birçok hastada perikardit gelişiminden sonra diyaliz sıklığı ve süresi artmıştır. Daha önce diyalize girmemiş hastalarda perikardit ortaya çıkması kesin diyalize başlama endikasyonudur. Ne kadar anlamlı olduğu plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiş olmamasına rağmen indometazin, göğüs ağrısı olan hastalarda kullanılabilir.

#### **II.2.2. Konjestif Kalp Yetmezliği**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda sıvı yüklemesi ilgili bir kalp hastalığının yokluğunda da sık görülür. Oligurik ve anemik hastalarda tuz ve su alımı kontrol altında değilse plasma volümü ve KKY artar. Artan yaşla beraber hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı KKY ne katkıda bulunur. Loop diüretikleri ve metolazon gibi diüretikler anlamlı olabilir. Diyalize giren hastalarda hipopotasemi gelişmiş olabileceğinden dijital uygulaması kalp aritmilerinin artma ihtimali nedeniyle çok dikkatli yapılmalıdır.

#### **II.2.3. Hipertansiyon**

Hipertansiyon KBY'nin hem nedeni hem sonucu olabilir. Birçok diyaliz hastası tuza ve suya duyarlıdır. Bu nedenle kişi tuz ve suyu diyaliz prosedürüne göre uzaklaştırır ve katı bir diyetle diyalizler arası kilo artışı kontrol altında tutarsa normal kan basıncına ulaşılabilir. Yeni ve etkili antihipertansif ajanların ortaya çıkmasıyla hipertansiyonu kontrol altına almak amacıyla yapılan iki taraflı nefrektomi (böbreklerin çıkarılması) yerini bu ajanların kullanımına bırakmıştır.

#### **II.2.4. Hemopoetik Anormallikler**

**II.2.4.1. Anemi.** KBY'nin tipik anemisi normokrom normositer anemidir. Bunun nedeni hasta

böbreklerde eritropoetin yapımının azalması düşük derecede hemolizin anemiye katkıda bulunmasıdır. Diyaliz makinesindeki eritrosit kaybindan dolayı diyaliz hastalarına düzenli demir tedavisi verilmektedir. Buna suda çözünen folik asit gibi vitaminlerin verilmesiyle de destek olunur. KBY'nin anemisini düzeltmede rekombinant eritropoetin çok etkilidir. Etkili doz hastadan hastaya değişiklik gösterir. Bu hem IV (özellikle hemodiyaliz hastalarında) ve subkutan (hemodiyalize başlamamış periton diyalizi kullananlarda) yollarla uygulanabilir. Nöbetlerle ortaya çıkan hipertansiyon eritropoetin bir komplikasyonudur. Eritropoetin çıktıktan sonra kan transfüzyonundan vazgeçildi. Bilişsel faaliyetler, iyilik hali hissi ve seksüel fonksiyonlar eritropoetin tedavisiyle gelişir. ACE inhibitörleriyle ilişkili anemi renal hastalıklarda problem olabilir. Bir ACE inhibitörü olan trandolaprilin 3 günden fazla uygulanması eritropoetin seviyesinde artmaya sebep olmuştur. (Akpolat ve v.d. 1998).

**II.2.4.2. Koagülopati.** Tedavi edilmeyen üremide purpuraya ve kanamaya meyil görülür. Trombosit sayısı çok az bir düşmüş veya normal olmasına rağmen kanamaya meyil sıktır. Trombosit adezyonundaki bozuluktan dolayı kanama zamanı uzamıştır. Trombosit transfüzyonunun faydası sınırlıdır. Kriyopresipitatın etkisi de geçicidir. Desmopresin etkilidir ve cerrahiye hazırlanan hastalarda kullanılmaktadır. Konjige östrojenin faydalı olduğu gösterilmiş ve bu uzamış etki avantajına sahiptir.

#### II.b.5 Renal Osteodistrofi

Renal osteodistrofi birçok patojen faktörün yol açtığı karışık bir rahatsızlıktır. Erken böbrek yetmezliğinde kemik hastalığının histolojik kanıtları sık görülür ve erken KBY olan hastalarda sekonder hiperparatiroidi patogenezinde etkili en önemli faktörün kalsiterol sentezindeki bozukluk olduğu görülmüştür. En sık görülen komponenti subperiostal çentiklenmeyle ortaya çıkan osteitis fibrozadır. Bunun nedeni parathormonun atılma hızının yapım

hızı kadar fazla olmasıdır. KBY'de serum fosforundaki hafif artış parathormon sekresyonuna neden olan serum kalsiyumunu artırır. Parathormonun fosfatürik etkisinden dolayı serum fosfat düzeyi normal bulunur fakat artmış sirkülasyonun yol açtığı kullanım parathormonu yükseltir. Osteomalazi renal osteodistrofinin diğer bir önemli komponentidir. Hasarlı böbrekler 25-dihidroksikolekalsiferolün 1,25-dihidroksikalsiferole dönüştürülmesini başaramazlar. Bu da feçesle atılan kalsiyum miktarının artmasına ve kemik mineralizasyonunun bozulmasına neden olur. Renal osteodistrofi tedavisinin temel amacı hiperfosfatemiyi düzelterek parathormon aktivitesini azaltmak ve oral veya IV kalsitriol uygulamasıdır. Alüminyum hidroksit hiperfosfatemisi olan hastalarda bağırsaklarda fosfat bağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Alüminyum toksitesinden endişe edildiği için kalsiyum karbonat sıkça kullanılmaktadır. RenaGel alüminyumdan ve kalsiyumdan bağımsız olduğu için en etkili fosfat bağlayıcı olarak görünmektedir. Son evre böbrek yetmezliği hastalarında fosfat kontrolü için alternatif sunmaktadır (Goldberg ve v.d. 1998).

Elde edilmiş veriler KBY hastalarında kronik metabolik asidozun albumin sentezini bozduğunu, kas proteolizini artırdığını ve negatif azot dengesini uyardığını ileri sürmektedir. Bu deneysel verilere rağmen son evre böbrek hastalarında (SEBH) metabolik asidozun düzeltilmesinin klinik sonuçları hala ortaya konamamıştır. KBY lizlikli erişkin hastalarda metabolik asit tedavisi bu aşamada var sayım olarak düşünülmese de rağmen bunun düzeltilmesinin osteomalazinin ve osteopeninin düzeltilmesine olanak sağlayacağı ve çocuk hastalarda protein bozukluğunu azaltacağı ve çocuğun gelişimini iyileştireceği raporlarca belirtilmektedir (İsmail 1997).

### III. NEFROTİK SENDROM

Bu sendrom, >3,5 gr/gün proteüri, <3 gr/gün hipoalbuminüri, serum kolesterol seviyesinde

yükselmeye beraber hiperlipidemi, ödem ve idrar sediminde yuvarlak yağ cisimleri ve yağlı görünümle karakterizedir. Nefrotik sendroma yol açan birçok neden vardır fakat birçok vakada sebep bulunamamaktadır. Çalışmanın seçimi için anamnezden ve fizik muayeneden yararlanmak uygundur. İstenecek testler sırasıyla antinükleer antikor, romatoid faktör, kriyoglobulinler, serum komplemanları, HbsAg, VDRL serolojisi (sifiliz), serum protein elektroforezi, idrar tetkiki ve HIV'dir. Sebep net değilse tedaviyi glomerüler lezyona göre yapabilmek için glomerüler lezyonu tanımlayacak renal biyopsi uygulanabilir.

### III.a. Primer Böbrek Hastalıkları

#### III.a.1. Minimal Değişiklik Hastalığı

Minimal değişiklik hastalığı çocuklarda yetişkinlere oranla daha sıktır. Sahra Çölü'nün güneyindeki siyah çocuklarda ve yetişkinlerde daha seyrek (Seedat, 1992). Minimal değişiklik steroidlere iyi cevap verir. Prednizon azaldığında veya kesildiğinde tekrarlayabilir. Bu tarz vakalarda klorambusil veya siklofosamid eklenmesi yanıt oluşturabilir. GFR normaldir. Fokal glomerüloskleroz gelişmedikçe böbrek yetmezliğine ilerleme olmaz.

#### III.a.2. Membranöz Glomerülonefrit

Nefrotik sendromlu yetişkinlerden yapılan biyopsilerde en çok görülen bulgulardan biri membranöz glomerülonefrittir. İdiyopatik (sebebi bilinmeyen) veya sistemik lupus eritematozus (SLE), altın zehirlenmesi, penisilamin zehirlenmesi, hepatit B, sifiliz veya neoplazi gibi birçok hastalıkla ilişkili olabilir. Membranöz glomerülonefritin doğal anamnezi çok çeşitli olduğundan spesifik bir ilaç seçmek zordur. Birçok plasebo-kontrollü çalışma steroid tedavisinin veya immünsupresif tedavinin büyük bir faydasını gösterememiştir. Birçok klinik 6-8 hafta steroid uygulamasını uygun görmüştür.

#### III.a.3. Mezanjiyokapiler Glomerülonefrit

Mezanjiyokapiler glomerülonefrit SLE gibi birçok hastalığın komplikasyonu olarak veya primer hastalık olarak ortaya çıkabilir. Primer hastalığın steroidler, immünsupresifler ve anti trombosit ajanlarla tedavisi etkileyici olmayan sonuçlara ulaşır.

### III.b. Sekonder Glomerüler Hastalıklar

#### III.b.1. Post-streptokokal Glomerülonefrit

Post-streptokokal glomerülonefrit nefritojenik A grubu hemolitik streptokoklarla enfekte olmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Streptokoklar genellikle boğaz ağrısı olan hastalardan izole edilebilir ve gelişmekte olan ülkelerde impetigo veya enfekte uyuz gibi cilt enfeksiyonları önemli etkenlerdir. Anti-hipertansiflerdeki tuz kısıtlaması ve diüretik tedavisi dışında özel bir tedavisi bulunmamaktadır. Kortikosteroidler anlamsızdır. Hastalık bazı erişkinlerde KBY'ye yol açabilse de aslında kendini sınırlayıcıdır.

#### III.b.2. Ig A Nefropatisi (Berger Hastalığı) ve Henoch-Schönlein Purpurası

İmmünglobün A (IgA) nefropatisi mezenjiyal hücrelerde IgA birikimiyle ilgili bir mezanjiyal proliferatif nefrittir. Küçük bir miktar Ig G ve kompleman da bulunur. Hastalık makroskopik hematüri ile veya asemptomatik hastalarda rutin idrar testleri sırasında tanılarak ortaya çıkma eğilimindedir. Makroskopik hematüriyle başvuran hastalarda öncesinde bir solunum yolu enfeksiyonu geçirilmiş olması sık bir durumdur. Ig A nefropatisi genellikle iyi huylu bir hastalıktır, bazı hastalara böbrek yetmezliği gelişebilir. 10 yıllık böbrek ömrü %90, 20 yıllık böbrek ömrü ise %80'dir. Proteinürisinin (1,0-3,9 gr/gün) olan ve serum kreatinin konsantrasyonunun <133 µmol/l olduğu hastalarda 6 aylık steroid tedavisinin böbrek fonksiyon bozukluğuna karşı kullanımının hiçbir yan etki yaratmadan fayda sağladığı randomi-

ze çalışmaların takibi süresince gösterilmiştir. İdrarla protein kaybının artması steroid tedavisine ikinci bir tedavinin gerektiğinin bir belirtici olabilir (Pozzi ve v.d. 1999). Balık yağının değerli olduğu bilgisi mevcuttur. Tıbbi literatür balık yağı tedavisinin IgA nefropatisi üzerine faydalarını gösteremediğinden plasebo kontrollü ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Beden ölçümünün üzerinde durulduğu bir çalışma, ciddi proteinürisi olan hastalarda steroid tedavisinin etkisini 2 yıldan daha fazla uzatacak çalışmaların yapılması gerektiğini belirtmektedir (Dillon 1997). Mezanjiyal IgA birikimi anafilaktik purpura (Henoch-Schönlein Purpurası) olarak da bilinen bir bozukluktur. Özel bir tedavisi mevcut değildir. Henoch-Schönlein Purpurası nefritinin kresentik formunun prednizona ve azatiopirine yanıt verdiği gösterilmiştir (Bergstein v.d.,1998).

### III.b.3. Hızlı ilerleyen Glomerülonefrit

Hızlı ilerleyen Glomerülonefrit aylar, yıllar içinde değil günler, haftalar içinde böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden olan herhangi bir glomerüler hastalık olarak ortaya çıkabilir. Poliartiritis nodoza, Wegener granülomatosisi, enfeksiyon sonrası immün kompleksleri (post streptokokal veya visseral abseler gibi), kollajen hastalıkları, lupus nefriti, primer böbrek hastalıkları, membranoproliferatif glomerülo nefrit ve akciğer kanaması ile birlikte olan veya olmayan bazal tabakaya karşı antikor hastalığı (Goodpasture hastalığı), bu sendroma yol açtığı iyi bilinen hastalıklardır. Hızlı ilerleyen Glomerülonefrit tedavisi birçok ilgili durumun olmasından dolayı zordur. Kortikosteroid tedavisinin faydalı olabileceğini bildiren bir takım kontrolsüz çalışma mevcuttur. Dönüşümlü olarak 3-4 gün IV metilprednizolonun kullanmasının ardından oral prednizolon tedavisinin uygulanması en sık kullanılan tedavi şeklidir. Plazmaferezin başarısını gösteren bir kanıt yoktur. Bazı hastalarda geri dönüşsüz son dönem böbrek yetmezliği gelişse de %75 kadar hastada iyileşme gösterilmiştir.

### III.b.4. Goodpasture Hastalığı

Antiglomerüler bazal membran hastalığı veya Goodpasture Hastalığı, hemoptiziyle beraber ilerleyen böbrek yetmezliği, böbrek biyopsisinde glomerüler bazal tabakada IgG depozitlerinin çizgi şeklinde birikimi, pulmoner alveoler bazal membranla çapraz reaksiyon geliştiren dolaşımdaki kanda glomerüler bazal membrana karşı oluşmuş antikorların olmasıyla karakterizedir. Hastalık antikor oluşumunu baskılayan steroid ve siklofosamid veya azotiyopirin ve dolaşımdaki antikorların temizlenmesini sağlayan 2 hafta boyunca günlük plazma değişimi ile tedavi edilir. Böbrek nakli de başarılıdır. Ancak glomerüler bazal membrana karşı oluşmuş antikorların birkaç ay boyunca görülmediği bir periyottan sonra yapılmalıdır.

### III.b.5. Sistemik Lupus Eritematozis (SLE)

Lupus nefriti SLE'nin ciddi bir komplikasyonu- dur. Yaklaşık %10 hastada SLE, SDBY gelişmesine neden olur. Lupuslu hastalarda histolojik lezyonlar çeşitlidir: fokal, membranöz, proliferatif ve membranoproliferatif. Bu lezyonların çoğunda immün supresanla birlikte veya yalnız kortikosteroid tedavisine yanıt gelişir. SDBY riskinin yüksek olduğu proliferatif lupus nefriti olan hastalarda agresif bir immünsupresan tedavi önerilmektedir. Aralıklı olarak IV siklofosamid uygulaması böbrek ömrünü uzatır. Tedavinin uzaması az sayıda hastada görülen relapslarla ve az görülen böbrek fonksiyonlarının gerilemesi durumlarıyla ilişkilidir. Azotiyopirin tedavisinin istatistiksel olarak böbrek ömrünü uzatmada steroid tedavisinden farklı olmamasına rağmen bu tedavi böbrek yetmezliği geliştirme riski olan hastalarda göz önünde bulundurulabilir. Metilprednizolon tek başına kullanımı siklofosamid ejimini çeren tedavilerle karşılaştırıldığında böbrek ömrünü uzatmadığı görülmüştür. Plazmaferez hala çalışılmakta fakat henüz ciddi lupus nefriti olan has-

talarda ek bir yararı olup olmadığı gösterilmemiştir. Siklosporin A ve mikofenilat mofetilin tedavideki rolü aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Destek tedavileri preteinürüriyi azaltmak ve böbrek fonksiyonlarını uzatmak amacıyla anjiyotensin reseptör blokörleri veya inhibitörlerinin göz önünde bulundurulmasını ve hipertansiyonun ciddi kontrol altında tutulmasını kapsamaktadır. Hiperlipideminin kontrol altında tutulması, osteoporozun önlenmesi ve bazı durumlarda gebeliğin önlenmesi önemli klinik hedeflerdir (Dooley&Falk 1998). Birçok SLE hastasında SDBY yaklaşıkça hastalığın aktivitesi azalmaktadır. Diyalizdeki (hem periton hem hemodiyaliz) SLE hastalarının yaşam süreleri SLE olmayan hastalarla karşılaştırılacak ölçüdedir. Mevcut deliller lupus nefritinin allojen nakillerde tekrarlaması ve anti-fosfolipid ilişkili olayların böbrek nakli sonuçlarına etkileri nedeniyle, SLE'li hastalardaki böbrek nakli sonuçlarının SLE'li olmayan hastalardan daha düşük olduğunu desteklemektedir (Stone 1998).

### III.c. Nefrotik Sendromun Tedavisi

#### III.c.1. Proteinürinin Azaltılması

Nefropati üzerine Ramiprilin Etkisi (REIN) çalışması (Ruggenti ve v.d. 1998) kronik nefropatisi ve 24 saatte 3 gr proteinürisi olan hastalarda ramiprilin GFR azalma hızını güvenli bir şekilde azalttığı ve serum kreatin seviyesi katlanma süresini veya SDBY riskini plasebo kontrollü aynı seviyede kan basıncı kontrolünü sağlayacak konvansiyonel tedavilerle karşılaştırıldığında azalttığı tespit edilmiştir. Yeterli sürede yapılan tedavi (97 hastada >36 ay) diyeliz gerekliliğini ekarte etmiştir. Hipertansiyon tedavisi farklı ilaçlarla yapılan hastaların tedavisinin ACE inhibitörlerinden ramiprile çevrilmesi bile etkili olmuştur. ACE inhibitörleri ile ilgili dikkat edilecek bir husus böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda hiperpotasemi gelişebileceğidir. Düşük doz ramiprilin (1,25 mg/gün) serum potasyumunu yükseltmeden ve kan basıncını aşırı bir şekilde dü-

şürmeden proteinürüriyi 8 kat azalttığı gösterilmiştir (Keilani v.d.,1999).

Yüksek protein diyeti hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Yüksek protein alımının, böbrek fonksiyonlarını bozduğu, diyabet nedeniyle gelişen nefropati gibi durumlarda kötü etkilerinin olduğu düşünüldüğü için, nefrotik sendromlu hastalarda düzenlenmesi (her 1 kg vücut ağırlığı için günde 1 g) mantıklı olur.

#### III.c.2. Kolesterolün Düşürülmesi

Ciddi protienürisi olan hastalarda hiperkolesterolemi ve hiper trigliseridemi görülür. Bu, belki de yüksek kalp damar hastalığı riskiyle ilişkilidir. Nefropatinin alta yatan sebebi tedavi edilmedikçe uygulanacak diyet tedavisinin etkisi sınırlıdır. Statinler serum kolesterol seviyesini düşürmede etkili olabilirler.

#### III.c.3. Sodyum Kısıtlaması ve Diürez

Ödemin kontrolü için sodyum kısıtlaması şarttır. Ödemi semptomatik olan hastalarda loop ve tiazid gibi diüretiklerin kullanımı endikedir.

### IV. DİĞER HASTALIKLARLA BİRLİKTE

#### NEFROPATİ

##### IV.a. Diyabetik Nefropati

ABD'de SDBY nedeniyle tedavi edilen hastaların %35'inin nedeni diyabetik nefropatidir. Batı Avrupa'da diyabetik hastalardaki SDBY, genellikle de insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM), böbrek nakli tedavisinin gerek duyulduğu hastaların en sık görülen nedeni durumuna geldi. NIDDM ve böbrek yetmezliği hastalarının çoğu diyabetik glomerüloskleroza yakınmaktadır fakat



diyabetik olmayan hastalarda geri dönüşsüz ABY veya iskemik nefropati gibi atipik prezentasyonlar önemli bir rol oynamakta. Diyabetik nefropatiye yol açtığı bilinen sebepler: (a) genetik yatkınlık (birinci derece akrabalarda hipertansiyon ve kalp damar hastalığı hikayesi) (b) glikojenik kontrolün kalitesi, (c) kan basıncının seviyesi (d) sigara. NIDDM tanı aldığı anda, hastaların %80'inin anormal kan basıncı seviyesi tespit edildi. Diyabetik nefropati geliştiren hastalarda, hipertansiyon hastalığının ilerlemesini kolaylaştıran önemli bir faktördür ve bu müdahaleden çabuk etkilenir (Ritz 1999). İnsülin bağımlı diyabetes mellitusun IDDM yoğun tedavisinin SDBY'yi %24'ten %7'ye geriletmediği Diabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışmasında (DCCT araştırma grubu 1995) gösterilmiştir. IDDM ve NIDDM hastalarında kan şekerini kontrol amacıyla uygulanan yoğun tedavi belki ekonomik açıdan daha maliyetlidir fakat, bu, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi tedavilerinin maliyetiyle karşılaştırılabilir. Sağlık sistemi bakımından, kan şekeri seviyesinin yoğun tedavisinin uzun süreli finansal araştırmalarda verimli olduğu gösterilmiştir (Herman&Eastman 1998). IDDM ve NIDDM hastalarında proteinüriyi azaltıcı ve böbrek fonksiyonlarını koruyucu antihipertansif tedavinin faydalı olduğunu çok geniş delilleri mevcuttur. Böbrek yetmezliğinde ACE inhibitörlerinin ve verapamil, diltiazem gibi dihidropiridin olmayan KKB veya amlodipin gibi 2. nesil dihidropiridin KKB'nin böbrek yetmezliği üzerine ilerlemeyi durdurmada ve proteinüriyi azalmada daha faydalı etkilerinin olduğu görülmüştür. Bu ilaçların sistemik etkilerinin ötesinde albuminüriyi azaltması, GFR azalmasının hızını en düşük seviyelerde tutması ve yan etki görülme insidansının en düşük seviyelerde olması nedeniyle böbrek koruyucu etkilerinin de olduğu gösterilmiştir (Bretzel 1997). Artmış serum kreatinin mortalitenin güçlü bir belirteci olduğunu ve bunun birçok hastada böbrek yetmezliğinden se-rebro vasküler ve kalp damar hastalıklarıyla kendini gösterdiğini belirtmek gerekir. Hipertansiyona ve diyabete bağlı böbrek yetmezliklerinden kaynaklanan mortalite ve morbidite, kalp-damar hastalıkları ve

serebrovasküler olaylarla direkt ilişkili olmalarından dolayı, bu riskleri azaltan, hedef organ hasarını gerileten veya ondan koruyan ilaç tedavisinin seçilmesi ve mevcut hastalığa göre optimize edilmesi gereklidir (Bauer 1998). Düşük protein diyetinin (kilo başına 1 g/kg) KBY'si olan IDDM ve NIDDM hastalarında böbrek koruyucu etkileri vardır. Bunu günlük idrarda protein kaybında belirgin azalma, gereksinim duyulan insülin dozunun azaldığı daha iyi bir kan şekeri kontrolü takip eder (Barsotti ve v.d.1998).

Yazı süresince Cochrane veri tabanında diyabetik böbrek hastalıklarının tedavisiyle ilişkili iki sistemik çalışma bulunabildi. Bir çalışma protein kısıtlamasının altını çizmekte.

#### **Çalışmaların sonuçları:**

Sonuçlar protein kısıtlamasının böbrek yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlattığını gösterdi fakat bazı sorular yanıtızsız kaldı. Birincisi ne kadar protein kısıtlaması uygulanmalı? Çalışma günlük protein alımını 0,3g/kg ile 0,8 g /kg arasında tutmayı hedefledi. Diğer bir konu rutin bakıma uyumluluk-hangi seviyelerde hastalar için kabul edilebilir, üçüncü konu ise uzun dönemdeki sonuçlar. Mevcut çalışmalar diyaliz süresi ve SDBY den korunma yerine kreatinin klirensi gibi belirteçleri kullanmakta. Bütün çalışmalar IDDM hastalarıyla yapıldı. Bu çalışmalar IDDM hastalarında protein alımının kısıtlamasının nefropati ilerleme hızının etkilendiğini gösterdi. (Vaugh&Robertson 1999).

ACE inhibitörlerinin etkileri üzerine yapılan çalışmaların incelenmesinden elde edilen sonuçlara:

ACE inhibisyonu mikro albuminüri olan normotansif hastalarda albumin atılım hızını, kan basıncındaki artıştan korumadaki kadar etkili bir şekilde, sifra indirebilir veya azaltabilir. Fakat kan basıncını düşürmek için verilen ACE inhibitörlerinin böbrek etkilerinin ayrılması nedeniyle albumin atılımında yol açtığı düşüşü ne düşürmek mümkün değildir. SDBY liğinin durdurulmasıyla direkt bir ilişki gösterilememiştir. Kaydedeğer bir yan etkileri görülmemiştir (Lovell,1999).

#### IV.b. Bening Prostat Hipertrofisi

Bening prostat hipertrofisi idrar akımında ve miktarında azalma, noktüri, yüksek miktarda rezidü idrar kalması, azotemi ve idrar retansiyonuna sebebiyet vermesiyle karakterizedir. Boşaltım disfonksiyonu olan hastalarda prostatizm semptom komplekslerini belirtmek amacıyla sıkça kullanılan bir terimdir. Gerçekte bu semptomlara sahip olan erkeklerin çoğunda bening prostat hipertrofisi (BPH) mevcut değildir ve bu semptomlar BPH yerine geçemez. Alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) maliyet-uygun tedavilerinin başarılı olabilmesi için bunları akılda tutmak gereklidir. BPH ve AÜSS'nin medikal tedavisinin seçiminde ve sadece semptomların tedavisine ilişkin değil gerçek BPH olan hastalarda hastalığın ilerlemesi ve ileride ortaya çıkabilecek olası kötü etkilerden korunmada seçilecek yeni konseptin belirlenmesinde de prostatın büyüklüğünün bir kilit unsur olarak ortaya konması gereklidir (Holtgrewe 1998a). Tedavi endikasyonları net olarak belirlenmemiştir. Tedavi için kesin endikasyonlar, tekrarlayan idrar retansiyonu, azotemi, mesane boynu tıkanıklığının bir sonucu olarak hidronefroz ve idrar kaçırma, artmış rezidü idrar miktarı ile ilişkili sık tekrarlayan alt üriner sistem enfeksiyonları ve ciddi hematuridir. AÜSS ve BPH'nin medikal tedavileri bir patlama yapmış durumdadır. Selektif uzun etkili  $\alpha$ -1 reseptör blokajı yapan ajanlar, trozasin, doksazosin ve tansulozin, üriner sisteme spesifitelerinden, dozaj kolaylığından ve azalmış yan etkilerinden dolayı çok popüler duruma geldiler. Ek olarak 5- $\alpha$  redüktaz inhibitörü olan finasteridin prostat ağırlı  $>40$  g olan hastalarda daha faydalı olduğu tespit edildi. Dahası, prostat büyüklüğünü temel alan tedavilerde, semptomları azaltmada ve akım hızını düzeltmede finasterid çok faydalıdır. Medikal tedaviye ek olarak, AÜSS ve BPH tedavisinde cihaz tedavileri ortaya çıktı; lazer prostatektomi, prostatın transüretal yoldan vaporizasyonu ve transüretal lazer prostatektomi. Çalışmalar prostatın transüretal yoldan çıkarılmasının daha az

morbidite ve hastanede kalış süresinde kısalma gibi faydalı sonuçlarını ortaya koymakta. AÜSS ve BPH tedavisi dünya çapında sağlık bakım maliyetlerinin artması sonucunu doğurmuştur. Cerrahi tedavi stratejileri semptomları geriletmede ve ileride doğabilecek komplikasyonlardan korunmada var olan potansiyellerini yazılı verilerle ortaya koymaktadır. Tıbbi tedavi ve cihazlarla tedaviler çok popüler oldukları için uzun süreli etkilerinin karşılaştırılması olarak ispatlanması gerekmektedir (Holtgrewe 1998b).

Yazı süresince Cochrane veri tabanında BPH tedavisiyle ilişkili iki sistemik çalışma bulunabildi. Birinin sonuçları şunlardır: Deliller non-glikozidik B-sitositerollerin üriner semptomları ve akımın ölçüsünü iyileştirdiğini desteklemektedir. Bunların uzun süreli etkileri, güvenilirliği ve BPH komplikasyonlarından korumadaki gücü bilinmemektedir (Wilt ve v.d.1999a).

4 haftayla 48 hafta arasında, 2939 erkek hasta üzerinde, *Serenoa repens* (bir palmiye türünden elde edilen ekstre) uygulamasının faydaları üzerine yapılmış 18 çalışmayı kapsayan bir inceleme ortaya konmuştur. Çalışmanın sonuçları şöyledir:

Deliller plasebo ile karşılaştırıldığında *Serenoa repens* uygulamasının ürolojik semptomları ve akım derecesini iyileştirdiğini desteklemektedir. *Serenoa repens* bu etkiyi, finasteridin etkileriyle karşılaştırıldığında benzer bir şekilde, daha az bir yan etkiyle birlikte sağlamıştır. Uzun süreli etkisi, güvenilirliği ve BPH komplikasyonlarından korumadaki gücü bilinmemektedir (Wilt ve v.d.1999b).

#### KAYNAKÇA

Akpolat T, Gumus T, Bedir A, Adam B (1998) Acute effect of trandolapril on serum erythropoietin in uremic and hypertensive patients. *J Nephrol* 11, 94-7

- Barsotti G, Cupisti A, Barsotti M v.d.. (1998) Dietary treatment of diabetic nephropathy with chronic renal failure. *Nephrol Dialysis Transplant* 13 (Suppl 8), 49-52.
- Bauer JH (1998) Modern antihypertensive treatment and the progression of renal disease. *J Hypertens Suppl* 16, S17-S24.
- Bergstein J, Leiser J, Andrcolli SP (1998) Response of crescentic Henoch-Schönlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. *Gin Nephrol* 49, 9-14.
- Bretzel RG (1997) Can we further slow the progression of end-stage renal disease in diabetic hypertensive patients? *J Hypertens Suppl* 15, S83-S88.
- DCCT Research Group (1995) Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Kidney Int* 47, 1703-20.
- Dillon JJ (1997) Fish oil therapy for IgA nephropathy: efficacy and intersudy variability. *J Am Soc Nephrol* 8, 1839-744.
- Dooley MA, Falk RJ (1998) Immunosuppressive therapy of lupus nephritis. *Lupus* 7, 630-4.
- Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA v.d.. (1998) Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium- and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dialysis Transplant* 13, 2303-10.
- Herman WH, Eastman RC (1998) The effects of treatment on the direct costs of diabetes. *Diabetes Care* 21 (Suppl. 3), C19-C24.
- Holtgrewe HL (1998a) The medical management of lower tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin NAm* 25, 555-69.
- Holtgrewe HL (1998b) Current trends in management of men with lower tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 51, 1-7.
- Ismail M (1997) Use of erythropoietin, active Vitamin D3 metabolites, and alkali agents in predialysis patients. *Semin Nephrol* 17, 270-84.
- Keilani T, Danesh FR, Schlueter WA v.d. (1999) A sub-depressor low dose of ramipril lowers urinary protein excretion without increasing plasma potassium. *Am J Kidney Dis* 33, 450-7.
- Kindgen-Miller D, Tarnow J (1997) Low dosage dopamine improves kidney function: current status of knowledge and evaluation of a controversial topic. *Anastbesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 32, 333-42.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ v.d.. (1994) The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 330, 877-84.
- Lovell HG (1999) Are angiotensin converting enzyme inhibitors useful for normotensive diabetic patients with microalbuminuria? (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Pedrin MT, Levey AS, Lau J v.d. (1996) The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Int Med* 124, 627-32.
- Pozzi C, Bolasco PG, Fogassi GB v.d. (1999) Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 353, 883-7.
- Ritz E (1999) Nephropathy in type 2 diabetes. *J Int Med* 245, 111-26.
- Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G v.d. (1998) Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (Gisen). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 352, 1252-6.
- Seedat YK (1984) Continuous ambulatory peritoneal dialysis in South Africa. *S Afr Med J* 65, 229-30.
- Seedat YK (1992) Glomerulonephritis in South Africa. *Nephron* 60, 257-9.
- Seedat YK (1993) Acute renal failure in the black population of South Africa. *The Int J Artif Organs* 16, 801-2.

Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME (1997) Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dialysis Transplant* 12, 2592-6.

Stone JH (1998) End-stage renal disease in lupus: disease activity, dialysis, and the outcome of transplantation. *Lupus* 7, 654-9.

Subach RA, Marx MA (1997) Drug dosing in acute renal failure: the role of renal replacement therapy in altering drug pharmacokinetics. *Adv Renal Repl Ther* 5, 141-7.

Waugh NR, Robertson AM (1999) Protein restriction in diabetic renal disease (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

Wilt T, Ishani A, Stark G v.d. (1999a) Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

Wilt T, Ishani A, MacDonald R v.d. (1999b) Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.