

AKUT BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA RENİN-ANJİOTENSİN SİSTEMİNİN BLOKAJININ RENAL HEMODİNAMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

THE EFFECT OF RENİN-ANGİOTENSİN SYSTEM BLOCKAGE ON RENAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ACUTE RENAL FAILURE: EVALUATION BY DOPPLER ULTRASONOGRAPHY

Dr. Deniz Aylı, Dr. Kenan Ateş, Dr. Ergün Ertuğ, Dr. Hasan Özcan*, Dr. Şehsuvar Ertürk
Dr. Neval Duman, Dr. Oktay Karatan*, Dr. Bülent Erbay, Dr. Suat Aytaç*, Dr. İlhan Erden*

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Radyodiagnostik* Anabilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, akut böbrek yetmezliği (ABY) hastalarda bir anjiotensin-konverting enzim inhibitörü olan Kaptoprilin renal hemodinami üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır. Bu amaçla, 11 ABY'li hasta ile 11 sağlıklı kişide oral yoldan Kaptopril verilmesinden önce ve sonra Doppler ultrasonografi ile intrarenal rezistivite indeksi (RI) değeri hesaplandı. Akut böbrek yetmezliği hastalarda ortalama RI değeri (0.75 ± 0.07) kontrol grubundan (0.55 ± 0.04) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Kaptopril'den sonra, ortalama RI değeri ABY'li olgularda anlamlı olarak azalırken ($p < 0.05$), kontrol grubunda değişiklik göstermedi ($p > 0.05$). Sonuçta, ABY'li hastalarda renin-anjiotensin sisteminin inhibisyonunun renal hemodinami üzerine yararlı etkisi olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek yetmezliği, Doppler ultrasonogram Kaptopril, Rezistivite indeksi

GİRİŞ

İskemik ve nefrotoksik akut böbrek yetmezliğinin (A?Y) başlangıç ve afferent arterioller vazokonstriksiyon, ultrafiltrasyon sabitinde azalma ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH) düşme ile karakterizedir (1,2). Bu hemodinamik değişikliklerin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Potent bir vazokonstriktör olan endotelin salınımının artışı, endotelial hücre hasarı sonucu endotel kaynaklı gevşetici faktörün (Endothelium-de-

SUMMARY

The purpose of this study was to determine the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor (Captopril) on renal hemodynamics in patients with acute renal failure (ARF). The resistive index (RI) value was calculated by Doppler ultrasonography before and after oral Captopril treatment in 11 patients with ARF and 11 healthy subjects. The mean RI value was found to be significantly higher in patients with ARF (0.75 ± 0.07) than those in the control group (0.55 ± 0.04) ($p < 0.05$). After Captopril, treatment the mean RI value was significantly decreased in patients with ARF ($p < 0.05$), but was not changed in the control group ($p > 0.05$). We concluded that the renin-angiotensin system inhibition may have a beneficial effect on renal hemodynamics in patients with ARF.,

Key Words: Acute renal failure, Captopril, Doppler ultrasonography, Resistive index.

rived relaxing factor) yeterince sentezlenmemesi veya mezangial hücrelerden platelet aktive edici faktörün salgılanması gibi faktörler ileri sürülmüşse de (2,3); en çok rağbet edilen görüş, tübüler hasara sekonder olarak tübülo-glomerüler feedback (TGF) mekanizmanın aktivasyonudur (4-10). Buna göre, proksimal tübüler solut geri emiliminin azalması sonucu nefronun distal kısmına gelen filtratta, başlıca sodyum olmak üzere solut konsantrasyonunun artması, TGF mekanizmayı aktive etmektedir. Bu mekanizmanın yukarıda belirtilen

hemodinamik değişikliklere yol açan effektör kolunu, intrarenal renin-anjiotensin sisteminin (RAS) aktivasyonunun oluşturduğu kabul edilmektedir.

Akut böbrek yetmezliğinin patogenezinde çok sayıda faktörün yanısıra RAS'nin aktivasyonu da önemli bir rol oynadığından; bu sistemin inhibisyonunun renal kan akımını arttırıp, iskemik hasarın şiddetini azaltması beklenir. Ancak, hayvansal ABY modellerinde ve ABY'li insanlarda saralazin ve anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri verilerek yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (10-15).

Bu alışmada, ABY'li hastalarda bir ACE inhibitörü olan kaptoprilin renal hemodinami üzerine etkisini kolay uygulanabilir ve duyarlı bir yöntem olan renkli Doppler ultrasonografi (RDU) ile değerlendirmeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda 1993-1994 yıllarında klinik ve laboratuvar bulgularıyla non-obstrüktif ABY tanısı konulan 11 hasta dahil edildi. Olguların 6'sı kadın ve 5'i erkek olup, yaş ortalaması 35.8 yıl (16-53) bulundu. Akut böbrek yetmezliğine yol açan etyolojik neden 6 olguda kriminal abortus, 5 olguda ise akut hemoraji idi. Hastaların tümünde idrar miktarı oligo-anürik düzeydeydi. Serum kreatinin düzeyinde günlük artış hızı 0.5 mg/dl'nin, idrar sodyumu 40 mmol/L'nin ve fraksiyonel sodyum ekskresyonu % 3'ün üzerinde idi. Çalışma yapıldığı sırada ortalama serum kreatinin düzeyi 7.8 ± 2.3 mg/dl bulundu ve hastaların hiçbirine henüz diyaliz tedavisi uygulanmamıştı. İzlemede 8 hastada geçici diyaliz gereksinimi oldu. Yaş ortalaması 28.3 yıl (16-58) olan 5'i kadın ve 6'sı erkek toplam 11 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan tüm olgularda Toshiba (SSA-270A) 3.75 Mhz'lik Doppler konveks ve seklfir probalar kullanılarak böbrekler renkli doppler ultrasonografi ile incelendi ve interlober arterlerden parankimal indeks (Rezistivite İndeksi-RI) değerleri, maksimal sistolik hızlar ve diastol sonu akım hızları hesaplandı. Aynı incelemeler tüm olgulara oral yoldan 25 mg kaptopril verildikten 60 dakika sonra tekrarlandı. Bu süre boyunca hastaların arteriyel kan basıncı ile nabız sayısı taydedildi.

BULGULAR

Kaptopril kullanımı öncesi yapılan RDU incelemede ABY'li olgularda ölçümlenen ortalama rezistivite index (RI) değeri 0.75 ± 0.07 (0.64-0.87) olup, kontrol grubu ortalamasından ($0.55 + 0.04$) anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.05$).

Kaptopril verildikten 60 dakika sonra tekrarlanan incelemelerde ABY'li olgulardaki ortalama RI değerinin (0.62 ± 0.07) kaptopril öncesine göre anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p < 0.05$). Kontrol grubunda ise ortalama RI değeri kaptopril uygulaması ile (0.54 ± 0.05) anlamlı bir değişiklik göstermedi ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol grubu bireylerin kaptopril öncesi ve sonrası RI değerleri **Tablo I**'de verilmiştir.

Tablo I. Doppler USG ile hasta ve kontrol grubu bireylerde kaptopril öncesi ve sonrası ölçümlenen RI değerleri

Olgular	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Kaptopril Öncesi	Kaptopril Sonrası	Kaptopril öncesi	Kaptopril Sonrası
1.	0.64	0.55	0.56	0.54
2.	0.87	0.77	0.58	0.56
3.	0.75	0.60	0.52	0.52
4.	0.66	0.64	0.50	0.47
5.	0.81	0.70	0.60	0.63
6.	0.70	0.56	0.59	0.57
7.	0.80	0.62	0.49	0.50
8.	0.81	0.68	0.54	0.53
9.	0.72	0.55	0.56	0.56
10.	0.75	0.58	0.52	0.49
11.	0.77	0.57	0.58	0.55

Hasta ve kontrol gruplarında tedavi öncesi ve sonrası 6 saatlik periyot içerisinde, özellikle idrar miktarı olmak üzere klinik bulgularda değişiklik olmadı. Arteriyel kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma gözlemlendi, nabız sayısında ise herhangi bir değişiklik saptanmadı.

TARTIşMA

Çalışmamızda, ABY'li olgularda renal vasküler direnç artışının bir ölçütü olarak kabul edilen RI değerlerini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk (sırasıyla 0.75 ± 0.05 ve 0.55 ± 0.04). Kaptopril uygulaması sonrası ABY'li olgularda artmış

olan bu RI değerleri anlamlı olarak azalırken, sağlıklı kişilerde herhangi bir değişiklik göstermedi. Bu durum, ABY'de ortaya çıkan vasküler direnç artımına anjiotensin H'nin (Ang II) aracılık ettiği görüşünü desteklemektedir. Buna göre, tübüler hasara neden olarak jukstaglomerüler aparatosa filtrat geçişini arttıran iskemik veya toksik faktörler, TGF mekanizmayı aktive edecek ve aşırı miktarda lokal Ang II üretimi sonucu hasarlı nefronlarda kan akımı ve ultrafiltrasyon sabiti azalacak ve filtrasyon hızı kritik düzeylere düşecektir. Hayvansal ABY modellerinde yapılan çalışmalarda, henüz herhangi bir morfolojik lezyonun saptanamadığı dönemde, bu hemodinamik değişikliklerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (4). Thureau grubu, bu patofizyolojik mekanizmanın ABY'nin başlamasında anahtar faktör olduğunu ileri sürmüştür (5).

Akut böbrek yetmezliğinin patogenezinde RAS'nin rolü gözönüne alındığında, bu sistemin inhibisyonunun ABY'li olgularda renal kan akımını arttırması ve fonksiyonel düzelmeyi hızlandırması beklenir. Magnusson ve arkadaşları, köpeklerde kaptoprilin postiskemik ABY'nin şiddetini azalttığını göstermişlerdir (11). Yine, Huland ve arkadaşları nefrektomiden 10 dakika önce donöre saralazin uygulanan kadavra böbrek alıcılarında, transplantasyon sonrası akut tübüler nekrozun (ATN) daha az görüldüğünü bildirmişlerdir (12). Çalışmamızda da, kaptopril uygulaması sonrası ABY'li olgularda herhangi bir hipotansif etki olmaksızın artmış renal vasküler direncin anlamlı olarak azaldığını gözledik. Ancak, hayvansal ABY modellerinde yapılan diğer çalışmalarda, saralazin veya ACE inhibitörü uygulamalarının renal kan akımında artışa yol açabilmekle beraber, böbrek fonksiyonlarını yeterince düzeltmediği bildirilmiştir (13,14). Bunun nedeni, renal vazokonstriksiyonun ortadan kalkmasına bağlı olarak gelişebilen reperfüzyon hasarı, kollateral dolaşımın engellenmesi veya hipotansiyon sonucu iskemik hasarın daha da artabilmesi olabilir (15).

Ultrasonografi (USG) ABY'li hastaların etyolojiye yönelik değerlendirilmesinde ve takibinde öncelikle başvurulan bir görüntüleme tekniğidir. Konvansiyonel B-mod USG postrenal sebepli ABY'nin tanısında oldukça duyarlı olmasına rağmen, prerenal ve renal kaynaklı ABY'lerinde çoğu kez yetersiz kalmaktadır (16). Son yıllarda geliştirilen RDU, böbreklerdeki morfolojik değişikliklerin yanısıra, hemodinami hakkında da değerli bilgiler vermektedir. Bu yöntemle, böbreklerde ana renal arter-ven, segmentar dallar, interlober ve arkuat arter gibi damarların tümü görüntülenmekte ve

akım spektrumları kaydedilebilmektedir. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, akut tübüler nekrozda renal kan akımının belirgin olarak azaldığını ve intrarenal arterlerde vazokonstriksiyon geliştiğini göstermiştir. Bu intrarenal vasküler değişiklikleri yansıtmada, RI değeri güvenilir parametre olarak kabul edilmektedir (17,18). Biz de, hasta grubumuzda kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış RI değeri tespit ettik.

Platt ve arkadaşları 98 ABY'li hastada yaptıkları çalışmada, olguların % 98'inde RI değerinde artış saptamışlardır. Ayrıca, ATN'li olguların % 91'inde RI değerinin 0.75'in üzerinde olduğunu, prerenal ABY'li olguların ise ancak % 20'sinde bu düzeyde yükseklik saptadıklarını bildirmişler ve bu iki grup ABY'ni ayırmada RI değerinin güvenilir bir parametre olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (18). Bizim çalışmamızda da, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kriminal abortuslu olgularda daha yüksek RI değerleri tespit edildi. Patriquin ve arkadaşları ise 17 hemolitik üremik sendromlu olguda yaptıkları çalışmada, RI değeri düşük olguların böbrek fonksiyonlarını daha çabuk kazandıklarını belirtmişler ve RI değerinin prognoz açısından önemli bir parametre olabileceğini ileri sürmüşlerdir (19). Bu nedenle, RI değerini azaltacak farmakolojik uygulamalar hastaların böbrek fonksiyonlarını daha kısa sürede kazanmalarını sağlayabilir.

Sonuç olarak, olgu sayımızın azlığına karşın ABY'nin tanısında RDU tekniğinin oldukça güvenilir bir yöntem olduğunu ve ACE inhibisyonu ile bozulmuş olan hemodinaminin belirgin bir yan etki olmaksızın düzeldiğini tespit ettik. Tek doz kaptopril uygulaması yaptığımız için, RAS inhibisyonunun böbrek fonksiyon kaybının düzelmesi üzerine uzun süreli denetleme şansımız olmadı. Bu yönüyle, kan basıncını hücrelere substrat ve oksijen sunumunu azaltıp metabolik düzelmeyi önleyecek kadar düşürmemek koşuluyla, ABY'li olgularda renal vazokonstriksiyonu azaltmak amacıyla ACE inhibitörlerinin kullanılmasının yararlı olacağı kanısındayız. Henüz tartışmalı olan bu konuda daha kesin yargılara ulaşabilmek, ancak geniş hasta gruplarını içeren randomize çalışmaların yapılması ile mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Andreucci VE. Pathophysiology of ischemic-toxic acute renal failure. In Andreucci VE, ed. *Acute Renal Failure*. Boston: P Martinus Nijhoff Publishing 1984, pp. 1-50.
2. Brezis M, Rosen S, Epstein FH. Acute renal failure. In: Brenner BM, Rector FC (eds). *The Kidney*, Fourth edition, WB Saunders Company, Philadelphia 1991, pp. 993-1061.
3. Kon V, Yoshioka T, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular actions of endothelin in vivo. *J Clin Invest* 1989; 83: 1762-1767.
4. Mason J. Tubulo-glomerular feedback in the early stages of experimental acute renal failure. *Kidney Int* 1976; 10 (Suppl6):S106-S114.
5. Thurau K, Vogt C, Dahlheim H. Renin activity in the juxtaglomerular apparatus of the rat kidney during-ischemic acute failure. *Kidney Int* 1976; 10 (Suppl 6): S177-S182.
6. Alund M. Juxtaglomerular cell activity during hemorrhage and ischemia as revealed by quinacrine histofluorescence. *Acta Physiol Scand* 1980; 110: 113-121.
7. Matthys E, Patton MK, Osgood RW, Venkatachalam MA, Stein JH. Alterations in vascular function and morphology in acute ischemic renal failure. *Kidney Int* 1983; 23: 717-724.
8. Blantz RC, Pelayo JC. A functional role for the tubuloglomerular feedback mechanism. *Kidney Int* 1984; 25: 739-746.
9. Briggs JP, Schnermann J. The tubuloglomerular feedback mechanism: Functional and biochemical aspects. *Amt-Rev Physiol* 1987; 49: 251-273.
10. Ploth DW, Rudolph J, Lagrange LG. Tubuloglomerular feedback and single nephron function after converting enzyme inhibition in the rat. *J Clin Invest* 1979; 64: 1325-1335.
11. Magnusson MO, Rybka S J, S to we NT, Novick AC, Straffon RA. Enhancement of recovery in post-ischemic acute renal failure with captopril. *Kidney Int* 1983; 24 (Suppl 16): S324-S326.
12. Huland H, Bause HW, Clausen C, Doehn N. The influence of an angiotensin II antagonist, saralasin, given before donor nephrectomy, on kidney function after transplantation. *Transplantation* 1983; 36: 139-142.
13. Munda R, Alexander JW. Failure of saralasin in preventing renal failure in ischemic transplanted kidneys. *Am Surgeon* 1980; 46: 637-639.
14. Racusen LC, Provizleck DH, Solez K. Glomerular epithelial cell changes after ischemia or dehydration: Possible role of angiotensin H *Am J Pathol* 1984; 114: 157-163.
15. Burke TJ, Schrier RW. Angiotensin converting enzyme inhibition and acute tubular necrosis. *Kidney Int* 1987; 31(Suppl20):S143-S147.
16. Green D, Carroll BA. Ultrasound of renal failure. In: Hricak H, ed. *Genito-urinary Ultrasound*. New York: Churchill Livingstone 1986, pp. 55-58.
17. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH, DiPietro MA. Duplex Doppler US of the kidney: Differentiation of obstructive from non-obstructive dilatation. *Radiology* 1989; 171: 515-517.
18. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, DiPietro MA, Sedman AB. Intrarenal arterial doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: Correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR* 1990; 154: 1223-1227.
19. Patriquin HB, O'Regan S, Robitaille P, Paltiel H. Nephrolytic-uremic syndrome: Intrarenal arterial Doppler patterns as a useful guide to therapy. *Radiology* 1989; 172: 625-628.