

Primer Hipertansiyon Patogenezinde Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin Rolü

Saniye Şen

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Edirne

Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2004;13 (2) 45-50

Multifaktöryel nitelikte olup sanayi toplumlarında giderek artan ve morbidite ve mortalitesi yüksek olan hipertansiyonun (HT) gelişmesinde (1), renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS) önemli rol oynamaktadır. Kan basıncının (KB) düzenlenmesi ve sıvı elektrolit dengesinin sağlanmasında kilit görev alan RAS, fizyolojik görevleri dışındaki nöronal, nörohormonal, metabolik, immünolojik olaylardaki multifonksiyonel etkilerinden ötürü kardiyovasküler ve renal değişikliklerin oluşmasına yol açar. Bu nedenle, HT gelişimi kadar komplikasyonlarını da artırır. RAS'ın biyolojik aktivasyonları, esas olarak potent bir oktapeptit olan anjiyotensin II (AII) ile ve daha az düzeyde aldosteronla sağlanır (1). RAS'ın %10-20'si sistemik dolaşımda, %90-80'i dokularda bulunur. Dolaşımdaki RAS'ın majör kaynağı renin sentezleyen böbreklerdir. RAS'ın etkisi ile Na⁺ ve suyun tutulduğu K⁺un atıldığı organ olan böbrekler, RAS'ın HT geliştirici etkisinde de merkezi rol oynar. Sirküler RAS, hemodinamik ve hormonal işlevle KB yükselmesine, lokal RAS da metabolik, immünolojik, büyüme faktörlerini uyarıcı etkiyle kardiyovasküler ve renal değişiklikler, HT'nin devamlılığı ve komplikasyonlarının artmasına neden olur. RAS sisteminin oluşturduğu genetik polimorfizmi de Mendelyan eğilimle, otozomal dominant özellikli olarak kuşaklar arası geçiş gösteren HT gelişimini artırmaktadır (2).

Richard Bright'ın, 1838'de böbrek hastalarında kardiyak hipertrofi ve vasküler duvar kalınlaşmasını bildirmesinden sonra, Finlandiyalı fizyolog Tiggerstadt 1898'de böbrek korteksinde KB artışına yol açan ve HT'deki kardiyak hipertrofidan sorumlu olabileceğini

düşündüğü ve "renin" adını verdiği bir maddenin varlığını bildirmiştir. Goldblatt 1934'te, renovasküler HT modellerinde KB artışına yol açan uzun etkili humoral bir madde olduğunu gözlemiştir. George Pickering ve arkadaşlarının 1938'de ısıya dayanıklı, non-diyalizabil olan renin adındaki presör maddeyi kandan izole etmelerinden sonra, bu konudaki çalışmalar hızlandırılmıştır. Daha sonra reninin aktive ettiği hipertansif faktör olan plazma proteininin varlığı bildirilmiştir. "Anjiyotensinojen" adı verilen ve 1957'de Skeggs ve arkadaşlarınca plazmadan tetradekapeptit olarak izole edilen bu maddenin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin I'e (AI) dönüştürüldüğü bildirilmiştir. Anjiyotensinojenin kimyasal yapısı ve tiplendirilmesi 1963'te gerçekleştirilebilmiştir (3). Oparil ve arkadaşları (4) fizyolojik koşullarda AI'nin %90'ının akciğerde AII'ye dönüştüğünü gözlemişlerdir. Anjiyotensinojenin genetik olarak cDNA klonlanması 1980 başlarında gerçekleştirilmiştir (5). Son yıllardaki çalışmalarla lokal RAS'ın, sirküler olana benzer hemodinamik ve endokrin etkilerinden daha çok otokrin ve parakrin etkilerinin güçlü olduğu gözlenmiştir (6). Bu nedenle, lokal RAS'ın HT gelişimine katkısından daha çok, komplikasyonlarının artışından sorumlu olduğu düşünülmektedir (7). Başlangıçta homeostazis düzenleyici olarak endokrin sistemde yer aldığı düşünülen RAS'ın, fizyolojik görevlerinin dışındaki immünolojik, metabolik ve büyüme faktörlerini uyarıcı etkilerinin HT gelişimden önemli derecede sorumlu olduğu bildirilmektedir (8).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Oluşturan Faktörler

Renin: Aspartil proteaz enzim olan renin, 40 kD ağırlığındadır ve gen lokalizasyonu I. kromozomdadır (9). Karaciğerde yapılan anjiyotensinojenin, dekaeptit olan

Yazışma adresi: Prof. Dr. Saniye Şen
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Edirne
Tel: 0284 235 76 41-2003

AI'e dönüşümünü sağlayan renin (10), esas olarak afferent arteriyol junkstagozomeruler hücrelerinde ve daha az olarak da düz kas hücrelerinde sentezlenir (11). Proksimal tübuler ve mezanjial hücrelerde de mRNA saptanmıştır (12). Beyin, adrenal bezler, testisler, karaciğer ve damar duvarında mRNA bulunması reninin böbrek dışında da sentezlendiğini düşündürmektedir (13). Renin, pre-prorenininden kaynaklanan prorenininden oluşur. Prorenin, Golgi aygıtındaki hücrelerin lizozomal granüllerinde depolanır ve katepsin B enzim etkisi ile renine dönüşür ya da membrana bağlı veziküllerden doğrudan salgılanır (12). Akut stimülasyonlarla (cAMP) sekretuar granüllerden renin hızla salınır (14). Aktif renin, tek zincirli olarak afferent arteriyolde, çift zincirli olarak makula densa da bulunmaktadır. Reninin RAS sistemindeki rolü, anjiyotensinojeni 10.-11. lörin a.a. zincirinden ayırarak AI'e çevirmektir. Nguyen ve arkadaşlarının (15) renin/prorenin reseptörlerini saptamaları, reninin başka etkileri olabileceğini, presör hormondan çok büyüme faktörü olarak rol aldığını düşündürmektedir (16).

Anjiyotensinojen: Bir α_2 -globulin olan 50-100 kD moleköl ağırlığındaki anjiyotensinin plazma yarı ömrü 4-16 saattir. Öncelikle karaciğerde ve daha az oranda da böbrekler, adrenal glandlar, akciğer, kalp, vasküler dokular, testisler, gastrointestinal traktusta sentezlenir. Plazmadaki konsantrasyonu glukokortikoidler, östrojen, oral kontraseptiflerle kortikosteroidlerle artar (2). Organizmadaki etkinliği net olarak bilinmemektedir. Ancak, HT'liler ve normotensif olan çocuklarında, KB ve plazma renin düzeyiyle pozitif korelasyonlu olarak (0,39) dolaşımdaki anjiyotensinojen düzeyinde %24-30'a varan bir artış olmaktadır (17). Bazı çalışmalarda, anjiyotensinojen gen polimorfizminin (T235) HT'lilerdeki KB ile pozitif ilişki göstermesi, anjiyotensinojenin, HT gelişiminde rol aldığını düşündürmektedir (18).

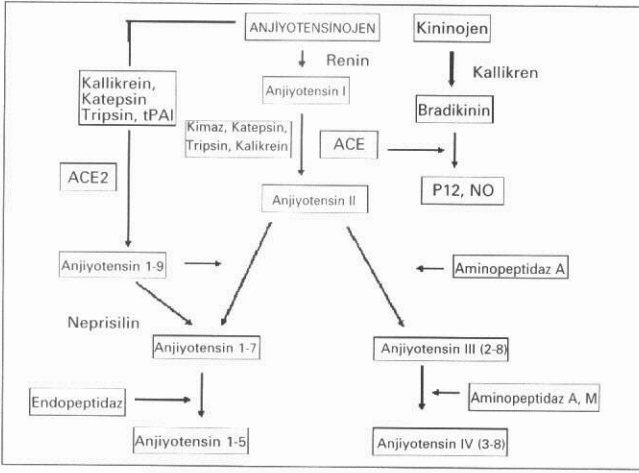
Renin salınımını etkileyen faktörler: Aferent arteriyolde baroreseptör artışı, renal perfüzyon azalması, kan volümü ve Na⁺ konsantrasyonu ile distal tübüldeki makula densaya NaCl ve sıvı ulaşımının azalması, beta ve alfa adrenerjik nöronal uyarım ve aldosteron salınımının azalmasıyla renin salınımı artar. Lokal olarak oluşan prostaglandin E2 ve protasiklin (PGE2, PGI2), atriyel natriüretik peptit (ANP), tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin -1 (IL-1) artışı da renin salınımını uyarır. AII artışı, mineralokortikoidler, beta adrenerjik blokaj, tuz alım artışı, Liddle ve Cushing sendromu, vazopresin (ADH), tromboksan A2 (TXA2), endotelial büyüme faktörü (EGF) ile renin salınımı baskılanır (19).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE): Endotel hücrelerinin plazma membranı üzerinde bulunan ve Zn-

metalopeptidaz enzimi olan ACE, AI'in AII'ye dönüşümünde ve bradikinin yıkımında da rol aldığı için, RAS ve kallikrein-kinin sisteminde kilit görev yapar. 17. kromozomda gen lokalizasyonu olan ACE'nin, iki ayrı mRNA ile kodlanan iki formu vardır. Yüksek moleköl ağırlıklı (170 kD) ACE, endotel, epitel, nöronal hücrelerde, düşük moleköl ağırlıklı (90 kD) formu ise germinal hücrelerde bulunur. Membran ektoenzim olan ACE'nin %10'u plazmada serbest halde, %90'ı dokularda hücre membranına bağlı şekilde bulunur. Organizmadaki dağılımı yaygın olan ACE, plazma kalp ve adrenal bezlerde yüksek konsantrasyondadır (20). Fizyolojik koşullarda en yüksek ACE etkinliği akciğer endotelinde, daha az olarak da sağ atriyumda bulunur. Bu nedenle, dolaşımdaki AI'in %90'ı akciğerlerde AII'ye dönüşür (3). Genetik olarak dokudaki ACE aktivitesinin kaybedilmesiyle hipotansiyon gelişmesi, dokudaki ACE etkisinin plazmadakine oranla daha güçlü olduğunu göstermektedir (20). Ayrıca, plazma ve dokudaki ACE'nin farklı fonksiyonları olduğu, plazmadaki ACE'nin akut etkilerden, dokudaki ACE'nin kronik etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Dokudaki ACE, vasküler dilatasyon/konstriksiyon, proliferasyonun uyarılması/önlenmesi, pro/antiinflamatuvar ve hemostaz olaylarında, oksidatif stres oluşumunda rol almaktadır (21,22). Bazı çalışmalarda, HT'lilerde ACE gen polimorfizminin (insertion/deletion) oluştuğu, ACE aktivasyonunun D allel homozigotlarda en yüksek, I allel homozigotlarda en düşük, I/D heterozigotlarda orta düzeylerde olduğu gözlenmiştir (23).

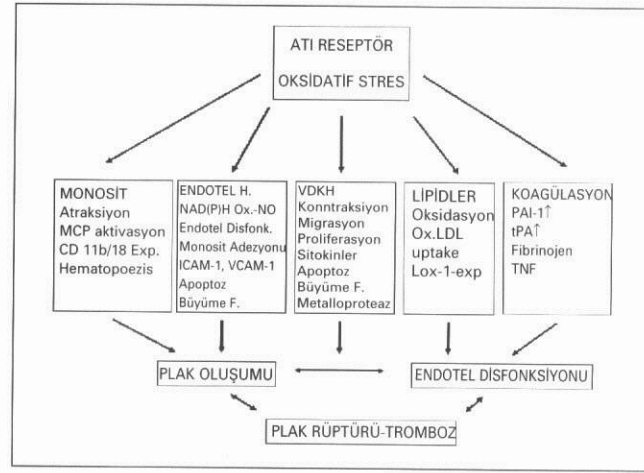
İnsanlarda ilk gösterilen ACE homologu ACE 2'dir. Gen lokalizasyonu X kromozomu üzerindedir. Koroner ve intrarenal damar endotelinde, renal tübuler epitel hücrelerinde ve testislerde bulunur. ACE, AI'den iki a.a. ayırarak AII'yi (anjiyotensin 1-8) oluştururken ACE 2, yalnızca lörin a.a.'yı ayırarak AII (Anjiyotensin 1-9) oluşturur. A1-9 da ACE ve diğer peptitazlarla anjiyotensin 1-7'ye dönüşür. A 1-7, RAS üyesi olmasına karşın ACE'yi inhibe ederek bradikininini ve nitrik oksit (NO), PGI2 yapımını artırır, Ang II'nin hipertansif ve proliferatif etkilerini azaltır. RAS'ın vazodilatör, antiproliferatif etkili olan bu farklı üyesi ACE tarafından inaktive edilir. Ayrıca ACE inhibitörleriyle ACE2'nin baskılanmaması da, iki formun etkilerinin farklı olduğunu göstermektedir. Genetik olarak ACE2'nin azaltılmasıyla miyokard kontraktilesinde defekt ve AII'de artış olması, ACE2'nin kardiyak fonksiyonlarda önemli rol oynadığını göstermektedir (20). Ayrıca, ACE dışı enzimlerle de anjiyotensinojenden direkt olarak ve AI'den AII oluşturulmaktadır (**Şekil 1**).

Anjiyotensinler: AII'ye benzer şekilde renal kortikal kan akımını (24) ve medüller katekolamin salınımını (25)



Şekil 1. RAS aktivasyonu.

artırdığı bildirilmiştir. Bilinen belirgin bir etkisi tanımlanmayan AI, yaklaşık bir dakikada AII'ye dönüşür. Kan dolaşımında 30-120 saniye kalarak etkisini reseptörler düzeyinde gösteren AII, biyoaktif olan anjiyotensin III (AIII), anjiyotensin IV (AIV) ve inaktif metabolitlerine dönüşür. Birçok organdaki anjiyotensinlerin sentez ve etkileri tam olarak bilinmemektedir. RAS'ın fizyolojik etkileri en iyi bilinen ve KB artışında etkili olan üyesi AII'dir. Klinik açıdan yaşamsal olan sınırlı sayıdaki fizyolojik etkilerinin yanında fizyolojik olmayan önemli etkileri vardır (3,26). Uzun süreden beri fizyolojik koşullardaki bilinen en önemli etkisi KB regülasyonundaki görevidir. Bu işlevi, damar duvarı ve kalp kasında konstriksiyon, merkezi ve periferik sempatik sistemde uyarıyı hızlandırma, beyinde susama merkezini ve vazopressin salınımını uyarma, adrenal medulladan adrenalın salınımı ile vasküler tonusu ve adrenal korteksten aldosteron salınımı ile böbreklerden Na^+ ve su tutulumunu hızlandırarak kan volümünü düzenlemesiyle gerçekleştirmektedir (27). Aynı zamanda NO ve PGI₂ yapımını uyararak KB'nin fazla yükselmesini önler. Güçlü bir vazokonstriktör olmasına karşın, selektif damarlarda kan akımını sağlar. KB'yi düşüren hemoraji, dehidratasyon ve postural hipotansiyon gibi olaylarda devreye girerek saniyeler ve dakikalar içinde vazokonstriksiyon ve aldosteron salınımını gerçekleştirir. Böbreklerde AII ve aldosteronun etkisi ile proksimal ve distal tübüllerden Na^+ -su emilimi artar. Eferent arteriyol konstriksiyonu ile glomerül basıncının devamlılığı ve prostaglandin sentezi ile de aferent arteriyol dilatasyonu ve renal kanlanma sağlanır (Tablo 1). Bu etkilerinden ötürü çok küçük düzeylerdeki AII artışının devam etmesi, HT gelişmesine yol açmaktadır. AII, HT'ye yol açan etkilerini efektör organlardaki reseptörler aracılığıyla gerçekleştirir (28).

Şekil 2. AT₁ reseptörünün oksidatif aktivasyonu.

Anjiyotensin reseptörleri: AII reseptörleri, değişik dokulardaki hücrelerin plazma membranlarına yerleşmiş özgün reseptörlerdir. AII'nin bugün için klonlanmış reseptörleri AT₁ ve AT₂ reseptörleridir. AII peptidinin a.a. diziliminin bu reseptörlerce tanınması, bağlanarak etki yapmasında önemlidir. AII'nin AT₁ reseptör etkisi AT₂'ninkinden daha güçlüdür. Yaklaşık 350 a.a.'dan oluşan AT₁ 40.9 kD molekül ağırlığında, transmembran grup reseptörlerindedir. Hücre dışındaki N-terminali ve transmembran helezon, AII'nin bağlanmasında majör rol oynar (29). Kromozom 3'te lokalize olan AT₁ (30), G proteinine bağlanarak etki gösterir. AII'nin her iki reseptöre etkisi eşit, AT₁'e etkisi AIII'ünkinden daha güçlü, AT₂'ye etkileri ise benzer bulunmuştur (31). Radyonükleidlerle işaretlenmiş AII ile yapılan otoradyografi veya *in situ* hibridizasyon incelemelerde, AII'nin fizyolojik etkilerinin görüldüğü tüm organlarda AT₁ reseptörlerinin bulunduğu gözlenmiştir. Böbrekler, adrenal bezler, kalp ve aortada AT₁ ve AT₂ eşit düzeyde bulunurken akciğer, karaciğer ve plasentada yalnızca AT₁ reseptörleri bulunmaktadır. AT₂ ise overler, adrenal medulla ve pankreasda ağırlıklı olarak bulunmaktadır (31,32-34). Değişik faktörlerle etkilenen reseptör ekspresyonu, mRNA ile oluşmaktadır (35). AII hücrelerdeki hipertrofi ve hiperplazi, ekstraselüler matriks protein yapımı ve yıkımına yol açan etkileri AT₁ reseptörleri ile oluşur (36). AT₁ reseptörünün fizyolojik olmayan etkileri Şekil 2'de gösterilmiştir. AII'nin, AT₂ blokerleriyle önlenemeyen proliferatif ve dejeneratif etkilerinin, AT₁ blokerleriyle azalması bu görüşü desteklemektedir (37). AII'nin AT₁'e bağlanması ile hücre içi diasil gliserol (DAG) ve trifosfat (iP₃) artar. Hücre içi diasil gliserol (DAG) ve trifosfat (iP₃) artar. iP₃'ün etkisiyle hücre içindeki Ca^{++} sitozole taşınır, yavaş

Tablo 1. Renin-anjiyotensin aldosteron fonksiyonları**KV Sistem**

- Direnç damarları ve venlerde konstriksiyon
- Sistemik arteriyel basınç yükselmesi
- Lokal selektif arteriyol kan akımı düzenlenmesi
- Kalp ve damar kas hücre hipertrofisi
- Damar düz kas hücrelerinin migrasyonu
- Hiperplazi-hipertrofi
 - Doğrudan AngII aktivasyonu,
 - Büyüme faktörleri (FGF, PDGF)
 - Protoonkogenlerin uyarımı
- Endotelden NO, pGI2 uyarımı,
- Pozitif kalp inotrop/kronotrop
- İnflamasyon medyatörleri

Endokrin Sistem

- Aldosteron sentez-salınımı
- Katekolamin salınımı
- ADH salınımı

Sinir Sistemi

- Merkezi ve periferik sempatik uyarı
- Susama, su içme

Öğrenme ve hafıza düzenlenmesi

Üreme Organları

- Gonadotropin-östrojen yapımı
- Sperm yapımı-olgunlaşması
- Ovülasyon regülasyonu

Hücre Doku

- Miyozid ve fibroblastlarda protein sentezi
- Kollajen ve matriks protein sentezi
- Mitoz ve hiperplazi
- Epitel hücresinde iyon taşıması
- Peptid metabolizma bozukluğu
- İnflamasyon kontrolü-doku onarımı

Böbrek

- Su-Na Emilimi, K-Mg atılımı
- Eferent a. basınç ve GFR artışı
- Renin salınım kontrolü
- Renal kan akım dağılım düzenlenmesi

Diğerleri

- Süperoksit artışıyla NO fonksiyon bozulması
- İnsülin direnci
- Glukoz intoleransı
- Lipid oksidasyonu
- Koagülasyon bozukluğu

Tablo 2. Anjiyotensin II-AT1 ve AT2 reseptör etkileri

AT ₁ Receptor	AT ₂ Receptor
<ul style="list-style-type: none"> • Vazokonstriksiyon • Kardiyak kontraktilite • Kardiyak hipertrofi • Sempatik aktivasyon • Aldosteron salınımı • Vazopresin salınımı • Santral osmo kontrol • Renin baskılanması • Ox. LDL reseptör artışı • Metaloproteinaz yapımı • Endotel, NO disfonksiyonu • Endotelin PAI-1, fibrinojen artışı • İntraselüler asidoz • Hücre büyüme ve proliferasyonu • Büyüme faktörleri, matriks artışı • Oksidatif stres (O²) artışı • Renal tuz tutulumu, tuza iştah artışı 	<ul style="list-style-type: none"> • Vazodilatasyon • Bradikinin yapımı • eNOS, NO yapımı • Prostaglandin yapım artışı • cGMP, tPA yapımı • Fetal doku gelişi • Hücre diferensiyasyonu • Hücre büyüme/artış baskılanması • Apoptozis • Doku rejenerasyonu • Kolajen doku baskılanması • Anjiyogenezis baskılanması

çalışan Ca⁺⁺ kanallarının açılmasıyla hücre içi Ca⁺⁺ konsantrasyonu artar. Hücre içi Ca⁺⁺ artışıyla kontraktıl elementlerin kasılmasına bağlı olarak hücrelerde proliferasyon ve hiperplazi gelişir (38). **Kan damarlarında**, AII'nin T1 reseptörüne bağlanmasıyla resistans arteriyollerinde ve vasküler düz kas hücrelerinde kasılma oluşur. AII, protoonkogenik uyarıyla kemotaksis ve migrasyonu hızlandırır, damar hücrelerinde proliferasyon ve hipertrofi ile intimal hiperplazi ve anjiyogenezise yol açar. **Miyokarda**, kontraktilite, hipertrofi, kollajen sentezi ve fibrozisi artırıcı etki yapar. Özetle AII hem kalp debisi, hem de periferik direnç üzerindeki dört birincil uyarı türünde rol almaktadır (5,39). **Böbrekte**, renal dokuda yüksek konsantras-

yonda olan anjiyotensin I ve özellikle II eferent arteriyoller rezistansla intraglomerüler basınç ve filtrasyonu, sempatik aktivasyonla tuz emilimini artırır (40,41). **Adrenal glandda**, aldosteron ve katekolamin salınımını uyarır. **Beyin ve pitiüter** glandda ADH salınımı ve su içmeyi uyarıcı etki yapar (38,42). AT2 reseptör etkileri genellikle AT1'e karşı koyucu özelliktedir (38,40-42) AT1 ve AT2 reseptörünün etkileri **Tablo 2**'de görülmektedir.

Aldosteron

Başlıca AII ve K⁺ etkisiyle adrenal korteks zona glomerulozada sentezlenen steroid hormondur. Doku ACE aktivitesi ile oluşan AII de damar endoteli ve düz kas hücrelerinde lokal aldosteron sentezine yol açar. Aldosteron, renal tübüler epitel ve distal kolondan Na⁺ emilimi ve K⁺ salınımını uyarır. Distal ve kolektör tübüllerin epitel hücrelerinin apikal membranlarında Na⁺ geçiren kanalların sayısını artırarak ve olası metilasyonuyla kanalın açık kalmasını sağlayarak Na⁺'un pasif difüzyonunu sağlar. Ayrıca, epitel hücrelerinin bazolateral membranında Na⁺/K⁺-ATPase sentezini uyararak Na⁺'un aktif emilimini sağlar, K⁺ ve Mg⁺⁺'un atılımını artırıcı etkileri de KB artışını kolaylaştırır. Keza, AII'ye benzer şekilde, dokuda kollajen birikimini artırarak miyokarda fibrozis oluşmasını tetikler. Aldosteronun KB'yi kontrol edici etkilerinde uzun sürede etkili olan genomik ve kısa sürede etkili olan nongenomik aksiyonları rol almaktadır. Kolon ve tübüler hücrelerdeki Na⁺ emilimi ve K⁺ atılımını uyarıcı etkisi, genomik aksiyonlarla oluşur. Etkisini bu hücrelerdeki özgün nükleer reseptör (Tip I steroid) aracılığıyla gösterir. Bu etki 0.5-1 saatte gerçekleşir. Yakın zamandaki çalışmalarda, transkripsiyon dışı hızlı etkileri de gösterilmiştir. Bu nongenomik etkilerini, klasik mineralokortikoid inhibitörlere duyarsız olan reseptörler aracılığıyla doğrudan gerçekleştirmektedir. İnsanlarda, aldosteron verilmesinden sonraki üç dakika içinde sistemik vasküler direncin arttığı, ilacın kesilmesinden on dakika sonra kardiyovasküler yanıtın kaybolduğu gösterilmiştir (43). Bu süre genomik aksiyon için oldukça kısa olup, bu etki lokal aldosteron artışına yanıtla oluşmaktadır. Aldosteronun nongenomik aksiyonunun, steroid reseptöründen farklı şekilde, sitozolik ve/veya plazma membran reseptörlerinin etkileşimi sonucu olduğu düşünülmektedir (44). Aldosteronun nongenomik aksiyonu, AII'nin dokudaki etki mekanizmasına benzer şekilde DAG ve iP₃ artışı, PKC aktivasyonu ile oluşmaktadır (45,46). Doolan ve arkadaşlarının (47) aldosteronun kolon hücrelerinde doğrudan PKC aktivasyonunu artırdığını gözlemlemeleri, PKC'nin nongenomik aktivasyonun teme-

lini oluşturduğunu düşündürmektedir. Ancak, Ca⁺⁺ ve PKC'ye ek olarak, aldosteron vasküler düz kas hücrelerindeki cAMP'yi artırmaktadır. Normalde Ca⁺⁺ ve PKC artışı vasküler düz kas hücrelerinde konstriksiyona, cAMP artışı ise relaksasyona neden olur. Aldosteron, paradoksal olarak kolonik epitel hücrelerinde ATP'ye duyarlı K⁺ (K-ATP) kanallarını hızla aktive ederken, Ca⁺⁺'la aktive edilen K⁺ kanallarını inhibe eder. Araştırmaların sürmesine karşın aldosteronun sıvı, Na⁺ retansiyonu, K⁺, Mg⁺⁺ atılımını artırıcı ve KB'yi yükseltici ve vasküler duvar, kardiyak fibrozis yapıcı etkisinin dışındaki etkileri ve mekanizmaları tam aydınlatılamamıştır (44). Ancak, uzun süredir mineralokortikoid artışıyla seyreden genetik hastalıklara HT'nin eşlik ettiği bilinmektedir (48). Bu sendromlarda, 11b-hidroksisteroid dehidrojenaz (11-b-HD) enzim eksikliği nedeniyle kortizona dönüşü bozulan kortizol, mineralokortikoid reseptörlere bağlanarak gen transkripsiyonunu Na⁺ kanallarını ve Na⁺/K⁺ ATPase aktivasyonunu artırarak Na⁺ emilim, K⁺ atılımını uyararak HT gelişimine yol açmaktadır. Bu nedenle RAS aktivasyonu ile kullanımı artan 11-b-HD eksikliğinin de HT gelişiminde rol almış olabileceği düşünülebilir.

Özetle, RAS aktivasyonundaki artış, hemodinamik, hormonal ve dokusal etkilerle hipertansiyon gelişimi, devamlılığı ve komplikasyonlarının artışında önemli rol oynamaktadır. RAS'ın dolaylı ve dolaysız olarak Na⁺ ve su tutulumuyla kan volümünü artırması ve rezistans arteriyollerinde direnç oluşturmaya sistemik kan basıncını yükseltmektedir. Metabolik, immünolojik ve oksidatif etkileriyle de hipertansiyonun devamlılığına ve komplikasyonların artışına yol açmaktadır.

Kaynaklar

1. Hansson L, Kilander L, Öhrvall M. Epidemiology of hypertension. In: Oparil S, Weber MA (eds.). Hypertension. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:4-19.
2. Catanzoro DF. Angiotensinogen: Physiology, molecular biology, and relevance to hypertension. In: Oparil S, Weber MA (eds.). Hypertension. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 77-89.
3. Haber E, Carlson W. Renin-angiotensin system. The biochemistry of renin-angiotensin system. In: Hypertension. Genest J, Kuchel O, Homet P, Cantin M (eds.). Physiopathology and treatment. McGraw-Hill Book Company, 1983, U.S. 171-184.
4. Oparil S, Tregear GW, Koerner TJ, Barnes BA, Haber E. Mechanism of pulmonary conversion of angiotensin I to II in the dog. *Circ Res* 1971;29:682-690.
5. Murphy TJ, Alexander RW, Griendling KK, Runge MS, Bernstein KE. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature* 1991;351:233-236.
6. Dzau V. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. *Hypertension* 2001;37:1047-1052.
7. Nickening G, Harrison DG. The AT1-Type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002; 105:393-396.

8. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Gomez-Querrero C, Tomino Y, Egido Y. Angiotensin II, the immun system and renal disease: Another road for RAS? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1423-1426.
9. Paulsen K, Nielson AH. Renin in the mouse kidney has a molekuler weight of 40 000. *Clin Sci* 1981;60:41-46.
10. Skeggs LT, Dorer FE, Kahn SR, Lentz KE, Levine M. The biochemistry of the renin-angiotensin system and its role in hypertension. *Am J Med* 1976;60:737-747.
11. Harris RC. The macula densa: recent development. *J Hypertens* 1996;14:815-822.
12. Poulsen K, Vuust J, Lindt T. Renin precursor from mouse kidney identified by cell-free translation of messenger RNA. *Clin Sci* 1980; 59:297-299.
13. Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift. *Circulation* 1994;89:493-498.
14. Hsueh WA, Antonipillai I. Renin-angiotensin system. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds). *Textbook of Nephrology*. Baltimore, Williams & Wilkins 1995,197-203.
15. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109:1417-1427.
16. Rosendorff C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:803-812.
17. Watt GCM, Harap SB, Foy CJW, et al. Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: a four corners approach to the identification of genetic determinants of blood pressure. *J Hypertens* 1992;10:473-482.
18. Inoue I, Nakajima T, Williams CS, et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest* 1997;99:1786-1797.
19. Denium J, Schalekamp MADH. Renin and prorenin. In: Oparil S, Weber MA (eds). *Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:70-76.
20. Fabiani ME, Dinh DT, Nasis L, Johnson CI. Angiotensin-converting enzyme: basic properties distribution, and functional role. In: Oparil S, Weber MA (eds). *Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:90-100.
21. Givertz MM. Manipulation of the renin-angiotensin system. *Circulation*, 2001;104:14-18.
22. Romero JC, Reckelhoff JF. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension. *Hypertension*, 1999;34[part2]:943-949.
23. Rigat B, Hubert C, Allenc-Gelas F. Genetic of angiotensin I-converting enzyme. *Clin Exp Hypertens* 1997;19:659-669.
24. Britton SL. Intrarenal vascular effects of angiotensin I and angiotensin II. *Am J Physiol* 1981;240:914-919.
25. Peach MJ. Adrenal medullary stimulation induced by angiotensin I, angiotensin II and analogues. *CNC Res* 1971; 28 (Suppl II):11-107-11-117.
26. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002;89(suppl):3A-10A.
27. Fyhrquist F, Metsarinne K, Tikkanen I. Role of the angiotensin II in blood pressure regulation and pathophysiology of cardiovascular diseases. *J Hum Hypertension* 1995;9(Suppl):5:19-24.
28. Navar LG. The kidney in blood pressure regulation and development of hypertension. *Med Clin North Am* 1997;81:1165-1185.
29. Hunyady L, Balla T, Catt KJ. The ligand binding site of the angiotensin AT1 receptor. *Trend Pharmacol Sci* 1996;17:135-140.
30. Guo DF, Furuta H, Mizukoshi M, Inagami T. The genomic organization of human angiotensin II type 1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;200:313-319.
31. Chiu AT, Herblin WF, McCall DE, Ardecky RJ, Carini DJ, Duncia JV, Please LJ, Wong OPC, Wexler RR, Johnson AL, Timmermans PBMWM. Identification of angiotensin II receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:196-203.
32. De Gasparo M, Whitebread S, Mele M, Motani AS, Whitcombe PJ, Ramjoue HP, Kamber B. Biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes in the rat. *Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(suppl 4):S31-S35.
33. Chang RS, Lotti VJ. Angiotensin receptor subtypes in rat, rabbit and monkey tissues: Relative distribution and species dependency. *Life Sci* 1991;49:1485-1490.
34. Allen AM, Zhuo J, Mendelsohn FAO. Localization of angiotensin AT1 and AT2 receptors. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:S23-S29.
35. Iwai N, Inagami T, Ohmichi N, et al. Differential regulation of rat AT1a and AT1b receptor mRNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;188:298-303.
36. Kainulainen K, Perola M, Terwilliger J, Kaprio J, Konkenvuo M, Syvanen A. Evidence for involvement of the type 1 angiotensin II receptor locus in essential hypertension. *Hypertension* 1996;33:855-849.
37. Franco M, Paniagua R, Herrera-Acosta J. Renal effect of renin-angiotensin system blockade. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:153-158.
38. Gasparo M, Bullock GR. The AT1 and AT2 angiotensin receptor. In: Oparil S, Weber MA (eds). *Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:100-110.
39. Ortiz MC, Manriquez MC, Romero JC, Juncos LA. Antioxidants block angiotensin II-induced increases in blood pressure and endothelin. *Hypertension* 2001; 38[part 2]:655-659.
40. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* 2002[part 2]:316-322.
41. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:S258-S265.
42. Ardaillou R. Angiotensin II receptor. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:S30-S39.
43. Taddei S, Visdis A, Mattei P, Favilla S, Savletti A. Angiotensin II and sympathetic activity in sodium-restricted essential hypertension. *Hypertension* 1995;25:595-601.
44. Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002;26:8-20.
45. Wehling M, Spes CH, Win N, Janson CP, Schmidt BMW, Theisen K, Christ M. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3517-3522.
46. Sato A, Liu JP, Funder JW. Aldosterone rapidly represses protein kinase C activity in neonatal rat cardiomyocytes in vitro. *Endocrinology* 1997;138:3410-3416.
47. Doolan CM, O'Sullivan GC, Harvey BJ. Rapid effects of corticosteroids on cytosolic protein kinase C and intracellular calcium concentration in human distal colon. *Cell Endocrinol* 1998;138:71-79.
48. White PC, Mune T, Agarwal AK. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endoc Rev* 1997;18:135-153.