

Böbrek Hastalıklarının Fizyolojisinde RAAS

Şehsuvar Ertürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

“O zamanlar benüz Olric yoktu, her şey bu kadar açık ve seçik, bir bakıma da karmaşık değildi...” Oğuz Atay, Tutunamayanlar.

Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2004;13 (2) 1-7

Richard Bright yaklaşık iki asır önce, böbrek hastalığı ile sol ventrikül hipertrofisi ilişkisini son derece yalın bir şekilde açıklamıştı: Böbrek hastalığı sonucu kanın yapısında değişiklikler olur ve küçük damarlarda kan akımına karşı direnç oluşarak sol ventrikül hipertrofisi gelişir (1). On dokuzuncu yüzyılın sonlarında Karolinska Enstitüsü'nden Tigerstedt ve Bergman, tavşan böbrek ekstrelerinde kan basıncını yükselten bir madde bularak adını renin koydular ve böbrek hastalığı ile sol ventrikül hipertrofisi ilişkisinin, böbrekten salgılanan ve kan damarlarında kasılmaya yol açan vazoaaktif bir maddeye bağlı olduğunu ileri sürdüler (2). Yirminci yüzyılın başlarından itibaren, önce Goldblatt ve grubunun (3), ardından Braun Menendez, Fasciolo, Taquini ve Page'in araştırmaları, 1957'de anjiyotensinin keşfi ile sonuçlandı (4). Son 25 yılda, özellikle Brenner, Meyer ve Hostetter'in öncülük ettiği çalışmalarla, böbrek hastalığı-kardiyovasküler hastalık ilişkisinde, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) anahtar rol oynadığı ortaya çıktı. Ancak, son zamanlarda yapılan çalışmalar, anjiyotensine ek olarak aldosteron ve diğer mediyatörlerin de önemli işlevlerinin olduğunu ve bu sistemin hemodinamik etkileri yanı sıra, çok önemli hemodinamik olmayan etkilerinin de var olduğunu ortaya koydu; böylece RAAS ile ilişkili bilgilerimiz arttıkça her şey bir bakıma daha da karmaşıklaştı. Biz bu derlemede, RAAS'nin fizyolojisini ve böbrek hasarının progresyonu ile çeşitli böbrek hastalıklarının fizyopatolojisindeki rolünü özetlemeye çalışacağız.

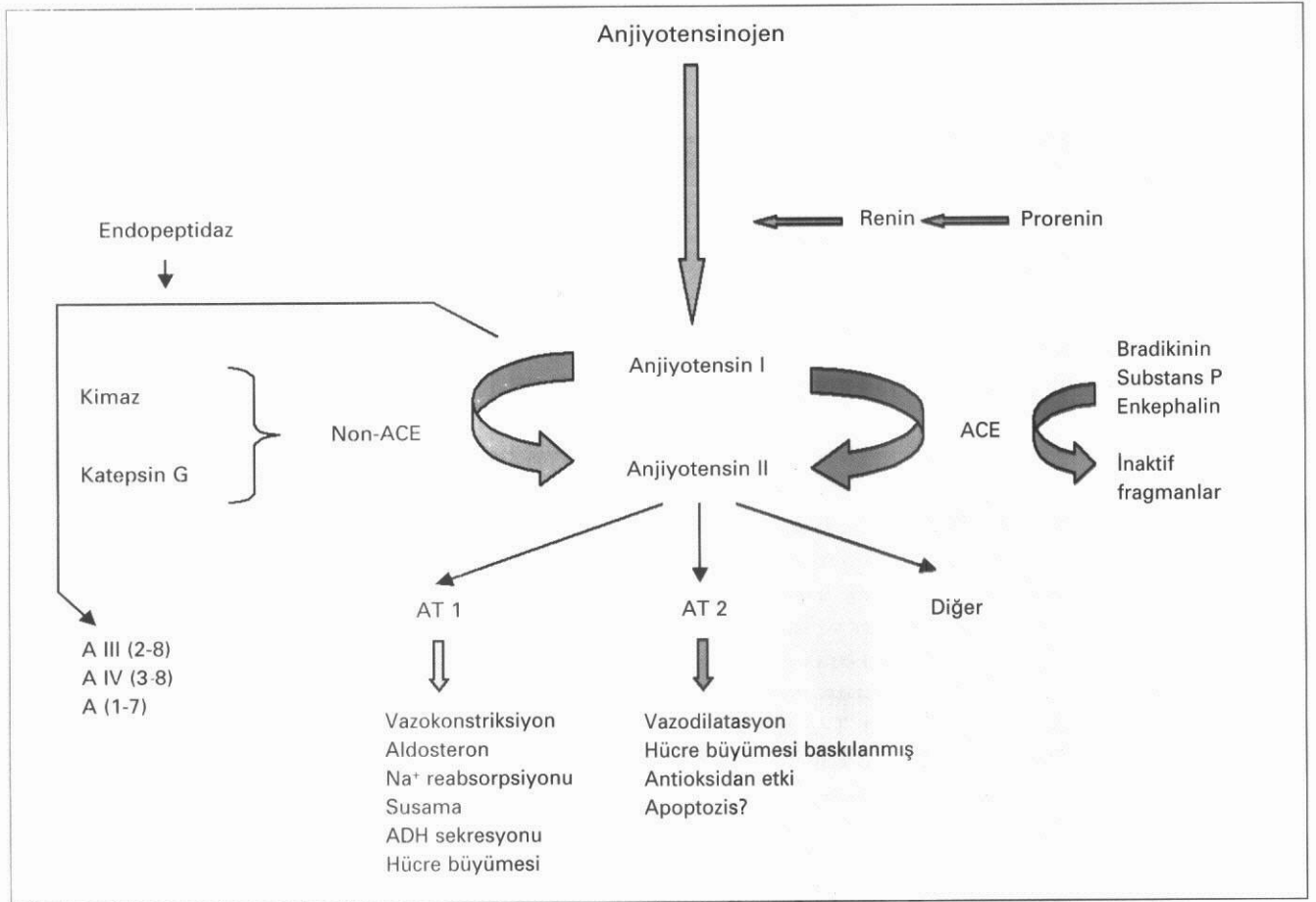
RAAS Fizyolojisi

RAAS, küçük bir oktapeptid olan anjiyotensin II (A II) oluşumu ile sonuçlanan, enzimatik, proteik bir yolaktır (**Şekil 1**). Birçok dokulardaki hücrelerin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerine bağlanarak çok değişken işlevler gören ve insan fizyolojisi ve patolojik durumlarında rol oynayan A II, bu sistemin temel mediyatörüdür. Normal fizyolojik durumlarda A II'nin biyolojik işlevleri, kardiyovasküler sistem, kan basıncı, birçok organın perfüzyon basıncı, su-tuz dengesi ve hücre büyüme ve çoğalmasının homeostazında rol oynar (5).

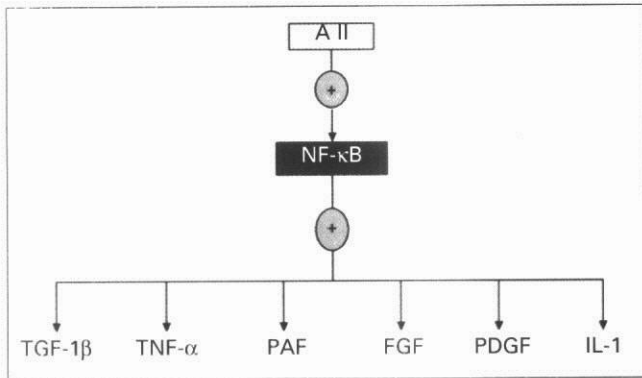
Günümüzde RAAS ile ilişkili önemli bir konu, bağımsız bir doku RAAS'nin varlığıdır. Doku RAAS, otokrin ve parakrin etkilerle, çeşitli organ ve sistemlerin fizyolojisinde rol oynar ve özellikle hastalık durumlarında daha da önemli hale gelir. Sisteme ilişkin diğer önemli bir nokta da, kimaz ve endopeptidazlar gibi anjiyotensin *converting* enzim (ACE) dışı A II ve diğer anjiyotensin fragmanlarını oluşturabilen enzimatik yollardır (**Şekil 1**). Diğer yandan, ACE spesifik olmayan bir kininaz olup, bradikinin, enkefalin, substans P, vazoaaktif intestinal peptid gibi ürünler üzerine de etkindir. Dolayısıyla, çeşitli hastalık durumlarında doku RAAS, ACE dışı oluşan A II ve diğer anjiyotensin fragmanları önemli roller üstlenebilirler.

A II biyolojik etkilerini başlıca iki tip reseptör üzerinden göstermektedir. Normal fizyolojik koşullarda erişkin dokularda en fazla sunulan reseptör AT 1 subtipidir. Bu reseptörlere bağlanarak A II, vazokonstriksiyon, aldosteron sekresyonu, sodyum reabsorpsiyonu, su iştahının artışı, ADH sekresyonu ve hücre büyümesinin uyarılması gibi etkilerini gerçekleştirir (**Tablo 1**). A II, AT 1 reseptörlere göre daha

Yazışma adresi: Prof. Dr. Şehsuvar Ertürk
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Ankara
E-posta: sehsuvar.erturk@medicine.ankara.edu.tr



Şekil 1. RAAS'nin enzimatik yolağı ve etkin mediyatörleri (Volpe M, et al; Kaynak 5).



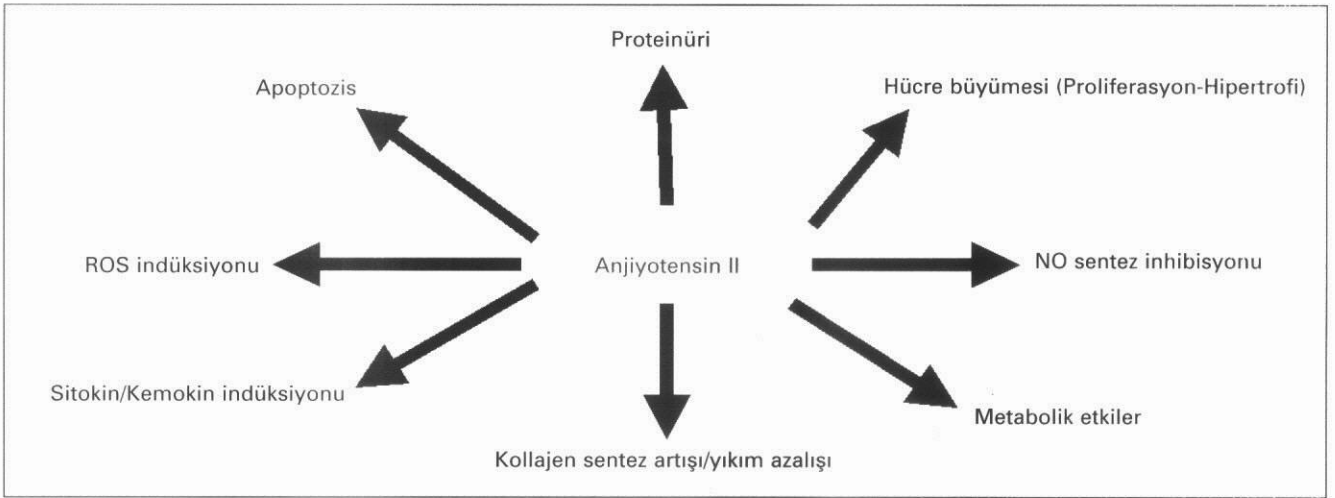
Şekil 2. A II'nin büyüme faktörleri üzerine etkileri (NF-κB: nükleer faktör kapa B; TGF-β 1: dönüştürücü büyüme faktörü-beta 1; PAF: trombosit aktive edici faktör; FGF: fibroblast büyüme faktörü; PDGF: trombosit kökenli büyüme faktörü; IL-1: interlökin-1).

az sunulan AT 2 reseptörlere bağlanarak farklı işlevler gerçekleştirir. Bazı hastalık durumlarında ya da

kronik AT 1 reseptör blokajı uygulandığında AT 2 reseptör sunusu artarak, vazodilatasyon, hücre büyümesinin ve fibrozisin baskılanması gibi işlevler ön plana geçmektedir.

A II bilinen klasik hemodinamik etkilerine ek olarak, doğrudan ya da diğer büyüme faktörleri aracılığı ile (Şekil 2) dolaylı olarak, birçok hemodinamik olmayan etkilere sahiptir (Şekil 3). Böbrek hastalıklarının fizyopatolojisindeki rolünde bu iki tip etkinin de önemli payı bulunmaktadır (6,7).

A II fragmanlarından biri olan AIV, endotelial hücreler ve proksimal tübülde bulunur. Normal renal organogenezde rol oynar. Doku hasarı ve A II artışı daha fazla oluşarak, kan basıncından bağımsız olarak, renal kortikal kan akımını artırır; protrombotik ve fibrojenik etkileri vardır (8). RAAS'nin diğer bir mediyatörü olan A(1-7), A I'den endopeptidazlarca (nepriylisin) ya da ACE2 enzimi aracılığı ile A(1-9) üzerinden oluşturulur. A II'nin vazokonstriktör, prot-



Şekil 3. A II'nin hemodinamik olmayan etkileri (Wolf G, et al; Kaynak 6. ROS: reaktif oksijen türevleri; NO: nitrik oksit).

Tablo 1. A II'nin fizyolojik etkileri

AT 1 Reseptörler

Vazokonstriksiyon, kan basıncı artışı
GFR'nin regülasyonu
Tübüler transport
Aldosteron sentez ve salgılanması
NO salgılanmasının baskılanması
Büyümenin uyarılması
ECM yapım artışı-yıkım azalması
Kemoatranktanların indüksiyonu (MCP-1, Osteopontin)
Bazı hücrelerin apoptozisi

AT 2 Reseptörler

Vazodilatasyon
NO ve bradikinin salgılanması
Apoptozis
Proliferasyonun baskılanması
Diferansiyasyon
Bazı hücrelerde hipertrofi
Kemokinlerin (RANTES) indüksiyonu

Tablo 2. A II blokajının yararlı olduğu deneysel böbrek hastalığı modelleri

ACE İnhibitörleri	AT 1 Reseptör Antagonistleri
Subtotal nefrektomi	Subtotal nefrektomi
Radyasyon nefriti	CsA nefropati
Streptozotocin DM	DOCA-tuz Hipertansiyon
KIT nefropati	Spontan hipertansif sıçan
Obstrüktif nefropati	
Yaşlanmaya bağlı FSGS	

rombotik, su ve sodyum retansiyonu etkilerine zıt/dengeleyici etki gösterir (9). RAAS blokerleri ile kronik tedavi sonrası konsantrasyonu artar. Böbrekte neprilysin, akciğerlerde ACE ile metabolize olur. ACE ve neprilysini bloke eden vazopeptidaz inhibitörleri A(1-7) artışına yol açarlar.

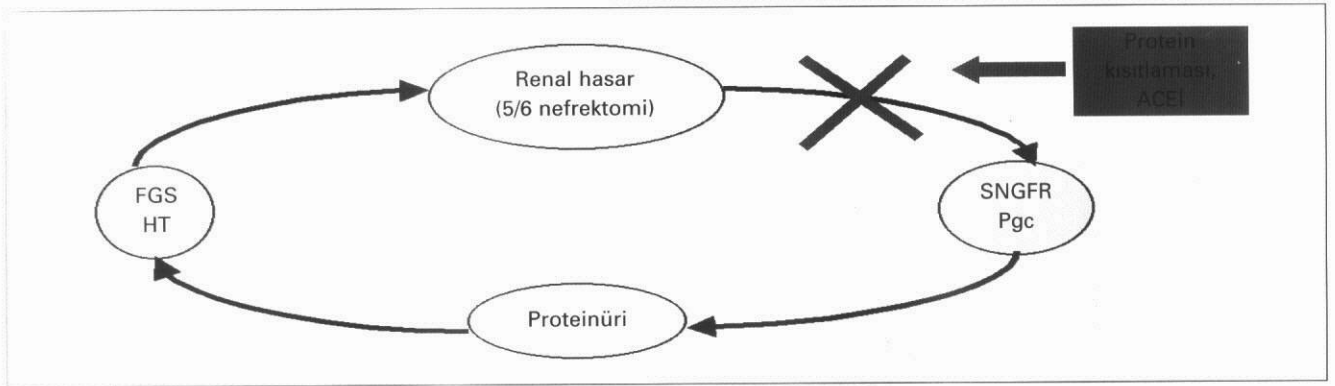
A II'nin Böbrekteki Etkileri

Kültüre Glomerüler Hücreler: Böbrekteki A II düzeyleri dolaşımdaki konsantrasyonun 1000 katı kadardır. A II'nin, normal fizyolojik koşullarda glome-

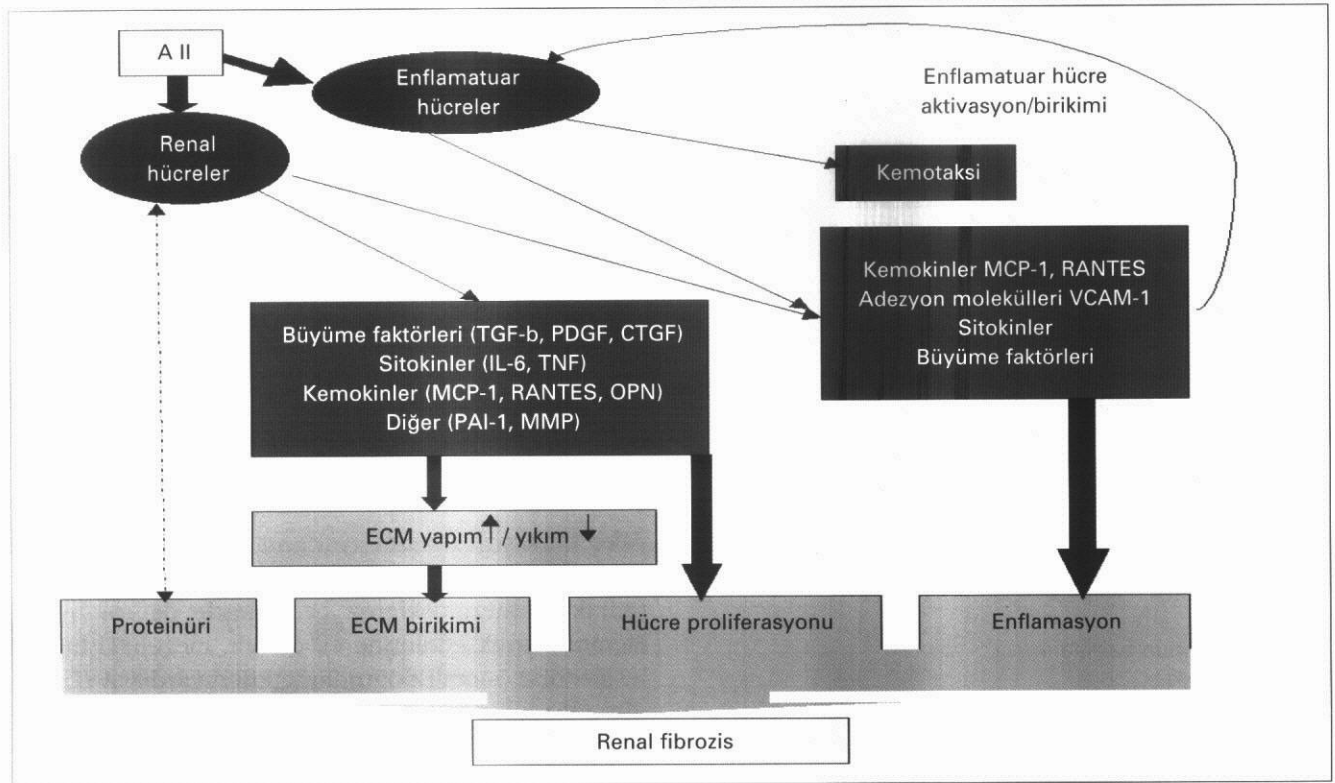
rüler filtrasyon hızının ayarlanmasında kritik bir görevi olmakla birlikte, glomerüler kapiller basıncı artırarak glomerüloskleroz gelişiminde de rol oynar. Hemodinamik etkilerine ek olarak, mezenjial hücreler üzerine önemli doğrudan etkileri vardır. A II, kültüre mezenjial hücrelerde AT 1 reseptörler üzerinden hipertrofiyi ve proliferasyonu uyarır, süperoksid aniyon oluşumunu doz bağımlı olarak artırır (7).

Glomerülosklerozun progresyonunda *transforming growth factor*-beta (TGF- β_1) mezenjial hücre hipertrofisi ve ekstrasellüler matriks artışı ile anahtar bir rol oynar. A II'ye bağlı glomerülosklerozun, TGF- β_1 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (7). Sıçan mezenjial hücrelerinde A II, TGF- β_1 m-RNA ve protein düzeylerini ve biglikan, fibronektin, tip 1 kollajen gibi ekstrasellüler matriks komponentlerini artırır. A II, aynı hücrelerde TGF- β_1 aracılığı ile plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) oluşumunu artırır.

Sıçanların glomerüler endotelial hücrelerinde hem AT 1, hem de AT 2 reseptörler bulunur. Bu hü-



Şekil 4. Artık böbrek modelinde RAAS'nin hasarın progresyonuna etkisi (FGS: fokal glomerüloskleroz; HT: hipertansiyon; ACEI: ACE inhibitörü; SNGFR: tek nefron glomerüler filtrasyon hızı; Pgc: glomerüler kapiller basınç).



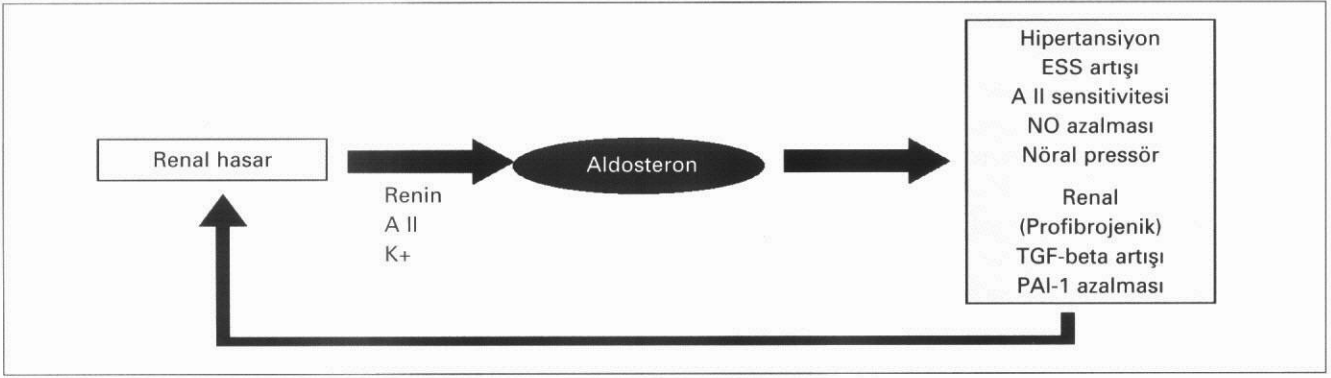
Şekil 5. A II'nin renal fibrozisteki rolü.

relere A II AT 2 reseptörler aracılığı ile RANTES mRNA ve protein sentezini artırarak, glomerüler enflamasyonda rol oynar. Glomerüler epitelyal hücrelerde de AT 1 ve AT 2 reseptörler bulunur. A II bu hücrelerde AT 1 reseptörler üzerinden c-AMP'yi artırır, ancak bu durumun fizyolojik önemi bilinmemektedir.

In vivo A II İnfüzyonunun Böbreğe Etkileri: Sıçanlara A II infüzyonu glomerüler kapiller basınç ar-

tışı, proteinüri ve glomerüloskleroza yol açar. Sıçanlarda glomerüler hastalık geliştiğinde hücrelerde ortaya çıkan fenotipik değişiklikler A II tarafından uyarılır. A II infüzyonu, glomerüler TGF- β_1 ve kollajen tip 1 m-RNA artışına yol açar. Sıçanlara intraperitoneal A II verilmesi ile glomerüler RANTES protein ve m-RNA uyarılır ve glomerüllere monosit-makrofaj gelişimi artar (7).

A II Blokajının Deneysel Glomerüler Hastalıklarda



Şekil 6. Aldosteronun renal hasarın progresyonundaki rolü (Hostetter TH, Ibrahim HN, Kaynak 11).

Tablo 3. A II blokajı-klinik uygulamalar	
ACE İnhibitörleri	
Diabetes mellitus	
12IDDM+mikroalbüminüri	Aşikâr proteinüri gelişim riskinde azalma, renal fonksiyon kaybında yavaşlama
13NIDDM	Proteinüri gelişim riskinde azalma, renal fonksiyon kaybında yavaşlama
Dişabet dışı	
14AIPRI (Benazepril/plasebo)	Kreatininde iki katına yükselme veya diyaliz: %53 azalma
15REIN (Ramipril/ Konvansiyonel tedavi)	Proteinüri>3.5 g/gün olan hastalarda ramipril Krex2 ve SDBY %50 azaltmış, bu grupta çalışma sonlandırılıp ramiprile geçilmiş. Başlangıçta ramipril alanlarda 36 ay sonunda SDBY gelişmemiş
AT 1 Reseptör Antagonistleri	
NIDDM	
Mikroalbüminürik hastalar (16İrbesartan/plasebo)	Proteinüri gelişme riskinde azalma
KBY'li hastalar (17Losartan/plasebo; 18İrbesartan/plasebo)	Proteinüride azalma, GFR azalma hızında yavaşlama, SDBY gelişiminde gecikme
Kombinasyon	
19Nonproliferatif GN'li hastalar (nonnefrotik proteinüri) Artan dozlarda ramipril / İrbesartan / kombinasyon	Ramipril doz artışı ya da kombinasyon proteinüri üzerine, tek tek ilaçlardan daha fazla etkin değil
20NIDDM+mikroalbüminüri CALM (Kandesartan+lisinopril)	Kombinasyon, mikroalbüminüriyi azaltmada, tek tek ilaçlardan daha etkin

Elkileri: Çeşitli deneysel glomerüler hastalık modellerinde, ACE inhibitörleri ya da AT 1 reseptör antagonistlerinin glomerüler hücrelerde fenotipik değişiklikler oluşumu, TGF- β_1 aktivasyonu ve ekstrasellüler matriks komponentlerindeki artışı önlediği ve glomerüloskleroza hafiflettiği gösterilmiştir (Tablo 2).

RAAS'nin Renal Fibrozisteki Rolü

Böbrek hastalıklarının fizyopatolojisi ve böbrek hasarının progresyonunda RAAS'nin anahtar rol oynadığı, ilk kez 1980'lerde Brenner ve grubunun sıçanlarda oluşturduğu "artık böbrek" modeli çalışmaları ile ortaya konmuştur. Bu modelde 5/6 nefreкто-

mi uygulanan sıçanlarda glomerüler hiperfiltrasyon geliştiği, intraglomerüler kapiller basınç artışı, proteinüri ve sonuçta fokal glomerüloskleroz ortaya çıktığı, bu durumun tek tek nefronlarda hiperfiltrasyonu artırarak kısır döngüye yol açtığı ve hasarın progresyon gösterdiği saptanmıştır. Artık böbrek modelinde protein kısıtlaması ve ACE inhibitörleri ile progresyonun yavaşlaması, bulguların artmış RAAS aktivasyonuna bağlı olduğunu düşündürmüştür (**Şekil 4**). Son zamanlarda A II'nin hemodinamik olmayan etkileri ve diğer büyüme faktörleri ile ilişkilerinin saptanması ile, RAAS komponentlerinin renal fibrozisteki rolü daha iyi bir şekilde anlaşılmıştır. Hem A II (**Şekil 5**), hem de A III renal ve enflamatuar hücreler üzerine olan proenflamatuar ve protrombotik etkileri ile renal hasarın oluşum ve progresyonunda anahtar rol oynamaktadır (5,6).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, anjiyotensinlere ek olarak, aldosteronun da hemodinamik ve hemodinamik olmayan etkileri ile, böbrek hastalıklarının oluşum ve progresyonunda önemli bir rol oynadığını ortaya çıkarmıştır (10,11). Aldosteron, *in vitro* mezanjial hücrelerde tip IV kollajen sentezinde artış, vasküler düz adale hücrelerinde PAI-1 sunusunda artışa yol açar. *In vivo* normal sıçanlarda aldosteron infüzyonu ile idrar TGF-beta atılımında artış olduğu saptanmıştır. Subtotal nefrektomi modelinde plazma aldosteron düzeyleri 10 kat artmaktadır. Bu modelde losartan+enalapril kombinasyonu hipertansiyon, proteinüri ve glomerülosklerozu azaltırken; hiperaldosteronizmi de baskılamakta, ekzojen aldosteron infüzyonu tedavisiz kontrollerdeki kadar hipertansiyon, proteinüri ve glomerüloskleroza yol açmaktadır. Ev kedilerinin spontan kronik böbrek yetmezliğinde ve adriamisinle oluşturulan progresif glomerüloskleroz modelinde de plazma aldosteron düzeyi yükselmektedir. Ek olarak, aldosteron infüzyonu spontan hipertansif sıçanlarda, kaptoprille sağlanan renoprotektif etkiyi engeller. Spironolakton ve eplerenon hipertansiyon, spontan hipertansif sıçan, radyasyon nefriti, CsA toksisitesi ve daha az olmak üzere subtotal nefrektomi modellerinde, hipertansiyondan bağımsız olarak proteinüri ve renal hasarı azaltır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma aldosteron düzeyleri yükselir. ACEİ tedavisi ile plazma aldosteron düzeyleri düşmektedir. Esansiyel hipertansif hastalarda idrar aldosteron atılımı ile mikroalbuminüri arasında korelasyon bulunmuştur. Aldosteronun renal hasardaki olası rolü **Şekil 6**'da özetlenmiştir (11).

RAAS'nin renal hasarın fizyopatolojisi ve progresyonundaki rolünün giderek daha da anlaşılır hale gelmesi, ACE inhibitörlerinin ve son zamanlarda da AT 1 reseptör antagonistlerinin klinik kullanımını artırmış ve bu uygulamalar RAAS'nin anahtar rolü olduğu fikrini daha da pekiştirmiştir. **Tablo 3**'te sonuçları özetlenmiş olan bu klinik çalışmalar, çok yakın zamanlarda, kombine RAAS blokajı çalışmalarına da öncülük etmiştir (12-20).

Özet

RAAS, böbrek hastalığı oluşum ve progresyonunda anahtar rol oynamaktadır. Bu sistemden mediyatörleri ve bunların etkileri hakkındaki bilgilerimiz her geçen gün artmakta, bir bakıma da karmaşıklaşmaktadır. Mevcut bilgiler ışığında; nefropati ve proteinüri olan tüm hastalara RAAS blokajı yapan ilaçların verilmeye çalışılması, mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Bright R. Tubular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine: With observations. *Guy's Hosp Rep* 1836;1:380-400.
2. Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. *Skand Arch Physiol* 1898;8:223-271.
3. Goldblatt H. Studies on experimental hypertension, V: the pathogenesis of experimental hypertension due to renal ischemia. *Ann Intern Med* 1937;11:69-103.
4. Braun-Menendez E, Page IH. Suggested revision of nomenclature: angiotensin. *Science* 1958;127:242.
5. Volpe M, Savoia C, De Paolis P, Ostrowska B, Tarasi D, Rubattu S. The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S173-S178.
6. Wolf G, Butzmann U, Wenzl OW. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiol* 2003;93:3-13.
7. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 2001;52:11-34.
8. Ruiz-Ortega M, Ruperez LM, Esteban V, et al. Role of the renin-angiotensin system in vascular diseases. Expanding the field. *Hypertension* 2001;38:1382-1387.
9. Kucharewicz I, Pawlak R, Matys T, Chabielska E, Buczek W. Angiotensin-(1-7): An active member of the renin-angiotensin system. *J Physiol Pharmacol* 2002;53:533-540.
10. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Greene SL, et al. Aldosterone is a major factor in the progression of renal disease. *Kidney Int* 1997;52 (Suppl 63):115-119.
11. Hostetter TH, Ibrahim HN. Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2395-2401.
12. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994;271:275-279.

13. Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128(12 Pt 1):982-988.
14. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;334:939-945.
15. The Gise Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-1863.
16. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
17. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al; Renal Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
19. Iodice C, Balletta MM, Minutolo R, et al. Maximal suppression of renin-angiotensin system in nonproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003;63:2214-2221.
20. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *British Med J* 2000;321:1440-1444.