

## Son Dönem Böbrek Hastalarında Plazma Renin Angiotensin II Düzeyleri ve Captoril

Kuddusi Cengiz (x)  
Muhlise Alvrur (xx)

### ÖZET

*Son Dönem böbrek hastalığı ve hipertansiyonu olan 26 hasta ile 10 sağlıklı kişide plazma renin, angiotensin II düzeyleri ölçüldü. Hasta grubunda, kontrol grubuna oranla plazma renin düzeyi % 42, plazma angiotensin II düzeyi de % 21 oranında daha yüksek bulundu.*

*26 hastanın 19 tanesinde kan basıncı klasik antihipertansif tedavi ile kontrol altına alınabildi. Klasik hipertansif tedaviye cevap vermeyen 7 hastaya Captoril (Convertingenzyme inhibitör) verilerek, belirli aralıklarla plazma renin, angiotensin II düzeyleri ve kan basınçları ölçüldü. Aralarındaki ilişkiler araştırıldı.*

### GİRİŞ ve AMAÇ

Bugünedek hipertansiyon etyolojisinde çeşitli nedenler suçlanmıştır. (1,3-5). Çeşitli antihipertansif ilaçlara rağmen bazı hastalar yüksek doz ve değişik kombinasyonlardaki ilaçlara bile cevapsız kalmaktadır. İnaktif angiotensin I'in aktif peptid olan angiotensin II'ye dönüşümü inhibeeden captoril hipertansiyon tedavisinde büyük bir yenilik sağlanmıştır. (2,3) Yapılan çalışmalarda hipertansiyonda plazma renini değişik düzeylerde bulunmuştur. (1,4,6). Bu da hastalığın biyokimyasal heterojenitesini göstermektedir. Son dönem böbrek hastalarında plazma renin aktivitesi hakkında çok az ve değişik raporların olması bu çalışmayı yapmamıza sebep oldu.

---

(x) Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Doçent Doktor)

(xx) Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Doç. Dr. SAMSUN

## MATERYAL VE METOD

Son dönem böbrek hastalığı ve hipertansiyonu olan 26 hastanın 19 tanesinde (%73) hipertansiyon klasik tedaviye cevap verdiği halde 7 tanesinde hipertansiyon, klasik hipertansiyon tedavisi ile kontrol altına alınamadı.

Hastaların 11 tanesi (% 42.3) kadın, 15 tanesi (% 57.7) erkek olup, yaşları 18-50 arasında değişiyordu. Yaş ortalaması kadınlar için 36, erkekler için 38 idi. Kontrol grubunda, yaş dağılımı 24-54 arasında olup, ortalama 38.7 idi.

Hastaların 1 tanesi (% 38) renal transplantasyon sonrası refeksiyon, 4 tanesi (15.4%) taş ve üratra darlığı sonucu obstrüktif üropoti 8 tanesi (30.7%) pyelonefrit, 13 tanesi (50%) kronik glomerulonefrit sonucu son dönem böbrek hastalığı idi.

Tüm hastalar son dönem böbrek hastalığı olup BUN değerleri 85-168 % mg., olup ortalama 119.35 % mg., kreatinin 4-22%mg. ortalama 14.5%mg., kreatinin klirens 3.2-25 ml/dk. ortalama 8.3 ml/dk.; serum sodyum değeri 130-140 mEq/L, ortalama 135. 8mEq/L ve yatar durumdaki kan basınçları 230/160-150 100 mmHg. olup, ortalama 184/113 mmHg. idi.

Hastaların hepsi kontrol altında olup Amphojel, vitamin gibi ilaçlar yanı sıra 19 tanesi klasik antihipertansif tedavi (beta-bloker, diüretik, vazodilatör) almaktaydılar. Klasik antihipertansif tedaviye cevap vermeyen (7 (26.9%) hastaya Captopril verildikten 3,0,60,90,120 ve 180. dakikalarda kan alınarak plazma renin, angiotensin II düzeyleri ölçüldü. Kan basınçları kaydedildi. Captopril alan hastalarda 48 saat öncesinden Captopril dışında tüm ilaçlar kesildi. Plazma renin, angiotensin II düzeyleri daha önce tanımlanmış yöntemlerde çok az değişiklik yapılarak uygulandı. (7,8).

Hastalardan alınan kan örnekleri buz içerisinde toplandı. Plazma ayrılarak -20° C'de çalışma zamanına kadar bekletildi. Plazma sodyum ve potasyumu auto-analyzer (SMAC technicon) ve plazma renin aktivitesi radioimmunoassay (clinical assays kit: pH 7.4'de 37°C'de 3 saat inkübe edilerek) ile çalışıldı.

İstatiksel değerlendirmeler, studen-t testi kullanıldı. Değişkenler arasında korelasyon katsayısı hesaplandı.

## BULGULAR

Hastaneye yatırılarak kan basınçları ayarlanmaya çalışılan 26 hastanın 19 (73 %) tanesinde kan basınçları klasik antihipertansif tedavi ile kontrol altına alınabildi. Bu gruptaki hastaların plazma renin düzeyi ortalaması 1.41 ng. / ml saat plazma angiotensin II düzeyi 1.01 ng/L olup, plazma renin ve angiotensin II düzeyleri ile kontrol grubundaki kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (p > 0.05; t-test). Ancak hasta grubundaki hastaların 8 tanesinde (42 %) plazma renin düzeyleri 4 tanesinde de (21%) angiotensin II düzeyleri kontrol grubundakilerden daha yüksekti.

Tablo. 1

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarında plazma renin ve angiotensin II düzeyleri ortalaması

|         | Plazma Renin Düzeyi<br>(ng/ml/saat) | Plazma Angiotensin II<br>(ng/ml) |
|---------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Hasta   | 1.41                                | 1.01                             |
| Kontrol | 0.84                                | 0.77                             |

Sistolik basıncı ile plazma renin düzeyi arasında istatistiksel olarak çok düşük bir ilişki kurulurken ( $p < 0.05$ ;  $r: 0.03$ ), Yine plazma renin düzeyi ile hastaların serum BUN -Kreatinin,  $Na^+$  —  $K^+$  ve kreatinin klirens arasında istatistiksel olarak çok zayıf bir ilişki mevcuttu.

Hastalarda plazma angiotensin II düzeyi ile kan basınçları ortalaması, serum kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak zayıf pozitif bir ilişki ( $p < 0.05$ ;  $t$ -test;  $r: 0.050$ ) kreatinin klirens değerleri ile de, negatif bir ilişki ( $p < 0.05$ ;  $r: 0.42$ ) mevcuttu. Angiotensin II düzeyi ile serum BUN,  $Na^+$  ve  $K^+$  değerleri arasında hiçbir ilişki bulunamadı.

Yine klasik antihipertansif tedavi ile hipertansiyonları kontrol altına alınabilen hastalardaki plazma renin, angiotensin II düzeyleri ile hipertansiyonlar klasik tedaviye cevap vermeyen hastalardaki plazma renin, angiotensin II düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu. ( $p > 0.05$  :  $t$ -test).

Kan basınçları klasik antihipertansif tedavi ile kontrol altına alınamayan 7 hastada captopril verildikten sonra alınan plazma renin düzeyleri ortalamaları ilaç verilmeden önce 1.174 ng/ml iken ilaçtan 60 dakika sonra 1.33 ng/ml; 90 dakika sonra 1.775 ng/ml ve 120 dakika sonra 2.102 ng/ml ile en yüksek düzeye erişti. 180 dakika ise 1.245 ng/ml düzeyine indi. Aynı hastalarda plazma angiotensin II düzeyleri ortalaması başlangıçta 1.724 ng/ml iken 60 dakikada 1.443 ng/ml, 90 dakikada 1.196 ng/ml; 120 dakikada 1.122 ng/ml ile en düşük düzeyine eriştikten sonra 180 dakikada 1.480 ng/ml oldu. (Grafik 1). Captopril alan hastalarda ilaç alınımından 120 dakika sonra plazma renin düzeyi en yüksek, plazma angiotensin II düzeyi ise en düşük seviyesine erişti.

Captopril alan hastalarda ilaç kullanılmadan önce hastaların kan basınçları ortalaması 201/119 mmHg, iken ilaç alındıktan 30 dakika sonra 180/103 mmHg; 60 dakika sonra 169/94 mmHg; 90 dakika sonra 162/87 mmHg; 120 dakika sonra 162/87 mmHg 120 dakika sonra 177/97 mm Hg ve 180 dakikada 181/101 mmHg oldu. Captopril alındıktan sonra kan basıncında en fazla düşüş 90 dakikada oldu ve 120 dakikadan itibaren yükselmeye başladı. (Grafik 2).

Hastalarda Captopril alındıktan 30 dakika sonra kan basıncı düşmeye başlıyor en düşük düzeye ise 90 dakikada erişiyor. Halbuki ilaç alındıktan 120 dakika sonra plazma renin düzeyi en yüksek seviyesine erişiyordu.

Captopril alan hastalarda ortalama kan basınçları ile plazma renin ve angiotensin II düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir korelasyon vardı. Bu korelasyon plazma renin düzeyinin artması, angiotensin II düzeyinin azalması şeklindeydi. ( $p < 0.05$ ;  $t$ -test)

## TARTIŞMA

Dolaşımdaki renin düzeyi çok geniş ve değişik fizyolojik şartların kontrolü altındadır. Bu bakımdan, normal ve abnormal düzeylerini birbirinden ayırmak için renin aktivitesinin çok dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir. Antihipertansif ilaçların çok büyük bir kısmı plazmarenin aktivitesini etkilediğinden, tüm ilaçların kesilmesi gerektiğinden hastalarımızda 48 saat önceden hiç bir ilaç almamalarına özen gösterildi. Antihipertansif almadığı zaman basınçları çok fazla yükselen ve komplikasyon oluşmasından korktuğumuz hastalar çalışma dışı bırakıldı (8-10).

Plazma renin aktivitesini etkileyen önemli faktörlerden birisi, sodyum balansı ve posturdu. Plazma renin aktivitesine bu etkiyi en aza indirmek için, hastalar yatar pozisyonunda iken kan örnekleri alındı ve plazma  $Na^+$  düzeyinin normal sınırlarda olmasında dikkat edildi. Dilüsyonel hiponatremisi olanlar bile çalışmaya alınmadı. Yine plazma renin aktivitesi saat 02-06 arasında en yüksek, saat 16 civarında en düşük seviyede olmak üzere günlük değişiklik gösterdiğinden tüm örnekler saat 06'da alındı (11).

Yapılan çalışmalarda daha çok esansiyel hipertansiyon olgularının % 25-30'unda plazmarenin düzeyi normalin altında (12,13), takriben % 15-20'sinde plazma renin düzeyi yüksek (13,14) ve % 50-55 olguda da plazma renin düzeyi normal sınırlarda bulunmuştur. (12).

Son dönem böbrek hastalarında plazmarenin aktivitesi hakkında yok denecek kadar çok az yayın vardır. (15,16). Brunner ve arkadaşlarının 1978 ve 1979 yıllarında yapmış oldukları 7 ve 6 vakalılık hasta grubunda plazma renin aktivitesinin normal sınırlar içerisinde bulunmuşlardır. Çalışmamızda hasta grubundaki ortalama plazma renin aktivitesi ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ( $p > 0.05$ ;  $t$ -test). Yalnız kan basınçları klasik antihipertansif tedaviye cevap veren 19 hastanın 8 tanesinde (42%) plazma renin düzeyleri kontrol grubuna oranla yüksek bulundu. İstatistiksel olarak önemlilik göstermeyen bu durumda 8 hastanın plazma renin düzeyinin kontrol grubundakilere kıyasla yüksek olması, böbrekteki patolojik olayın derecesine bağlı olabileceği gibi renin salınımına etki edebilen durumlarda da ilişkili olabilirdi.

Brunner ve arkadaşlarının (15,16) çalışmasında plazma renin aktivitesini normal bulduğu 7 ve 6 kişilik son dönem böbrek hastasına Captopril 25 mg/gün ile kan basınçlarının normale indiğini, hiç bıryan etki gözlemediğini bildirmiştir.

Çalışmalarımızda klasik antihipertansif tedaviye cevap vermeyen 7 hastanın plazma renin düzeyinin klasik antihipertansif tedaviye cevap verenlerin ve kontrol grubundaki sağlıklı kişilerin plazma renin düzeyi ile istatistiksel olarak bir farklılık göstermedi. ( $p > 0.05$ ; t-test)

Çalışmamız ve benzeri çalışmalar sonucunda çoğu kez renin angiotensin sisteminin son dönem böbrek hastalarında hipertansiyon yapabilirmi? sorusu gündeme gelmiş ve her seferinde cevap evet yapılabilir olmuştur. Şöyle ki, bazı çalışmalarda son dönem böbrek hastalarındaki hipertansiyondan % 15-20 oranında renin sorumlu tutulmuş ve sonuç olarak denmiştir ki, "Organizmanın ihtiyacı dışında renin uygunsuz olarak sekrete edildiğinde hipertansiyona neden olabilir. (16).

Kronik hipertansiyona neden olabilen angiotensin II'nin mekanizmayı tam olarak belli olmamakla beraber hem vasopressor hem de sodyum tutulumuna neden olabilen etkisi önemlidir.

Çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları arasında plazma angiotensin II düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ( $P > 0.05$ ; T-test) Klasik antihipertansif tedavi ile tansiyonları kontrol altına alınabilen 19 hastanın 4 tanesinde (21 %) plazma angiotensin II düzeyi kontrol grubundakiler oranla yüksek bulundu. Yine plazma renin düzeyi ile sistolik kan basıncı, kan kreatinin düzeyi ile zayıf pozitif bir ilişki ( $p < 0.05$ ; T-test), kreatinin klirens değerleri ile negatif bir ilişki saptandı.

( $p < 0.05$ ; t-test) yalnız bu ilişki istatistiksel olarak oldukça zayıftı.

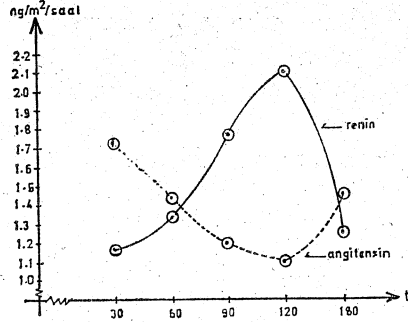
Klasik antihipertansif tedaviye cevap vermeyen 7 hastaya (26. 8%) Captopril 37.5 mg./gün verildi. İlaç verildikten sonra plazma renin düzeyi giderek artmaya angiotensin düzeyi ise azalmaya başladı. Plazma renin düzeyi 120 dakikada en yüksek düzeyine, plazma angiotensin II düzeyi ise en düşük düzeyine erişti. Bu grup hastalarda kan basınçlarına 30 dakikadan itibaren giderek düşmeye başladı. 90 dakikada ortalama kan basıncı 210/11 mmHg'den endüşük seviyeye olan 162/87 mmHg'ye indi. 120 dakikadan sonra kan basınçları tekrar yükselmeye başladı. Çalışmamızda görülen bu durum Captopril'in akut etkisi olup, daha önceki çalışmalarla uyumluluk gösteriyordu. (13,15,16). Hiç bir hastamızda hipotansiyon ve EGK değişikliği gözlenmedi.

Captopril alan hastalarda ortalama kan basınçları ile plazma renin ve angiotensin II düzeyleri arasında istatistiksel ilişki, plazma renin düzeyini artması angiotensin II düzeyinin azalması şeklindeydi. ( $p < 0.05$ ; T-test).

## SONUÇ :

Daha çok esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılmış olan Captopril'in akut etkisini son dönem böbrek hastalarında denedik. Düşük dozda ve akut evrede hiç bir komplikasyonu olmayan ilacın daha büyük vaka serilerinde ve daha uzun süre araştırılmasında yarar olabilir kanısına varıldı.

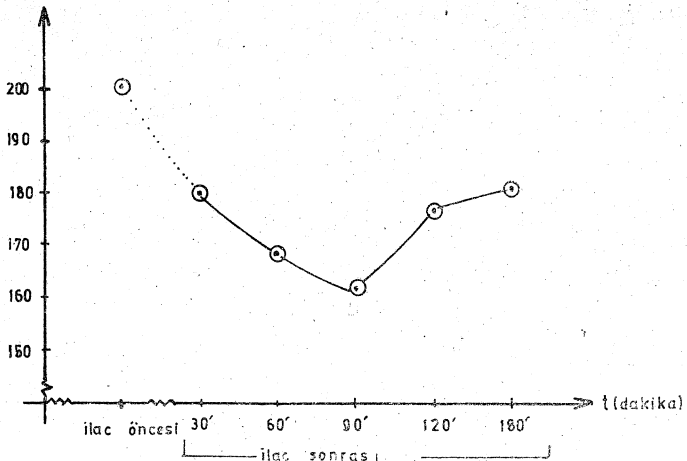
### 5. İlaçtan sonra ortalama renin ve angiotensin düzeyleri



Grafik 1: Captopril alındıktan sonra plazma Renin ve Angiotensin II düzeyleri

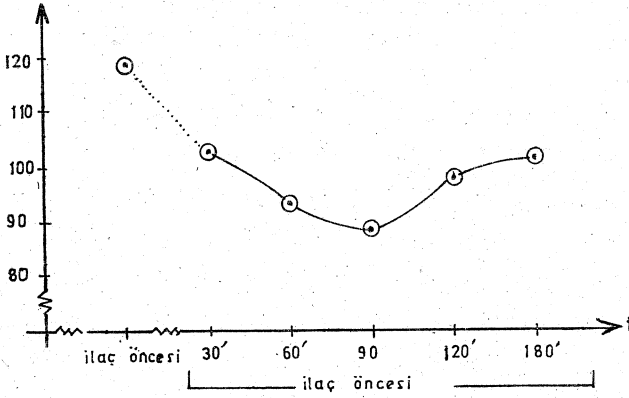
### 4. İlaç öncesi ve sonrası ortalama kan basıncı

Ortalama kan basıncı (büyük)



Grafik 2: Captopril alındıktan sonra sistolik ve diyastolik kan basınçları

Ortalama kan basıncı (küçük)



### SUMMARY

Plazma Renin, Angiotensin II Levels and Captoril in Chronic Renal Failure.

Plasma renin and angiotension II were measured in 26 end stage hypertensive kidney patients and 10 control subjects.

There was no statistically significant difference between the patient and control group in respect to plasma renin and angiotension II levels. Only in 8 (42%) out of 26 patients plasma renin level and in 4(21%) patients angiotensions II level were found higher than control subjects.

In 19 patients out of 26 the blood pressure could be taken under control with conventional antihypertensive treatment. Seven patients who didn't respond to conventional antihypertensive treatment, Captopril (Converting-enzyme inhibitor) was given and at certain intervals plasma renin, angiotension II and blood pressure were measured. The relations among these were compared.

### KAYNAKLAR :

1. Cleaves B.: The Syndrome of malignant or accelerated hypertension. Cardiovascular Medicine 4: 11,11 1-1161, 1979.
2. Atkinson AB, Robertson Jis: Captoril in the treatment of clinical hypertension and Cardiac failure, Lancet 1979; 836-39.
3. Rubin B, Antonaccio MJ, Horovitz zP. Captoril (SQ 14, 225) (0-3-mercapto -2- methyl propanoyl-L- proline); a novel orally active inhibitor of angiotensin -Converting enzyme and antihyperlensive agent. Prog Cardiovasc. Dis 1978; 21: 183-94.

4. Jhon HL: Hypertension, Drug Therapy, 71-88, January, 1980
5. Brunner, H.R., Gavres, H., Laragh, J.H. and Keenan, R. : Hypertension in man: exposure of the renin and sodium Components using angiotensin II blockade. *Circulation Research* (supplement 1) 34-35, 135-143, 1974.
6. Atlas A.S., Case B.D.: Renin in Essential Hypertension, *Clinics in Endocrinology and Metabolism*-10:3, 537-64, 1981.
7. Helmer, O.M., Judson, W.E.: The quantitative determination of renin in the plasma of patients with arterial hypertension *Circulation*, 27, 1051-1060, 1963.
8. Body, G.W., Adamson, A.R., Fitz, A.E., peart, ws.s: Radioimmunoassay determination of plasma renin activity. *Lancet*, i, 213-218, 1969.
9. Drayer, J. I. M., Weber, M.A., Sealey, J.E., Laragh, J.H.: Low and high renin essential hypertension: a comparison of clinical and biochemical characteristics. *American Journal of the Medical Sciences*, 281, 135-142, 1981.
10. Channick, B.J., Adlin, E.V., Marks, A.D.: Suppressed plasma renin activity in hypertension. *Archives of Internal Medicine*, 123, 131-140, 1969.
11. Gordon, R.D., Wolfe, L.K., Island, D.P., Liddle, G.W.: A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. *Journal of Clinical Investigation*, 45, 1587-1592, 1966.
12. Helmer, O.M.: The renin-angiotensin system and its relation to hypertension, *Progress in Cardiovascular Diseases*, 8, 117-128, 1965.
13. Laragh, H.J.: The Renin Sytem in High Blood pressure, from Disbelief to Reality: Converting-Enzyme Blockade for Analysis and Treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 3: 23, 159-166, 1978.
14. Brunner, H.R., Laragh, J.H., Baer, Newton, M.A., Goodwin, F.T., Krakoff, L.R., Bard, H.R., Buhler F.R.: Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *New England Journal of Medicine*, 286, 441-449, 1972.
15. Brunner, H.R., et al: Inappropriate renal secretion unmasked by Captopril (SQ 14, 225) in hypertension of chronic renal failure. *Lancet* 2: 704-707, 1978.
16. Brunner, H.R., et al: Oral angiotensin-Converting enzyme inhibitor in long-term treatment of hypertensive patients. *Ann Intern Med*, 90: 19-23, 1979.