



BÖLÜM 9

Renin Anjiyotensin Aldosteron Sisteminin Fizyolojisi ve Etki Eden İlaçların Farmakolojisi

Muhammed Ali COŞKUNER¹

RENİN ANJİYOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİ

Kan basıncı ve vücut sıvı hacminin düzenlenmesinde böbrekler vazgeçilmez bir rol oynar. Kan basıncının en önemli belirleyicilerinden olan vücut sıvı hacmi, alınan ve çıkarılan sıvı arasındaki dengeye bağlıdır ve bu çıkarılan sıvı miktarı esas olarak böbrekler tarafından düzenlenir. Kan basıncındaki küçük değişiklikler bile idrar çıkışında önemli farklar oluşturabilir. Kan basıncı arttığında idrarla su ve tuz atılımında belirgin bir artış izlenir ve kan basıncı normale döndürülmeye çalışılır, buna basınç diürezi ve basınç natriürezi ismi verilmiştir. Kan basıncının azaldığı durumlarda ise idrar çıkışı azalır ve ortalama arter basıncı 50 mmHg'nin altına düştüğünde ise idrar çıkışı sıfırlanır (1).

Kan basıncı düzenlenmesinde sıvı hacmini kontrol etmenin yanı sıra böbreğin önemli bir kontrol mekanizması daha vardır; renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS). Renin, böbreğin jukstaglomerüler (JG) hücrelerinden salınan bir aspartil proteazdır. JG hücreler glomerülün hemen proksimalinde, afferent arteriollerin duvarında yer alan modifiye düz kas hücreleridir. İnsanlarda renin geni 1. Kromozomda yerleşmiş-

tir, 10 exon ve 9 intron içerir (2). Renin ilk olarak pre-pro-renin olarak sentezlenir. Pre kısmının kesilmesinden sonra pro-renin golgi aygıtına transfer edilir. JG hücrelerin aktivasyonu sonrası prokonvertaz 1 ve katepsin B gibi enzimler ile prorenin, renine parçalanarak sekretuar veziküllerden ekzositoz için hazır edilir (3,4). Reninin dolaşımdaki yarı ömrü 10-15 dakikadır (5). Renin salınımının 3 ana uyarıcısı vardır (6):

1. JG hücrelerdeki baroreseptörlerin renal perfüzyon basıncındaki azalmayı algılaması
2. Makula densaya ulaşan sodyum miktarının azalması
3. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu

Reninin bilinen tek substratı anjiyotensinojendir. JG hücrelerden salınan renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürür. Anjiyotensinojen karaciğerden devamlı olarak sentezlenen bir glikoproteindir, devamlı olarak sentezlendiği için plazmada her daim bol miktarda bulunur. Anjiyotensinojen plazmada bol miktarda bulunduğu için RAAS aktivasyonunun hız kısıtlayıcı basamağı anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e renin aracılıklı dönüşmesidir (7). Anjiyotensin I'in bilinen bir biyolojik aktivitesi yoktur (8). Anjiyotensin I oluşumundan saniyeler sonra anjiyotensin

¹ Uzm. Dr., SBU Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, coskunerm@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9203-2285

(MRA) toplayıcı tübüllerde aldosteronun sitozolik reseptörlerini bloke ederek etki gösterir. Spironolakton, eplerenon ve finerenon bu gruptaki ilaçlardır. Su ve tuz atılımını arttırarak etki gösterirler. Myokardiyal ve vasküler fibrozisi azaltıcıları için kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltan ajanlardır. Sitolik reseptörleri üzerinden etki ettiği için başlangıç etki süresi uzundur (24-72 saat) ve etkisi yavaş başlayıp yavaş sonlanır (22). Spironolakton androjen reseptörlerine yüksek affinite ile bağlanır ve erkeklerde antiandrojenik yan etkilerden sorumludur (ağrılı jinekomasti, libido kaybı vb.) (28). Eplerenon ise mineralokortikoid reseptörlerine daha selektif bağlandığı için antiandrojenik yan etkiler çok daha nadirdir. En önemli yan etkilerinden birisi ise hiperkalemidir, özellikle böbrek yetmezliğinde ve ACE inhibitörü ve ARB grubu ilaçlarla birlikte kullanımında risk artmıştır. Bu hasta gruplarında bu ilaçların çok dikkatli kullanımı ve potasyum takibi önerilmektedir (29,30). Bu grup ilaçların gebelik kategorisi C olup potansiyel teratojenik etkileri nedeniyle gebelikte ve gebelik planlayanlarda kullanılmaması önerilir. Addison hastalığında, hiperkalemi, akut böbrek yetmezliği olan hastalarda, hipotansif hastalarda ve anürik hastalarda kontrendikedir.

Baxdrostat ise aldosteron sentaz blokeri olup tedaviye dirençli hipertansiyon tedavisindeki çalışmalarını halen sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. John E. Hall, Michael E. Hall. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Elsevier, Philadelphia, PA; 2020. 229–244 p.
2. HARDMAN JA, HORT YJ, CATANZARO DF, TELLAM JT, BAXTER JD, MORRIS BJ, et al. Primary Structure of the Human Renin Gene. *DNA*. 1984 Dec;3(6):457–68.
3. Hsueh WA, Baxter JD. Human prorenin. *Hypertension*. 1991 Apr;17(4):469–77.
4. Neves FAR, Duncan KG, Baxter JD. Cathepsin B Is a Prorenin Processing Enzyme. *Hypertension*. 1996 Mar;27(3):514–7.
5. Skrabal F, Czaykowska W. Half-life of plasma renin activity in normal subjects and in malignant hypertension. *Klin Wochenschr*. 1974 Dec;52(24):1173–4.
6. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirososou M, Coffman TM. Classical Renin-Angiotensin System in Kidney Physiology. In: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2014. p. 1201–28.
7. Kentaro Teratavong, Jiatong (Steven) Chen. *Biochemistry, Renin*. StatPearls. Treasure Island (FL); 2023.
8. Laghnam D, Jozwiak M, Nguyen LS. Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Immunomodulation: A State-of-the-Art Review. *Cells*. 2021 Jul 13;10(7):1767.
9. Choi SI, Hwang SW. Depolarizing Effectors of Bradykinin Signaling in Nociceptor Excitation in Pain Perception. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018 May 1;26(3):255–67.
10. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev*. 1993 Jun;45(2):205–51.
11. Carey RM, Wang ZQ, Siragy HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension*. 2000 Jan;35(1 Pt 2):155–63.
12. Eguchi S, Numaguchi K, Iwasaki H, Matsumoto T, Yamakawa T, Utsunomiya H, et al. Calcium-dependent epidermal growth factor receptor transactivation mediates the angiotensin II-induced mitogen-activated protein kinase activation in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 1998 Apr 10;273(15):8890–6.
13. Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res*. 1988 Apr;62(4):749–56.
14. Williams GH. Aldosterone Biosynthesis, Regulation, and Classical Mechanism of Action. *Heart Fail Rev*. 2005 Jan;10(1):7–13.
15. John H. Fountain, Jasleen Kaur, Sarah L. Lappin. *Physiology, Renin Angiotensin System*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023.
16. John E. Hall, Michael E. Hall. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. In: 14th ed. Elsevier, Philadelphia, PA; 2020. p. 331–42.
17. Xue B, Zhang Z, Roncari CF, Guo F, Johnson AK. Aldosterone Acting Through the Central Nervous System Sensitizes Angiotensin II-Induced Hypertension. *Hypertension*. 2012 Oct;60(4):1023–30.
18. Azibani F, Fazal L, Chatziantoniou C, Samuel JL, Delcayre C. Aldosterone Mediates Cardiac Fibrosis in the Setting of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Aug 18;15(4):395–400.
19. Vaidyanathan S, Jarugula V, Dieterich HA, Howard D, Dole WP. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Aliskiren. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(8):515–31.
20. Bjerre HL, Christensen JB, Buus NH, Simonsen U, Su J. The role of aliskiren in the management of hypertension and major cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2019 Nov 10;33(11):795–806.
21. Gainer J V, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ. Effect of Bradykinin-Receptor Blockade on the Response to Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor in

- Normotensive and Hypertensive Subjects. *New England Journal of Medicine*. 1998 Oct 29;339(18):1285–92.
22. Bertram G, Katzung, Todd W, Vanderah. *Basic & Clinical Pharmacology*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2021.
 23. Song JC, White CM. Clinical Pharmacokinetics and Selective Pharmacodynamics of New Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(3):207–24.
 24. Chrysant SG, Chrysant GS. Pharmacological profile and clinical use of moexipril. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003 Oct 10;1(3):345–52.
 25. Fröhlich ED, Horinaka S. Cardiac and aortic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Hypertension*. 1991 Oct;18(4_supplement).
 26. Israili Z. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000 Apr 1;14(S1):S73–86.
 27. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, et al. Severe Spruelike Enteropathy Associated With Olmesartan. *Mayo Clin Proc*. 2012 Aug;87(8):732–8.
 28. Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-Induced Gynecomastia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2012 Dec;32(12):1123–40.
 29. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1999 Sep 2;341(10):709–17.
 30. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *New England Journal of Medicine*. 2004 Aug 5;351(6):543–51.