

# İç Hastalıkları

## Renal Hormonlar

*İlgar TAŞDEMİR \**

*Çetin TURGAN \*\**

*Ünal YASEVUL \*\**

*Şali CAĞLAR \*\*\**

Böbrekler, endokrin işlevlerini, bazı hormonları salgılayarak yerine getirirler. Bu hormonlar iki bölüme ayrılabilir:

a) Damarlar üzerine etkili olanlar: Renin (angiotensin ve aldosteron aracılığıyla), prostaglandinler, vazodepresor meduller lipidler, kininler,

b) Damarsal etkisi olmayanlar: 1.25 dihidroksikolekalsiferol, eritropoetin

### RENİN

Renin-angiotensin sistemi, sistemik kan basıncı ve glomerular filtrasyonun otoregülasyonu ile ilişkilidir.

Renin, böbrekte, afferent arteriolun ve makula densa'nın özelliştirmiş hücrelerinin oluşturduğu jukstaglomeruler apparatus'da sentezlenir (1). Bilateral nefrektomiden sonra plazma renin düzeyleri çok düşer fakat sifıra inmez. Çünkü, gebe uterusu, beyin, adrenal korteks gibi bazı organlar az da olsa renin ya da izorenin salgılamaktadır.

Renin sekresyonu başlıca şu yollarla gerçekleştirilir (2). (Tablo - 11):

a) Baroreseptör mekanizması: Afferent arteriolun duvarında gerilme veya basınç artımı, renin salgılanmasını inhibe eder. Tersine, bu gerilimi veya renal perfüzyon basıncını düşüren olaylar ise renin sekresyonunun uyarıcı etki yapar.

b) Makula densa mekanizması: Renin sekresyonu, makula densadaki tübül sıvının bileşimiyle yakın ilişki gösterir. Renal artere NaCl veya KCl verilirse, renin sekresyonu bloke olur. Ayrıca, renin sekresyonunun, Henle lupunun çıkan kolunun kalın segmentindeki aktif Cl<sup>-</sup> transportuyla ters bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Klinikte, hiponatremiye ya da hipokalemiye eşlik eden hipokloremi hallerinde (diüretik kullanımı vb) kandaki renin düzeyi artmış bulunmaktadır (3).

**Tablo — 1**

Renin Sekresyonunu Etkileyen Mekanizmalar

- |    |                          |
|----|--------------------------|
| a) | Baroreseptör mekanizması |
| b) | Makula densa mekanizması |
| c) | Sempatik sinir sistemi   |
| d) | Prostaglandinler         |
| e) | Ca <sup>++</sup>         |
| f) | Angiotensin II           |

c) Sempatik sinir sistemi: Böbrekteki sempatik sinir uçları uyarıldığında, beta-1 reseptörler aracılığıyla renin salgısı artmaktadır.

d) Prostaglandinler (PG): Özellikle PG E<sub>2</sub> ve prostasiklin, jukstaglomeruler hücrelerdeki c-AMP kapsamını artırmak ya da makula densa mekanizmasında belirtilen Henle'deki Cl<sup>-</sup> reabsorpsiyonunu inhibe etmek suretiyle plazma renin aktivitesini (PRA) artırır. Indometasin (bir PG sentez inhibitörüdür), PG'e bağımlı PRA artışını bloke eder.

e) Ca<sup>++</sup> iyonu: Ekstrasellüler sıvıdaki artmış Ca<sup>++</sup> konsantrasyonu, direkt olarak jukstaglomeruler hücrelerde (JG) renin yapımını yavaşlatır. Ancak, yine de, minimum bir miktar Ca<sup>++</sup>, renin sentezi için gereklidir.

f) Angiotensin II (A<sub>2</sub>): Direkt etkiyle JG hücrenin salımını bloke eder (4).

Renin, proteolitik bir enzim olup, bir alfa-2 globulin olan renin substrat'ı parçalayarak, karaciğerde angiotensin I (A<sub>1</sub>)'i oluşturur. "Serum angiotensin converting enzyme" (SACE) ise A<sub>1</sub>'i A<sub>2</sub> haline dönüştürür. Angiotensin III ise A<sub>1</sub>'nin bir fragmanı (desaspartyl A<sub>2</sub>) olup etkin bir vazopresördür.

\* Hacettepe Ün. Tıp Fak. İç Hastalıkları a.b.d. Nefroloji Ünitesi Uzman Arş. Gör.

\*\* Aynı Ünitelerde Öğretim Üyesi

\*\*\* Aynı ünitelerde Öğretim Üyesi ve ünite Başkam

Renin in kendi başına bir fizyolojik etkisi ol-  
mayıp esas etkin madde,  $A_2$  dir:  $A_1$  (ve  $A_2$ ), adrenal  
korteksin zona glomerulosa'smda aldosteron biyosen-  
tezi hızlandırır; ayrıca doğrudan damar düz kasma  
etki ederek ya da santral ve periferik sinir sistemi  
yoluyla sempatik tonusu artırarak potens bir vazodilatör etki oluşturur (4).

Renal arter darlığı angiografi ile gösterilmiş  
renovasküler hipertansiyonlu hastalarda. PRA'nın se-  
lektif ölçümleri önemlidir. İskemik böbreğin venin-  
deki PRA, sağlam (kontralateral) böbreğinkinin  
1.5 mislinden fazla ise o hastada be-pass revaskülan-  
zasyon operasyonu endike olabilir. • düşünülme-  
lidir. Ayrıca, tek taraflı renal parankim hastalıklarında  
renal ven renin oranları, unilateral nefrektomiden  
beklenen hipotansif yanıtı tahmin edilebilir. Açısından  
oldukça yararlıdır.

### PROSTAGLANDİNLER

Araşonik asit. -birçok organda olduğu gibi-  
böbrekte de prostaglandin haline dönüşebilmektedir  
(5) (Şekil - 1). Prostaglandin (PG) sentezinde etkin  
rol oynayan fosfolipaz (fosfolipidlerden arakidonik  
asit yapımını sağlar) ve siklooksijenaz ya da PG sen-  
tezi (arakidonik asidi PG'lere dönüştürür) isimli iki  
enzim bulunmaktadır.

#### Prostaglandin Sekresyonuna Etki Ederi Faktörler:

a) Aspirin, indometasin, • c \*1  
inflamatuar ilaçlar, siklooksijenaz. • c \*1  
tiyle PG sentezini aksatırlar (6).

b) Angiotensin II, bradikinin ve vazopresin gibi  
peptidler fosfolipazı aktive ederek, sonuçta PG yap-  
ımını kuvvetle indüklemektedirler (7).

c) Fosforilaz enziminin kofaktörü olmasından  
dolayı  $Ca^{2+}$ , arakidonik asidin ve PG'lerin sentezini  
hızlandırıcı bir iyonudur (8).

d) Kortikosteroidler. fosforilaz üzerinden PG  
sentezini inhibe ederler (İH).

En çok medulla da sentezlendiği gösterilen  
renal PG'ler hem lokal hem de sistemik etki oluştura-  
bilirler, ayrıca "inter-converting" enzimler aracılığıyla  
birbirlerine dönüştürülebilirler.

#### PG'lerin Fizyolojik Etkileri: t 10 1 1)

PG'lerin fizyolojik etkileri -ki c-AMP aracılığıyla  
olarak, vazodilatasyon ve natriürez  
; olarak, böbrek kan akımını artırır

i 1. düşürürler. PG'lerin İlenle lupunun  
ln segmentindeki aktif Cİ." ve N r  
•• .i •••' -soke etmelerinden ileri gelee natri-  
; PGE<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub>'de gözlenmektedir.

#### Prostaglandin-Renin Etkileşimi: i 12)

PG'ler renin sentezi için önemli bir düzenleyici  
role sahiptirler. PG'ler JG hücreler direkt etkiyle  
renin sentezini uyarırlar (13). O halde PG'lerin  
bu etkisi A «'ninkinin zıttıdır. Bilindiği gibi. A<sub>2</sub>,  
negatif feed-back yoluyla JG hücrelerde renin  
sentezini inhibe eder.

#### Esansiyel Hipertansiyonda PG'ler: (14)

Esansiyel hipertansiyonun patojenezinde-vazodila-  
tör ve de natriüretik etkili olan-PG'lerin salınımında  
yetersizlik öne sürülmüştür. Bu tip hastaların idrarında  
PG ekskresyonu düşük bulunmuştur. Bazı deneylerde  
ise esansiyel hipertansiyonlularda kinin-kallikrein sis-  
temindeki defekt esas birinci olay olarak ortaya  
çıkılmaktadır. iKininler, PG sentezini hızlandırıcı  
maddelerdir».

#### Renal Transplant Rejeksiyonunda PG'ler:

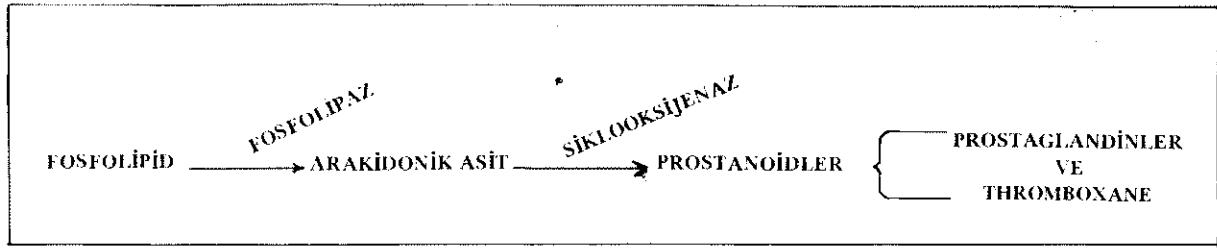
Transplant böbreğin reddinin öncül belirti-  
leri arasında, idrarda PG atılımının azalması ya da  
'thromboxane" atılımının artması sayılmaktadır.  
(Thromboxane, PG'lerin aksine, vazodilatör değil,  
vazokonstriktör ve trombosit agregasyonunu uyarıcı  
bir prostanoit'dir) (15).

#### KAELİKREİN - KİNİN SİSTEMİ

Kallikrein, proteolitik bir enzim olup. kininojen'  
den kinin yapılmasını sağlar (16). Organizmada 3 çe-  
şit kinin bulunur: kallidin, bradikinin, melhionyl-lys-  
bradikinin. Böbrekler, özellikle korteks vasıtasıyla  
kinin sentezine katkıda bulunurlar (17). Kallikrein-  
kinin sistemi, hem renin hem de prostaglandin sistem-  
lerini aktive etmektedir. Kininler vazodilatör ve natri-  
üretik etkili maddeler olup, bu etkileri direkt etkiyle  
veya PG'ler aracılığıyla gerçekleşir. Kininleri inakti-  
ve eden kininaz-II enziminin "angiotensin conver-  
ting enzim" (SAGE i ile aynı olduğu kabul edil-  
mektedir. SACE inhibitörü olan "captopril" vb gibi  
ilaçların hipotansif etkisi; bu ilaçların A<sub>2</sub> yapımını  
azaltması yanında, kinin yıkımını yavaşlatmalarıyla  
da oluşabilir (18).

#### VAZODEPRESOR RENAL MEDULLER LİPİDLER (VRML)

Ron-...- «.pjii-...; ...J-jii-...^^, ...» ...pj-...  
...- hi-i- p- l ri'i.i.pe ...- ...i-...'  
'...>\*. ••' da 'ii'. ...a-'...a-, ... L...  
,, i i ,A ... , .i., ... , ,k-... i  
karşı bir duyarlık ortaya çıkmaktadır (19). Böbrek  
dokusunun eksilmesi nedeniyle oluşan bu kan bas-  
sıncı yüksekliğine renopriva hipertansiyon denir  
(20). O halde böbrekte, normalde kan basıncının yül-  
selmesini frenleyen bazı maddeler (VRML) olması  
gerekir. Renal transplantasyon yapılan bazı kronik  
böbrek hastalarında yül- böbrek takımıyla, kan



Şekil - 1. Prostaglandin sentezinin seması.

basıncının düşmesi de, böbrekte hipotansif etkili maddeler yapıldığını düşündürmektedir. Ayrıca, anefrik hayvana renal papilla transplante edilirse, bu hayvanda renoprival hipertansiyon oluşmasını engellemektedir. Tüm bu gözlemler VRML'nin böbrekte yapıldığının kanıtlarıdır. VRML'ler lipid yapısındaki bazı maddelerdir.

### ERİTROPOETİN (erythropoietin)

Eritropoetin vücutta esas yapım yeri böbreklerdir. Bilateral nefrektomize kişilerde bu hormonun yapımı ve kan düzeyi belirgin şekilde düşer. Eritropoetin, kemik iliğinde eritroid seri yapımını kuvvetle uyarak eritrosit sayısını artırır.

Eritropoetin yapımını uyaran en önemli faktör, hipoksi (oksijen defisiti), daha özgül bir deyimle, renal hücrenin oksijen konsantrasyonundan düşüklüktür. Hipoksi, öncelikle  $Ca^{++}$  yoluyla fosforilaz enzimini aktive eder. Böylece prostaglandin sentezinin tetiği çekilmiş olur. (Şekil 1). Artan PG'ler ise eritropoetin sentezi için gerek olan c-AMP'nin yapımını indüklemektedirler (21).

Hipoksiye yanıt olarak eritropoetin artışını uygun bir cevaptır. Halbuki, renal karsinomlar başta olmak üzere bazı malign hastalıklarda -neoplastik hücrelerce, hipoksi veya anemi bulunmadığı halde aşırı eritropoetin yapımı gözlenebilmektedir. Bu duruma "uygun olmayan" eritropoetin yapımı denilmektedir (22).

Eritropoetin sentezini gerçekleştiren hücreler JG aparatındaki hücrelerdir ve muhtemelen eritropoetin yapan hücrelerle, renin yapan hücreler aynıdır.

Böbrek yetmezliğindeki aneminin nedenleri arasında, eritrosit ömrünün kısalması; sekonder hiperpa-

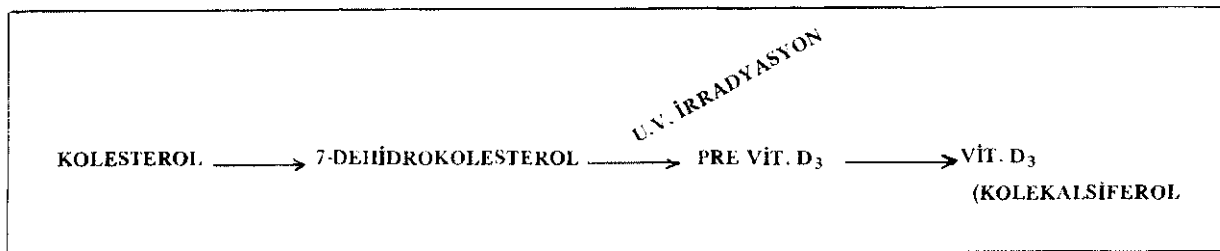
ratroidizm, üremik toksinlerin kemik iliğindeki eritroid seri hücrelerine olumsuz etkisi ve dializerler aracılığıyla olan eritrosit kaybı gibi çeşitli faktörler sayılabilirse de, bu hastalardaki (böbrekte) yetersiz eritropoetin sentezi, anemiyi oluşturan en önemli nedendir (23). Eritropoetin düzeyleri radioimmunoassay ile ölçülebilir.

### VİTAMİN D (Vit. D)

Vit. D türevlerinin ana maddesi kolesteroldür. Kolesterolden vit. D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) sentezi deri de gerçekleştirilir (Şekil -2). Vit. D<sub>3</sub>, serumda bağlayıcı proteine bağlanarak karaciğere ulaşır. Karaciğerde hidroksile olarak 25-hidroksikolekalsiferol'e çevrilir. Bu son ürün, böbrekte -en aktif türev olan- 1.25 dihidroksikolekalsiferol'a dönüşür. D vitamininin diğer renal hormonlardan farkı, böbreğin bu hormonu direkt olarak sentez etmeyişi, fakat prohormon halinden aktif hormon haline çevirmesidir. Böbrekte aktif Vit. D yapımı en çok proksimal tübülüslerde olur. Anefrik kişilerde plasma 1.25 dihidroksikolekalsiferol düzeylere sıfıra yakındır (24).

### 1.25 dihidroksikolekalsiferolun Fizyolojik Etkileri:

a) Karsakta: 1.25 dihidroksikolekalsiferol, intestinal aktif  $Ca^{++}$  transportunu hızlandıran en kuvvetli maddedir. Bu hormon, özgül bir  $Ca^{++}$  bağlayıcı protein ( $Ca^{++}$  BP) yapımını sağlayarak  $Ca^{++}$ 'nin lümeninden dolaşıma geçmesini gerçekleştirmektedir. 1.25 dihidroksikolekalsiferol, intestinal fosfat absorpsiyonunu da hızlandırır. Ancak, P absorpsiyonu,  $Ca^{++}$  absorpsiyonu kadar Vit. D'ye bağımlı değildir (25, 26).



Şekil - 2. Deride vitamin B3 sentezi.

b) Kemikte: 1.25 dihidroksikolekalsiferol, -kemikten seruma  $Ca^{++}$  ve P geçişini hızlandırarak demineralizan etki gösterir; halbuki diğer yandan, aynı hormon intestinal  $Ca^{++}$  ve P absorpsiyonunu artırarak normal kemik remineralizasyonunu sağlamaktadır (26, 27) sonuçta etki daha ön plandadır.

e) Böbrekte: Parathormon, tübüler  $Ca^{++}$  reabsorpsiyonunu ve Pün ekskresyonunu artırır. 1.25 dihidroksikalsiferolun ise -bazı karşıt sonuç veren deneyler varsa da- genellikle hem  $Ca^{++}$ 'un hem de Pün reabsorpsiyonunu artırdığı kabul edilmektedir (27).

d) Diğer etkiler: 1.25 dihidroksikolekalsiferol, paratiroid glandda PTH sekresyonunu inhibe eder,

meme bezinde süte  $Ca^{++}$  transferini ve pankreas beta hücrelerine  $Ca^{++}$  girişini artırarak insulin yapımını gerçekleştirir.

Kronik böbrek yetmezliğinde aktif Vit. D: Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) glomeruler filtrasyon yaklaşık 50 ml/dk'ya gelene kadar plazma 1.25 dihidroksikolekalsiferol düzeyleri normal sınırlardaysa da, daha sonra bu düzey hızla azalır ve sıfıra yaklaşır. KBY'de aktif Vit. D azalışı, tübüler hasar nedeniyle Vit. D sentez azlığına ve hiperfosfateminin renal aktif Vit. D yapımını suprese edici etkisine bağlanmaktadır (27).

### KAYNAKLAR

1. Goormaghtigh N: Existence of an endocrine gland in the media of the renal arterioles. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 42: (188-689, 1939.
2. Peach MJ: Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. *Physiol. Rev.* 57: 313-370, 1977.
3. Earagh JH, JE Sealey: The renin-angiotensin-aldosterone hormonal system and regulation of sodium, potassium and blood pressure homeostasis. In Orloff J, R\W Berliner (eds): *Handbook of Physiology*, pp. 831-908, Washington Am. Physiol. Soc. 1973.
4. Thurauk: Intrarenal action of angiotensin. In Page IH, Bumpus EM (eds): *Angiotensin. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 37. NY., Springer-Verlag pp. 475-489, 1974.
5. Smith WE: Renal prostaglandin biochemistry-. *Mineral Electrolyte Metab.* 6: 10-26, 1981.
6. Plotz PII, RP Kimberly: Acute effects of aspirin and acetaminophen on renal function. *Arch. Intern. Med.* 141: 343-348, 1981.
7. Horton R: Prostaglandins and the renin-angiotensin system. *Mineral Electrolyte Metab.* 6: 60-67, 1981.
8. Zenser TV, BB Davis: Effects of calcium on prostaglandin  $E_2$  synthesis by rat innermedullary slices. *Am. J. Physiol.* 235: E213-F218, 1978.
9. Blackvccl CJ, R Carnussie, M DiRosa, et al. Macrocortin: A new polypeptide causing the antiphospholipase effects of glucocorticoids. *Nature* 287: 147-149, 1980.
10. Kirschenbaum MA, ER Serros: Are prostaglandins atriuetic? *Mineral Electrolyte Metab.* 3: 113-121, 1980.
11. Stokes JB: Prostaglandins and the regulation of NaCl transport a cross renal epithelia. *Mineral Electrolyte Metab.* 6: 35-45, 1981.
12. Patrono C, E Pugliesc: Evidence for a direct stimulatory effect of prostacyclin and renin release in man *J. Clin. Invest.* 69: 231-239, 1982.
13. Franco-Saenz R, S Suzuki, SY Tan: Prostaglandins and renin production. *Prostaglandins.* 20: 1131-1143, 1980.
14. Romero JC, WII Beiervvaltes: Renal prostaglandins in hypertension. *Mineral Electrolyte Metab.* 6: 90-140, 1981.
15. Eoegh ML, M /..mudka: Erine i-TxBa in renal allograft rejection. *Lancet* 2: 431-434, 1981.
16. Eevinsky NG: 'the renal kallikrein-kmin system. *Cirt. Res.* 44: 441-451, 1979.
17. Ward PE, EG Erdds: Isolation of renal membrans that contain kallikrein. *Clin. Sci. Mol. Med.* 51: 267-270, 1976.
18. Erdds KG: Conversion of angiotensin I to angiotensin IE *Am. J. Med.* 60: 749-759, 1978.
19. Muirhead EE: Antihypertensive functions of the kidney. *Hypertension.* 2: 444-464, 1980.
20. Muirhead EE, M Kosinski: Renal medulla and renoprival hypertension. *Circ. Res.* IE 674-680, 1982.
21. Fisher JW: Erythropoietin, pharmacology, biogenesis and control of production. *Pharmacol. Rev.* 24: 459-508, 1972.
22. Donati RM: Erythrocythaemia and neoplastic tumors. *Ann. Intern. Med.* 58: 47-55, 1963.
23. Radtke HW, A Claussner: Scrum erythropoietin concentration chronic renal failure. *Blood* 54: 877-884, 1979.
24. Deluca HE: Recent advances In the metabolism of Vitamin D. *Annu. Rev. Physiol.* 43: 199-209, 1981.
25. Puschett JB, PC Fernandez, II" Boyle, et al.: The acute renal tubular effects of 1.25-dihydroxycak:iferol. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 141: 379-384, 1972.
26. Hugi K, J-P Borijour: Renal handling of calcium. *Am. J. Physiol.* 236: i- 349-356, 1979.
27. Coburn JW, E Slatopolsky: Vitamin D), parathyroid hormone and renal osteodystrophy. In Brenner BM, Rector FC Jr (eds): *The Kidney*, ed 2. Philadelphia, WB Saunders, pp 2213-2305, 1981.