

## SOLUNUM YETMEZLİĞİNDE RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEMİ

### RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN RESPIRATORY FAILURE

Uğur GÖNLÜGÜR

İbrahim AKKURT

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gögüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Sivas

**Anahtar sözcükler:** Solunum yetmezliği, renin, anjiyotensin

**Key words:** Respiratory failure, renin, angiotensin

#### ÖZET

Son birkaç onyılda solunum yetmezliğinin sistemik etkileri araştırılmıştır. Hiperkapni böbrek kan akımını azaltarak sekonder hiperaldosteronizm yapmakta oysa hipoksi plazma aldosteron düzeylerini düşürmektedir. Hipoksik şartlarda salgılanan atriyal natriüretik peptid anjiyotensin II'ye bağlı aldosteron salınımını inhibe etmektedir. Hipoksi, hem atriyal natriüretik peptid düzeyini artırarak hem de aldosteron düzeyini düşürerek ödem formasyonunu engelleyebilirken hiperkapni sodyum retansiyonunu uyarak ödem oluşumunu teşvik etmektedir. Biz bu yazımızda solunum yetmezliğinde renin-anjiyotensin sisteminde meydana gelen değişiklikleri derledik.

#### GİRİŞ VE TARİHÇE

Bugüne kadar KOAH'lı (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) olgularda periferik ödemin oluşmasından tek başına kor pulmonale sorumlu tutulmuştur. Bu teze göre hipoksi, pulmoner arterlerde vazokonstriksiyon ve yapısal değişiklikler yapmakta, sonuçta pulmoner arter basıncı ve santral venöz basınç artmaktadır. Bu ise venöz dönüşü ve kardiyak debiyi düşürmektedir. Fakat sonradan yapılan çalışmalar KOAH'da periferik ödem oluşmasında kalbin bir suçu olmadığını göstermiştir. Bu araştırmalar periferik ödemi olan KOAH'lılarda, yandaş bir kalp hastalığı olmadıkça, kardiyak debinin vücudun metabolik gereksinimlerine uygun bir düzeyde (1), hatta fazla

#### SUMMARY

The systemic effects of respiratory failure were investigated in last some decades. Hypercapnia causes secondary hyperaldosteronism by reducing renal blood flow whereas hypoxia reduces plasma aldosterone levels. Atrial natriuretic peptid secreted under hypoxic conditions inhibit angiotensin II-induced aldosterone release. Hypoxia may prevent edema formation by both reducing aldosterone and increasing atrial natriuretic peptide levels whereas hypercapnia promotes edema formation by stimulating sodium retention. We reviewed the alterations of renin-angiotensin system in respiratory failure in this article.

bile olabileceğini göstermiştir (2). Daha 1960'lı yıllarda Campbell ve Short (3) adlı araştırmacılar KOAH'ta periferik ödem oluşumu ile CO<sub>2</sub> retansiyonu arasında bir ilişki bulduklarını belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar hiperkapninin yarattığı asidoz sonucunda böbreğin H<sup>+</sup> iyonlarını attığını bu esnada Na<sup>+</sup> iyon emiliminin artabileceğini öne sürmüşlerdir (3).

KOAH'da periferik ödemin nedeni azalmış böbrek kan akımıdır (4-9). Bir çalışmada bu hastalarda böbrek kan akımının %63 oranında azalabileceği ifade edilmiştir (10). Böbrek kan akımının azalmasının nedeni renal vazokonstriksiyondur. Önceleri bunun nedeninin artan plazma noradrenalin konsantrasyonu olabileceği düşünülmüş (4)

ancak bu olgularda plazma noradrenalin düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilince (11) başka mekanizmalar araştırılmıştır. Bugün için böbrek kan akımının azalması hiperkapniye bağlı alfa-adrenerjik stimülasyon ile açıklanmaktadır (5,8). Böbrek kan akımının azalması jukstaklomerüler aparatustan renin salınımına neden olmaktadır. Renin ise plazmadaki anjiyotensinogeni anjiyotensin I oluşturur. Anjiyotensin I, anjiyotensin konvertin enzim (ACE) sayesinde anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II ise surrenal korteks zona glomeruloza hücrelerinden aldosteron salgılatır. Aldosteron, distal tübüllerden Na<sup>+</sup> emilimini teşvik ederken K<sup>+</sup> ve H<sup>+</sup> atılımına neden olur. Aldosteronun net etkisi sodyum retansiyonu, hipokalemi ve alkalozistir (5,7,8,11,12). Görüldüğü üzere bu mekanizmalar zinciri sayesinde böbrek kan akımını azaltan her uyarı "sekonder hiperaldosteronizm" nedeniyle sodyum retansiyonuna yol açmaktadır. Hiperkapni olan KOAH'lılarda total vücut sodyumunun arttığı gösterilmiştir. Ancak bu faktör tek başına periferik ödem olmasına yetmez (5). Beta 2 adrenerjik ajanlar renin salgısına yol açabildikleri için yukarıdaki mekanizmayı şiddetlendirirler (13). Diğer yandan hiperkapnik olgularda ne düşük doz dopamin uygulaması ne oksijen tedavisi verilmesi (6) ne de ACE inhibitörü kullanılması (8) böbrek kan akımını arttıramamıştır. Bir araştırmacı grubu ACE inhibitörlerinin serum aldosteron düzeyini etkilemeden natriürezis yaptığını (8), diğer bir araştırmacı grubu ise serum aldosteron düzeyinin düşmesine rağmen natriürezis meydana gelmediğini (14) bildirmişlerdir.

### **Tip 1 Solunum Yetmezliğinde Renin-anjiyotensin Sistemi**

Hiperkapnik (tip II) solunum yetmezliğinde plazma renin ve aldosteron düzeylerinin artmasına karşılık (7-9) hipoksemide (tip I solunum yetmezliği) farklı bir profil göze çarpmaktadır. Akut hipoksemide plazma renin düzeyi artmakta (11, 15,16), değişmemekte (17,18) veya azalmaktadır (19). Ancak pek çok yayın akut hipokseminin serum aldosteron düzeyini düşürdüğünü ifade etmektedir (5,15,18,20,21,22). Renin ile aldosteron arasındaki bu dissosiyasyon yukarıdaki mekanizmalar zincirinin bozulduğunu göstermektedir. Daha sonra araştırmacılar bu zincirin nerede kırıldığını araştırmaya başlamışlardır. İlk önceleri hipoksinin ACE aktivitesini düşürdüğü bu nedenle renin'in arttığı, aldosteron'un düştüğü; bu mekanizmanın da sodyum retansiyonunu engelleyerek akut dağ hastalığına karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür (15,17,23). Bilindiği üzere ACE'nin oluşturduğu anjiyotensin II negatif feed-back mekanizma ile renin salgısını baskılamaktadır. Dolayısıyla ACE'nin inhibe olması plazma renin aktivitesini arttıracaktır (11). Bununla beraber yapılmış pek çok çalışma hipoksemide ne serum ACE aktivitesinin ne de serum anjiyotensin II düzeylerinin değişmediğini göstermiştir (11,18, 20,21,22).

Araştırmacılar hipokseminin aldosteron metabolizmasını selektif olarak bozup bozmadığını araştırmışlardır. Aldosteron, karaciğerden ilk geçişte tamamen metabolize olduğundan yıkımında tek önemli faktör karaciğer kan akımıdır. Ancak hipokside karaciğer kan akımında anlamlı bir azalma olduğu gösterilememiştir (18). Hipoksemide düşük aldosteron düzeyinin adrenal korteks fonksiyon bozukluğuna bağlı olabileceği düşünülmüş ancak hipoksemide ACTH'a verilen kortizol yanıtının normal olması (18) sadece zona glomeruloza'da depresyon olma ihtimalini gündeme getirmiştir. Ancak ACTH'a verilen aldosteron yanıtının da bozulmamış olması (21,22) bu olasılığı da ortadan kaldırmıştır. Hipoksemiye maruz kalan biri daha sonra normoksemiye alınsa bile aldosteron salgısındaki baskılanmanın kısmen devam etmesi etiyolojide solübl bir mediyatörün varlığını akla getirmiştir (20). Anjiyotensin II'ye bağlı aldosteron salgısını azaltan bileşiğin önceleri dopamin olabileceği düşünülmüş (18) ancak daha sonra bunun atriyal natriüretik peptid (ANP) olduğu anlaşılmıştır (5,9,21,24).

### **Solunum Yetmezliğinde ANP**

ANP salgısından sorumlu temel faktör atriyum basıncı ve atriyumdaki gerilim reseptörleridir (9, 25). Bununla beraber hipoksi de ANP salgısına

yol açmaktadır. Hipoksiye bağlı ANP salgısı, saturasyonun 90'nın altına inmesiyle başlar, ancak 80'nin altına inmesi daha fazla bir ANP salgısına neden olmaz (19,26). İnsanlarda her iki atriyumda bulunan myoendokrin hücreler ANP'nin tek kaynağıdır (25). Normal sağlıklı bireylerde artan atriyum basıncı ANP salgısına neden olunca sodyum atılımı meydana gelmekte ve kompanzasyon sağlanmaktadır (25,27). ANP'nin natriürezis dışında vazodilatatör etkisi de mevcuttur. Yalnız ANP'nin vazodilatatör etkisi primer olarak pulmoner arterler üzerindedir. Gerek pulmoner venler gerekse sistemik damarlar ANP'ye pek cevap vermezler (25,26). İki çeşit ANP reseptörü vardır: Biyolojik olarak aktif B reseptörleri guanilat siklaz enzimi üzerinden hücre içinde cGMP'yi arttırarak düz kasları gevşetmektedir. C reseptörleri ise ANP eliminasyonundan sorumludur (26).

ANP hem renin hem aldosteron salgısını baskılayan bir ajan olmakla beraber (9) periferik ödemi olan KOAH'lılarda bu etkilerini gösterememektedir. Çünkü ödemi olan KOAH'lılarda plazma ANP, ödemi olmayan KOAH'lılara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmaktadır (25,28). Bunun nedeni ya böbreğin ANP'ye cevap vermesi yada renal sodyum atılışında, hiperkapni'nin renin-anjiyotensin sistemi üzerinde daha dominant bir etki göstermesi olabilir (5,9). KOAH'lılarda, ANP'nin plazma düzeyinin kalp yetmezlikliler kadar olmasa da yükseldiği bilinmekte (5,9,15) ancak neden ANP aracılı mekanizmaların inoperabl olduğu açıklanamamaktadır. Bunun nedeni biyolojik etkiden sorumlu B reseptörlerinin downregüle olması veya eliminasyondan sorumlu C reseptörlerinin upregüle olması olabilir. Kalp yetmezliğinde B reseptörlerinin downregüle, dehidratasyonda ise C reseptörlerinin upregüle olduğu gösterilmiştir (26).

Hipoksi, pulmoner vazokonstriksiyona neden olunca pulmoner arterdeki gerilim reseptörleri uyarıl-

makta ve bu da nöral bir refleks üzerinden ANF salgısına yol açmaktadır. Bu mekanizma kronik hipoksiye maruziyette pulmoner arter basıncını düşürüp sağ kalp yetmezliğinin gelişimini önleyebilir. Ancak kronik hipoksi ANP'ye verilen sistemik yanıtları olduğu gibi lokal yanıtları da bozmaktadır. Kronik hipokside pulmoner vasküler yatak ANP'ye daha az cevap vermektedir. Bunun nedeni atriyumdaki ANP depolarının azalması veya B reseptörlerinin downregüle olması olabilir (26). Diğer yandan hipoksik KOAH'lılara oksijen tedavisi verilmesi plazma ANP düzeylerini değiştirmese de (25) ANP aracılı mekanizmalara işlerlik kazandırabilir. Uzun süreli oksijen tedavisi verilen tip 2 solunum yetmezlikli olgularda natriürezisin meydana geldiği (29) ve renin-aldosteron düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (30). Ancak bu esnada böbrek kan akımı yine de değişmemektedir. Çünkü oksijen tedavisine bağlı CO<sub>2</sub> retansiyonu muhtemelen renal vazokonstriksiyonu şiddetlendirmektedir (29).

Sonuç olarak hipoksemi ve hiperkapni, renin-anjiyotensin sistemini farklı etkilemekte; hipoksemi natriüretik etki gösterirken hiperkapni sodyum retansiyonuna ve belki periferik ödeme neden olmaktadır. Hipoalbuminemi saptanmayan ve kalp fonksiyonları normal olan KOAH'lılarda periferik ödem gözlemlendiğinde bu mekanizmalar hatırlanmalıdır. Hiponatremisi olan bir KOAH hastasında furosemid gibi diüretiklerin kullanılmasından çok su kısıtlanmasına gidilmelidir. Diüretikler, sağ kalp doluş basıncını düşürmelerine rağmen elektrolit anomalileri ve metabolik alkalozis üzerinden ventilatuar dürtüyü azaltarak hiperkapniyi ve dolayısıyla periferik ödemi şiddetlendirebilirler. Diğer yandan diüretik tedavinin kendisi doğrudan renin-anjiyotensin sistemini aktive edebilir. Artan anjiyotensin II hem yukarıdaki mekanizmaları aktive eder hem de hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu şiddetlendirerek tabloyu ağırlaştırabilir (31).

#### KAYNAKLAR

1. Weizenblum E, Appril M, Oswald M, et al. Pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during an episode of peripheral edema. *Chest* 1994; 105: 1377-82.
2. Katayama Y, Higenbottam TW, Diaz de Atauri MJ, et al. Inhaled nitric oxide and arterial oxygen tension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe pulmonary hypertension. *Thorax* 1997; 52: 120-4.

3. Campbell EJ, Short DS. The cause of oedema in cor pulmonale. *Lancet* 1960; 1: 1184-6.
4. Henriksen JH, Christensen NJ, Kok-Jensen A, et al. Increased plasma noradrenaline concentration in patients with chronic obstructive pulmonary disease: relation to haemodynamics and blood gases. *Scand J Clin Lab Invest* 1980; 40: 419-27.
5. Palange P. Renal and hormonal abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 989-91.
6. Howes TQ, Deane CR, Levin GE, et al. The effect of oxygen and dopamine on renal and aortic blood flow in chronic obstructive pulmonary disease with hypoxemia and hypercapnia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 378-83.
7. Farber MO, Roberts LR, Weinberger MH, et al. Abnormalities in sodium and H<sub>2</sub>O handling in chronic obstructive lung disease. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1326-30.
8. Farber MO, Weinberger MH, Robertson GL, Fineberg NS. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on sodium handling in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 862-6.
9. Carlone S, Palange P, Mannix ET, et al. Atrial natriuretic peptide, renin and aldosterone in obstructive lung disease and heart failure. *Am J Med Sci* 1989; 298: 243-8.
10. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, et al. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1992; 86: 12-21.
11. Ashack R, Farber MO, Weinberger MH, et al. Renal and hormonal responses to acute hypoxia in normal individuals. *J Lab Clin Med* 1985; 106: 12-6.
12. Wester PO. Electrolyte balance in heart failure and the role for magnesium ions. *Am J Cardiol* 1992; 70: 44C-49C.
13. Lefkowitz RJ, Caron MG, Stiles GL. Mechanisms of membrane-receptor regulation: biochemical, physiological, and clinical insights derived from studies of the adrenergic receptors. *N Engl J Med* 1984; 310: 1570-9.
14. Stewart AG, Waterhouse JC, Billings CG, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on sodium excretion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49: 995-8.
15. Milledge JS, Catley DM, Ward MP, et al. Renin aldosterone and angiotensin-converting enzyme during prolonged altitude exposure. *J Appl Physiol* 1983; 55: 699-702.
16. Weismann DN, Williamson HE. Hypoxemia increases renin secretion rate in anesthetized newborn lambs. *Life Sci* 1981; 29: 1887-93.
17. Oparil S, Narkates AJ, Jackson RM, Ann HS. Altered angiotensin-converting enzyme in lung and extra pulmonary tissues of hypoxia-adapted rats. *J Appl Physiol* 1988; 65: 218-27.
18. Colice GL, Ramirez G. Effect of hypoxemia on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Appl Physiol* 1985; 58: 724-30.
19. Bartsch P, Shaw S, Francioli M, et al. Atrial natriuretic peptide in acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 1988; 65: 1929-37.
20. Shigeoka JW, Colice GL, Ramirez G. Effect of normoxic and hypoxic exercise on renin and aldosterone. *J Appl Physiol* 1985; 59: 142-8.
21. Bouissou P, Guezennec CY, Galen FX, et al. Dissociated response of aldosterone from plasma renin activity during prolonged exercise under hypoxia. *Horm Metabol Res* 1988; 20: 517-21.
22. Raff H, Levy SA. Renin-angiotensin-aldosterone and ACTH-cortisol during acute hypoxemia and exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 396-9.
23. Szidon P, Bairey N, Oparil S. Effect of acute hypoxia on the pulmonary conversion of angiotensin I to angiotensin II in dogs. *Circ Res* 1980; 46: 221-6.
24. Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, et al. Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. *J Clin Invest* 1987; 79: 738-45.
25. Skwarski K, Lee M, Turnbull L, MacNee W. Atrial natriuretic peptide in stable and decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1993; 48: 730-5.
26. Westendorp RG, Ross AN, Walma ST, et al. Pre-existing cardiopulmonary disease attenuating the atrial natriuretic peptide response. Results in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1992; 102: 1758-63.
27. Lang RE, Tholken H, Ganten D, et al. Atrial natriuretic factor: a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 1985; 314: 264-6.

28. Mannix ET, Manfredi F, Palange P, et al. The effect of oxygen with exercise on atrial natriuretic peptide in chronic obstructive lung disease. Chest 1992; 101: 341-4.
29. Mannix ET, Dowdeswell IR, Carlone S, et al. The effect of oxygen on sodium excretion in hypoxemic patients with chronic obstructive lung disease. Chest 1990; 97: 840-4.
30. Farber MO, Weinberger MH, Robertson GL, et al. Hormonal abnormalities affecting sodium and water balance in acute respiratory failure due to chronic obstructive lung disease. Chest 1984; 85: 49-54.
31. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Effects of frusemide and hypoxia on the pulmonary vascular bed in man. Br J Clin Pharmacol 1997; 43: 309-13.

---

**Yazışma Adresi:**

Dr. Uğur GÖNLÜGÜR  
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs  
Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, SİVAS  
Faks: 0 346 219 12 84  
E-mail: gonlugur@e-kolay.net

---