

Renin inhibisyonu nedir? Etki mekanizması

What is renin inhibition? Mechanism of action

Dr. Timur Timurkaynak

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) ve aldosteron ile farklı basamaklardan bloke edilmesinden sonra ilk ve hız belirleyici basamaktan bloke eden yeni bir ilaç, ilk direkt renin inhibitörü aliskirenin de bu sisteme eklenmesi ile renin çok daha önemli ve güncel bir konu haline geldi. Bu derlemenin amacı da aslında oldukça eski olmasına rağmen, hayatımıza yeniden giriş yapan bu kavramların, yani renin inhibisyonu ve etki mekanizmasının daha yakından incelenmesidir. Renin inhibisyonunun klinik pratikteki anlamı, hedef organ hasarı, morbidite ve mortaliteye etkileri devam etmekte olan çalışmaların bu karmaşık sistemi aydınlatması sonrasında daha net anlaşılacaktır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) ve aldosteron ile farklı basamaklardan bloke edilmesinden sonra ilk ve hız belirleyici basamaktan bloke eden yeni bir ilaç, ilk direkt renin inhibitörü aliskirenin de bu sisteme eklenmesi ile renin çok daha önemli ve güncel bir konu haline geldi. Bununla birlikte biz hekimler için oldukça karmaşık olan renin sistemini daha yakından tanıma zorunluluğu doğdu. Bu yazının amacı da aslında oldukça eski olmasına rağmen, hayatımıza yeniden giriş yapan bu kavramların yani renin inhibisyonu ve etki mekanizmasının daha yakından incelenmesidir.

Renin inhibisyonunu, etki mekanizmasını ve etkilerini anlayabilmek için RAAS'ı iyi kavramak gerekir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda RAAS'ın çeşitli basamaklarda inhibisyonunun (ACE-İ, ARB, aldosteron) morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterildi. Bu aşamadan sonraki amaç artık bu inhibisyonun nasıl daha iyi ve etkin yapılabileceğini belirlemek haline geldi. RAAS'ı farklı bir bölgeden, sistemin ilk

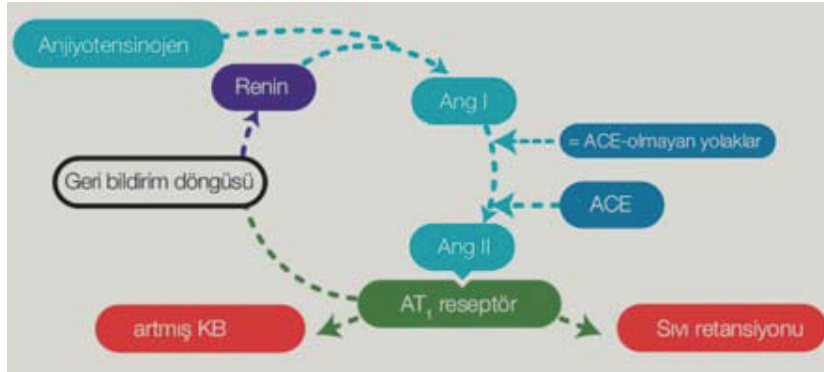
After discovery of the first direct renin inhibitor aliskiren which blocks the renin-angiotensin-aldosterone system in the first rate limiting step, in addition to angiotensin-converting enzymes (ACE) and angiotensin-receptor blockers (ARB), renin suddenly became an important target nowadays. The scope of this review is to give a detailed information regarding renin which has an important regulatory function in the body. It is crucial to understand renin and related structures in order to understand its functions in the organ systems. It is for sure that the ongoing trials will enlighten us more regarding the beneficial effects of renin inhibition in terms of morbidity and mortality.

basamağından bloke eden direkt renin inhibitörlerinin (DRİ) tedavi seçenekleri arasına girmesiyle de bu inhibisyonun optimizasyonunun daha kolay hale geldiği düşünülmektedir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin kaskadı karaciğerden salgılanan bir protein olan anjiyotensinojen ile başlar (Şekil 1). Böbreklerden salgılanan renin enzimi bu substratı anjiyotensin-I'e dönüştürür. A-I daha sonra ACE yolu ile A-II'ye çevrilerek anjiyotensin-1 (AT1) reseptörlerine bağlanır. Bunun sonucunda vazokonstriksiyon yoluyla kan basıncı artar, renal tübüler ve glomerüler fonksiyon değişir, kalpte hipertrofi, fibrozis ve vazokonstriksiyon meydana gelir.^[1,2]

Renin tarafından anjiyotensinojenin anjiyotensin-I'e (A-I) çevrimesi sonrası bu substrattan ACE yoluyla A-II oluşur. A-II, A-II tip 1 reseptörü yoluyla (AT1) RAAS sisteminin temel etkilerini oluşturur.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin klinik olarak blokajı 1970'lerde ACE-İ, 1990'larda ise



Şekil 1. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi. Renin tarafından anjiyotensinojenin anjiyotensin-I'e (A-I) çevrimişi sonrası bu substrattan ACE yoluyla A-II oluşur. A-II, A-II tip 1 reseptörü yoluyla (AT₁) RAAS sisteminin temel etkilerini oluşturur. KB: Kan basıncı. İzinle kullanılmıştır.^[44]

ARB'ler yoluyla yapıldı. Her iki sınıf ilaç da öncelikle hipertansiyon, sonrasında ise kalp yetersizliği ve diyabetik nefropati tedavisinde kullanıldı. Tüm bu çalışmalar RAAS blokajında önemli bir alternatifin de bu kaskadın ilk basamağı olan renin inhibisyonu düzeyinde olacağını düşündürdü.

Renin sistemini tam olarak anlayabilmek ve etki mekanizmasını kavrayabilmek için belirli tanımların net olarak anlaşılması gereklidir. Bu nedenle öncelikle konuyla ilgili önemli kavramların açıklanması yerinde olur (Tablo 1).

(Pro)renin reseptörü

Embriyonik dönemde birçok dokuda bulunan (pro)renin reseptörü doğumdan sonra azalmakla beraber beyin, barsak ve böbreklerde var olmaya devam etmektedir. Renin bu reseptöre yüksek afinite ile bağlanır (K_d ¼ 400 pmol/l).^[3] Bağlanma sonrası reninin katalitik aktivitesi dört kat artar.^[4] Reninin (pro)renin reseptörüne bağlanması mitojenle aktive olan protein kinazları (MAPK) ve ekstraselüler sinyalle regüle olan kinazları (ERK 1–2) aktive eder. Bu hücrel sinyal yolları dokuda fibroz ve hücrelerde hipertrofiyi artırabilir. Bu sinyal sistemi A-II'den bağımsızdır. Katalitik aktivitedeki bu artışın birçok organ hasarından sorumlu olduğu ve bu nedenden de renin inhibisyonu sayesinde ek bir koruma elde edilebileceği savlanmaktadır (Şekil 2).

Daha ilginç olan ise proreninin de aynı reseptöre bağlanarak renin benzeri etki göstermesidir. Proreninin mikrovasküler komplikasyonlarla ilgisi de göz önüne alındığında renin inhibisyonunun tedavideki yeri açık olarak ortaya çıkmaktadır.^[5]

Prorenin

Prorenin hakkındaki bilgiler Nguyen ve ark.nın^[3] insan böbreğinde (pro)renin reseptörünü tanımlamasıyla anlaşılmaya başlamıştır. Bu reseptörler glomerüler mesanjiyum, kalp ve böbrek arterlerinde bulunmakta ve hem prorenin hem de renin tarafından aktive edilmektedir. Daha önemlisi belki de her ikisi de anjiyotensin varlığına ihtiyaç duymaksızın hücre içi patolojik yolları aktive edebilmektedir.

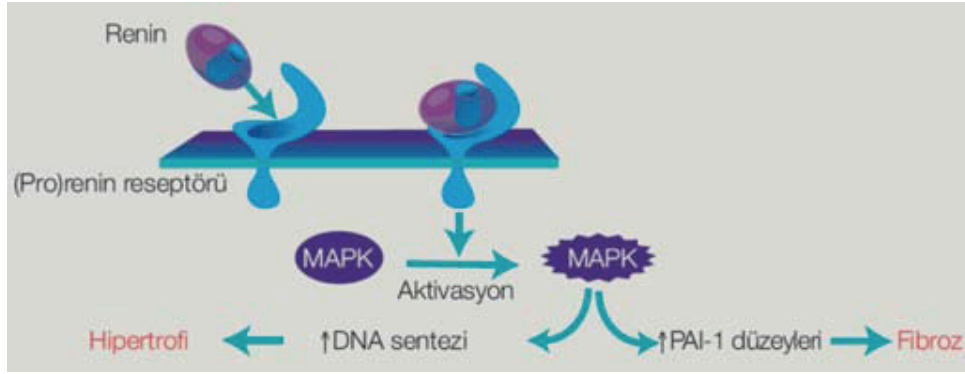
Prorenin, böbrek dışında göz ve placentada da sentezlenir. Prorenin reninin öncülüdür. Proreninde aktif bölgeyi içeren çukur, prosegment tarafından kapatıldığı için anjiyotensinojenin bu bölgeye bağlanarak anjiyotensin-I'e dönüşmesi mümkün olmaz (Şekil 3). Bu haliyle prorenin inaktif durumdadır.

Prorenin ya da reninin (pro)renin reseptörüne bağlanması hem prorenin hem de reninin aktivitesini artırarak A-II'ye bağımlı ve bağımsız yollar üzerinden hedef organ hasarına (HOH) yol açmaktadır (Şekil 4). Bu bulgular bize proreninin renine dönüşmeksizin de fizyolojik olarak etki gösterdiğini kanıtlamaktadır. Diyabetik retinopati, nefropati ve kalp yetersizliği gibi patolojik

Tablo 1. Önemli tanımlamalar

Renin	RAAS kaskadının çalışmasını sağlayan anjiyotensinojeni A-I'e yıkan enzim
PRA	plazma renininin enzimatik aktivite düzeyi; A-I üretme hızı
PRK	plazmadaki renin (prorenin hariç) düzeyi; aktif renin olarak da tanımlanır
Prorenin	reninin öncülü; böbrekte 43 aa'lık prosegment yıkıldıktan sonra renine dönüşür

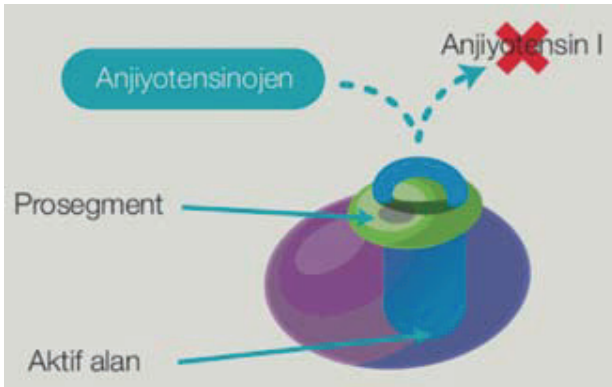
RAAS: renin anjiyotensin aldosteron sistemi; A-I: anjiyotensin-I; PRA: plazma renin aktivitesi; PRK: plazma renin konsantrasyonu; aa: aminoasit.



Şekil 2. Renin ve prorenin ile hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu dokuda fibröz ve hücrelerde hipertrofiye yol açabilir. PAI-1: Plazminojen aktive edici inhibitör-1; MAPK: mitojenle aktive olan protein kinazları. İzinle kullanılmıştır.[44]

durumlarda prorenin düzeyinin artmış olması kesin rolü henüz netleştirelememiş olsa da prorenin ve reseptörünün önemini gösterir.[6-8] Ancak glomerüloskleroz ve kardiyak fibroziste prorenin düzeyinin artmaması bu sistemin oldukça karmaşık olduğunu ve ayrıntılı incelemelere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.[9] Transgenik farelerde yapılan deneyler proreninin aşırı ifadesinin hipertansiyon, nefropati gibi patolojik durumlara yol açtığını dolayısıyla HOH'ta rolü olduğunu göstermiştir.[10]

Eğer prorenin patolojik yolları aktive ediyor ve renin inhibitörleri de bunu engelliyorsa, renin inhibitörlerinin diyabetik retinopati ve diyabetik nefropatinin önlenmesinde önemli rolleri olacaktır. Prorenin proteolitik ve proteolitik olmayan iki farklı yolla aktive olur. Proteolitik aktivasyon propeptidin enzimatik yolla yıkımı sonrasında böbrekte olur. Proteolitik olmayan aktivasyon ise geridönüşlü bir tepkime olup propeptidin yıkılmadan molekül üzerinde bulunan aktif bölgenin ortaya çıkması ile oluşur (Şekil 5).[11] Bu yolak düşük pH (asidik aktivasyon – %100 etkinlik) veya soğuk nedeni ile (kryoaktivasyon – %15 etkinlik) aktive olarak çalışmaya başlar.[12,13]



Şekil 3. Prorenin renin öncülüdür. Proreninde aktif bölgeyi içeren çukur prosegment tarafından kapatıldığı için anjiyotensinogenin bu bölgeye bağlanamaz. İzinle kullanılmıştır.[44]

Normal fizyolojik durumlarda proreninin %2'den az bir kısmında aktif bölge açık haldedir. İlginç olarak renin inhibitörleri de aynen düşük pH ve soğuk gibi proteolitik olmayan yol aracılığı ile prorenini aktive edebilir ancak bu aktive olmuş prorenin, renin inhibitörünün ortamda olması nedeni ile etki gösteremez.

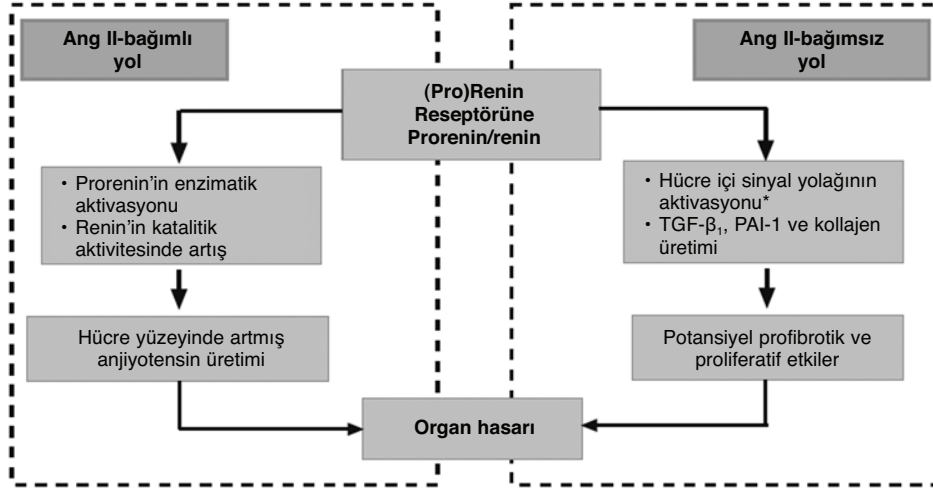
Prorenin kalp yetersizliği[7] diyabetik retinopati,[14] diyabetik nefropati varlığında[8] (Şekil 6) artmaktadır. Prorenin bu hastalarda toplam reninin %95'ini oluşturmaktadır. Hayvan çalışmalarında proreninin proteolitik olmayan yoldan aktivasyonu sonrasında (prorenin reseptörüne bağlanarak) A-I ve A-II üretimini indüklediği ve bu yolla böbrek, kalp ve gözde hedef organ hasarına yol açtığı gösterilmiştir.[15,16]

A-II oluşumunu bloke eden tüm ilaçlar ve diüretikler de prorenin düzeyini artırır.[17,18]

Renin

Renin 1898'de Tigerstedt'ın tavşan böbreğinden elde ettiği bir maddeyi tavşanlara enjekte ettiğinde kan basıncının arttığını gözlemlemesiyle bulunmuştur.[19] Daha sonra Goldblatt ve ark.[20] renal iskemi deneyleri ile böbrekten salınan aktif bir maddenin varlığını gösterene kadar renin uzunca bir zamandır unutulmuş bir molekül olmuştur. Renin, hem dolaşım sisteminde hem de birçok organda bulunmakla beraber böbreklerde jukstaglomerüler hücreler tarafından üretilir. Renin salgılanması hipotansiyon, hiponatremi ve hipovolemi ile tetiklenir. Dokulardaki düzeyi dolaşımdan daha fazladır. Bunların dışında A-II yoluyla anjiyotensin-II reseptörlerinin (AT1 ve 2) uyarımı negatif geribildirim yoluyla renin salgılanmasını azaltırken sempatik sistem aktivasyonu salgılanmasını artırır.

Renin 340 amino asitten oluşan aspartil peptidaz ailesine ait bir glikoprotein bazlı enzimdir. İki



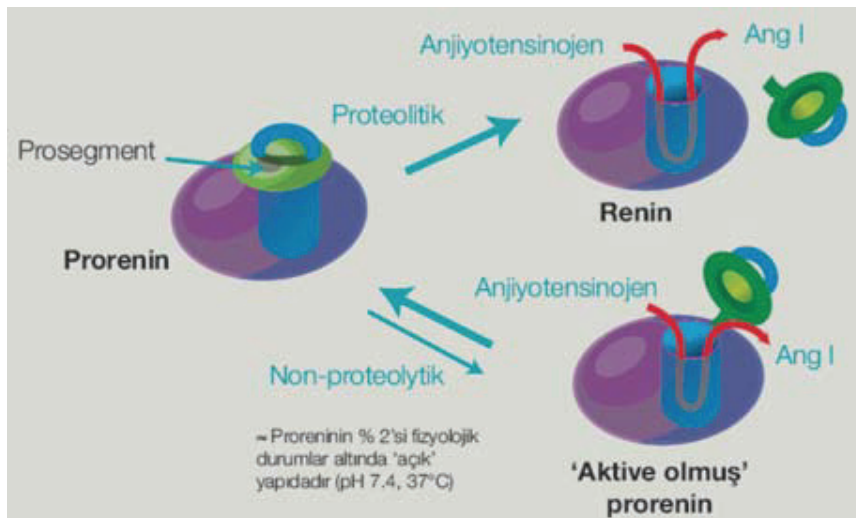
Şekil 4. Prorenin ya da reninin (pro)renin reseptörüne bağlanması A-II bağımlı ya da bağımsız yollar aracılığı ile organ hasarına yol açar. *ERK 1/2, p38 MAPK, HSP27 and P13K-p85. Ang: anjiyotensin; PAI-1: Plazminojen aktive edici inhibitör-1; TGF-β₁: Transforming growth factor-β1.

homojen lob arasında bulunan ve anjiyotensinojen amino asit rezidülerini içeren bir aktif bölgeden oluşur (Şekil 7). Renin ilk ve hız belirleyici basamak olan angiotensinojeni anjiyotensin-I'e çevirir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) yardımı ile A-I A-II'ye dönüşerek RAAS sisteminin çalışmasını sağlar. Anjiyotensinojen bilinen tek substratı olduğundan DRİ'lerin yan etki riski düşüktür.

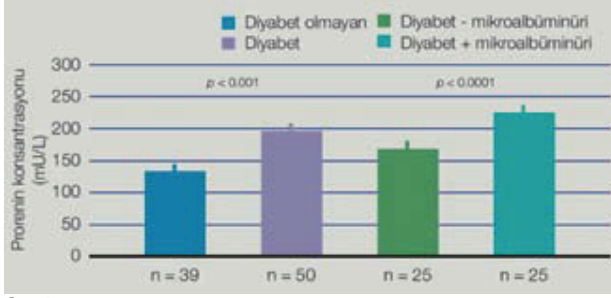
“Aktif renin” terimi, renini inaktif formundan (prorenin) ayırmak için kullanılmaktadır. Plazma prorenin düzeyi reninden 100 kat daha yüksek olabilir.^[21] Proreninde bulunan 43 aminoasitlik bir propeptid anjiyotensinojenin proreninin aktif bölgesine bağlanmasını engelleyerek prorenini inaktif halde tutar.^[22] Aktif renin, plazma renin aktivitesi (PRA) ve

toplam renin farklı kavramları ifade eder. Aktif renin terimi sıklıkla plazma renin aktivitesi terimi ile karıştırılmaktadır. En önemli fizyolojik ölçüm plazma renin aktivitesidir. Plazma renin aktivitesi, enzimin fizyolojik koşullarda bir saat içinde anjiyotensinojenden A-I üretebilme kapasitesini tanımlar. Aktif renin ise renin enzim düzeyini ifade eder. Ancak aktif renin tanımı yanlış bir ifadedir çünkü DRİ varlığında renin enzim aktivitesini gösteremez. Bu nedenle de plazma renin konsantrasyonu (PRK) daha uygun bir terim olarak kabul edilmektedir.^[17] Toplam renin ise renin ve öncülü olan proreninin toplamını ifade eder.

Fizyolojik koşullarda ve yüksek anjiyotensin varlığında PRK ve PRA korelidir ancak renin inhibisyonu varlığında Ang-II düzeyi azaldığından jukstaglo-



Şekil 5. Prorenin iki farklı mekanizma ile aktive olur. Ang: Anjiyotensin.^[22] İzinle kullanılmıştır.^[44]



Şekil 6. Prorenin düzeyleri tip 1 diyabet ve mikroalbuminüri ile artar.^[8] İzinle kullanılmıştır.^[44]

merüler hücrelerden renin salgılanması artar sonuç olarak PRK artarken PRA azalır.

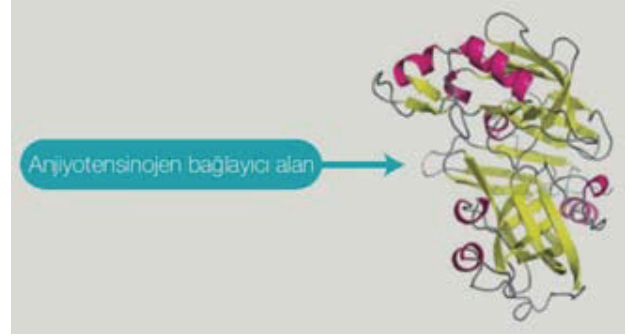
Renin ve prorenin ölçümü

Renin ve prorenin düzeylerinin ölçümü oldukça karmaşık olmakla beraber iki farklı yolla yapılabilir. Birincisi renin enzim aktivite düzeyini ölçen yöntemdir; yani PRA'yı ölçen yöntemdir. Bunu anjiyotensin I'i (A-I) yıkan enzimlerin varlığında renin aktivitesinin bir göstergesi olan A-I oluşum miktarını ölçerek yapar. Bu sadece renin düzeyi değil plazmadaki anjiyotensinojen miktarı ile de ilişkilidir. İkinci yöntem ise direkt immunoassay yöntemini (hem renin hem de prorenine bağlanan antikorlar) kullanır.^[23,24] Kryoaktivasyon yoluyla da prorenin aktivasyonu olmasından dolayı tüm bu yöntemler renin düzeyini olduğundan daha yüksek ölçülebilir. İndirekt ölçüm ise prorenini renine çevirdikten (proteolitik ve proteolitik olmayan) sonra yapılan ölçümdür ki bu durumda ölçülen miktar toplam renini verir ve renin düzeyini bundan çıkararak prorenin düzeyi bulunabilir.^[11,25]

Ortama renin inhibitörü eklendiğinde proteolitik olmayan yol aktif hale gelir. Renin inhibitörü prorenin yapısı açık ve aktif haldeyken bağlanır. Bağlandıktan sonra prorenin eski kapalı biçiminde dönemez ve açık aktif bölgesini tanıyan antikorlar tarafından tanınarak anjiyotensinojenden anjiyotensin-I üretmez hale gelir.

Günlük pratikte renin düzeyini ölçmek yerine PRA ölçmek daha kolay ve anlamlıdır. A-I'in yıkımını önleyerek A-II oluşumunun bloke edildiği ortamda renin aktivitesini ölçmek kullanılan bir yöntemdir. Diğer bir yöntem de antikorla yakalama yöntemi olup plazmada oluşan A-I'in antikor ile etkisiz hale getirilerek A-I'in A-II'ye dönüşü engellenerek yapılır. Bu yöntem DRİ varlığında kullanılabilir.

Plazma renin aktivitesi direkt immunoassay yöntemi ile ölçülür. Bu hem renin hem de prekürsörü olan prorenini ölçer. Ölçümler öncesi asidifikasyon



Şekil 7. Reninin yapısı. İzinle kullanılmıştır.^[44]

ya da kryoaktivasyon ile plazma prorenin aktivasyonu önlenmelidir. Örnekler uzun süre buz üzerinde bekletilmemelidir. Proteolitik olmayan aktivasyon, düşük renin düzeyi (Afrikalılar) ve yüksek prorenin/renin oranı varlığında (Diyabet) PRA ve PRK olduğundan daha yüksek ölçülebilir.

Doku renin anjiyotensin sistemi

Bugün artık biliyoruz ki böbreklerin dışında birçok organda da (kalp, göz, beyin, yağ dokusu) aktif bir RAS sistemi vardır. Doku RAS sistemi dolaşımila yakından ilişkili olup organ fonksiyonunu düzenlemenin dışında kardiyovasküler komplikasyonlardan da (kardiyak hipertrofi, sol ventrikül yeniden şekillenmesi, obeziteye bağlı hipertansiyon) sorumludur. DRİ, reninin patofizyolojik rolü hakkında daha ayrıntılı bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır.

İnsanda halen reninin sadece böbrekte sentezlendiği konusunda bilgiler mevcut olmakla beraber fare kalbinden elde edilen mast hücrelerinin renin sentezleyip salgıladıkları gösterilmiştir.^[26] Bir başka çalışmada mast hücrelerinden salgılanan reninin A-II üretimi yoluyla sempatik sistemden noradrenalin salgılatarak aritmiye yol açtığı gösterilmiştir.^[27] İskemi mast hücrelerinden renin salgılanmasını indükleyerek RAAS'ı aktive eder. Bunun sonucunda oluşan A-II sempatik sinir uçlarındaki AT1 reseptörünü uyararak norepinefrin salgılanmasına yol açarak aritmiye neden olur.^[28] Tüm bunlar kalpdeki doku renin sistemi üzerinden aritmi, miyokart iskemisi ve kalp yetersizliğine yönelik tedavi stratejilerini olanaklı kılabilir.^[28]

Doku renin aktivitesindeki artışla bağlantılı olarak kalp yetersizliğinde kardiyak A-I düzeyleri artmıştır (dokuda anjiyotensinojenin A-I çevrilmesi nedeni ile). Yine hayvan çalışmalarında gözdeki A-II düzeyleri plazmadan geçişle açıklanamayacak kadar fazla bulunmuştur.^[29] Bu bulgular retinopatinin gelişmesinde gözdeki lokal doku renin sisteminin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 2. Antihipertansif tedavilerin RAAS üzerine etkileri^[17,18]

Antihipertansifler	Prorenin	Renin	PRA	Plazma Ang I	Plazma Ang II	Doku Ang II
ACE inhibitörü	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	=↓	=↑
ARB	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Diüretik	↑	↑	↑	↑	↑	↑
DRI	↑↑	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	?

Dokulardaki RAS aktivitesi dolaşımdan çok daha yüksektir. Dokulardaki A-II'nin dolaşımdakinin 100 katına ulaşabildiği bildirilmiştir.^[30] Bu nedenle etkin tedavinin hem dolaşımdaki hem de dokulardaki RAS üzerine etkili olması gerekir. DRİ'ler dolaşımdakinin yanında dokulardaki reseptör bağlı renin ve prorenine bağlanarak dokudaki A-II'yi inhibe edebilirler.

Direkt renin inhibisyonu nedir?

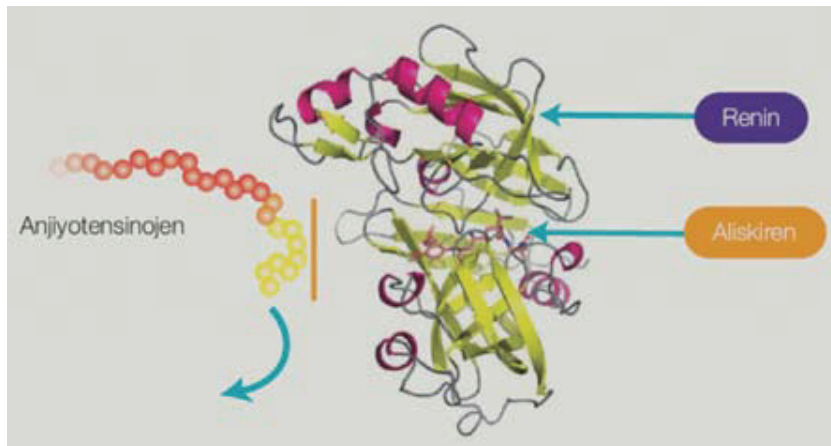
Renin inhibisyonunun RAAS'ın ilk hız belirleyici basamağı olduğu 1950'li yıllardan beri bilinmektedir.^[31] Ancak buna rağmen klinik olarak etkili, biyoyararlanımı yüksek bir DRİ üretilmesi teknik nedenlerden oldukça uzun zaman almıştır. Anjiyotensin-I'in (A-I) anjiyotensin-II'ye (A-II) dönüştürülmesi sırasında Leu10-Val11 aminoasitleri arasındaki peptid bağın anjiyotensin dönüştürücü enzim yoluyla kırılması sonucu güçlü bir vazokonstriktör olan A-II ortaya çıkar. Anjiyotensin dönüştürücü enzim A-I dışında da birçok substrat için (ör: bradikinin) afiniteye sahip iken renin sadece A-I için çok yüksek bir afiniteye sahiptir. Klinik olarak etkili DRİ araştırmaları sırasında enalkiren,^[32] CGP 38560,^[33] remikiren,^[34] zankiren,^[35] ciprokiren^[36] ve terlakiren^[37] denenmiş ancak düşük oral biyoyararlanım, zayıf antihipertansif etki ve kısa etki süresi gibi nedenlerle kullanıma girememişlerdir.^[38] Renin üzerinde yapılan sayısız

araştırma sonrasında S3sp cebinin keşfi ile^[39] renine diğerlerinden yüksek seçicilik ile bağlanan aliskiren ortaya çıkmıştır.

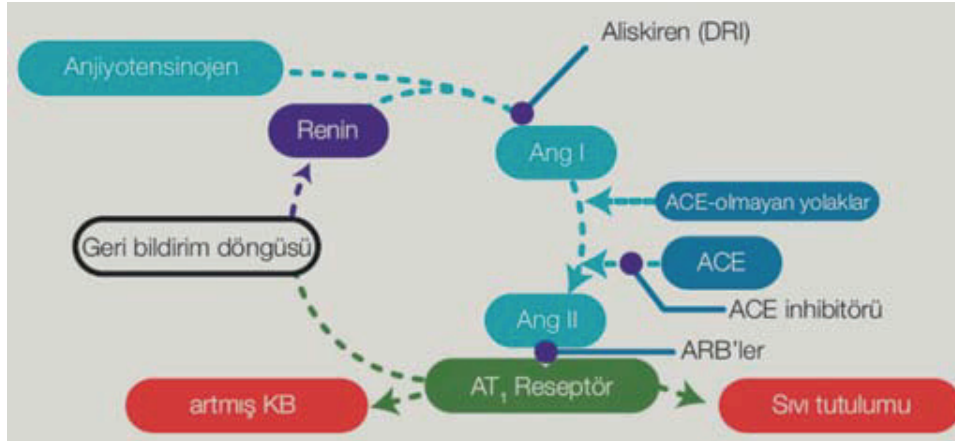
Aliskiren bugüne kadar üretilen en güçlü insan renin inhibitörüdür (IC₅₀ ¼ 0.6 nmol/l).^[39] Maymun deneylerinde tek seferlik oral dozları karşılaştırıldığında (aliskiren, remikiren, zankiren) en fazla kan basıncı düşüşü ve en uzun etki süresi aliskiren alanlarda izlenmiştir. Aliskiren sonrasında plazma renin konsantrasyonunun (PRK) doza bağımlı olarak (3-10 mg/kg) artışı renin inhibisyonunun etkili bir biçimde gerçekleştiğini göstermiştir.^[39] Renin düzeyi ilk iki saatte artmaya başlamış, en az 24 saat yüksek kalmış ve PRA da 24 saat süreyle baskılanmıştır. Çalışmalar sonucunda 2007 yılında ilk direkt renin inhibitörü aliskirenin kullanımı hem ABD hem de Avrupa'da onaylanmıştır.

Direkt renin inhibisyonu etki mekanizması

Böbrekten renin salgılanması A-II'ye bağlı gelişen negatif geribildirim sistemi ile düzenlenir. A-II aktivitesini (ARB) ya da sentezini bloke eden (ACE-İ, DRİ) ilaçlar ortamda azalan A-II'nin pozitif geribildirimi ile renin salgılanmasını artırır. Bu da plazma renin konsantrasyonunda artışa yol açar. Böylece ACE-İ ve ARB kullanımında plazma renin aktivitesi artarak A-II oluşumunu sağlarken DRİ plazma reninin



Şekil 8. Direkt renin inhibitörü aliskiren reninin aktif bölgesini bloke eder. İzinle kullanılmıştır.^[44]



Şekil 9. Direkt renin inhibitörü aliskiren RAAS'ı ilk ve hız belirleyici basamakta bloke eder. ACE: Anjiyotensin-dönüştürücü enzim; Ang: Anjiyotensin; ARBs: Anjiyotensin reseptör blokerleri; AT₁ reseptör: Anjiyotensin II tip 1 reseptör; KB: Kan basıncı; DRI: Direkt renin inhibitörü. İzinle kullanılmıştır.^[44]

etkinliğini önleyecek ve PRA'yı azaltacaktır. Renin artmış olmasına rağmen fizyolojik etkileri (PRA) azalacaktır (Tablo 2).

Tedavi almayan hastalarda renin altivitesinin yüksek olması kardiyovasküler riskin yüksek olduğunun işareti olarak kabul edilerek renin sistemi inhibisyonu yapan ilaç tedavisi planlanmalıdır. Burada önemli olan renin düzeyini düşürmek değil renin aktivitesini azaltmaktır. Aliskiren ilk direkt renin inhibitörü olarak reninin aktif bölgesine bağlanarak PRA'yı azaltır. Aliskiren, renin molekülü içindeki çukur bölgeye tutunarak anjiyotensinojenin bu bölgeye bağlanarak A-I'e yıkılmasını engeller (Şekil 8).

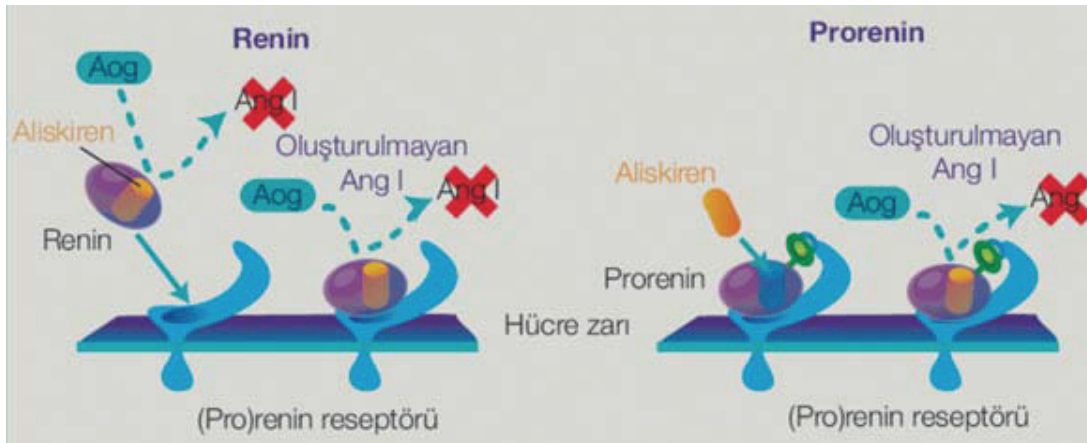
ACE-İ, ARB ve diüretikler prorenin, renin ve PRA düzeylerini artırır. DRI PRA'yı ilk ve hız belirleyici basamakta azaltarak RAAS etkilerini baskılar (Şekil 9).^[17,18] ACEİ ve ARB'ler prorenin düzeylerini artırdıkları için RAAS'ı optimal düzeyde baskılaya-

mazlar. DRI'ler de prorenin düzeylerini artırmaktadır ancak renini inhibe ettiklerinden proreninin renine dönüşerek etki etmesini engellerler.

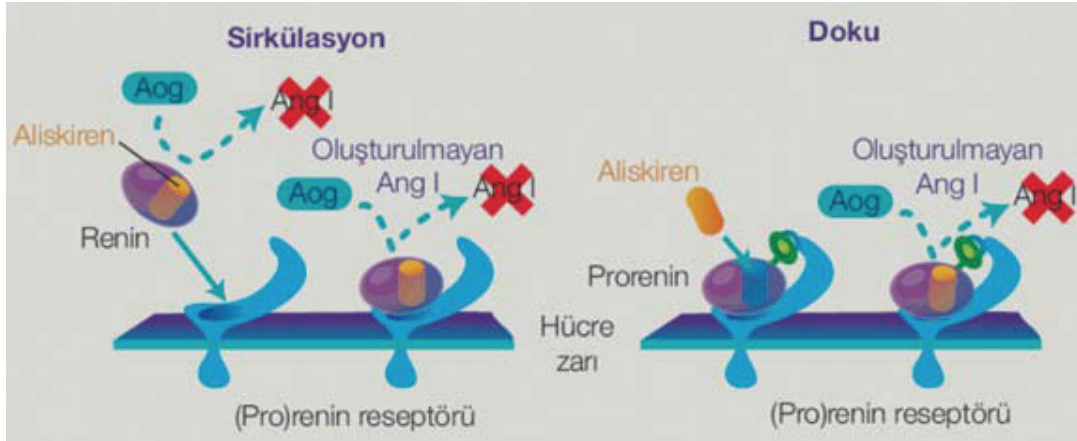
Direkt renin inhibitörleri dolaşımdaki renine bağlanarak geri alınımını engellerken dokulardaki reseptörle aktive olan prorenini de bağlar (Şekil 10). Bu yolla da reseptör yolaklı A-II oluşumu hem dolaşımda hem de dokularda bloke edilir (Şekil 11).

Direkt renin inhibitörlerinin etki süresi

Aliskiren ile yapılan çalışmalar antihipertansif etki ve PRA'nın baskılanmasının ilaç kesildikten sonra da (iki hafta kadar) devam ettiğini göstermektedir.^[40] Olası mekanizma olarak aliskirenin dokularda birikmesinin etkisi olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar aliskirenin böbrekte, glomerüllerde ve kortikal damarların duvarlarında biriktiğini göstermektedir.^[41,42]



Şekil 10. Aliskiren resptör bağlı renin ve prorenin ile anjiyotensin II üretimini engeller. Ang: Anjiyotensin; Aog: Anjiyotensinojen. İzinle kullanılmıştır.^[44]



Şekil 11. Aliskiren hem dolaşımda hem de dokuda doku kaynaklı A-II üretimini bloke edebilir. Ang: Anjiyotensin; Aog: Anjiyotensinojen. İzinle kullanılmıştır.^[44]

Direkt renin inhibisyonu sırasında renin düzeyinin artışının anlamı?

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ACE-İ, ARB ya da DRI tarafından bloke edilmesi A-II reseptörlerinin uyarımını azaltarak renin üretimi üzerindeki negatif geribildirim etkisini ortadan kaldırmaktadır.^[43] Bunun sonucu olarak renin salgılanması ve düzeyi artar. Beklenildiği üzere renin artışı ACE-İ ve ARB'ye oranla DRİ ile çok daha fazla olmaktadır. Aliskirenin ACE-İ ve ARB ile kombinasyonlarında da bu artış devam etmektedir. Bu artış ile kan basıncı kontrolü arasında bir ilişkisi yoktur. Aksine kombinasyon tedavisinde kan basıncı, BNP düzeyleri ve albuminüri daha fazla düşmektedir.^[44,45] Görüldüğü gibi renin düzeyinin artışı bir zarara yol açmamakta ancak etkin renin inhibisyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. DRİ ile etkin kan basıncı ve PRA düşüşleri bildirilmiştir.^[46,47]

Direkt renin inhibisyonu sırasında renin dışındaki enzimler in vivo olarak (katepsin D, isorenin ve pseudorenin) anjiyotensinojeni A-I'e çevirebilmelerine rağmen ACE-İ ile izlenen "ACE kaçış" fenomeninin bir benzeri izlenmemiştir. Bunun nedeni sayılan enzimler ile anjiyotensinojen yıkımının renine oranla 100 000 kat daha yavaş olmasıdır^[48] β-blokerler sempatik aktivitenin blokajı ile böbreklerdeki β1 adreno-septörleri üzerinden renin salgılanmasını azaltmakla beraber fizyolojik ihtiyaç (hipovolemi, hiponatremi, hipotansiyon) ve RAAS sistemindeki geribildirim yolları üzerinden olan renin salgılanması üzerine etkileri çok azdır.

Sonuç

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi birçok yerden bloke edilebilir olmasına rağmen ilk ve hız belir-

leyici basamak olması nedeniyle renin inhibisyonu çok mantıklı bir seçenek gibi görünmektedir. Substratı için yüksek seçiciliğe sahip olması nedeni ile DRİ ile tedavide yan etkilerin de azalması renini oldukça çekici bir hedef haline getirmektedir. Araştırmalar sonucunda önceden reninin inaktif bir öncülü olarak kabul edilen proreninin aslında fizyolojik olarak aktif, kendi başına özerk bir molekül olduğu anlaşılmıştır. Prorenin düzeyindeki artış hipertansiyona yol açmadan da mikrovasküler hastalıkların varlığından, hedef organ hasarlarından sorumludur. RAAS'ın ACE-İ ve ARB ile blokajı sonrası renin artışının indüklenmesi anjiyotensin peptidlerinin artışına yol açarken DRİ sonrası tüm bu peptidler baskılanmaktadır. Tüm bunların klinik pratikteki anlamları, hedef organ hasarı, morbidite ve mortaliteye etkileri, devam etmekte olan çalışmaların bu karmaşık sistemi aydınlatması sonrasında daha net anlaşılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Skeggs LT Jr, Marsh WH, Kahn JR, Shumway NP. The existence of two forms of hypertension. *J Exp Med* 1954;99:275-82.
2. Skeggs LT Jr, Lentz KE, Kahn JR, Shumway NP, Woods KR. The amino acid sequence of hypertension. II. *J Exp Med* 1956;104:193-7.
3. Nguyen G, Delarue F, Berrou J, Rondeau E, Sraer JD. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int* 1996;50:1897-903.
4. Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002;109:1417-27.
5. Fisher ND, Hollenberg NK. Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities? *J Am Soc Nephrol*

- 2005;16:592-9.
6. Danser AH, van den Dorpel MA, Deinum J, Derkx FH, Franken AA, Peperkamp E, et al. Renin, prorenin, and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:160-7.
 7. Danser AH, van Kesteren CA, Bax WA, Tavenier M, Derkx FH, Saxena PR, et al. Prorenin, renin, angiotensinogen, and angiotensin-converting enzyme in normal and failing human hearts. Evidence for renin binding. *Circulation* 1997;96:220-6.
 8. Daneman D, Crompton CH, Balfe JW, Sochett EB, Chatziliadis A, Cotter BR, et al. Plasma prorenin as an early marker of nephropathy in diabetic (IDDM) adolescents. *Kidney Int* 1994;46:1154-9.
 9. Mercure C, Prescott G, Lacombe MJ, Silversides DW, Reudelhuber TL. Chronic increases in circulating prorenin are not associated with renal or cardiac pathologies. *JRAAS* 2008;9(1 Suppl):S4.
 10. Burcklé CA, Jan Danser AH, Müller DN, Garrelds IM, Gasc JM, Popova E, et al. Elevated blood pressure and heart rate in human renin receptor transgenic rats. *Hypertension* 2006;47:552-6.
 11. Derkx FH, Deinum J, Lipovski M, Verhaar M, Fischli W, Schalekamp MA. Nonproteolytic "activation" of prorenin by active site-directed renin inhibitors as demonstrated by renin-specific monoclonal antibody. *J Biol Chem* 1992;267:22837-42.
 12. Pitarresi TM, Rubattu S, Heinrichson R, Sealey JE. Reversible cryoactivation of recombinant human prorenin. *J Biol Chem* 1992;267:11753-9.
 13. Suzuki F, Hayakawa M, Nakagawa T, Nasir UM, Ebihara A, Iwasawa A, et al. Human prorenin has "gate and handle" regions for its non-proteolytic activation. *J Biol Chem* 2003;278:22217-22.
 14. Wilson DM, Luetscher JA. Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;323:1101-6.
 15. Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Suzuki F, Nakagawa T, Tada Y, et al. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004;114:1128-35.
 16. Ichihara A, Suzuki F, Nakagawa T, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, et al. Prorenin receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1950-61.
 17. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens* 2006;24:243-56.
 18. Lijnen P, Fagard R, Staessen J, Amery A. Effect of chronic diuretic treatment on the plasma renin-angiotensin-aldosterone system in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:387-92.
 19. Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. *Skand Arch Physiol* 1898; 8:223-71.
 20. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934;59:347-79.
 21. Danser AH, Derkx FH, Schalekamp MA, Hense HW, Riegger GA, Schunkert H. Determinants of interindividual variation of renin and prorenin concentrations: evidence for a sexual dimorphism of (pro)renin levels in humans. *J Hypertens* 1998;16:853-62.
 22. Danser AH, Deinum J. Renin, prorenin and the putative (pro)renin receptor. *Hypertension* 2005;46:1069-76.
 23. Galen FX, Devaux C, Atlas S, Guyenne T, Menard J, Corvol P, et al. New monoclonal antibodies directed against human renin. Powerful tools for the investigation of the renin system. *J Clin Invest* 1984;74:723-35.
 24. Deinum J, Derkx FH, Schalekamp MA. Improved immunoradiometric assay for plasma renin. *Clin Chem* 1999;45:847-54.
 25. Deinum J, Derkx FH, Schalekamp MA. Probing epitopes on human prorenin during its proteolytic and non-proteolytic activation. *Biochim Biophys Acta* 1998;1388:386-96.
 26. Silver RB, Reid AC, Mackins CJ, Askwith T, Schaefer U, Herzlinger D, et al. Mast cells: a unique source of renin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:13607-12.
 27. Mackins CJ, Kano S, Seyedi N, Schäfer U, Reid AC, Machida T, et al. Cardiac mast cell-derived renin promotes local angiotensin formation, norepinephrine release, and arrhythmias in ischemia/reperfusion. *J Clin Invest* 2006;116:1063-70.
 28. Le TH, Coffman TM. A new cardiac MASTER switch for the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2006;116:866-9.
 29. Danser AH, Derkx FH, Admiraal PJ, Deinum J, de Jong PT, Schalekamp MA. Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1008-18.
 30. Nussberger J. Circulating versus tissue angiotensin II. In: Epstein M, Brunner HR, editors. *Angiotensin II receptor antagonists*. 1st ed. Hanley & Belfus; 2001. p. 69-78.
 31. Skeggs LT Jr, Kahn JR, Lentz K, Shumway NP. The preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate. *J Exp Med* 1957;106:439-53.
 32. Delabays A, Nussberger J, Porchet M, Waeber B, Hoyos P, Boger R, et al. Hemodynamic and humoral effects of the new renin inhibitor enalkiren in normal humans. *Hypertension* 1989;13:941-7.
 33. Wood JM, Criscione L, de Gasparo M, Bühlmyer P, Rüeger H, Stanton JL, et al. CGP 38 560: orally active, low-molecular-weight renin inhibitor with high potency and specificity. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14:221-6.

34. Kobrin I, Viskoper RJ, Laszt A, Bock J, Weber C, Charlon V. Effects of an orally active renin inhibitor, Ro 42-5892, in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:349-56.
35. Ménard J, Boger RS, Moyses DM, Guyene TT, Glassman HN, Kleinert HD. Dose-dependent effects of the renin inhibitor zankiren HCl after a single oral dose in mildly sodium-depleted normotensive subjects. *Circulation* 1995;91:330-8.
36. Fischli W, Clozel JP, Breu V, Buchmann S, Mathews S, Stadler H, et al. Ciprokiren (Ro 44-9375). A renin inhibitor with increasing effects on chronic treatment. *Hypertension* 1994;24:163-9.
37. Murphy WR, Wester RT, Rosati RL, Hoover DJ, Purcell IM, MacAndrew JT, et al. Hemodynamic effects of the renin inhibitor CP-80,794 in several species. In: Lubek G, Rosenthal GA, editors. *Aminoacids: chemistry, biology and medicine*. Leiden: Escom Science Publishers; 1990. p. 676-88.
38. Maibaum J, Feldman DL. Renin inhibitors as novel treatments for cardiovascular disease. *Expert Opin Ther Pat* 2003;13:589-603.
39. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, Grütter MG, Cohen NC, Rasetti V, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:698-705.
40. Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1157-63.
41. Feldman DL, Persohn E, Schutz H, Miserendino-Molteni R, Xuan H, Zhuang S, et al. Renal localisation of the renin inhibitor aliskiren. *J Clin Hypertens* 2006;8:A80-A81 (P-178).
42. Feldman DL, Jin L, Xuan H, Contrepas A, Zhou Y, Webb RL, et al. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats. *Hypertension* 2008;52:130-6.
43. Müller DN, Luft FC. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:221-8.
44. Parving H-H, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren in the evaluation of proteinuria in diabetes (AVOID). Abstract and poster #SA-PO1051 presented at American Society of Nephrology Renal Week, San Francisco, USA. November 3, 2007
45. McMurray JJV. Haemodynamic, neurohumoral, renal and ambulatory electrocardiographic effects of a new oral renin inhibitor in stable heart failure. Oral presentation at European Society of Cardiology Congress, Vienna, Austria. September 1-5, 2007.
46. Weir MR, Bush C, Anderson DR, Zhang J, Keefe D, Satlin A. Antihypertensive efficacy, safety, and tolerability of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis. *J Am Soc Hypertens* 2007;1:264-77.
47. Gradman AH, Flack JM, Arora V, Zhang J, Anderson DR, Keefe DL, et al. Abstract 3620: Suppression of the renin system by the novel orally effective direct renin inhibitor aliskiren: a pooled analysis of 1612 patients with hypertension. *Circulation* 2006;114:773.
48. Hackenthal E, Hackenthal R, Hilgenfeldt U. Isorenin, pseudorenin, cathepsin D and renin. A comparative enzymatic study of angiotensin-forming enzymes. *Biochim Biophys Acta* 1978;522:574-88.
49. Arıcı M, Öngen Z. Renin peynir yapmaya yaramıyor muydu? İstanbul: 121 Medikal Yayıncılık Eğitim ve İletişim Hizm. Ltd. Şti. / Virgül Yayınları; 2008.

İlgi çakışması bildirimi

Yazar çeşitli projelerde Novartis A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

Conflict of interest statement

The author has provided professional consulting for Novartis Inc. in some projects.