

Tetraplejik Hastalarda Yatay ve Eğimli Konumlarda Plazma Renin Aktivitesi *

İsmail Hakkı ULUS**
Orhan ÖZCAN***
Yener ASLAN****
Merih YURTKURAN*****

ÖZET

Bu çalışma tetraplejik hastalarda renin-anjiyotensin sisteminin durumunu saptamak için düzenlenmiştir. Çalışmada 4 tetraplejik ve 4 sağlıklı kontrol denekte yatay ve 45° baş yukarda eğimli konumlarda, kan basıncı ve nabız saptanmıştır. Bu hastalarda plazma renin aktiviteleri yatay konumda iken ve 20 dakika süreyle 45° eğimle tutmayı takiben alınan kan örneklerinde radioimmünoassay yöntemiyle ölçülmüştür. Yatay konumda tetraplejik ve kontrol deneklerin kan basınçları ve nabızlarında fark yoktu. Eğimli konuma geçirilen tetraplejik hastalarda kan basıncı anlamlı olarak düşerken, nabız yükselmiştir. Sağlıklı deneklerde ise, bu kardiyovasküler parametrelerde anlamlı bir değişme olmamıştır. Plazma renin aktivitesi, sağlıklı kişilere göre tetraplejik hastalarda hem yatay ve hemde eğimli konumda ileri derecelerde yüksekti. Plazma renin aktivitesi ile kardiyovasküler parametrelerdeki değişiklikler arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

- * Çalışma IX. Ulusal Rehabilitasyon Kongresinde sunulmuştur.
** Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı.
*** Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Fiziksel Tıp ve Rehab. Anabilim Dalı.
**** Uzm. Dr.; Lozan Üniversitesi, Farmakoloji Enstitüsü.
***** Yard. Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Fiziksel Tıp ve Rehab. Anabilim Dalı.

SUMMARY

Plasma Renin Activity in Tetraplegic Patients, In Horizontal and Tilted Position

The present investigations were designed to determine the activity of renin-angiotensin system in tetraplegic patients. Blood pressure, heart rate and plasma renin activity (PRA) were measured in four tetraplegic subjects and in four normal volunteers in the supine position and after head-up tilt to 45° for 20 minutes. In the tetraplegic patients the resting PRAs were above normal and greater on head-up tilt than normal subjects. There were no differences between blood pressures and heart rates of tetraplegic and normal subjects in supine position. Tilting of tetraplegic subjects caused a fall in systolic and diastolic blood pressures and an increase in heart rate. Passive head-up tilting of a normal subjects however caused insignificant changes in blood pressure and heart rate. The increases in PRA were found highly correlated with the alterations in cardiovascular parameters after head-up tilting of the tetraplegic patients.

Kronik tetraplejik hastalarda önemli rehabilitasyon sorunlarından birisi konum değişikliklerine uyumdur. Bu hastalarda yatay konumdan eğimli konuma geçişlerde, kanın yerçekimine bağlı olarak damar yatağının alt bölgelerinde toplanması sonucu, kan basıncında genellikle tolere edilemeyen düşüşler olmaktadır^{1, 2}. Dereceli ve kontrollü konum değişiklikleri içeren rehabilitasyon programlarının uygulanması sonucu bu ortostatik hipotansiyon sorunu hastaların çoğunda çözülebilmektedir. Bu uyumun temelinde yatan mekanizmalar bugün henüz bilinmemektedir.

Normal kimselerde ani konum değişimleri sırasında simpato-adrenal sistem^{4, 5} ve renin-anjiyotensin sistemi^{6, 7} uyarılmaktadır. Yatay konumda uzanan bir kimse eğimli konuma geçerse yada ayağa kalkarsa simpato-adrenal sistem'in uyarılması sonucu plazma katekolaminleri, renin-anjiyotensin sisteminin uyarılması sonucu ise, plazma renin aktivitesi (PRA) yükselir⁴⁻⁷. Tetraplejik hastalarda ise, merkezi bağlantısı kopuk olduğundan simpato-adrenal sistem uyarılmaz ve plazma katekolaminleri normaldeki gibi yükselmez^{8, 9}. Biz bu çalışmada kontrollü konum değişimleri sırasında tetraplejik hastalarda PRA düzeylerindeki değişiklikleri araştırdık. Çalışmanın amacı tetraplejik hastalarda renin-anjiyotensin sisteminin konum değişiklikleri sırasında uyarılma durumunu saptamaktır.

OLGULAR, GEREÇ ve YÖNTEMLER

Olgular: Çalışma yaşları 23-40 arasında değişen 3'ü erkek, 1'i kadın 4 tetraplejik hastada ve yaşları 29-44 arasında değişen 4 sağlıklı gönüllü erkekte yürütülmüştür. Travmaya bağlı servikal düzeyde tam kesisi bulunan hastalar, spinal şok ve cerrahi girişim dönemlerini geçirmiş ve rehabilitasyon amacıyla kliniğe yatırılmışlardır. Hastaların serum, üre, üre azotu, ürik asit ve kreatinin düzeyleri normaldi, sonuçları etkiliyecek ek bir hastalıkları yoktu.

Hastalarda konum değişiklikleri eğimli masada (Tilt-Table) sağlandı. Denekler masada yatay durumda dinlendirildiler. Kan basınçları ve kalp hızları saptandı. Bu

konumda PRA düzeyi için sol ön kol veninden kan alındıktan sonra, hastalar 45 derecelik eğimli konuma geçirilerek 20 dakika bu konumda tutuldular. Kan basınçları ölçüldü. Kalp hızları saptandı ve PRA için yeniden kan alındı.

PRA ölçümü için 4-5 ml kan alındı. Alınan kan içinde 50 mg disodyum etilen-tetraasetik asit (Na_2 EDTA) bulunan ve buz içinde tutulmakta olan cam tüplere aktarıldı. Tüpler alt-üst edilerek toz Na_2 EDTA'nın erimesi sağlanarak, kanın pıhtılaşması önlendi. Tüp buz içinde 10-15 dakika tutulduktan sonra 1 ml plazma alınarak donduruldu ve -20°C da ölçüm yapılana değin, 1-2 hafta süreyle, korundu. PRA radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile ölçülmüştür. PRA, saatte oluşan anjiotensin 11/ml olarak ifade edilmektedir.

İstatistiki değerlendirmeler için Hewlett-Packard 9810 hesap makinası ve programlarından (STAT PAC 1-1 ve STAT PAC V-5) yararlanıldı.

BULGULAR

Kan Basıncı Değişiklikleri:

Tetraplejik hastalarda yatay konumda ortalama sistolik kan basınçları 115 ± 6 diyastolik kan basınçları ise 73 ± 5 mm cıva olarak bulunmuştur. Gövdeye 45 derece eğim verilerek başın yukarı kaldırılması sırasında ise diyastolik ve sistolik kan basınçları 8-9 mm cıva kadar ve anlamlı biçimde düşmüştür ($p < 0.05$). Kontrol sağlıklı deneklerde ise, yatay kan basınçları 122 ± 17 (sistolik) ve 75 ± 10 (diyastolik) mm cıva bulunmuştur. Bunlarda eğimli konuma geçiş sınırlı, değişken ve anlamlı olmayan bir düşmeye yol açmıştır.

Nabız Sayısı Değişiklikleri:

Dinlenme durumunda ve yatay konumdaki tetraplejiklerde kalp hızı 71 ± 12 (vuruş/dakika) olarak bulunmuştur. Kontrol gönüllülerde ise bu değer 74 ± 7 (vuruş/dakika) olarak saptanmıştır. Eğimli konuma geçiş kalp vuruş sayısında artmaya neden olmuştur. Tetraplejiklerde artış 14-32 arasında olmuş ve ortalama vuruş sayısı 93 ± 19 'a ulaşmıştır. Değişiklik ileri derecede ($p < 0.001$) anlamlıdır. Kontrol deneklerde ise kalp hızında dakikada 4-14 vuruş gibi bir artma olmuş ve bu değişiklik anlamlı dereceye ulaşmamıştır.

PRA Değişiklikleri:

Tetraplejik hastalardan yatay konumda alınan bazal kontrol PRA düzeyleri kendi aralarında çok farklı bulunmuştur. Eğimli konuma geçişte PRA düzeyi 2-3 kat ve ileri derecede anlamlı olarak artmaktadır. Tablo I'de yatay ve eğimli konumlardaki PRA düzeyleri görülmektedir. Kontrol deneklerde de PRA düzeyinde eğimli konuma geçişte bir artma olmaktadır. Bu artma çok sınırlı değişken ve anlamsızdır.

PRA düzeyi değişiklikleri ile sistolik basınçtaki azalma arasında ileri ve anlamlı derece ilişki bulunmaktadır ($r = -0.81$, $p < 0.02$). Benzer ilişki nabız sayısındaki yükselme ve PRA düzeyindeki artma arasında da vardır ($r = 0.81$, $p < 0.02$). Diyastolik basınçtaki düşüşlerde PRA düzeyi artışları ile ilişkili görülmeyle birlikte anlamlı ölçüde değildi ($r = 0.69$, $p > 0.05$).

Tablo: I
Tetraplejik Hastalarda Yatay ve Eğimli Konumda Kan Basıncı, Nabız ve PRA Düzeyleri*

Adı Soyadı	Cins	Yaş	Lezyon Düzeyi	Kan basıncı (mmHg)		Nabız		PRA	
				Dinlenme	Tilting	Dinlenme	Tilting	Dinlenme	Tilting
A.E.	K	40	C ₃₋₄	110 70	95 60	88	120	8.78	15.68
S.G.	E	19	C ₆	120 70	110 60	60	80	3.11	9.32
N.E.	E	20	C ₇	110 70	110 60	70	84	2.15	3.89
E.E.	E	23	C ₅	120 80	110 80	68	88	0.5	1.79
				115 ± 6 73 ± 5	106 ± 8 65 ± 10	71 ± 12	93 ± 19	3.64 ± 3.60	7.67 ± 6.21

* PRA (pmol Anjiotensin II/Saat/ml)

TARTIŞMA

Bu çalışmada tetraplejik hastalarda PRA düzeylerin normallere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle yatay konumdan eğimli konuma geçirilen başın 45° kaldırılması PRA düzeyinde büyük artışlara yol açmaktadır.

Bilindiği gibi renin böbreklerde, juxta glomerular apparatus'un granüler gözelerinde, sentez edilen, depolanan ve birçok etkene bağlı olarak salıverilen bir proteolitik enzimdir¹⁰. Renin salıverilmesini arttıran etkenlerden en etkin olanlarından birisi kan basıncındaki düşüşlerdir¹⁰. Bizim hastalarımızın yatay konumdaki kan basınçları normal deneklerinki kadardı. Eğimli konuma geçişte ise, kan basınçlarında anlamlı düşüşler olmuştur (Tablo I). Nabızda ise eğimli konumda belirgin ve anlamlı yükselmeler gözlenmiştir. Normal deneklerde ise, eğimli konumda ortaya çıkan kardiyovasküler değişiklikler değişken, sınırlı ve anlamsız idi. Tetraplejik hastalarda PRA düzeyindeki yükselmelerle kan basıncındaki düşüşler ve nabız sayısındaki artmalar arasında oldukça yüksek ilişkiler saptanmıştır. Bu nedenle bu hastalardaki PRA düzeyi artışının kan basıncında düşüşe bağlı olduğu söylenebilir.

Tetraplejik hastalarda yatay konum ve dinlenmede de PRA düzeyleri normalere göre yüksektir ($p < 0.05$). Bu bulgu önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur^{9,11,14}. PRA düzeyindeki bu yüksekliğin nedeni bilinmemektedir. Önceki çalışmalarda da bir neden ileri sürülmemiştir. Renin plazmada bulunan ve "renin substrat" yada "anjiotensinojen" diye bilinen bir proteinden 10 amino asitli bir peptidi, anjiotensin I'i (AI) ayırır. AI, takiben, kininaz II (converting enzim, peptidil dipeptidaz) enzimince anjiotensin II'ye (AII) dönüştürülür¹⁰. AII doğrudan ve dolaylı yollarla kan basıncını yükselten bir peptidirdir^{10,15}. Doğrudan düz kasa etki ile damarları daraltır^{10,15}. Simpatoadrenal sisteme etki ederek katekolamin salıverilmesine neden olur ve bu vazoaaktif maddeleri dolaşımında yükseltir^{10,15,17}. Aldosteron sentez ve sekresyonunu artırır ve bu yolla böbreklerde sodyumun ve beraberinde suyun tutulmasına yol açarak ekstrasellüler sıvı hacmini artırır¹⁰. AII'nin basıncında yükselme yaratan bu etkilerin ortaya çıkış zamanları da farklıdır¹⁰.

Doğrudan damarları daraltıcı etkisi hemen görülürken, Katekolaminler ve aldosteron üzerinden giden etkileri daha geç ortaya çıkar¹⁰. Bu şekilde, AII, kan basıncının kontrolünde ve sürdürülmesinde uzun süreyle etkin olabilmektedir^{10,15}. Renin, AII'in oluşumu açısından hız belirleyicidir. Oluşan AII miktardan ve etkilerinin şiddeti kuşkusuz PRA düzeyine bağlıdır. Bu bilgiler ve bulgular birlikte ele alındığında tetraplejik hastalarda yatay konum ve dinlenmede de renin-anjiyotensin sisteminin kan basıncında etkin olması beklenir. Omurilik yaralanması sonrasında, akut dönemde, bir süre kan basıncı düşük olarak seyrederek zamanla ve bugün bilinmeyen nedenlerle yatay konumda iken, kan basıncı normal sınırlar içinde sürdürülebilir duruma gelir. Bizim hastalarımızda da kan basınçları normal sınırlarda idi. Bunlarda PRA düzeyinin yüksek oluşu renin-anjiyotensin sisteminin bu olayda bir katkısı olduğunu düşündürmektedir.

Tetraplejik hastalarda PRA düzeyleri kontrollere göre yüksek olmakla birlikte, dikkati çekici nokta, hastalar arasında PRA düzeyleri bakımından 5-20 kata varan farklılıkların bulunmasıdır. Bu büyük farkların nedeni de bilinmemektedir. Tetraplejik hastalarda, bazal PRA düzeyi ile ilgili 5 çalışma yapılmış ve bunlardan sadece birinde her hastanın PRA düzeyi ayrı olarak gösterilmiştir. Mathias ve Ark.'nın araştırmasında¹², 4 tetraplejik hastanın bazal PRA düzeyleri 1.4, 4.3, 3.2 ve 0.74 p mol/saat/ml bildirmiştir. Bunlar 4-6 kat gibi oldukça farklı değerlerdir. Öteki çalışmalarda ise, bazal PRA düzeyleri ortalama olarak verilmiştir. Bununla birlikte ortalamalardan sapmalar (standart sapma ve standart hastalar gibi), tetraplejik hastalarda daha büyüktür. Bu PRA düzeyinde bireysel farkların tetraplejiklerde daha büyük olduğunu göstermektedir. Bu bireysel farklar, kan basıncının normale dönüştürülebilmesi için, Renin-Angiotensin sisteminin uyarılmasına farklı derecede gereksinim duyulmasında kaynaklanabilir. Daha önceki çalışmamızda, omurilik yaralanması olan hastalarda 24 saatlik idrarla atılan katekolamin miktarlarında 7-8 kata varan farklılıklar saptamıştık¹⁸. Bu nedenle, tetraplejik hastalarda kan basıncının normale dönüştürülmesinde işlevi olan farklı sistemlerin her hastada aynı derecede rol almadığı düşünülebilir. Bu görüşün geçerli olup olmadığı, bu konuda ayrıntılı ve aynı hastada ayrı sistemlerin aynı anlarda karşılaştırmalı incelenmesine ve değerlerin saptandığı çalışmalardan sonra anlaşılabilir.

Bu çalışmadaki önemli bulgulardan birisi, tetraplejiklerde konum değişikliğinin Renin-Anjiyotensin sisteminde aşırı bir yanıt uyandırmasıdır. Kontrol deneklerde eğimli konuma geçişte PRA düzeyindeki artmalar sınırlı iken tetraplejik 4 hastada da, eğimli konuma geçirilerek başın kaldırılmasında PRA düzeyi 2-3 kat kadar artmıştır. Benzer değişiklikler bazı araştırmacılarca da saptanmıştır^{9,11-14}. Bu bulgular tetraplejik hastalarda konum değişikliği sonrası kan basıncının belli bir düzeyde sürdürülmesinde PRA'nın normale göre daha etkin rol aldığı düşündürmektedir. Bununla birlikte PRA düzeyinde çok büyük yükselmelere karşın, konum değişikliğinden sonra, kan basıncında görülen düşmeler normale döndürülememektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen bulgular renin-anjiyotensin sisteminin normale göre daha aktif olduğunu göstermektedir. Bu sistemin konum değişimlerine uzun süreli uyumun sağlanmasındaki etkisinin saptanması için yeni çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. CORBERT, J.L., FRANKEL, H.L., HARRIS, P.J.: Cardiovascular responses to tilting in tetraplegic man. *J Physiol*, 215: 411-431, 1971.
2. SOMMERS, D.K.: Reactivity of the cardiovascular system in the tetraplegic patient. *Clin Pharmacol Ther*, 26: 344-352, 1979.
3. BRUCKER, B.S., INCE, L.P.: Biofeedback as an experimental treatment for postural hypotension in a patient with a spinal cord lesion. *Arch Phys Med Rehabil*, 58: 49-53, 1977.
4. VON EULER, U.S., LUFT, R., SUNDIN, T.: The urinary excretion of noradrenaline and adrenaline in healthy subjects during recumbency and standing. *Acta Physiol Scand*, 34: 169-174, 1955.
5. FLUCK, D.C., SALTER, C.: Effect of tilting on plasma catecholamine levels in man. *Cardiovascular Res*, 7: 823-826, 1973.
6. SANCHO, J., RE, R., BURTON, J., BARGER, A.C.: The role of the renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis in normal human subjects. *Circulation*, 53: 400-405, 1976.
7. OPARIL, S., VASSAUX, C.A., HABER, E.: Role of renin in acute postural homeostasis. *Circulation*, 41: 89-95, 1970.
8. GUTTMANN, L., MUNRO, A.F., ROBINSON, R., WALSH, J.J.: Effect of tilting on the cardiovascular responses and catecholamine levels in spinal man. *Paraplegia*, 1: 4-18, 1963.
9. MATHIAS, C.J., CHRISTENSEN, N.J., FRANKEL, H.L., PEART, W.S.: Renin release during head-up tilt occurs independently of sympathetic nervous activity in tetraplegic man. *Clin Sci*, 59: 251-256, 1980.
10. KEETON, T.K., CAMPBELL, W.B.: The pharmacological alteration of renin release. *Pharmacol Rev*, 32: 81-227, 1980.
11. JOHNSON, R.H., PARK, D., FRANKEL, H.L.: Orthostatic hypotension and the renin-angiotensin system in paraplegia. *Paraplegia*, 9: 146-152, 1971.
12. MATHIAS, C.J., CHRISTENSEN, N.J., CORBERTT, J.L. FRANKEL, H.L., GOODWIN, T.J., PEART, W.S.: Plasma catecholamines, plasma renin and plasma aldosterone in tetraplegic man, horizontal and tilted. *Clin Sci*, 49: 291-299, 1975.
13. KAMELHAR, R.L., STEELE, J.M., SCHACHT, R.G., LOWENSTEIN, J., NAFTCHI, N.E.: Plasma renin and serum dopamine-B-hydroxylase during orthostatic hypotension in quadriplegic man. *Arch Phys Med Rehabil* 59: 212-216, 1978.
14. WALKER, J.C., SPENCER, W.A., CARTER, R.E., HALSTEAD, L.S. Electrolytes and the renin-angiotensin-aldosterone axis in traumatic quadriplegia. *Arch Phys Med Rehabil*, 58: 283-286, 1977.
15. KHOSLA, M.C., PAGE, I.H., BUMPUS, F.M.: Interrelations between various blood pressure regulatory systems and the mosaic theory of hypertension. *Biochem Pharmacol*, 28: 2867-2882, 1979.

16. PEACH: M.J., CLINA, W.H., WATTS, D.T.: Release of adrenal catecholamines by angiotensin II. *Circulation Res.*, 19: 571-575, 1966.
17. KRAUSZ, M.M., FEURSTEIN, G., FEURSTEIN, N., GUTMAN, Y.: The role of the renin-angiotensin system in mediation of adrenal catecholamine secretion in the cat induced by intrarenal B-adrenergic stimulation. *Circulation Res* 47: 835-839, 1980.
18. ÖZCAN, O., ULUS, İ.H., YURTKURAN, M.: Omurilik yaralanmalı hastalarda simpatetik aktivite. *Bursa Tıp Fak Der*, 8: 149-154, 1981.

Doç.Dr. İsmail H. ULUS
U.Ü. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi
BURSA