مجله دانشکده پزشکی ـ دانشگاه ملی ایران
سال پنجم ـ شماره پنجم ، صفحه ۴۲۰ـ۴۲۲

کاربرد کلینیکی رنین

دکتر علی صادقی ✿
دکتر جواد مقتدری ✿

مقدمه :

رنین چیست : رنین یك آنزیم پرتئولیتیك (Proteolytic) میباشد . این ماده احتمالا در درون سلولهای ویژه ژوکستاگلومرولر (Juxtaglomerular) واقع در جدار آرتریولهای آوران گلومرولها ساخته شده ودر آنجا ذخیره میگردد . این آنزیم که وزن مولکولی آن حدود ۴۰۰۰۰است ، خود بتنهائی اثر وازوکنستریکسیون یابالابرنده فشارخون ندارد . رنین برماده‌ای دیگری بنام سوبسترای رنین Renin Substrate (آنژیوتنسینوژن) که‌یك آلفا ـ ۲ ـ گلوبولین بوده ودر درون کبد ساخته میشود ، اثر مینماید . رنین خود باندلوسین به‌لوسین موجود درسوبسترا راهیدرولیز کرده سبب پیدایش یك دکاپپتید (Decapeptide) ازمولکول سوبسترا میشود . این دکاپپتید (آنژیوتنسین I) اثر وازوکنستریکتیو ضعیفی داشته ولی درتحریك سنتز آلدوسترون درقشر سورنال نقش‌بسزائی دارد . سپس آنژیوتنسین I درضمن گردش خوداز کلیه وریه تحت تأثیر یك آنزیم تبدیل کننده (Converting Enzyme) قرارگرفته دواسیدآمینه‌انتهائی خودرا ازدست میدهد ویك‌اوکتاپپتید (Octapeptide) بنام آنژیوتنسین II پدید میآید . این‌ماده اثروازوکنستریکتیو وبالابرنده فشارخون بسیارقوی دارد . مقدار آنژیوتنسین II خون توسط آنژیوتنسینازهای مختلف — که سبب شکسته شدن مولکول آنژیوتنسین II به‌قطعات غیرفعال میشوند — تنظیم میگردد . عضله صاف موجود درجدار آرتریول آخرین حلقه زنجیر فوق بوده وباواکنش انقباض به آنژیوتنسین II پاسخ داده وبدین ترتیب مقاومت محیطی افزایش یافته وفشار خون بالامیرود .

مکانیسم آزادشدن رنین :

اطلاع ازعواملی‌که منجر به‌آزادشدن رنین ازگرانولهای محل ذخیره آن میگردند حائز اهمیت است . امروزه معلوم‌شده است که‌انواع تحریکات مثل دهیدراتاسیون ، خونریزی وبحال ایستاده درآمدن ، همگی بایك مکانیزم مشابه سبب آزاد شدن رنین میگردند . درآزادشدن رنین سه‌مکانیزم احتمالی دخالت دارد . باید دانست که هیچکدام ازاین مکانیزمها بتنهائی عمل نکرده‌بلکه هرسه باهم‌عمل می‌نمایند وگاهی‌اوقات یکی‌بردیگری برتری‌دارد . این سه مکانیزم‌عبارتنداز :

۱ـ بارورسپتورهای داخل کلیه .

۲ـ سیستم سمپاتیك .

۳ـ ماکولای متراکم (Macula Densa) .

درمکانیسم اول ، سلولهای آزاد کننده رنین که درجدار آرتریولهای آوران موجودند نسبت به‌کشش حساس‌بوده ودراثر افزایش فشار خون محتملا از آزاد شدن رنین جلوگیری بعمل می‌آورد وبالعکس دراثر کاهش کشش ، موجب آزادشدن رنین میشوند . این تئوری در مورد دهیدراتاسیون وخونریزی‌بخوبی صدق میکند ولی درمورد استنوز شریان‌کلیه چندان صادق‌نیست.

درمکانیسم دوم، تحریك گیرنده‌های بتا آدرنرژیك جدار آرتریول‌کلیه بدون تغییر فشار سبب ترشح رنین شده وبالعکس بابلوك این گیرنده‌ها از ترشح رنین میتوان جلوگیری بعمل‌آورد .

مکانیزم سوم که آزادشدن رنین‌را بعهده دارد ، ماکولای متراکم است. این سلولهای اختصاصی‌لوله خمیده دیستال در

✿ گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه اصفهان .

مجاورت سلولهای ژوکستاگلومرولر جدار آرتریولهای آوران بوده ونسبت به‌افزایش سدیم‌یافشاراسموتیك درلوله خمیده‌دیستال حساس هستند وبدین ترتیب از آزاد شدن رنین ممانعت میکنند .

کاربرد کلینیکی رنین :

ازآنجائیکه هیپرتانسیون پدید آمده در تجربه **گلدبلت** (Goldblatt) باعمل جراحی قابل درمان است ، شناختن بیمارانی که ازنظر مکانیزم ایجاد هیپرتانسیون شبیه تجربه **گلدبلت** هستند حائز اهمیت‌میباشد . درابتدا برای مشخص نمودن این قبیل بیماران از معیارهای ضعیفی مثل : تفاوت اندازه‌های‌کلیه یانشان‌دادن تنگی درشریان کلیه — بدون‌درنظر گرفتن فونکسیون کلیه ـ استفاده‌میکردند وازهمین رو در سالهای ۱۹۴۰ تا ۱۹۶۰ اغلب نفرکتومیها کورکورانه انجام‌میشد .

اگر چه بکمك تستهای فونکسیونل جداگانه (Selective) میتوان تاحدی هیپرتانسیونهائی‌را که از نظر جراحی قابل درمانند مشخص کرد ، ولی این تستها مواردمثبت ومنفی کاذب نیز دارند .

باامکان اندازه‌گیری رنین سرم وبویژه رنین ورید کلیه نیاز به تستهای مزبور ازبین رفته است . خوشبختانه از نظر تشخیصی ، غلظت رنین درورید هردوکلیه سالم مساوی بوده‌وحتی این تعادل در بیماریهای یکطرفه کلیه — که بارنین ارتباط نداشته وهیپرتانسیون ناشی ازآن بادرمان جراحی قابل درمان نیست — بدون تغییر باقی میماند .

عقیده جاری براینست که هربیمار فشارخونی که عارضه شریانی کلیه داشته ودرآن غلظت رنین دریکی ازوریدهای کلیه بیش‌از حد طبیعی ویاحداقل دوبرابر مقدار ورید کلیه دیگر باشد ، کاندید بررسی شریان اصلی کلیه‌مؤوف از طریق جراحی میباشد . اگر ضایعه درهردو شریان اصلی کلیه باشد باید بکمك آئورتوگرافی ودیگر تستهای‌جریان دینامیك‌خون مطالعه‌بیشتری نمود .

علاوه برهیپرتانسیونهای حاصل از ضایعات‌شریان اصلی کلیه ، اشکال‌دیگری ازهیپرتانسیون وجود دارد که از راه‌تولید رنین بوجود میآید ومیتوان آنها را به‌سه‌دسته تقسیم نمود .

۱ـ داخل کلیوی (Intrarenal) .

۲ـ اطراف کلیوی (Perirenal) .

۳ـ غیر کلیوی (Nonrenal) .

الف ـ هیپرتانسیون داخل کلیوی : اولین بیماری این دسته هیپرتانسیونها سندرم بسیار نادر را برتسون کیارا (Robertson — Kihara) بوده که درآن یك‌تومور متشکل از سلولهای مولد رنین بنام رنینوما (Reninoma) درداخل‌نسج‌کلیه وجود دارد . ازنظر کلینیکی بیمار دچار فشار خون بوده ورنین ورید کلیه مؤوف بالاست . باآنژیوگرافی سلکتیو میتوان تومور عروقی را در نسج کلیه مؤوف مشخص نمود .

بیماران مبتلا به‌نارسائی کلیه — که در مراحل آخر مرتباً همودیالیز میشوند — نیز دچار این نوع هیپرتانسیون میشوند . ۱۵درصد بیماران دسته اخیر به داروهای ضد فشار خون ویا باکم‌کردن حجم خون (Volume depletion) جواب نمیدهند . دراین‌دسته رنین سرم ونسج کلیه هردوبالاست ولی در۸۵ درصد بقیه مقدار رنین سرم وکلیه درحد طبیعی بوده وباتنظیم وزن بدن،فشار خون بسهولت قابل کنترل میباشد . در برخی دیگراز بیماریها مثل اسکلرودرمی ، فشار خون بدخیم ، پیلونفریت لوکالیزه وهیدرونفروز نیز چنین تابلوئی مشاهده میگردد .

ب ـ هیپرتانسیونهای خارج بااطراف کلیوی :

دراین دسته بعلت فشار از خارج برروی عروق کلیه — مثل هماتومهای اطراف کلیه درجریان بیوپسی کلیه وغیره ـ سبب افزایش ترشح رنین ودرنتیجه هیپرتانسیون میشوند .

پ ـ فشار خونهای غیر کلیوی : گاهی اوقات اگرچه درعروق یا پارانشیم کلیه ضایعه‌ای وجود ندارد ، لیکن فشارخون بعلت‌بکارافتادن سیستم رنین آنژیوتنسین بالامیرود . ولی کاهش غلظت رنین بامکانیسمهای جبرانی دیگراز بالارفتن فشارخون ممانعت بعمل میآورند .

حال اگر بهرعلتی مکانیسمهای جبرانی کارخودرا انجام ندهند سطح آنژیوتنسین بالارفته وسبب‌افزایش فشارخون آنچنان بالامیرود که نیاز به‌درمان پدید میآید . بنابراین مراد از هیپرتانسیونهای رنوواسکولر هیپرتانسیون گلدبلت وهیپرتانسیونهای ناشی ازضایعه عروق درون کلیه‌است که منجر به‌ترشح رنین وبالارفتن فشارخون میگردد .

بایددانست که پیوسته بالابودن مقدار رنین خود مترادف باافزایش فشار خون نیست وتنها موقعی ترشح رنین منجر به هیپرتانسیون میشود که تمام حلقه‌های رنجیره مذکور پابرجا باشند. مثلادرحاملگی ، هم‌سطح رنین وهم مقدار سوبسترای‌آن هردو بالابوده ولی هیپرتانسیون رخ‌نمیدهد . ازجمله بیماریهای دیگرکه درآن مقدار رنین بالابوده ولی فشارخون درحد نرمال است‌عبارتنداز‌سیروزوسندرم بارتر(Bartter's Syndrome)

برای اندازه‌گیری رنین بایستی میزان جریان خون‌کلیه ومیزان رنین خون شریانی وریدی‌را حساب نمود وسپس ازروی فرمول زیر مقداررنین‌را تعیین کرد :

$$(V\ Renin - A\ renin) \times RBF = R\ renin$$

دراین فرمول V renin عبارتست از رنین ورید کلیه ؛ A renin عبارتست ازرنین شریان کلیه و RBF میزان‌جریان خون کلیه و R renin مقدار رنین مترشحه ازکلیه در واحد زمان است .

غیراز حالات مشروحه فوق مواردی وجوددارد که ناشی از اختلالات رابطه بین رنین وآلدسترون است بدین ترتیب که در :

آلدوسترونیسم اولیه ترشح رنین کم است وازهمین صفت میتوان بوجود آلدوسترونیسم اولیه‌پی‌برد . بنابراین ازمشخصات آلدوسترونیسم‌اولیه هیپرتانسیون بارنین کم (Low—Renin) است .

آلدوسترونیسم ثانویه : آلدوسترون ورنین هردو بالاست . این موضوع درمورد تمام‌بیماریهای هیپرتانسیو همراه بارنین بالا (High—Renin) ازجمله تومورهای مولد رنین وهیپرتانسیون بدخیم نیز صادق میباشد . ضمناً گرچه درطول آلدوسترونیسم ثانویه سطح فشار خون ورنین هردو بالامیرود ، لیکن ممکنست درعده‌ای مقداررنین بالا ولی شخص نورموتنسیو باقی بماند .

این نوع آلدوسترونیسم دربسیاری ازانواع ادمها ــ که درآن شبکه شریانی خالی ولی شبکه وریدی بیش از حد اشباع (سیروز کبدی) است ــ یا درمواردی که عضله آرتریولربه آنژیوتنسین جواب نمیدهد (سندرم بارتر) دیده میشود . بهرحال در بیماری آلدوسترونیسم ثانویه بیمار ممکنست هیپرتانسیویانورموتانسیو باشد .

خلاصه :

چنانچه ملاحظه گردید رنین دربسیاری از بیماریهای کلیه افزایش می‌یابد ؛ از این‌رو اندازه‌گیری رنین در تشخیص بیماریهای کلیه وبیماریهای وابسته به‌کلیه اهمیت بسزائی دارد . درسابق ازمعیارهای ناقصی در افتراق هیپرتانسیونهای رنال از غیر رنال استفاده میشد ولی بااندازه گیری رنین مترشحه از کلیه درواحد زمان ، نیاز به تستهای قبلی ازبین رفته است .

REFERENCES

1— Bartter , FC et al : Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis, Amer. j. Med. 33 : 811, 1962 .

2— Brunner, HR et al: Essential hypertension: renin and aldos te ron, heart atack and stroke , New Eng. Med. 286 : 441, 1972 .

3— Brunner , HR et al : Hypertension of renal origin: Evidence for two different mechanisms, Science 174: 1344 , 1971.

4— Gould , AB and Goodman , SA : the effect of hypoxia on the renin-angiotensinogen system , Lab. invest. 22 : 443 1970 .

5— Vertes, V. et al : Hypertension in end—stage renal disease, New Eng. J. Med. 280 : 978, 1969 .