

Losartan ve Kaptoprilin Hipertansif Hastalarda Serum Eritropoietin ve Prolaktin Seviyelerine Etkisi

Sabahat ALIŞIR (*), Betül YAMAN (*), Aysun SEVÜK (**), Yavuz ERYILMAZ (***)

ÖZET

Bu çalışmada, losartan ve kaptoprilin hem serum eritropoietin ve prolaktin düzeylerine etkilerine hem de arteriyel kan basıncı üzerine etkilerini araştırdık.

Anahtar kelimeler: Losartan, kaptopril, serum eritropoietin, serum prolaktin

SUMMARY

The Effects of Losartan and Captopril on Serum Erythropoietin and Prolactin Levels

In this study, we compare and identify the effects of losartan and captopril on serum erythropoietin and prolactin levels as well as on arterial blood pressure.

Key words: Losartan, captopril, serum erythropoietin, serum prolactin

Eritropoietin ve prolaktin, iki farklı yapıda komponenttir. Son zamanlarda Renin-angiotensin sistemi (RAS) ile eritropoietin ve prolaktin salınımı arasında ilişki olduğu anlaşılmıştır. Bu nokta, esansiyel hipertansiyon ve onun alt gruplarında (*borderline ve normal renin salımlı esansiyel hipertansiyonda*) anahtar rolü oynar. Anjiotensinojen ile eritropoietin (EPO)'in aminoait dizilişleri bakımından birbirlerine benzerlikleri vardır. Bilindiği üzere, AT-1 blokerleri (Losartan), ilgili reseptörleri bloke ederek dolaşan ve doku RAS'ının patolojik etkisini bloke eder. Buna karşılık, ACE inhibitörleri (Kaptopril) sadece dolaşan RAS'ı bloke eder. Losartan ve kaptopril kullanımının EPO ve prolaktin (PRL) üzerindeki etkilerine bakarak bu özellikleri ve doku RAS ile dolaşan RAS arasındaki farkı vurgulamak istedik.

Yapılan son çalışmalarda, RAS ile EPO salınımı arasında bir ilişkinin varlığı ileri sürülmektedir. EPO'nun oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Farklı hipotezler vardır. Bir hipoteze göre, EPO primer olarak böbrekte sentez edilmektedir. Diğer bir hipoteze göre ise plazmada EPO prekürsörleri bulunmaktadır ve böbrekten salgılanan bir faktör olan eritrogenin ile aktif hale gelmektedir. EPO prekürsörü olduğu düşünülen

diğer bir madde de renin substratıdır (anjiotensinojen) ve aralarında EPO ile kimyasal benzerlik bulunmaktadır.

EPO'nun hipertansif etkili olmasının çeşitli nedenleri vardır. Bunlar; EPO dolaşan kan hacmini artırır, dirençli arteriollerdeki hipoksik vazodilatasyonu azaltır, periferik vasküler direnci artırır ve kardiyak outputu azaltır ki bunun daha önce var olan hipertansiyonunun sonucu olduğu düşünülmektedir.

Hipotalamik RAS'ın majör fonksiyonu nörosekretuar hücrelerden hormon salınımını sağlamak olduğu görülmektedir. Ön hipotalamus ve median eminensin yüksek konsantrasyonda angiotensin-II içerdiği gösterilmiştir (1). Hipotalamustaki merkezi angiotensin-II'nin en önemli görevi vazopressin salınımını sağlamaktır. Bunun tersi olarak, dolaşımdaki angiotensin-II fizyolojik koşullar altında vazopressin salınımını uyarmaz, fakat fizyolojik sınırın üstündeki angiotensin-II seviyeleri bu etkiyi sağlar.

MATERYAL ve METOD

Çalışma, SSK Göztepe Eğitim Hastanesi 4. Dahiliye Kliniği

Tablo 1. Grupların kan basınçları, EPO ve PRL düzeyleri

	Kan Basıncı (1a)			Eritropoietin (EPO) (1b)			Prolaktin (PRL) (1c)			İlaç
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
N:20	176.5/91.3	128/75.5	133/81	11.65	4.24	9.19	9.07	10.01	9.66	Losartan
N:20	171.5/97.5	151/91.5	171.5/98	9.04	6.55	9.83	7.65	9.42	7.34	Kaptopril

ve Hipokrat Laboratuvar'ı tarafından yürütüldü. Hastaların yaş ortalaması 50, hipertansif, uç organ hasarı ve diğer fiziksel bir hastalıkları bulunmuyordu. Hastaların çalışma boyunca günde 5-6 gram tuz kullanmalarına izin verildi. Hastaların kan örnekleri ve kan basıncı ölçümleri hergün aynı saatte ve yatar pozisyonda alındı. Kan basınçları ölçülürken beyaz önlük giyilmedi ve her seferinde 3 ölçümün ortalaması alındı.

Toplam 40 hasta 2 gruba ayrıldı. Her grupta 10 erkek, 10 kadın hasta olacak şekilde düzenlendi. Bir haftalık ilaçsız dönemden sonra hastaların kan basınçları ölçüldü (1a), PRL ve EPO ölçümü için ilk kan örnekleri alındı. Birinci gruptaki 20 hastaya 15 gün boyunca losartan 50 mg/gün oral tek doz olarak verildi. İkinci gruptaki 20 hastaya da 15 gün boyunca kaptopril 25 mg/gün 3x1 olacak şekilde verildi. Hastaların 15 gün boyunca kan basınçları hergün ölçüldü (1b) ve 15 günlük dönem sonunda tekrar kan örnekleri alındı. Hastalar sonraki 15 gün ilaç almadılar ve hergün tansiyonları kontrol edildi (1c), bu dönem sonunda son defa kan örnekleri alındı. Her iki grubun karşılaştırılmasında student-t testi kullanıldı.

BULGULAR

Losartan kullanan gruptaki hastalarda kan basıncı ve serum EPO seviyesi belirgin olarak azaldı (SKB için $p < 0.005$, DKB için $p < 0.05$, EPO için $p < 0.05$). Losartan kullanan kadın ve erkek gruplar arasında belirgin bir fark yoktu. Losartana bağlı kan basıncı ve serum EPO azalması cinsiyete bağımlı değildi. İlaç kesildikten sonra hastaların kan basınçları hala aynı seviyede iken, EPO değerleri başlangıç değerlerine ulaştı. Yine cinsiyete bağlı olarak değerler arasında fark yoktu. Losartan kullanan hastaların PRL seviyelerinde bir değişme tespit edilemedi, ancak kan basınçları azalmıştı ($p > 0.05$). Losartan kesildikten 15 gün sonraki PRL seviyeleri de değişmemişti. Kan basınçları, EPO ve PRL seviyeleri arasında istatistik olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p > 0.05$).

İkinci gruptaki kaptopril kullanan hastaların kan basınçları ve EPO seviyeleri azaldı, fakat bu azalma losartan grubundaki kadar anlamlı değildi ($p < 0.05$). Kadın ve erkek hastalar arasında kan basıncı ve EPO değerleri arasında bir fark yoktu. Kaptopril kesildikten

15 gün sonra hastaların hem kan basıncı hem de EPO seviyeleri başlangıç değerlerine döndü. Kaptopril kullanan gruptaki hastaların PRL seviyelerinde yükselme tespit edildi ($p < 0.05$). Fakat, PRL'deki bu artış ile kan basıncındaki azalma arasında bir korelasyon bulunamadı. Kadın ve erkek gruplar arasında da bir fark bulunamadı. Tablo 1'de kan basınçları, EPO ve PRL düzeyleri gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Angiotensinojen ve EPO arasındaki benzerlik bilinmektedir. Fakat, EPO'nun oluşum mekanizması henüz bilinmemektedir (2). RAS'ı değiştiren tüm etkenler EPO seviyelerini de etkilemektedir. Teorik olarak, angiotensin-I seviyeleri ACE inhibitörleri kullanan hastalarda artmakta ve bu artış ancak bir ay sonra normale dönmektedir. Diğer taraftan, angiotensin-II seviyeleri losartan tedavisi alan hastalarda da artabilmekte ve bu artış da bir ay sonra normale dönmektedir. ACE inhibitörleri ile tedavi olan hastalarda doku RAS, kinaz ve katepsin ile aktive olmaktadır. Bizim çalışmamızda, EPO seviyesi kaptopril kullanan grupta losartan grubundakine göre daha az düşmüştür. Bu durumun açıklamasını, artmış angiotensin-I seviyesinin down regülasyon mekanizması ile angiotensinojen seviyesini azaltmasına ve RAS'ın aktivasyonunun artmasına bağlıdır. Losartan kullanan gruptaki hastaların angiotensin-I reseptörleri direkt olarak bloke olmaktadır ve bu yüzden bu gruptaki angiotensinojen ve böbrekte EPO seviyeleri daha etkili bir şekilde bloke olmaktadır. Bu grupta angiotensin-II seviyeleri yüksek olduğu halde EPO seviyesi daha düşüktür. EPO seviyeleri ile anemi arasında bir korelasyon yoktur. Çalışmaya alınan her iki gruptaki hastaların anemi problemi yoktu. Losartanla, angiotensin-I reseptörlerini ve angiotensin-II'yi bloke etmek eritropoezi etkilemez, yani hemopoetik sistem üzerine ters bir etkisi yoktur (3).

İnsan beyni, böbrek, adrenal bezler, kalp ve kan damarları gibi lokal RAS aktivasyonunun olduğu bir organdır. RAS'ın beyinde bulunduğu ilk olarak 30 yıl önce gösterilmiştir. Angiotensin, aynı zamanda merkezi sinir sistemindeki lokal RAS'da nöropeptit olarak görev yapmaktadır. Angiotensin-II seviyelerinin artması PRL salınımını artırır.

Angiotensin-I reseptörleri beyinde subfornikal organda, hipotalamusta eminentia mediada ve supraoptik paraventriküler çekirdeklerde bulunmaktadır (4). Subfornikal organın kardioregülatör merkez olduğu ve bu reseptörleri aktive ederek kan basıncını kontrol ettiği anlaşılmıştır.

Angiotensin-II reseptörlerinin serebellumda da bulunduğu gösterilmiştir. Reseptör tiplerinin hem beyin sistemi hem paraventriküler çekirdek hem de mesensefalonda buldukları gösterilmiştir (4,5).

Bizim çalışmamızda ACE inhibitörleri kullanan gruptaki PRL seviyesindeki artış, beklenmedik bir sonuç olarak görülmektedir. ACE inhibitörleri merkezi olarak enjekte edildiklerinde farelerde kan basıncının kontrolünde etkilidirler (4). Eğer beyindeki angiotensin-I

reseptörleri ve angiotensinojen mRNA dağılımına bakarsak şöyle bir sonuç bekleyebiliriz: Beyindeki lokal RAS ACE inhibitörleri uygulaması sonucunda aktive olabilir, kinaz ve angiotensin-II stimülasyonu hücresele seviyede otokrin-parakrin yolu ile artabilir.

Sonuç olarak, PRL sekresyonu laktotropik hücrelerden bağımsız olarak arttığı bizim çalışmamızda gözlenmiştir. Fakat, çalışma boyunca PRL seviyelerinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu sonucu, angiotensin-I reseptör blokajı ve lokal RAS aktivitesi ile açıklayabiliriz.

KAYNAKLAR

1. **Steele MK:** Effect of angiotensin-II on in vivo and in vitro release of anterior pituitary hormones in the female rat. *Endocrinology* 109:3, 1981.
2. **Frej Fyhrquist et al:** Is renin substrate and erythropoietin precursor. *Nature* 308:649, 1984.
3. **Shand BI, Gilchrist NL, Nicholls MG, et al:** Effect of losartan on haematology and haemorheology in elderly patients with essential hypertension: a pilot study. *J Hum Hypertens* 9(4):233-235, 1995.
4. **Steckeligs U, Lebrun C, Quadry F, et al:** Role of renin-angiotensin in cardiovascular regulation. *J Cardiovas Pharm* 19:72-79, 1992.
5. **Ray PE, Rulay EJ, Saavedra JM:** Down regulation of angiotensin-II receptors in subfornical organ of young male rats by chronic dietary sodium depletion. *Brain Res* 510:303-308, 1990.