

## ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA NİFEDİPİNİN SERUM, İDRAR ELEKTROLİTLERİNE VE RENİN/ Na<sup>+</sup> İNDEKSİNE TESİRİ

Dr. Olcay Sağkan\*, Dr. Fulya Tanyeri\*\*, Dr. Kâmuran Kaynar\*\*\*, Dr. Şadık Kıpıcı\*\*\*, Dr. Faruk Aykan\*\*, Dr. Pervin Baysal\*\*\*, Dr. Muhlise Alvr\*\*\*\*, Dr. Gürler İliçin\*

Anahtar kelimeler : Nifedipin, hipertansiyon  
Key words : Nifedipine, hypertension

Bir kalsiyum antagonisti olan Nifedipin, kalsiyumun hücre içine girişini engelliyerek, esansiyel hipertansiyonun en önemli nedenlerinden biri olan periferik vasküler rezistansı azaltır, vasodilatasyona neden olur. Bunun sonucu kan basıncı düşer.

Nifedipinin kan basıncını düşürmesi yanında serum elektrolitleri ve plazma renin aktivasyonu üzerine tesir ettiği, diuresis, natriusise neden olduğu belirtilmiş ve bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmıştır<sup>1-5</sup>.

Nifedipin'in muhtemelen çeşitli mekanizmalarla renin salınımı üzerine tesir ettiği belirtilmiştir. Mekanizmalardan biri; vasodilatasyon ve hipotansiyona bağlı sempatik aktivitenin uyarılmasıdır. İkincisi, intra-sellüler kalsiyum düzeyine direk tesirle juxta glomerulerden renin salınımına tesir etmesidir<sup>4</sup>.

Nifedipinin plazma renin aktivitesi ve serum elektrolitleri üzerindeki tesirleri hakkındaki yayınlarda halen çelişkiler vardır.

\* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü.

\*\* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

\*\*\* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

\*\*\*\* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Doçenti.

Bu çalışmada, esansiyel hipertansiyonlu bireylerde; tek doz verilen nifedipinin tesir süresi içinde, kan basıncı, serum ve idrar elektrolitlerine tesiri ve plazma renin aktivitesinin/serum sodyumuna oranı (Renin/Na İndeksi) araştırıldı.

### **Materiyel ve Yöntem**

Çalışma, kan basıncı 160/95 mm Hg ve üstünde olan esansiyel hipertansiyonlu 22 olguda yapıldı.

Hastalara bir hafta hiç bir antihipertansif tedavi verilmedi ve diyet tabii tutulmadı. Nifedipin verilmeden önce tüm hastalara EKG, Telegrafi, intravenöz-piyelografi tetkikleri yapıldı. Serum ve idrar elektrolitleri (Na, K, Ca), plazma renin aktivitesi, açlık kan şekeri, üre, kreatinin değerleri araştırıldı. Kalp yetmezliği, böbrek bozukluğu, şekerli diabeti olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların oturur pozisyonda sakin bir ortamda sağ koldan kan basınçları ölçüldü ve 10 mgr nifedipin (Adalat) verildikten sonra her 15 dakikada bir (4 saat süre ile) kan basınçları ölçümleri kaydedildi.

Nifedipin'in serumda en yüksek olduğu belirtilen ikinci saatte serum ve idrar elektrolitleri ile plazma renin aktivitesi ölçüldü.

Plazma renin aktivitesinin serum sodyumuna oranı (Renin/na indeksi) hesaplandı.

Nifedipinin alımından önce ve sonra bulunan değerler istatistiksel olarak t testi ile karşılaştırıldı.

### **Bulgular**

Hastaların 9'u kadın yaş ortalaması  $45.22 \pm 4.2$ , 13'ü erkek yaş ortalaması  $48.72 \pm 2$  idi.

Sistolik kan basıncı; ilaç alımından önce ortalama  $177.9 \pm 27.2$ , nifedipinden 1,5-2,5 saat sonra en düşük düzeye indi. Kan basıncı ilaç alımından 1,5 saat sonra  $137 \pm 17.8$ , 2 saat sonra  $135.9 \pm 17.1$  idi, ilaç alımından sonra kan basıncında anlamlı derecede bir düşüş olduğu saptandı ( $P < 0.05$ ) (Tablo I).

TABLO I

## Sistolik Kan Basıncı Ortalamaları Arasında Fark

	Sistolik KB ortalaması	Standart sapma	t	p
Kontrol	177.9 mmHg	$\pm 27.2$		
Adalat'tan 1,5 saat sonra	137.0 mmHg	$\pm 17.8$	2.43	< 0.05 önemli
Adalat'tan 2,5 saat sonra	135.9 mmHg	$\pm 17.1$	6.17	< 0.05 önemli

Diyastolik kan basıncı; ilaç alımından önce ortalama  $115 \pm 21.3$ , ilaç alımından 1,5 ve 2,5 saat sonra  $88.6 \pm 15.1$  —  $90.5 \pm 14.3$  idi. Ortalamalar arası farkın önemi kontrolünde anlamlı bir azalma olduğu ( $p < 0.05$ ), 4 saat sonunda diyastolik kan basıncının bazı olgularda ilk değerlerine çıktığı görüldü (Tablo II).

TABLO II

## Diyastolik Kan Basıncı Ortalamaları Arasındaki Fark

	Diyastolik KB ortalaması	Standart sapma	t	p
Kontrol	115.0 mmHg	$\pm 21.3$		
Adalat'tan 1,5 saat sonra	88.6 mmHg	$\pm 15.1$	4.71	< 0.05 önemli
Adalat'tan 2,5 saat sonra	90.5 mmHg	$\pm 14.3$	4.45	< 0.05 önemli

Olguların Renin/Na<sup>+</sup> indeksi incelendiğinde; bu indeksin ilaç alımından önce ( $0.0086 \pm 0.01$ ) ve sonraki ( $0.0179 \pm 0.33$ ) değerlerinin ortalamalar arası farkın önemsiz olduğu bulundu ( $p < 0.05$ ). Olguların % 68.75 de (11 olgu) bu indeksin ilaç alımından sonra arttığı, % 31.23 olguda (5) azaldığı, bulundu (Tablo III).

TABLO III

**Nifedipin Alımından Sonra Renin/Na<sup>+</sup> İndeksi Değerlerinin Olgu Yüzdesine Göre Artış ve Azalış Oranı.**

Renin/Na <sup>+</sup> indeksi (16 olgu)	Artma	Azalma
		% 68.75 (11)

Nifedipinden önce ve 2 saat sonra serumda ve idrardaki Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> elektrolitlerinin ortalamaları ve ortalamalar arası farkın önem kontrolünün incelenmesinde anlamlı bir fark bulunmadı. İlaç alımından önce serumda ortalama Na<sup>+</sup> değeri  $136.3 \pm 5.1$ , K<sup>+</sup> =  $4.29 \pm 1.2$ , Ca<sup>++</sup> =  $9.25 \pm 1.2$ , idrarda ortalama Na<sup>+</sup> =  $72.2 \pm 58$ , K<sup>+</sup> =  $40.6 \pm 25$ , Ca<sup>++</sup> =  $9.29 \pm 7.9$  idi. Nifedipinden sonra serumda ortalama Na<sup>+</sup> =  $136.8 \pm 5.1$ , K<sup>+</sup> =  $4.12 \pm 1.2$ , Ca<sup>++</sup> =  $4.43 \pm 1.2$ , idrarda ortalama Na<sup>+</sup> =  $93.62 \pm 56$ , K<sup>+</sup> =  $32.4 \pm 20$ , Ca<sup>++</sup> =  $8.6 \pm 7.3$  bulundu. (Tablo IV - V).

TABLO IV

**Nifedipinden Önce ve 2 Saat Sonra Serumdaki Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> Değerlerinin Ortalamaları ve Ortalama Arası Farkın Önem Kontrolü**

Serum	İlaçsız	Nifedipin'den 2 saat sonra	P
Na(mEq/L)	$136.30 \pm 5.1$	$136.8 \pm 5.1$	> 0.05 Önemsiz
K(mEq/L)	$4.29 \pm 1.2$	$4.127 \pm 1.2$	> 0.05 Önemsiz
Ca(mg/L)	$9.25 \pm 1.2$	$9.43 \pm 1.2$	> 0.05 Önemsiz

TABLO V

**Nifedipinden Önce ve 2 Saat Sonra İdrardaki Na, K, Ca Değerlerinin Ortalamaları ve Ortalamalar Arası Farkın Önem Kontrolü**

Serum	İlaçsız	Nifedipin'den 2 saat sonra	P
Na (mEq/L)	72.2 ± 48	83.62 ± 56	> 0.05 Önemsiz
K (mEq/L)	40.6 ± 25	32.49 ± 20	> 0.05 Önemsiz
Ca (Mg/L)	9.29 ± 7.9	8.6 ± 7.3	> 0.05 Önemsiz

Tablo VI'da nifedipinden 2 saat sonra serum ve idrarda Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> değerlerindeki olgu yüzdesine göre meydana gelen değişiklikler toplu olarak gösterilmektedir. Olguların % 47.3 de serumda, % 54.1 de idrarında Na miktarında artma, K' da ise olguların % 47.6'ın serumunda, % 66 idrarında azalma, Ca' da ise olguların % 45 in serumunda artma, % 44.4 inde idrarında azalma saptandı.

TABLO VI

**Nifedipinden 2 Saat Sonra Serum ve İdrardaki Na, K, Ca Değerlerinin Olgu Yüzdesine Göre Değişiklikleri**

	% Artma		% Azalma		% Aynı	
	Serum	İdrar	Serum	İdrar	Serum	İdrar
Na (mEq/L)	47.3 (9)	54.1 (12)	26.3 (5)	38 (8)	26.3 (5)	4.7 (1)
K (mEq/L)	14.2 (9)	23 (5)	47.6 (10)	66 (14)	38 (8)	9.5 (2)
Ca (mg/L)	45 (9)	27.7 (5)	20 (4)	44.4 (8)	35 (7)	27.7 (5)

### Tartışma

Son yıllarda esansiyel hipertansiyonun patogeneğinde üzerinde durulan en önemli nedenlerden biri, vasküler reaktivitenin artmasıdır. Vasküler reaktivite artması; düz adele hücre membranından hücre içine kalsiyum akımındaki artışa ve kalsiyumun hücre içindeki bazı proteinlere fikse ol-

ması ile meydana gelen kalsiyum hareketlerindeki bozukluğa bağlanmaktadır. Bu nedenle hücre içine kalsiyum akımını engelleyen nifedipinin hipertansiyon tedavisinde faydalı olacağı açıktır.

Daha önceki çalışmalarda; nifedipinin kan basıncı üzerine maksimal tesirini 60 dakika ile 180 dakikada gösterdiği, 4 saat sonra ise tesirinin kaybolduğu belirtilmektedir<sup>5-9</sup>. Çalışmamızda gerek sistolik gerek diyastolik kan basıncının anlamlı olarak en fazla 1,5 ile 2,5 saatlerde düştüğü görüldü ( $p < 0.05$ ). 4 saat sonra ise başlangıç değerlerine nazaran düşüş devam etti. Fakat bu düşüş anlamlı bulunmadı.

Nifedipinin kan elektrolitleri ve plazma renin aktivitesine tesirlerini araştıran çeşitli yayınlar vardır<sup>1,3,4,5</sup>.

Lederballe<sup>10</sup> nifedipinin dil altından akut alımında plazma renin aktivitesine tesir ettiği ve plazma renin aktivitesini artırdığını belirtmektedir.

Bazı yazarlar ise bunun tam aksini yayınladılar. Plazma renin aktivitesinin en fazla 1 - 2 ci saatlerde arttığını ve bu artışın kan basıncı ile negatif bir korrelasyon gösterdiğini vurguladılar<sup>5,6,11</sup>. Hiramatsu ve ark<sup>2</sup>. nifedipine bağlı renin artışının yaşla ilgili olduğu; genç hipertansiyonlularda ilaç alımından 1 saat sonra plazma renin aktivitesinin arttığını, yaşlılarda ise bu artışın gözlenmediğini belirttiler. Bir kısım yazarlar ise bu artışın önemsiz olduğu görüşündeler<sup>4,6,7,8,9,12</sup>.

On sekiz hastamızda nifedipinden sonra plazma renin aktivitesinin serum sodyum miktarına oranlı olarak (Renin/Na<sup>+</sup> indeksi) elde ettiğimiz değerleri araştırdık. Olgularımızın % 68.75 de Renin/Na<sup>+</sup> indeksi yüksek bulundu. % 31.25 olguda ise bu indeks normalin altında idi, % 11 olguda bir değişiklik gözlenmedi. Nifedipinden önce ve sonraki Renin Na<sup>+</sup> indeks değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Serum elektrolitlerinden Na, K, Ca nifedipin alımından 2 saat sonra incelendiğinde her üç elektrolit değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı.

Streifler'in<sup>5</sup> çalışmalarında ise elektrolitlerde bazı değişiklikler saptanmış ve bunun istatistiksel anlamlı olmadığı belirtilmiştir.

Serum ve idrardaki elektrolitlerin nifedipinden sonra yüzde olarak değerlendirilmesinde; olguların çoğunda (%47.3) serumda ve (%54.1) idrarda Na'da artış, K'da ise olguların gerek serum (% 57.6'sında) gerek idrarında (% 66'sında) bir azalış dikkat çekti. Ca' ise serumda (% 45 olguda) artarken, idrarda (% 44.4 olguda) azalmıştı.

Olguların önemli bir kısmında idrarda Na artışı yazarların bulguları ile uyumludur<sup>1,10</sup>. Bu bulgu nifedipinin natriüretik tesirini göstermektedir. Fakat olgularımızın çoğunda gerek Ca'un gerek K'un idrardan atılımında azalma saptanmıştır. Bu sonuç bazı yazarların bulguları ile çelişkilidir<sup>8,4</sup>.

Çalışmamızın sonucunda; tek doz nifedipin alan esansiyel hipertansiyonlu bireylerde, kan basıncında anlamlı bir azalma olduğu ve bu azalmanın uzun süre devam ettiği, gerek serum gerek idrar elektrolitlerinde ve Renin/Na<sub>+</sub> indeksinde fazla anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı.

### Özet

Bu çalışma ağızdan 10 mgr nifedipin (Adalat) verilen esansiyel hipertansiyonlu 22 hastada yapıldı.

Hastaların nifedipin verilmeden önce ve verildikten ilk 2 ve 4'cü saatler arasında kan basıncı, kan ve idrar elektrolitleri (Na, K, Ca) serum Renin/Na<sub>+</sub> indeksi değerleri araştırıldı.

Gerek sistolik gerek diyastolik kan basınçlarının en fazla ilk 1,5 ilâ 2,5 saatte anlamlı düşüş ( $p < 0.05$ ) gösterdiği ve bunun uzun devam ettiği gözlemlendi.

Kan ve idrar elektrolitlerinde, Renin/Na<sub>+</sub> indeksinde ilaç alımından önce ve sonra istatistiksel anlamlı bir değişiklik bulunmadı. Fakat olguların çoğunda Serum ve idrarda Na'da artma, K<sup>+</sup>'da azalma, Ca<sup>++</sup>'da ise serumda artma, idrarda azalma saptandı.

### Summary

Serum and urine electrolytes (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>,) and serum Rennin/Na<sub>+</sub> index are measured before and 2 and 4 hours after nifedipine administration.

Both systolic and diastolic blood pressures decreased after the drug administration, being maximum from 1.5 to 2.5 hours ( $p < 0.05$ ), and remained at low levels up to the end of the treatment.

No statistically important difference is found between serum and urine renin/Na<sub>+</sub> indexes and electrolytes before and after the administration of nifedipine. But serum Ca<sup>++</sup>, blood and urine Na<sub>+</sub> levels tend to increase while K<sup>+</sup> levels and urine Ca<sup>++</sup> levels tend to decrease after nifedipine administration.

### Kaynaklar

1. Michel M, Misumi J, Raemsch KD, et al : Diuretic and natriuretic effects of nifedipine on isolated perfused rat kidneys. *J. Pharmacol.* 223:263, 1982.
2. Hiramatsu K, Yamagishi F, Kubota T, et al : Acute effects of the calcium antagonist, nifedipine, on blood pressure, pulse rate; and the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with essential hypertension. *Amer. Heart J.* 104:1346, 1982.
3. Hiramatsu K, Yamada T, Tukimura Y, et al : A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med.* 141:1589, 1981.
4. Weidmann P, Myttenaere-Bursztein SD, Maxwell Mh, et al : Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int.* 8:325, 1975.
5. Streifler J, Wittenberg C, Rosenfeld JB : Effects of different single doses of nifedipine on blood pressure, renal function, plasma aldosterone and renin in hypertensive subjects. 5 th international Adalat Symposium. *Excerpta medica (Reprint).* 164-171, 1982.
6. Aoki K, Kondo S, Mochizuki A, et al : Antihypertensive patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockade. *Amer. Heart J.* 96:218, 1978.
7. Olivari TM, Bartorelli C, Polese A, et al : Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonistic agent. *Circulation,* 59:1056, 1979.
8. Thibonnier M, Bonnet F, Corvol P: Antihypertensive effect of fractionated sublingual administration of nifedipine in moderate essential hypertension. *J Clin Pharmacol.* 17:161, 1980.
9. Brennan F, Flanagan M, Blaks-Cannon P: Nifedipine in the treatment of hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 25:713, 1983.
10. Lederballe P O, Mikkelsen E, Christensen NJ: Effect of nifedipine on plasma renin, aldosterone and catecholamines in arterial hypertension. *Euro J Clin Pharmacol.* 15:235, 1979.
11. Garthoft S, Kazda A, Knorr G: Mechanism of the antihypertensive action of calcium antagonists. Bayer 16 th - 18 th September abstracts, 1982.
12. Aoki I, Yoshida T, Kato S, et al : Hypertensive action and increased plasma renin activity by  $Ca^{++}$  antagonist (Nifedipine) in hypertensive patients. *Jap Heart J.* 17:479, 1976.