

HAFİF VE ORTA DERECEDE ESANSİYEL HİPERTANSİYONU OLAN HASTALARDA LOSARTAN'IN PLAZMA PROLAKTİN, KORTİZOL VE TSH DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Ahmet TOPBAŞ*, Ahmet Kaya BİLGE*, Fatih Selçuk BİRİCİK**,
Orhan KOCAMAN**, Hüseyin OFLAZ*, Özlem SOYLUK**, Nevres KOYLAN*

ÖZET

Bu çalışmada hafif ve orta derecede hipertansiyonu olan hastalarda serum prolaktin, tirotropin (TSH) ve kortizol düzeylerinin araştırılması, sağlıklı kişilerle karşılaştırılması ve anjiyotensin reseptör blokleri olan losartan ile yapılan tedaviden sonra bu hormonların serum düzeylerinde meydana gelebilecek değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma kapsamına merkezi-mizde hafif ve orta derecede hipertansiyon nedeniyle takip edilen 40 hasta (24 kadın, ortalama yaş; 51.2±8.7 yıl) ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı (7 kadın, ortalama yaş; 50.1±14.6 yıl) ki-şi alınmıştır. Hastaların kan basıncı ölçümleri "The Sixth Joint National Committee" raporunda belirtilen standartlara uygun olarak oturur durumda ölçüldü¹⁰. Prolaktin, kortizol ve TSH tet-kikleri ise Kodak VITROS ECI Immüendiagnostik cihazı ve Chemiluminescent Immünassay yöntemi ile yapıldı. Verilerin istatistiki değerlendirilmesi için SPSS 10 programı kullanılmıştır. Kantitatif değerlerin istatistiki karşılaştırılması amacıyla Student-t testi, kalitatif değerler için de ki-kare testi kullanıldı. P<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tedavi öncesi dönemde has-ta ve kontrol grupları arasında serum prolaktin, kortizol ve TSH düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla hasta grubu; 11.34±5.30 ng/ml, 11.4±4.3 µg/dl, 1.2±1.1 µU/ml iken kontrol grubu 9.2±4.1 ng/dl, 9.3±4.1 µg/dl, 1.5±1.26 µU/ml). Tedavi öncesi ortalama sis-tolik kan basıncı (SKB) 156±12 mm Hg, ortalama diastolik kan basıncı (DKB) 100±4 mm Hg iken, tedavi sonrasında ortalama SKB 140±11 mm Hg, ortalama DKB 87±4 mm Hg olarak tespit edildi. Bu bulgularla 50 mgr/gün losartan tedavisi ile ortalama SKB ve DKB'ndaki düş-meler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Losartan tedavisi sonrasında ortalama hormon düzey-leri sırasıyla 12.12±6.41 ng/ml, 11.28±4.82 µg/dl, 1.18±0.81 µU/ml idi. Hasta grubunun teda-viden önce ve sonra bakılan hormon düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Her iki gru-bun arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda losartan'ın kan basıncını etkili ve emniyetli bir şekilde düşürdüğü; normal fizyolojik koşullar altında prolak-tin, kortizol ve TSH düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Losartan, hipotalamo-hipofizer etki, esansiyel hipertansiyon

SUMMARY

The effect of losartan on the plasma level of prolactin, thyrotropin (TSH), and cortisol in patients with mild and moderate essential hypertension. In this study, we aimed to investigate serum levels of prolactin, thyrotropin (TSH) and cortisol in patients having mild and moderate hypertension, to compare with healthy subjects, and to investigate changes of levels of these hormones after treatment with losartan, which is an angiotensin receptor blocker. 40 mild and moderate hypertensive patients (24 women, mean age; 51.2±8.7 years) followed in our center and 20 healthy subjects (7 women, mean age; 50.1±14.6 years) as a control group were included in this study. Blood pressure of the patients were measured in the sitting position in accordance with "The Sixth Joint National Committee" report¹⁰. Serum prolactin, cortisol and TSH levels were measured by Kodak VITROS ECI Immunodiagnostic machine and Chemiluminescent Immunoassay method. SPSS 10 software was used for statistical evaluation of the data. Student-t test and chi-square test were used for statistical evaluation of quantitative and qualitative values, respectively. P<0.05 was accepted as statistically significant.

Before treatment, there were no significant differences of serum prolactin, cortisol and TSH levels between the two groups (hormone levels by order: patients group; 11.34±5.30 ng/ml, 11.4±4.3µg/dl, 1.2±1.1µU/ml, control group; 9.2±4.1ng/ml, 9.3±4.1µg/dl, 1.5±1.26 µU/ml). After treatment, mean systolic blood pressure (SBP) and mean diastolic blood pressure (DBP) were found as 40±12 mm Hg and 87±7 mm Hg, respectively. The level of decrease of SBP and DBP with daily 50 mg losartan treatment was statistically significant. Hormone levels after treatment were 12.12±6.41 ng/ml, 11.28±4.82 µg/dl, 1.18±0.81 µU/ml in order. No significant difference was found between hormone levels before and after treatment. It was shown that losartan reduced blood pressure effectively and safely and losartan didn't affect serum prolactin, cortisol and TSH levels and other physiological parameters in normal physiological state.

Key words: Losartan, hypotalamo-hypophyseal effect, essential hypertension

GİRİŞ

Kan basıncı, insan organizmasında dengede kalması gereken biyolojik fonksiyonlardan biridir. Bu dengenin bozulduğu en önemli klinik durumlardan birisi hipertansiyondur. Hipertansiyonun sadece %10'unda neden bilinmektedir (10). Esansiyel hipertansiyonun etiopatogenezinde hemodinamik faktörler, genetik predispozisyon (8,10), intrauterin koşullar (11), böbreklerin fazla sodyum tutması (1,7), vasküler hipertrofi (10), sempatik sistem hiperaktivitesi (6,14,15), hiperinsülinemi ve insülin direnci (13), endotel disfonksiyonu (4) ve renin anjiyotensin sistemi (16) gibi birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynayan anjiyotensin II'nin (AII) böbrek, adrenal bez, kalp, damar duvarı ve beyin gibi farklı organlar üzerinde aktivite gösterdiği bilinmektedir (5). Merkezi sinir sistemindeki AII etkisiyle vazopressin salgılanır, sempatik aktivite ve prolaktin düzeyi artar, baroreseptör refleksi üzerinde inhibitör etki meydana gelir. AII blokerleri, merkezi sinir sistemindeki etkileri sonucunda antidiüretik hormon, adrenokortikotropik hormon (ACTH), vazopressin ve prolaktin salınımını hipofiz üzerinden bloke eder (2). AII'nin luteinizan hormon (LH), TSH ve büyüme hormonu üzerine hem olumlu hem de olumsuz farklı etkileri bildirilmiştir (5). Bu çalışmada losartan kullanan hastalarda hormon profilinde meydana gelebilecek değişiklikler araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma kapsamında, merkezimizde hafif ve orta derecede hipertansiyon nedeniyle takip edilen 40 hasta (24 kadın) ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kişi (7 kadın) incelenmiştir. Çalışma dışında bırakılma kriterleri gebelik, kardiyovasküler hastalıklar (son 6 ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü ve angina pectoris), renal hastalıklar, diabetes mellitus, kontrolsüz hipertiroidi veya hipotiroidi, klinik önem taşıyan hepatik, hematolojik, pulmoner veya nörolojik bozukluklar, alkolizm, losartana karşı allerji olarak belirlendi.

Hasta ve sağlıklı kişiler çalışmaya alınma ve alınmama kriterlerine göre incelenerek uygun olanlar kabul edildi. Plasebo öncesinde hastaların ilaçları kesilerek bir haftalık ilaç kesilmesi döneminden sonra serum TSH, kortizol ve prolaktin değerleri için kan örnekleri alındı. Bir haftalık plasebo döneminden sonra 2. kan örnekleri alındı ve losartan 50 mgr/gün oral olarak başlandı. Dört hafta sonra 3. kan örnekleri alınarak çalışma tamamlandı. En az 1 haftadır ilaç almayanlardan ilk kan örneği alınıp plasebo dönemine geçildi. Tüm hastalarda biyokimya, hemogram ve tam idrar tahlili tetkikleri yapıldı. Ek olarak hastaların elektrokardiyografisi ve posteroanterior pozisyonda çekilmiş akciğer grafileri alındı. Çalışma bitiminde tetkikler tekrarlandı.

Hastaların kan basıncı ölçümleri "The Sixth Joint National Committee" raporunda belirtilen standartlara uygun olarak oturur durumda ölçüldü (10). Kan basıncı ölçümleri hasta oturur durumda, ölçüm öncesindeki 30 dakikalık süre boyunca sigara yada kahve içmemiş iken ve en az 10 dakika istirahat ettikten sonra gerçekleştirildi. Oskültasyonda sistolik kan basıncı Faz I ve diastolik kan basıncı Faz V olarak değerlendirildi.

Hastaların kanları sabah saat 08.00'de aç karına alındı. Rutin biyokimya için 10 cc; prolaktin, kortizol ve TSH için 10 cc; hematolojik tetkikler için de 5 cc kan alındı.

Biyokimya tetkikleri Technicon DAX72 otoanalizatörü ile; kan üre azotu tayini Technicon SMA II, iki kanallı otoanalizör ile; prolaktin, kortizol, TSH tetkikleri ise Kodak VITROS ECI Immünodiagnostik cihazı ve Chemiluminescent Immünassay yöntemi ile bakıldı. Hemogram için Technicon H2 cihazı kullanıldı.

Çalışma sonunda elde edilen veriler, kantitatif değerler ve kalitatif değerler olarak ikiye ayrıldı. Veriler SPSS programında istatistiksel olarak değerlendirildi. Kantitatif verilerin istatistiki değerlendirmesi için Student-t testi, kalitatif değerlendirme için de Ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun demografik, biyokimya ve hemogram değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Hemodinamik parametreler yönünden tedavi öncesi dönemde beklenildiği şekilde hasta grubunda SKB, DKB, ortalama kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 2). Hastaların ve kontrol grubunun bazal ortalama serum prolaktin, kortizol ve TSH düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2). Tedavi sonrası hasta ve kontrol

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri

	Hasta	Kontrol	p
Yaş	51.2±8.79	50.1±14.6	AD
Cins (kadın)	24/40	7/20	AD
VKİ (kg/m ²)	24±2	23±1	AD
Glukoz	101±9	99±7	AD
Kreatinin (mg/dl)	0.92±0.3	0.90±0.3	AD
Kolesterol (mg/dl)	219±15	188±13	AD
LDL (mg/dl)	134±11	102±13	AD
Ürik asit (mg/dl)	3.8±1.3	4.7±1.4	AD
SGOT (U/L)	24±12	27±11	AD
CK (U/L)	147±24	152±17	AD
Hct %	42±3	43±2	AD

(VKİ: Vücut kitle indeksi, AD: Anlamlı değil)

Tablo 2. Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubunun SKB, DKB, OKB prolaktin, kortizol ve TSH değerleri

	Hasta	Kontrol	p
SKB (mm Hg)	155.8±11.7	134±12.83	<0.0001
DKB (mm Hg)	99.6±3.82	79.7±4.13	<0.0001
OKB (mm Hg)	118.3±5.4	97.83±5.41	<0.0001
Prolaktin (ng/ml)	11.34±5.3	9.29±4.15	AD
Kortizol (µg/dl)	11.4±4.34	9.38±4.16	AD
TSH (µu/ml)	1.27±1.19	1.55±1.26	AD

(SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, OKB: Ortalama kan basıncı, AD: Anlamlı değil)

grubunun prolaktin, kortizol ve TSH değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3). İncelenen öncelikli parametre olan losartan tedavisi sonrası hastaların hormon profili yönünden anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 4). Tedavi sonrasında hastalarda sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçlarında tedavi ile elde edilen düşmeler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4).

Tablo 3. Tedavi sonrası hasta ve kontrol grubunun SKB, DKB, OKB, prolaktin, kortizol ve TSH değerleri

	Hasta	Kontrol	p
SKB (mm Hg)	140.7±10.6	132.2±12.6	<0.0001
DKB (mm Hg)	87.2±4.26	78.4±4.85	<0.0001
OKB (mm Hg)	105±3.02	95.7±5.21	<0.0001
Prolaktin (ng/ml)	12.1±4.3	9.1±4.2	AD
Kortizol (µg/dl)	11.2±2.37	9.2±3.8	AD
TSH (µu/ml)	1.18±2.2	1.54±1.25	AD

(SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, OKB: Ortalama kan basıncı, AD: Anlamlı değil)

Tablo 4. Losartan alanların tedavi öncesi ve sonrası SKB, DKB, OKB, prolaktin, kortizol, TSH değerleri

	Önce	Sonra	p
SKB (mm Hg)	155.8±11.7	140±10.6	<0.0001
DKB (mm Hg)	99.6±3.82	87.2±4.26	<0.0001
OKB (mm Hg)	118.3±5.4	105±3.2	<0.0001
Prolaktin (ng/ml)	11.34±5.3	12.12±3.2	AD
Kortizol (µg/dl)	11.4±4.34	11.2±2.37	AD
TSH (µu/ml)	1.27±1.19	1.18±2.2	AD

(SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, OKB: Ortalama kan basıncı, AD: Anlamlı değil)

TARTIŞMA

AII reseptör blokerleri, bilinen bütün etkilerini AT1 reseptörlerini bloke ederek gösterir ve sonuçta periferik dirençte doza bağımlı bir düşme meydana gelir. AII'nin santral sinir sistemi üzerinde farklı etkileri olduğu, prolaktin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (18,3,12). AII'nin invivo prolaktin sekresyonunu uyarıcı etkisinin AT1 reseptör uyarısı ile geliştiği öne sürülmüştür (12). Janik ve arkadaşları (9), AII'nin prolaktin sekresyonunu uyarıcı etkisinin kalsiyuma bağlı bir olay olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda losartan etkisiyle plazma prolaktin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu sonuç yukarıda sayılan ça-

lışmaların yarattığı beklenti ile uyumsuzdur. Ancak antihipertansif tedavinin yıllarca sürdüğü hatırlanırsa, çalışmamızın ilacın prolaktin düzeyleri üzerinde uzun vadedeki etkilerini göstermede yetersiz olduğu açıktır. Çalışmamız, bu konudaki çalışmalar arasında hasta grubu en fazla olmandır.

AII'nin ön hipofizde ACTH ve büyüme hormonu (GH) salgılanmasını uyarmasının, bu hücrelerde bulunan AT1 reseptörleri aracılığıyla olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, AII tarafından adrenal bezin dört tabakasında uyarıldığı ve aldosteron, kortizol, androstenodion, adrenalin ve noradrenalin sekresyonunun arttığı gösterilmiş ve sonuç olarak AII'nin adrenal bezin hem korteks hem de medullasında etkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda kortizol düzeylerinin losartan tedavisinden etkilenmediği görülmüştür. TSH salınmasına losartanın etkileri hususunda literatür bulguları hemen tümüyle deneysel çalışmalardan ibarettir ve çalışmaların sonuçları da birbirleri ile çelişmektedir. Çalışmamız, losartan tedavisinin TSH düzeylerini de etkilemediğini göstermiştir.

Sonuç olarak; hafif ve orta derecede hipertansiyonu olan hastalarda 50 mgr/gün dozunda verilen losartanın hastaların damar basıncını anlamlı derecede düşürdüğü, tedavi öncesi ve sonrasında plazma prolaktin, kortizol ve TSH seviyelerinde anlamlı bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Brenner BM and Anderson S: The interrelationships among filtration surface area, blood pressure and chronic renal disease. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19:1.
2. Culman J, Hohle S, Qadri F, Edling O, Blume A, Lebrun C, Unger T: Angiotensin as neuromodulator/neurotransmitter in central control of body fluid and electrolyte homeostasis. Clin Exp Hypertens 1995; 17:281.
3. Denolle T, Rohmer V, Saint-Adre JP, Guyene TT, Galland F, Bigorgne JC, Schambelan M, Corvol P: Effect of the circulating renin-angiotensin system on prolactin release in human. J Clin Endocrinol Metab 1990;70: 288.
4. Doyle AE, Fraser JRE: Vascular reactivity in hypertension. Circ Res 1961;9:755.

Hafif ve Orta Derecede Esansiyel Hipertansiyonu Olan Hastalarda Losartan'ın Plazma Prolaktin, Kortizol ve TSH Düzeylerine Etkisi

5. Eryılmaz Y: Hipertansiyon Etiyopatogenezinde Merkezi Sinir Sistemi ve RAS.A II Konseyi bülteni 1997, No:3.
6. Floras JS and Hara K: Sympathoneural and hemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J. Hypertens* 1993; 11:647.
7. Guyton AC: Kidneys and fluids in pressure regulation: Small volume but large pressure changes. *Hypertension* 1992; 19:1.
8. Hunt SC, Hopkins PN and Williams RR: Hypertension: Genetics mechanisms. In Fuster V, Ross R and Topol EJ:(eds):Atherosclerosis and Coronary Artery disease. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996, p:209.
9. Janik JM, Robinson Q, Shen J, Callahan P: Effects of age and gender on the A II-induced stimulation of prolactin release and inositol phosphate accumulation in rat anterior pituitary cells in vitro. *Mech-Ageing-Dev* 1997; 95:113.
10. Kaplan, NM.:Clinical hypertension. 7 th ed. Baltimore, by Williams and Wilkins, 1998, p:9,12,45,67.
11. Law CM, Shiell. Is blood pressure inversly related to birth weight.The streghth of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996; 4:935.
12. Lombardi C, Missale C, Poli M, De Cotiis R, Memo M, Spedini C, Spano PF: Regulation mechanism in prolactin secretion possible role of the hypophyseal renin-angiotensin system. *Minerva-Med* 1990; 81:587.
13. Maheux P, Jeppesen J, Sheu WH, Hollenbeck CB, Clifflingbeard C, Greenfield MS, Chen YD, Reaven GM: Additive effects of obesity, hypertension, and type 2 diabetes on insulin resistance. *Hypertension* 1994; 24:695.
14. Müller R, Steffen HM, Weller P and Krone W: Plasma catecholamines and adrenoreceptors in young hypertensive patients. *J. Hum.Hypertens* 1994; 8:351.
15. Smith S, Julius S, Jamerson K, Amerena J, Schork N: Hematocrits levels and physiologic factors in relationship to cardiovascular risk in Tecumseh. Michigan. *J. Hypertens* 1994; 12:455.
16. Umman B, Koyian N. Angiotensin II reseptörleri ve antagonistleri. A II Konseyi bülteni 1997;1:3.
17. Weber MA: Clinical experience with the angiotensin II receptor antagonist losartan. A preliminary report. *Am J Hypertens* 1992; 5:247.
18. Wright JW, Harding JW: Regulatory role of brain angiotensins in the control of physiological and behavioral responses. *Brain Res Rev* 1992; 17:227.