

Enalapril maleat'ın trombosit agregasyonu üzerine etkisi

Uz.Dr.Yeşim KÜRŞAD*, Prof.Dr.Mehmet GÜNDOĞDU**, Yrd.Doç.Dr. Salim B. TEKİN**

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran veya kliniklerde yatan hipertansif 20 hasta alındı. Enalapril maleat'ın trombosit agregasyonu üzerine etkisini araştırmak amacıyla kanama diyatezi olmayan 20 hastaya enalapril maleat verildi. On gün süren tedavinin sonunda hastaların trombosit agregasyonu yenilendi. Enalapril maleate alan grupta trombosit agregasyonlarında anlamlı değişiklik görülmedi ($p > 0.05$). [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1(2):117-121, 1994]

Anahtar Kelimeler: Enalapril maleate, trombosit agregasyonu

The effect of Enalapril Maleate on Platelet Aggregation

Twenty patients who applied and have been treated at Atatürk University Medical Faculty Internal Medicine Clinic have been included to this study. Enalapril maleate have also been given to 20 patients who have no bleeding diatesis in order to determine the effect on platelets. Ten days after treatment, thrombocyte aggregation of patients have been repeated. There was no significantly difference between before and after treatment with enalapril maleate ($p > 0.05$). [Journal of Turgut Özal Medical Center 1(2):117-121, 1994]

Key Words: Enalapril maleate, platelet aggregation

Arterioskleroza bağlı olarak ortaya çıkan koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı günümüzde önemli bir sağlık sorunudur.

Bugün, trombositlerin gerek mekanik (adhezyon, agregasyon) gerek kimyasal (serbestleştirdiği biyoaktif maddeler yoluyla) etkilerinin, ateroskleroz gelişiminde önemli bir yeri olduğu kabul edilmektedir¹. Bu görüşün bir sonucu olarak trombosit fonksiyonlarının inhibisyonuna neden olan antiagregan ilaçlar üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Diğer yandan, değişik tedaviler sırasında kullanılan ilaçların trombosit fonksiyonlarına olan etkileri de araştırılmaktadır².

Temel kullanım alanları hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. İnsan trombositlerinde fonksiyonel anjiyotensin II reseptörlerinin

gösterilmesine rağmen, ACE inhibitörlerinin trombosit fonksiyonları üzerine olan etkisine yeterli ilgi gösterilmemiştir².

İlk kullanılan ACE inhibitörü 'Kaptopril' ve daha sonra geliştirilen ve sülfidril grubu içermeyen "Enalapril maleate" ile tedavinin trombosit fonksiyonları üzerine etkisi sınırlı sayıda çalışmada incelenmiş ve tartışılmalı sonuçlar elde edilmiştir².

Bu çalışmanın amacı enalapril maleate ile yapılan tedavi sırasında trombosit fonksiyonlarında meydana gelen değişimleri gözlemek ve bu ilacın kanamaya neden olan, trombosit fonksiyon bozukluğu bulunan ve antikoagülan tedavi alan kişilerde güvenli bir şekilde kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç

* : Erzurum SSK Hastanesi İç Hastalıkları Servisi - Erzurum

** : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı - Erzurum

Kürşad ve ark.

Enalapril maleat'ın trombosit agregasyonu üzerine etkisi

hastalıkları polikliniğine başvuran ve kliniklerde yatarak tedavi gören toplam 20 hipertansiyonlu hasta üzerinde yapıldı.

Hastalar çalışmaya alınmadan önce fizik muayene ile değerlendirildi. Hastalarda trombosit fonksiyonlarını bozabilecek başka bir faktör olmamasına dikkat edildi. Kolay morluk oluşumu, kanama yatkınlığı, yakın zamanda transfüzyon uygulaması ve son 14 gün içinde trombosit fonksiyonlarını bozan ilaç kullanımı araştırıldı.

Hastaların çalışma öncesi trombosit fonksiyonlarını araştırmak için trombosit sayımı, parmak ucu periferik yaymada trombosit sayı ve morfolojisinin normal olması, trombositlerin küme yapısı yapılmadığı, pıhtı retraksiyonu, trombosit adhesivite ölçümü ve agregasyon testi yapıldı. Bu tetkiklerin sonucu trombosit sayımları ve fonksiyonları normal olan hastalar çalışmaya alındı.

Bu çalışmaya alınan hastalara 20 mg/gün enalapril maleate verildi. Hastalar 10 gün süre ile izlendiler. Çalışma grubundaki hastaların yaşları 21-75 arasında değişmekte idi.

Hastaların periferik yayma preparatları wright boyası ile hazırlandı. İmmersiyon objektifinde trombositlerin kalitatif olarak sayıları, morfolojileri ve küme yapısı yapılmadıkları incelendi. Hastaların tam kan ve trombosit sayımları "Cell Dyn 1500" yarı otomatik hematoloji analizörü ile yapıldı³⁻¹. Trombosit agregasyonu için lumidial agregometre (Chrono-log Corporation, Model 450) cihazı kullanıldı. Agregasyon ajanları olarak adenozin-5 difosfat (ADP, Sigma katalog no:885-3), kollagen (Sigma, katalog no:885-1), epinefrin bitartarat (Sigma, katalog no:885-5) ve ristocetin (Sigma, katalog no:885-4) kullanıldı. Reaktifler, prospektüslerinde belirtilen miktarlarda deiyonize suyla sulandırılarak, kullanmadan önce 5 dakika oda sıcaklığında bekletildi¹.

Çalışma için kan alımı, sabahları ve yaklaşık 12 saatlik açlıktan sonra yapıldı. Önce şırıngaya 1 cc %3.8 sodyum sitrat çekildi. Daha sonra damara girilerek alınan kan ile 10 cc'ye tamamlandı (1cc sitrat +9 cc kan). Bu örnekler plastik tüplere aktarıldı. Oda sıcaklığında 10 dakika 3600 rpm'de santrifüj edilerek trombosit zengin plazma (TZP) elde edildi. Bunda trombosit sayısı 200.000±20.000

olarak ayarlandı. Bu plazma plastik pipetlere alınarak oda sıcaklığında bekleyen başka bir tüpe aktarıldı. Kalan kan örneği, bu kez 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek trombositten fakir plazma (TFP) elde edildi. Bu plazmada ideal olarak hiç trombosit bulunmaması gerekir. Ancak 20.000/mm³ sayıda trombosit kadar TFP kabul edilmektedir. Tortu plastik pipetle alınarak plastik tüplere aktarıldı. TZP ve TFP iki saat içinde kullanıldı.

Lumi-agregometre cihazı, trombosit agregasyon çalışmasında yaklaşık yarım saat önce çalıştırıldı ve termostat ısısının 37°C'ye gelmesi sağlandı. Her olgunun TFP'sinden silikonize bir küvete 500 µl alınarak Lumi-agregometredeki özel haznesine yerleştirildi. TZP alan dört adet silikonize küvete 450 µl alınarak cihazın inkübatöründe 5 dakika ısıtıldı. Bu işlemden sonra TZP küveti özel haznesine kondu. Kaydedici kağıt hızı 2 cm/dk'ya ayarlandı ve ışık geçirgenliği %100'e kalibre edildi. TZP içine her agonist ajandan 50 µl eklendi. Ajanların son konsantrasyonları C1.V1=C2.V2 formülü ile hesaplandı.

ADP için son konsantrasyon= 1 µm

Kollagen için son konsantrasyon = 50 µg/ml

Epinefrin için son konsantrasyon = 1 µm

Ristocetin için son konsantrasyon = 2 mg/ml idi.

Elde edilen agregasyon eğrileri, maksimum agregasyon yüzdesi, eğim, agregasyon indeksi ve geçikme süresi gibi parametreler ile değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen sonuçlar istatistiki açıdan Student's-t testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan hastalar 20 mg/gün enalapril maleate aldılar. Hasta grubuna ait yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo I'de gösterildi.

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, enalapril maleate alan grupta tedavi öncesi ve sonrası tüm agonistlerle indüklenen trombosit agregasyon çalışmalarında maksimum yüzde agregasyon, eğim, agregasyon indeksi, log (sn) değerlerinde değişme olmadığı gözlemlendi (p>0.05).

Tedavi edilen hastaların fonksiyon test sonuçları Tablo II'de verilmiştir.

Tablo I. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

	Yaş dağılımı Ort±Sd	Cinsiyet		Toplam
		erkek	kadın	
20 mg/gün enalapril maleate alan grup	30-60 50.7±2.113	6	14	20

Tablo II. Enalapril maleate ile tedavi edilen hastaların trombosit fonksiyon test sonuçları

ADP	Enalapril Maleate (20 mg/gün)		t değeri	P
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		
-Max % agg	85±2.3	80.8±2.6	1.38	>0.05
-Eğim	64.1±2.6	57.27±1.9	0.45	>0.05
-Al.	27.78±2.1	26.57±1.7	0.45	>0.05
-Log (sn)	15.75±1.4	19.95±2.0	1.75	>0.05
EPİNEFRİN				
-Max % agg	88.8±2.3	84.7±3.1	0.93	>0.05
-Eğim	51.1±2.4	5.3±2.8	-1.15	>0.05
-Al.	22.28±1.5	24.87±6.98	-1.21	>0.05
-Log (sn)	18.1±2.3	24.8±2.9	-1.80	>0.05
RİSTOCETİN				
-Max % agg	77.86±1.8	75.12±1.5	1.17	>0.05
-Eğim	57.46±1.6	60.15±1.6	-1.18	>0.05
-Al.	26.57±1.1	28.69±1.6	-1.03	>0.05
-Log (sn)	17.1±1.4	16.50±1.2	0.32	>0.05
KOLLAGEN				
-Max % agg	84.95±2.0	81.85±2.0	1.11	>0.05
-Eğim	50.0±3.9	39.1±3.9	0.80	>0.05
-Al.	27.74±1.0	21.63±1.0	0.68	>0.05
-Log.	43.7±3.7	48.3±2.6	-1.02	>0.05

TARTIŞMA

Hipertansiyon, aterosklerozun ve buna bağlı kardiyovasküler komplikasyonların oluşumu ve ilerlemesi ile yakından ilgilidir. Bu konuda geniş epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran Framingham'ın çalışması bunlardan biridir².

Hipertansif hastalarda trombosit disfonksiyonu, kardiyovasküler morbiditenin artmasına sebep olur. "Trombosit Derived Growth Factor" (TDGF)'ün salgılanması aterosklerotik lezyonların gelişimine katkıda bulunabilir. Trombositler arteriel hasar ve kısmi vasküler obstrüksiyon meydana gelmiş damar cidarlarında birikebilir. Stehbens ve arkadaşları⁵ tarafından yapılan postmortem çalışmada akut myokard infarktüsünden ölen hastaların arterlerinde ateroskleroz görülen plaklarda ve ayrıca aniden ölen hastaların koroner damarlarında trombüsler olduğunu göstermişlerdir.

De Caterina ve arkadaşları⁶ tarafından yapılan karşılaştırmalı çalışmada, hipertansif kişilerin trombositlerinin normotansif kişilerin trombositlerinden daha aktif olduğu ve bunlarda trombosit agregasyonunun artmış bulunduğu ortaya konmuştur.

Hipertansif kişilerdeki trombosit fonksiyonları üzerine yapılan bazı çalışmalarda ise hipertansif kişilerle normotansif kişiler arasında trombosit fonksiyonları açısından bir fark görülmemiştir. Nyrop ve arkadaşları⁷ bu farklılığı olgu seçimi ve ölçüm şartlarına bağlamışlardır. Ortalama arteriyel kan basıncı 120 mmHg'nin altında olan hipertansif hastaların trombosit agregasyon çalışmalarında, epinefrin ve ADP'ye karşı oluşan cevapta herhangi bir fark bulunamamıştır. Buna karşılık ortalama arteriyel kan basıncı 120 mmHg'yi aşan hipertansif hastaların trombositlerinin daha aktif olduğu, ADP ve epinefrin ile trombosit agregasyonunda artma olduğu görülmüştür.

Tedavi ile ortalama kan basıncı 120 mmHg'nin altına düşürülen hastalarda bu farkın bulunmadığı görülmüştür.

Hollister ve arkadaşları⁸ yaptıkları çalışmada trombosit agregasyonu ile vücut konumu arasında ilişkiler olduğunu ve bunun ADP agregasyonundan çok epinefrin ile yapılan agregasyonda daha belirgin olduğunu göstermişlerdir. Epinefrin ile yapılan agregasyon çalışmasında 3 saat ayakta durduktan sonra trombosit agregasyonu, hipertansiyonlu hastada daha duyarlı hale gelmiştir. ADP ile epinefrin arasındaki fark ise α_2 hipertansiyonlu hastalarda

Kürşad ve ark.

Enalapril maleat'ın trombosit agregasyonu üzerine etkisi

reseptörlerindeki duyarsızlıkla açıklanmıştır. Bu bulgular, hipertansif kişilerde, ayağa kalkmanın daha uzun süre agregasyon artışına neden olduğunu ve myokard infarktüsü ile buna bağlı ölümlerin daha sıklıkla, sabah kalktıktan kısa bir süre sonra gerçekleşmesini açıklar⁸. Bizim çalışmamızda, hipertansiyon nedeni ile enalapril maleate tedavisi alan kişilerde trombosit agregasyonları tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kıyaslandı ve aralarında önemli bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Bu sonuç, Nyrop ve arkadaşlarının gözlemleriyle uyusmaktadır. Ayrıca, hipertansif hastalarda trombosit agregasyon artışının kan basıncından ayrı bir anormallik olduğunu düşündürmüştür. Kan basıncının normale inmesi ile hipertansif hastaların tromboz riskinin azalmadığı ve antiagregan tedavinin devam etmesi gerektiği fikrini telkin etmiştir.

Hipertansiyonda görülen trombosit agregasyon artışı, bu hastalığın tedavisi sırasında trombosit agregasyonunun baskılanması gerektiğini akla getirmektedir. Antihipertansif tedavinin trombosit fonksiyonları üzerine etkileri de incelenmiştir. Herhangi bir antihipertansif ilacın terapötik etkinliğini değerlendirmek için trombosit fonksiyonunun nasıl etkilendiğinin bilinmesi gerektiği kabul edilen bir görüş haline gelmiştir⁹.

De Caterina ve arkadaşları⁶, bir başka çalışmalarında isosorbid dinitrat ve hepatik metaboliti olan isosorbid mononitrat'ın trombosit agregasyonu üzerine etkisini ilaç infüzyon hızı ve dozunu değiştirerek incelemişlerdir. Trombosit agregasyonu ve TxB₂ oluşumunun dozla ilişkisi olduğu görülmüştür. Yine, trombosit agregasyonu azalan hastalarda kan basıncının belirgin olarak düştüğü, yani bu hastaların ilaç etkisine daha fazla cevap verdikleri tesbit edilmiştir.

ACE inhibitörlerinden ilk uygulama alanına giren Captopril'in trombosit fonksiyonları üzerindeki etkilerini incelemek için yapılan az sayıdaki çalışmada tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir⁹. Yapılan bir çalışmada, hipertansif kişilerde ve normal gönüllülerde 50 ve 100 mg/gün'lük kaptopril dozları ile tüm agonistler (ADP, epinefrin, kollagen ve araşidonik asit) ile trombosit agregasyonunda önemli değişiklikler tesbit edilmiştir. Bu çalışmada kaptoprilin etkisi *invivo* ve *invitro* olarak incelenmiş, *invitro* incelemede etkisi görülmemiştir¹¹.

Gupha ve arkadaşları¹⁰ tarafından sülfidril grubu içermeyen Quinalopril ile yapılan çalışmada, hipertansif hastada 4 hafta süreyle uygulanan tedavi sonucunda, tüm agonistlerle yapılan çalışmalarda

değişiklik görülmemiştir. Bunun sonucunda, Quinalopril'in trombosit agregasyonuna etkisi olmadığı kabul edilmiştir.

Çalışmamızda kullanılan ACE inhibitörü enalapril maleate sülfidril grubu içermemektedir. Sonuçlarımızı karşılaştırmak amacıyla literatür taraması yapıldı ancak enalapril maleate'in trombosit fonksiyonlarına etkisi ile ilgili çalışmaya rastlanılmadı. Çalışmamızda 10 gün süre ile enalapril maleate verilen 20 hipertansif hastada tekrarlanan trombosit agregasyonu çalışmalarında tüm agonistlerle değişiklik gözlenmedi.

Trombosit agregasyonu çalışmalarının sonuçları, agregasyon çalışmasının *invivo* veya *invitro* olarak yapılmasına göre farklı bulunmuştur. Ring ve arkadaşlarının⁸ Diltiazem ile Someya ve ark.larının¹¹ kaptopril ile yaptıkları çalışmada, *invivo* ve *invitro* sonuçları farklı bulunmuştur.

Epinefrin ile yapılan agregasyon çalışmalarının daha çok kişisel farklılıklarla yönlendirildiği iddia edilmiştir. Emosyonel değişiklikler, bazı ilaçların alınması ve egzersiz gibi durumlar katekolamin dışarjına yol açarlar. Bu gibi durumlarda açık adrenoreseptör sayısı azalır ve trombosit agregasyonu daha düşük oranda gerçekleşir. Bu durumda epinefrin ile elde edilen sonuçların diğer ajanlarla elde edilen sonuçlara göre değişkenlik göstermesi normaldir. Trombosit agregasyon çalışmalarında en duyarlı agonist ADP'dir¹².

Çalışmamızda, trombosit agregasyonu metodu ile enalapril maleate'in trombosit fonksiyonları üzerine etkisi olmadığı kanaatine vardık.

Elde edilen sonuçlar ile enalapril maleate alan hastalarda, endikasyonu olduğu zaman ayrıca antiagregan tedavi yapılması gerektiği düşünüldü. Ancak, enalapril maleate'in trombositler üzerine etkisiz olmasından dolayı kanama diyatezi olan veya antiagregan ilaç alan hipertansif hastalarda güvenle kullanılabileceği kanaatine vardık.

KAYNAKLAR

1. Saunders RN. Platelets and Atherosclerosis. Progress in Drug Research 1985;29:49-62.
2. Garrivan JC, Peach MJ. Renin and angiotensin. In Gilmon AG, Roll TW, Nies AS, Taylor PC. (eds): The Pharmacological basis of therapeutics. 8th edition, Pergamon press, NewYork 1980:743-63.
3. Operator's Reference Manual: Cell-Dyn 1500 Automoted Hematology Analyzer, Sequola turner Cooperation, 1986.

Kürşad ve ark.

Enalapril maleat'ın trombosit agregasyonu üzerine etkisi

4. British Society for Haematology: Guidelines on platelet function testing. J Clin Pathol 1988;41:322-30.
5. Stehens WE: Relationship of coronary artery thrombosis to myocardial infarction. Lancet 1985;2:639-42.
6. De caterio R, Lambardini M, Bernini W, Mazzone A: Inhibition of platelet function during invivo infusion of isosorbid mononitrates: Relationship between plasma drug concentration and hemodynamic effects. Am. Heart Journal 1990; April:855-62.
7. Nyrop M, Zweifler AJ: Platelet aggregation in hypertension and the effects of anti-hypertensive treatment. J Hypertension 1988;6:263-9.
8. Decaterino R, Gionnesi D, Boem A, Bernini W: Equal antiplatelet effects of aspirin 50 or 324 mg/day in patients after acute myocardial infarction. Thrombosis and Hemostasis 1985;54(2):528-32.
9. Ring M, Corrigan J, Fenster PE: Effects of oral diltiazem on platelet function: alone and in combination with "low dose" aspirin. Thrombocyt Research 1986;44:391-400.
10. Gupha RK, Kjeldsen SE, Motley E, Weber AB, Zweifler AJ, Julius S: Platelet function during antihypertensive treatment with quinapril, a novel angiotensin converting enzyme inhibitor. Journal of Cardiovascular Pharmacology 1986;17:13-19.
11. Greer IA, Walker JJ, Colder AA, Forbes CD: Aspirin with an adrenergic or a calcium channel blocking agent as new combination therapy for arterial thrombosis. Lancet 1991;February:351-2.
12. De Clerck F: Blood platelets in human essential hypertension agents. Actions 1986;18:563-80.

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr. Salim B. TEKİN
Üniversite Loj. 7.Blok No: 16
ERZURUM