

Hipertansif Olgularda Kalsiyum Antagonistleri Ve Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitorlerinin Oküler Pulsatil Kan Akımı Üzerine Etkileri

Murat Levent Alimgil¹, Haluk Esgin², Sait Erda³.

ÖZET

Amaç: Glukom ve hipertansiyon oldukça sık olarak aynı hastada birlikte görülebilmektedir. Bu çalışmanın amacı Kalsiyum (Ca^{++}) antagonistleri ve anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri gibi hipertansiyon tedavisinde kullanılan, sistemik kan basıncı ve vasküler tonus üzerine etkileri olan ilaçların göz içi basıncı (GİB), oküler pulsatil kan akımı (OPKA) ve optik sinir perfüzyon basıncı üzerine etkilerini ortaya koymaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışma kapsamına yeni tanı konulan, daha önce antihipertansif tedavi görmemiş 24 hipertansif olgu alınmıştır. Olgular tesadüfi seçimle 11 (1.grup) ve 13 olguluk (2.grup) 2 gruba ayrılmıştır. Tüm olguların sistemik kan basıncı, nabız sayısı, GİB ve OPKA ölçümleri yapıldıktan sonra 1.gruba Ca^{++} antagonist (Nisoldipin, 10 mg), 2.gruba ACE inhibitörü (Ramipril, 2.5 mg) başlanmış ve 3 saat ve 1 haftalık tedavi sonrası aynı ölçümler tekrarlanmıştır. Çalışma protokolü tam maskelenmiş olarak yürütülmüştür.

Bulgular: Her iki grupta da 3 saat sonra sistolik ve diyalistik kan basıncı ($p<0.02$) ve oküler perfüzyon basıncı ($p<0.03$) istatistik olarak anlamlı düşmüştür. OPKA'nın değişmediği gözlenmiştir ($p>0.05$). 1.grupta nabız sayısı istatistik olarak anlamlı artmıştır ($p<0.01$). 1 hafta sonraki ölçümelerde araştırılan değişkenlerin hiç birinde değişiklik saptanmamıştır.

Sonuç: Sistemik kan basıncı ve oküler perfüzyon basıncının düşmesine rağmen OPKA'nın değişmemesi her iki grup ilacıın vazodilatatif etkisine veya gözün otoregülasyon mekanizmasına bağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Ca^{++} antagonistleri, Nisoldipin, ACE inhibitörleri, Ramipril, Oküler pulsatil kan akımı

SUMMARY

THE EFFECT OF CALCIUM ANTAGONISTS AND ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS ON OCULAR PULSATILE BLOOD FLOW IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Aim: Glaucoma and hypertension are two frequently seen diseases in elderly patients. The purpose of this study is to evaluate the effects of systemic blood pressure and vascular tonus change due to calcium (Ca^{++}) antagonists and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors on intraocular pressure (IOP), ocular pulsatile blood flow (OPBF) and ocular perfusion pressure in previously untreated hypertensive patients.

Material and method: Previously untreated 24 hypertensive patients are included in this study. Patients were randomly divided into two groups (11 and 13 patients respectively). 1.group received Ca^{++} antagonist (Nisoldipine, 10

¹ Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları.ABD, Edirne

² Yrd.Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları.ABD, Edirne

³ Prof.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları.ABD, Edirne

mg) and 2. group ACE inhibitor (Ramipril, 2.5 mg). Before and after 3 hours and 1 week treatment period, systemic blood pressure, pulse rate, IOP and OPBF measurements were taken in a full masked fashion.

Results: Systolic, diastolic blood pressure ($p<0.02$) and ocular perfusion pressure ($p<0.03$) decreased in both groups after 3 hours, OPBF however remained unchanged ($p>0.05$). The pulse rate increased in the 1. group ($p<0.01$). After 1 week treatment period none of these parameters showed any statistically significant change.

Conclusion: Even though systemic blood pressure and ocular perfusion pressure decreased, the no statistically significant change in OPBF, let us to think that this could be due to vasodilatative effect of both drugs or ocular autoregulatory mechanism.

Keywords: Hypertension, Ca^{++} antagonist, Nisoldipine, ACE inhibitor, Ramipril, Ocular pulsatile blood flow

GİRİŞ

Oküler pulsatil kan akımının(OPKA) hesaplanması, kalbin her sistolü ile göz içi basıncında (GİB) meydana gelen değişikliklerin bir kontakt pnömotonometre ile izlenmesi ve basınç-hacim ilişkisini gösteren formüller yardımcı ile bir dakikada sistolde göze dolan kan hacminin mikrolitre cinsinden verilmesi prensibine dayanır (1-3). Nabız sayısı, gözün aksiyal uzunluğu ve ölçümün yapıldığı postür gibi değişkenlerin OPKA'yi etkilediği bilinmektedir (4-6).

Sistemik hipertansiyon tedavisinde en sık kalsiyum (Ca^{++}) antagonitleri ve anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri kullanılmaktadır. Nisoldipin, dihidropiridin grubu bir Ca^{++} antagonistidir. Membran potansiyeline bağımlı Ca^{++} kanallarını bloke ederek ekstrasellüler Ca^{++} 'un hücre içine girişini engeller. Nisoldipin'in özellikle düşük membran potansiyeline sahip hücrelere afinitesi olması özellikle koroner spesifik etkisinin nedeni olarak gösterilmektedir(7). Yapılan çalışmalarda insanlarda koroner direnci %50, periferik direnci %30 azalttığı gösterilmiştir (8). Bu özellikler nedeni ile koroner kalp hastalıkları ve hipertansiyon tedavisinde kullanılır. ACE inhibitörleri anjiotensin 1'in güçlü bir vazokonstrktör madde olan anjiotensin 2'ye dönüşmesini sağlayan ACE'yi inhibe ederek damar direncini azaltırlar.Ramipril uzun etkili bir ACE inhibitöridür.

Bu çalışmanın amacı bu ilaçların sistemik kan basıncı ve vasküler tonus üzerine olan etkilerinin GİB, OPKA ve optik sinir perfüzyon basıncını nasıl etkilediğini ortaya koymaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Daha önce antihipertansif tedavi görmemiş 24 olgu (yaş ortalaması 53.8 ± 8.4) çalışma kapsamına alındı. Tüm olguların sistolik kan basıncı 5 dakikalık istirahat süresi sonunda 160 mmHg'nin üzerinde idi. Olguların GİB ve OPKA ölçümlerini etkileyebilecek

bir göz hastalığı ve kırma kusuru (± 1 dioptri sferik değer) yoktu. Olgular sabah saat 8.30'da kliniğe çağırıldı ve basal GİB, sistemik kan basıncı ve nabız sayısı ölçümleri yapıldıktan sonra tesadüfi seçimle 11 ve 13 kişilik 2 gruba ayrıldı. 1. gruptaki olgulara 1 tablet Ca^{++} antagonistisi (Nisoldipin 10 mg;Syscor), 2. gruptaki olgulara 1 tablet ACE inhibitörü (Ramipril 2.5 mg;Delix) verildi ve 3 saat sonra aynı ölçümler tekrarlandı. Olguların bu tedaviyi 1 hafta süre ile sürdürmesi istendi (Nisoldipin 2x10 mg, Ramipril 1x2.5 mg). 1 grupta 6, 2. grupta 8 olgu 1 hafta sonraki kontrolüne geldi ve aynı değişkenlerin ölçümleri yapıldı. Ölçümleri yapan araştırmacı çalışmanın sonuna kadar hangi hastaya hangi ilacın verildiğini bilmiyordu.

Sağ ve sol göz OPKA ortalamalarının birbirine çok yakın olması nedeniyle iki gözde yapılan ölçümlerin ortalaması OPKA değeri olarak kabul edildi.

Optik sinir perfüzyon basıncı [Diastolik kan basıncı + (Sistolik kan basıncı - Diastolik kan basıncı)/3] -GİB formülü yardımı ile hasaplandı (9) ve her iki gözün ortalaması perfüzyon basıncı ortalama değeri olarak alındı.

GİB Goldman aplanasyon tonometresi, sistemik kan basıncı standart bir sfingonamometre ile daima sol koldan ve oturur pozisyonda, nabız sayısı radiyal arterden 1 dakika süre ile sayılarak, OPKA Ocular Blood Flow Tonograph (OBF Labs UK, Versiyon 8.2) cihazı ile oturur pozisyonda ölçüldü.

İstatistik hesaplamalar Wilcoxon signed rank test kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

1. ve 2. gruptaki olgularda ilaç verilmeden önce ölçülen GİB ile 3 saat ve 1 hafta sonra ölçülen GİB arasında istatistik olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 1). Her iki grupta da sistolik ve diyastolik kan basıncı 3 saat sonraki ölçümde istatistik olarak anlamlı düştü ($p<0.02$). 1 hafta sonraki kontrollerine gelen 1.gruptaki 6, 2.gruptaki 8 hastada ise sistolik ve

diyastolik kan basıncı ortalamaları bazal değere göre düşmüştür olmasına rağmen aradaki farkın istatistikî

olarak anlamlı olmadığı gözlemedi ($p>0.05$) (Tablo 2)

TABLO I. 1.grubun(Ca^{++} antagonistisi) ve 2. grubun (ACE inhibitörü) göz içi basıncı (mmHg) ortalama ve standart sapmaları

		n	BAZAL	3. SAAT	1. HAFTA
1. GRUP	SAĞ GÖZ	11	18.4±3.3	17.2±2.5	
		6	18.0±3.7	16.8±2.8	17.3±2.8
	SOL GÖZ	11	17.6±3.2	16.9±2.9	
		6	17.0±3.0	16.5±3.3	16.8±3.1
2. GRUP	SAĞ GÖZ	13	16.2±3.0	15.7±3.5	
		8	16.0±3.6	14.6±3.4	15.3±2.7
	SOL GÖZ	13	15.2±3.2	14.4±3.2	
		8	15.0±3.8	13.6±2.7	13.3±1.1

Nabız sayısı ortalaması Ca^{++} antagonistisi verilen 1. grupta 3 saat sonraki ölçümde istatistikî olarak anlamlı yükselirken ($p<0.01$) ACE inhibitörü

kullanılan 2. grupta bir değişiklik olmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

TABLO II. 1.grup (Ca^{++} antagonistisi) ve 2.grup (ACE inhibitörü) olguların sistolik,diyastolik kan basıncı (mmHg), nabız sayısı (/dak.), oküler pulsatil kan akımı (OPKA; mikrolitre/dak.) ve optik sinir perfüzyon basıncı (mmHg) ortalama ve standart sapmaları

		n	BAZAL	3. SAAT	1. HAFTA
SİSTOLİK K.B	1. GRUP	11	184.1±34.1	164.5±39.1*	
		6	169.2±19.1	145.0±32.7	161.7±27.7
	2. GRUP	13	176.5±12.1	166.5±17.8*	
		8	176.2±14.1	171.2±19.8	162.5±28.2
DİYASTOLİK K.B	1. GRUP	11	90.0±16.3	70.9±24.2*	
		6	88.3±18.6	72.5±18.9	75.8±20.8
	2. GRUP	13	98.8±17.1	93.8±14.9*	
		8	105.6±14.2	97.5±16.2	101.7±12.5
NABIZ SAYISI	1. GRUP	11	85.3±15.4	98.5±19.2*	
		6	83.0±16.1	92.7±21.4	88.7±12.0
	2. GRUP	13	85.1±14.5	81.1±14.4	
		8	82.2±9.9	80.0±13.8	80.0±7.1
OPKA	1. GRUP	11	996±230	1036±183	
		6	955±159	1050±176	945±189
	2. GRUP	13	965±348	938±247	
		8	1007±352	1004±260	910±318
PERFÜZYON BASINCI	1. GRUP	11	104±15	85±17*	
		6	99±13	80±11	87±17
	2. GRUP	13	109±14	103±16*	
		8	114±13	108±18	108±17

(*):Bazal değerden istatistikî olarak anlamlı farklı sonuç

OPKA'nın iki grupta da 3.saat ve 1 hafta sonraki ölçümelerde bazal değere göre değişmediği saptandı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Perfüzyon basıncı bazal değeri 1. grupta 104±15 mmHg iken 3 saat sonra 85±17 mmHg'ya düştü ($p<0.01$). 2. grupta da perfüzyon basıncı bazal değerinin 109±14 mmHg'dan 3 saat sonra 103±16

mmHg'ya düşüğü görüldü ($p<0.03$). Bir hafta sonra ölçümleri yapılabilen olgularda ise istatistik olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Kelly intavenöz olarak verilen Ca^{++} antagonistlerinin normal olgularda GİB'yi etkilemediğini göstermiştir(10). Suzuki ise oral Ca^{++} antagonist kullanılarak hipertansif olgularda GİB'yi kontrol grubundan farksız bulmuştur(11). Watkins tavşanlarda %0.001'lik SCH 33861, %0.1'lik kaptopril ve %0.01'lik enalaprilik asit gibi ACE inhibitörlerinin topik kullanımının GİB'yi %0.5'lik timoloj ile kıyaslanabilecek oranda düşürdüğünü saptamıştır(12). Vogh bu etkinin kamaralar sıvısı yapımının azalması ile ortaya çıktığını(13). Sereiti oral 50 mg kaptoprilin normal olgularda GİB'yi değiştirmedigini göstermiştir(14). Bizim olgu gruplarımızda da GİB takip süresince bir değişiklik göstermedi.

Çalışmamızda sistolik ve diyastolik kan basıncı her iki grupta 3 saat sonraki ölçümde başlangıç değerine göre istatistik olarak anlamlı düşük bulundu. 1 hafta sonraki kontrolleri yapılabilen olgularda ise sistemik kan basıncı ortalamaları başlangıçta oranla düşmesine rağmen aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni büyük olasılıkla 1 hafta sonraki kontrollere gelen olgu sayısının azlığı idi (1.grupta 6, 2.grupta 8 olgu).

1.grupta 3. saatteki kontrolde nabız sayısında istatistik olarak anlamlı artış gözlandı. Nisoldipin ile refleks taşikardi ortaya çıkabildiği bilinmektedir (15).

Endotelin-1 isimli çok güçlü bir vazokonstrktör olan ve son çalışmalarında normotansif glokomlu olgularda plazma

konsantrasyonu normal olgulara göre yüksek bulunan(16) maddenin damar daraltıcı etkisinin Ca^{++} antagonistleri tarafından bloke edilebildiğine(17-19) ve edilemediğine (20) dair yayınlar mevcuttur. Hayvan deneylerinde Ca^{++} antagonistlerinin verilmelerinden hemen sonra oftalmik kan akım hızını düşürdükleri saptanmış ve bu etki sistemik kan basıncı düşüşüne bağlanmıştır(21).

Gözün kendine özgü bir renin-anjiotensin sistemi vardır. Oküler sıvılarda prorenin varlığı kanıtlanmıştır(22). Ayrıca retina koroid ve siliyer cisimde ACE bulunduğu saptanmıştır(23). Topik ACE inhibitörlerinin GİB'yi düşürmesi renin-anjiotensin sisteminin kamaralar sıvısı hemodinamigi üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.(12,13).

Oküler kan akımı hem oküler perfüzyon basıncı hem de bu arterin dallarının vasküler tonusu (akım direnci) ile ilişkilidir (**Kan Akımı=Perfüzyon basıncı/Akım direnci**). Oküler perfüzyon basıncının düşmesi veya akım direncinin artması kan akımını azaltır. Perfüzyon basıncı ve akım direncindeki değişikliklerin OPKA'yı nasıl etkilediği bilinmemektedir. Ayrıca yanıtlanması gereken bir diğer soru da bu etkilere karşı gözün otoregülasyon mekanizmasının nasıl davrandığıdır.

Çalışmamızda 3. saatteki ölçümde sistemik kan basıncı ve hesaplanan oküler perfüzyon basıncı bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşmüş olmasına rağmen OPKA'da bir değişiklik gözlenmemesi, bu ilaçların yarattığı vazodilatasyon veya gözün otoregülasyon makanızmasına bağlı olabilir. Bu konunun aydınlanması için daha bir çok deneyel ve klinik çalışmaya gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Langham M, To'mey K: A clinical procedure for measuring the ocular pulse. *Exp. Eye Res.* 1978; 27:17-25
2. Krakau CET: Calculation of the pulsatile ocular blood flow. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992; 33:2754-2756
3. Silver DM, Farrel RA: Validity of pulsatile ocular blood flow measurements. *Survey Ophthalmol.* (Supplement 38) 1994; 72-80.
4. Trew DR, James BC, Thomas SHL, Sutton R, Smith SE: Factors influencing the ocular pulse-heart rate. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1991; 229:553-556
5. James BC, Trew DR, Clark K, Smith SE: Factors influencing the ocular pulse-axial length. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1991; 229:341-344
6. Trew DR, Smith SE: Postural studies in pulsatile ocular blood flow: I.Ocular hypertension and normotension. *Br. J. Ophthalmol.* 1991; 75:66-70
7. Nelson MT: Vasorelaxing effect of nisoldipine: enhancement by membrane depolarization. In: *Highlights on nisoldipine; Papers presented at the 11th European Congress of Cardiology in Nice.* Schattauer FK. ed.Bosch-Druck GmbH, Ergolding, 1991;3-6.
8. Serruys PW, Suryapranata H, Planellas J, Wijns W, Vanhalewijk GLJ, Soward A. et al: Acute effects of intravenous nisoldipine on left ventricular function and coronary hemodynamics. *Am. J. Cardiol.* 1985; 56:140-146

9. Hayreh S. S: Anatomie und Blutversorgung des Sehnerven. In:Das Glaukom Aspekte aus der Forschung für die Praxis. Pillunat L.E.,Stadtmeister R. eds.Springer Verlag,Berlin Heidelberg. 1993;3-19.
- 10.Kelly SP, Walley TJ: Effect of calcium antagonist nifedipine on intraocular pressure in normal subjects. Br. J. Ophthalmol. 1988; 72:216- 218
- 11.Suzuki R, Hanada M, Fujii H, Kurimoto S: Effect of orally administered beta-adrenergic blockers and calcium-channel blockers on the intraocular pressure of patients with treated hypertension. Ann. Ophthalmol. 1992; 24:220-223
- 12.Watkins RW, Baum T, Cedeno K, Smith EM, Yuen PA, Ahn HS, et al: A: Topical ocular hypotensive effects of the novel angiotensin converting enzyme inhibitor SCH 33861 in conscious rabbits. J. Ocul. Pharmacol. 1987; 3:295-307
- 13.Vogh BP, Godman DR: Effect of inhibition of angiotensin converting enzyme and carbonic anhydrase on fluid production by ciliary process, choroid plexus and pancreas. J. Ocul. Pharmacol. 1989; 5:303-311
- 14.Sereiti MR, Turner P: Effect of captoril (an angiotensin converting enzyme inhibitor) on intraocular pressure in healthy human volunteers. J. Ocul. Pharmacol. 1989; 5:1-5.
- 15.Siever H, Friedmann A, Schräder R et al.:Effect of the calcium antagonist nisoldipine on coronary blood flow and myocardial ischemia in temporary coronary occlusion. Z. Cardiol. 1990; 79:683-688
- 16.Sugiyama T, Moriya S, Oku H, Azuma I: Association of endothelin-1 with normal tension glaucoma:Clinical and fundamental studies. Survey Ophthalmol. (Supplement 39) 1995; 49-56
- 17.Sugiyama T, Oku H, Moriya S, Shimizu K, Hamada J, Azuma I: Effect of endothelin-1 on ocular circulation. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1993; 97:678- 682
- 18.Nyborg NC, Prieto D, Benedito S, Nielsen PJ: Endothelin-1 induced contraction of bovine retinal small arteries is reversible and abolished by nitrendipine. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1991; 32:27-31
- 19.Goto K, Kasuya Y, Matsuki N, Takuwa Y, Kurihara H, Ishikawa T. et al.: Endothelin activates the dihydropyridine-sensitive voltage dependent Ca²⁺ channel in vascular smooth muscle. Proc. Natl. Acad. Sci. 1989; 86:3915-3918
- 20.Hoeftiger IO, Flammer J, Lüsher TF: Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1992; 33:2340-2343
- 21.Noguchi S, Kimura Y, Nitta A, Shimizu R, Kobayashi K, Aoki K et al.: Blood flow in the optic nervehead following intravenous administration of calcium antagonist. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1992; 96:962-972
- 22.Danser AHJ, van den Dorpel MA, Deinum J et al.: Renin, prorenin and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989; 68:160-167
- 23.Ferrari-Dielo G, Ryan JW, Rockwood EJ, Davis EB, Anderson DR: Angiotensin-converting enzyme in bovine,feline and human ocular tissues. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1988; 29:876-881