

22871.

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

EŞANŞİYEL HİPERTANŞİYONDA İZ ELEMENTLERİN ROLÜ

Yük. Lisans Öğr. Basra DENİZ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

YÖNETİCİ
Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman ŞERMET

İÇİNDEKİLER

Sayfa :

GİRİŞ	1- 2
GENEL BİLGİLER	3-21
MATERYAL METOD	22-24
BULGULAR	25-42
TARTIŞMA	43-45
ÖZET	46-47
SUMMARY	48
KAYNAKLAR	49-52

TEŐEKKÜR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimim süresince devamlı yardım, ilgi ve alakasını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Doç.Dr.Orhan DENLİ'ye minnet duygularımı saygılarımla arz ederim.

Tezimin hazırlanmasında her aşamada değerli yardımlarıyla gerekli imkanı sağlayan Rehber hocam sayın Yrd.Doç.Dr. Abdurrahman ŞERMET'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistiksel çalışmalarına yardım eden sayın Dr.Mustafa KELLE'ye ve Anabilim Dalı'mızdaki bütün arkadaşlarıma teşekkürlerimi borç bilirim.

Basra DENİZ

GİRİŞ

Eser elementlerle kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkileri gösteren bilimsel çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (31). Pek çok epidemiyolojik çalışmaya göre mineralden zengin sert içme suyunun tüketilmesi kalb-damar hastalıklarına karşı koruyucu olmaktadır. (25). Bazı araştırmacılar içme suyu veya diyetteki Ca/Mg oranı ile kan basıncı arasında sıkı bir ilişkiden söz etmektedir (1,27). Saltman bazı esansiyel eser elementlerin özellikle demir, bakır ve çinkonun hipertansiyonda rolü olabileceğini ileri sürmektedir (26). Söz konusu metaller kan basıncının düzenlenmesi ile ilgili peptidler, katekolaminler ve steroid hormonların biyosentezi ve yıkımından sorumlu enzimlerin aktivitesi için gereklidir.

Vücudumuza çeşitli yollarla girebilen kadmiyum, kurşun, civa ve tallium gibi ağır toksik metaller hormon metabolizmasını etkilemek suretiyle hipertansiyona yol açabilirler (26).

Hipertansiyonun en yaygın olanı primer veya nedeni bilinmeyen esansiyel hipertansiyondur. Kalıtsal olduğuna dair kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır (30). Spontan hipertansif sıçanlar bu hastalığın deneysel modeli olarak gösterilmektedir. Esansiyel hipertansiyonlu kişilerin ve spontan hipertansif sıçanların eritrositlerinde Na-K-ATP ve aktivitesi düşüktür (2,3,34). Hücre içi Na^+ ve Ca^{++} konsantrasyonu normal değerlere göre yüksek, Mg^{++} ve K^+ düzeyinin düşük olduğu ileri sürülmektedir (2,3). Hücre membranında meydana gelen iyon transportu ve geçirgenlik değişikliklerinin membran akışkanlığındaki azalmaya bağlı olduğu deneylerle gösterilmiş bulunmaktadır (2,3). Benzer

değişikliklerin damar düz kas hücrelerinde de olabileceği ve periferik arteriyel dirençteki artışın temelini teşkil edeceği düşünülmektedir. Bu konuda az da olsa bazı deneysel kanıtlar bulunmaktadır(16,30).

Esansiyel hipertansiyonda eser elementlerin metabolizması normaldir? Özellikle kan basıncı ile ilgili oldukları öne sürülen Fe^{++} , Zn^{++} , Cu^{++} gibi eser elementlerle ayrıca Mg^{++} 'un esansiyel hipertansiyonlulardaki düzeyleri hakkında literatür bilgilerin yeterli olmadığı kanısındayım.

Bu çalışmadan amacımız olanaklarımız ölçüsünde kan basıncı ile ilgili bazı metallerin esansiyel hipertansiyonlu kişilerde durumunu incelemektir.

GENEL BİLGİLER

Kan Basıncı (Tansiyon) : Kanın damar çeperinde birim alana uyguladığı basınç olarak bilinir. Basınç mmHg cinsinden ifade edilir(12).

Arteriyel kan basıncı oldukça karmaşık olan kardiyovasküler kontrol sisteminin yalnızca bir yönünü oluşturmaktadır. Kardiyovasküler sistem bir bütün olarak düşünüldüğünde kardiyak performans ve periferik rezistans ile birlikte indirekt olarak kapasitans damarlarının kan akımına ve sempatik sinir aktivitesi ile hormonal faktörlerin hemodinamik fonksiyonlara olan etkileri kan basıncı değişikliklerinde değişik boyutlarda rol oynadıkları dikkate alınmalıdır (11,23,33).

Arteriyel kan basıncı birim zaman zarfında kalbin arteriyel dolaşıma pompaladığı kan hacmi (kalp debisi) ve periferik damar yataklarındaki arteriyollerin kan akımına karşı gösterdiği total periferik damar rezistansının (TPDR) çarpımı ile doğru orantılıdır.

$$\text{Kan basıncı} = K \times \text{Kalp debisi} \times \text{TPDR}$$

Burada K orantı Sabitesidir(14).

Kan Basıncının Düzenlenmesi : Kan basıncının düzenlenmesiyle ilgili mekanizmaları 3 grup altında toplayabiliriz (12,14,18,23,33).

- 1- Doku gereksinimine göre kan akımının lokal kontrolü.
- 2- Kan akımının nörojenik kontrolü.
- 3- Hormonal (humoral kontrolü) (12,14,18).

1- Kan Akımının Lokal Kontrolü

Dolaşımın en temel ve önemli karakteristiklerinden biri, dokuların gereksinimlerine uygun olarak, kendi lokal kan akımlarını kontrol etme yeteneğidir. Dokuların kan akımı için özel gereksinimleri nelerdir? Bunun cevabı aşağıda sıralananlar dahil pek çoktur(15).

- a) Dokulara Oksijen taşınması.
 - b) Glikoz, amino asitler, yağ asitleri v.b. öteki besin maddelerinin taşınması .
 - c) Dokulardan karbondioksitin uzaklaştırılması .
 - d) Dokulardan hidrojen iyonlarının uzaklaştırılması .
 - e) Dokulardaki öteki iyonların uygun konsantrasyonda tutulması.
 - f) Çeşitli hormon ve öteki maddelerin farklı dokulara taşınması .
- Ayrıca, bazı organların gereksinimleri vardır. Örneğin, deri, kan akımı vücudun ısı kaybını belirler ve bu yolla vücudun ısı düzenlemesine yardım eder. Yeterli miktarda kan plazmasının böbreklere taşınması, böbreklerin artık maddeleri vücuttan atmalarını sağlar (8,9,12).

2- Kan Akımının Sinirsel Kontrolü

Buda kendi arasında 3'e ayrılır.

- a) Baroreseptörler
- b) Kemoreseptörler
- c) Merkezi Sinir Sisteminin iskemik cevabı(6,12,21).

a) Baroreseptörler : Arteriyel basıncın düzenlenmesinde uzun zamandan beri mekanizmaların en iyi bilineni baroreseptör reflektir. Temelde bu refleks, büyük sistemik arterlerin çeperinde yerleşmiş bulunan ve baroreseptör ya da pressoreseptör adı verilen gerim reseptörlerinden başlar. Basıncın artması baroreseptörleri gererek, buradan kalkan sinyallerin merkezi sinir sistemine taşınmasına neden olur. Sonra feedback sinyalleri otonom sinir sistemi yardımıyla geriye, dolaşım sistemine gönderilerek, arteriyel basınç normal düzeyine indirilir (7,12).

b) Kemoreseptörler : Kemoreseptörler 1-2 mm büyüklüğünde birkaç küçük organa yerleşmiş ve kimyasal duyarlılığı olan hücrelerden ibarettir. Bunlar her bir carotis comminis'in çatallanma yerindeki glomus caroticum ve aortaya bitişik birkaç glomus aorticum içinde bulunurlar. Kemoreseptörler, baroreseptörlerle birlikte hering ve vaqus siniri içinde vazomotor merkeze ulaşan sinir liflerini uyarırlar.

Her glomus karoticum ve glomus aorticum küçük bir besleyici arter yoluyla bol miktarda kan alır, böylece kemoreseptörler arteryel kan ile yakın ilişki içinde bulunmaktadır. Arter basıncı kritik değer altına düştüğü zaman glomusların kan akımı azaldığı için oksijen miktarı da azaldığı ve karbondioksit ve hidrojen iyonları uzaklaştırılmadığı için kemoreseptörler uyarılır.

Kemoreseptörlerden kaynaklanan uyarılar vazomotor merkeze iletilerek merkezi uyarırlar bu da arteryel basıncı yükseltir. Açıkçası, bu refleks çok düşmüş olan arteryel basıncın normal düzeye dönmesine yardım eder. Bununla beraber bu refleks, normal arter basıncı sınırlarında güçlü bir kontrol sistemi oluşturmaz, çünkü arteryel basınç 80 mmHg'ya düşünceye kadar uyarılmaz.

Kemoreseptör mekanizma aynı zamanda, arteryel kanda oksijen konsantrasyonu normalin altına düştüğü ya da karbondioksit veya hidrojen iyon konsantrasyonu normalin üstüne yükseldiği koşullarda da arteryel basıncı yükseltir. Basıncın artması, dolaşımın daha fazla miktarda oksijeni dokulara taşımaya, karbondioksit ve hidrojen iyonlarının fazlasının dokulardan uzaklaştırılmasına yardım eder (12,24).

c) Merkezi Sinir Sisteminin İskemik Cevabı : Normalde kan basıncının sinirsel kontrolü, hepside beynin dışında, periferik dolaşımda yerleşmiş bulunan baroreseptör, kemoreseptör ve düşük basınç reseptör-

törlerinden kaynaklanan reflekslerle sağlanır. Bununla beraber beyin sapının aşağı bölgesinde yerleşmiş olan vazomotor merkeze kan akımı, beslenmeyi yetersiz duruma getirecek kadar azalır, iske mi denen bu durumda, vazomotor merkezde bulunan nöronlar iske miye direk cevapla, güçlü bir şekilde uyarılırlar. Böyle bir uyarı olduğu zaman sistemik arteriyel basınç kalbin en fazla pompalayabileceği bir düzeye yükselir. Bu etki, yavaş kan akımının vazomotor merkezde karbondioksiti uzaklaştıramamasından kaynaklanmakta, biriken karbondioksidin lokal konsantrasyonu çok fazla artarak, sempatik sinir sisteminin uyarılmasında çok güçlü bir etki göstermektedir. Laktik asit ve öteki asitli maddeler gibi başka faktörlerinde basıncın yükselmesi için vazomotor merkezin stimülasyonuna katkıda bulunmaları mümkündür. Arteriyel basıncın serebral iske miye cevap olarak yükselmesi merkezi sinir sisteminin iskemik cevabı ya da basitçe merkezi sinir sisteminin iskemik cevabı olarak bilinir.

İskeminin vazomotor aktivitedeki etkisi çok büyüktür; ortalama arteriyel basıncı, en fazla 10 dakika içinde bazan 270 mmHg'ya yükseltebilir. Yoğun serebral iske mi ile gelişen sempatik vazokonstriksiyon çoğu kez okadar ileri bir safhaya varır ki, periferik damarların bazıları total olarak ya da hemen hemen total olarak kapanırlar. Örneğin; böbrekler, sempatik deşarjlara cevap olarak arteriyollerin vazokonstriksiyonu ile idrar oluşumunu tamamen durdururlar. Bu nedenle merkezi sinir sistemi iskemik cevabı, sempatik sinir sisteminin tüm aktivatörlerinin en güçlüsüdür (7,12,24).

3- Hormonal Kontrol Mekanizması

Arteriyel basıncın kontrolünde hızlı çalışan sinirsel mekanizmalara ek olarak, hızlı ya da orta derecede hızlı arteriyel basınç kont-

rolü sağlayan en az üç hormonal mekanizma vardır. Bu mekanizmalar şunlardır :(12,22).

- a) Norepinefrin-epinefrin vazokonstriktör mekanizması.
- b) Vazopressin vazokonstriktör mekanizması.
- c) Renin-anjiotensin vazokonstriktör mekanizması.

a) Norepinefrin-Epinefrin Vazokonstriktör Mekanizması :

Bu iki hormon dolaşım sistemiyle vücudun bütün bölümlerine ulaşarak, arteryel basıncın kontrolünde direkt sempatik stimülasyon gibi etki yaparlar, yani hem kalbi uyarır hem de kan damarlarının çoğunu ve venleri daraltırlar.

Böylece sempatik sinir sisteminin uyarılmasıyla arteryel basıncı düzenleyen çeşitli refleksler iki yolla basıncı yükseltirler; Direkt olarak dolaşım stimülasyonu indirekt olarak ise Norepinefrin ve epinefrin serbestletme yolu.

Epinefrin ve Norepinefrin haraplanmadan önce kanda 1-3 dakika kadar dolaşırlar. Böylece dolaşımın uyarılmasını hafifçe uzatmış olurlar. Keza bu hormonlar metarteryoller gibi çok küçük damarları da içine alan sempatik sinir donatımı olmayan bazı dolaşım bölümlerine de ulaşmaktadır ve bu hormonlar özellikle deri damarlarında olduğu gibi, bazı damar sistemlerinde güçlü bir etkiye sahiptirler.

Genel olarak epinefrin ve norepinefrin sistemi ile arteryel basıncın kontrolünde total sempatik mekanizmanın bir parçası gibi kabul edilebilirler.

b) Arteryel basıncın hızlı kontrolünde Vazopressinin rolü :

Arteryel basınç düştüğü zaman sempatik sinir sistemini aktive eden sinyaller ya da bunlarla yakın ilişkili sinyaller hipotalamusun

hipofiz arka lobundan fazla miktarda vazopressin salgılatmasına neden olur. Vazopressin kan damarları üzerinde direkt vazokonstriktör etkiye sahiptir. Böylece hem total periferik direnci hem de ortalama dolaşım doluş basıncını artırarak arteryel basıncı normale yükseltir.

Yakın zamanlara kadar fizyologlar, kan basıncının düştüğü durumlarda salgılanan vazopressin miktarının düşük basıncı kompanse etmede önemli bir rol oynamaya yeterli olmadığını düşünmekteydiler. Halbuki yakın tarihlerde yapılmış olan deneylerde, baroreseptör basınç-kontrol mekanizması çıkarılmış hayvanlarda bir kanamadan sonra dolaşımdaki vazopressinin arteryel basıncı 35-50 mmHg kadar yükselttiği gösterilmiştir. Yakın zamanlarda Cowley tarafından yapılmış bir çalışmada, bir akut kanama ile arteryel basıncın 50 mmHg'ya düşürülmesinden sonra vazopressin sisteminin birkaç dakika içinde kan basıncını normalin %75 değerine kadar yükselttiği bildirilmiştir.

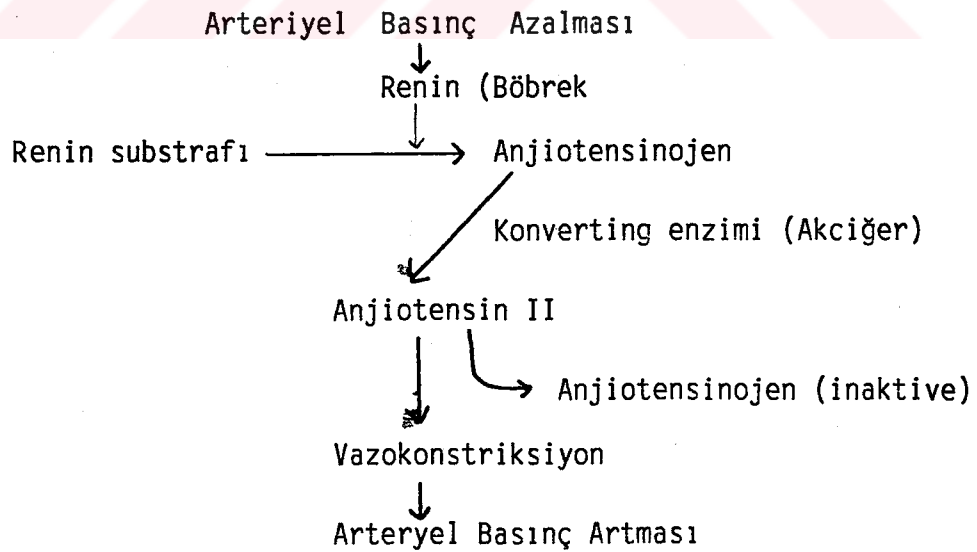
Böylece vazopressinin, basınç akut olarak tehlikeli düzeylere düştüğü zaman, normal arteryel basıncın yeniden kurulmasında çok önemli bir rol oynadığı hemen hemen kesindir.

Vazopressin aynı zamanda, böbreklerden suyun atılmasını azaltarak, arteryel basıncın uzun-sürelili kontrolünde indirekt bir rol oynar.

c) Arteryel basıncın kontrolünde Renin-Anjiotensin Vazokonstriksiyon Mekanizması :

Anjiotensin II hormonu, bilinen vazokonstriktörlerin en güçlülerinden biridir. Anjiotensin II ve vazopressin bu konuda yarışma halindedirler. Arteryel basınç çok fazla düştüğü zaman dolaşımda büyük miktarda anjiotensin II görülür. Bu artışı arteryel basıncın düşmesiyle böbreklerde renin enziminin serbestlemesi sonucudur.

Anjiotensinin oluşumu ve anjiotensin II nin arteryel basıncı arttıran etkisinin tüm şeması Şekil (I) de gösterilmiştir. Böbrekten geçen kan akımı azaldığı zaman afferent arteriyolün glomerule giriş bölgesindeki çeperinde bulunan jukstaglomeruler hücrelerden kana renin salgılanır. Ayrıca, sempatik sinir sistemi aktive olduğu zaman, sempatik sinir sinyalleri Jukstaglomeruler hücreleri doğrudan uyararak renin salgılatır. Renin, plazma proteinlerinden renin substratını (ya da anjiotensinojen) bir ucundan kırarak bir dekapeptid olan anjiotensin I'i serbestlenir. Renin, dolaşımda kaldığı 30 dakika-1 saat sürede sürekli olarak anjiotensin I'i oluşturur. Anjiotensin oluşuktan birkaç saniye sonra molekülünden iki amino asidin daha ayrışmasıyla oktopeptid anjiotensin II meydana gelir. Bu dönüşüm hemen tümüyle akciğerlerdeki küçük damarlarda, çeperlerinde bulunan konverting enziminin katalizör etkisiyle olur. Anjiotensin II kanda bir dakika kadar kaldıktan sonra anjiotensinaz adı altında toplanan birçok kan ve doku enzimi tarafından inaktive edilir.



Şekil I: Arteriyel basınç kontrolünde renin-anjiotensin vazokonstriksiyon mekanizması.

Anjiotensin II, kanda bulunduğu süre içinde çeşitli etkilerle arteriyel basıncı artırabilmektedir. Bu etkilerden biri çok hızlı olarak ortaya çıkar. Bu özellikle arteriyollerde ve daha az ölçüde de venlerde görülen vazokonstriksiyondur. Arteriyollerin vazokonstriksiyonu periferik direnci artırarak şekil (I) deki şemada görüldüğü gibi arter basıncını normale yükseltir. Aynı zamanda venlerin hafif konstriksiyonu ortalama dolaşım basıncını-bazen %20 değerine kadar yükselterek kalbe kanın venöz dönüşünü hızlandırır böylece kalbin fazla basınç yüküne karşı pompalamasına yardım eder.

Anjiotensinin öteki etkileri başlıca vücut sıvı hacimleriyle ilgilidir.

1- Anjiotensin böbreklere direkt etkisiyle tuz ve su atılmasını azaltır.

2- Böbrek üstü bezi korteksinde aldesteroñ salgısını stimule ederek bu hormon yoluyla da böbreklerden tuz ve su atılmasını kısıtlar.

Bu etkilerin her ikisinde kan basıncını yükseltir (12,22).

HİPERTANSİYON

a) Tanım:

Hipertansiyon, sistemik arteriyel kan basıncının devamlı yükselmesi ile kendini gösteren bir kalp-damar hastalığıdır (14). Hipertansiyon, zamanla ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açması (sol ventrikül hipertrofisi, konjestiv kalp yetmezliği, arteriyel anevrizma v.b. gibi) ve nisbeten sık görülmesi nedeniyle önemli bir klinik sorun ve sağlığı bozucu önemli bir etken sayılır (14).

İnsanların %12 si hipertansiyon veya bunun sebep olduğu komplikasyonlar sonucu ölmektedir (18).

Dünya Sağlık Örgütü 1958'de yaptığı bir yayında yatar veya oturur durumda ölçülen kan basıncının 160/95 mmHg (sistolik/diastolik) düzeyinin üstünde olmasını hipertansiyon olarak tanımlamıştır (14).

Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) kriterlerine göre, kan basıncının en yüksek limiti 160/95 olarak kabul etmektedir (14). (Dünya Sağlık Örgütüne göre)

140/90 ——— Normal

140/90 Sınırdadır (Borderline)

160/95 Hipertansiyon olarak kabul etmektedir (14).

DSÖ'nün 1958'de yaptığı yayınında 140/90 mmHg sınırı normal sistolik ve diastolik kan basıncının üst sınırı olarak teklif etmiştir. 140/90 ve 160/95 mmHg değerleri arasında ölçüm gösteren bireylerde sınırdadır (borderline) hipertansiyon bulunduğu kabul edilmiştir (14).

Joint National Comitte'sine göre şöyledir.

<u>Diastolik Basınç</u>	<u>Kategori</u>
85	Normal kan basıncı
85-89	Sınırdadır (Borderline)
90-104	Hafif hipertansiyon
105-114	Orta derecede hipertansiyon
115	Şiddetli hipertansiyon
<u>Sistolik Basınç</u>	
140	Normal kan basıncı
140-159	Orta derecede hipertansiyon
160	Tam hipertansiyon (14)

Hipertansiyon pekçok şekilde sınıflandırılabilir. Aşağıdaki sınıflama Pickering'den modifiye edilmiştir (20).

- 1- Çeşidine göre
 - a) Sistolik hipertansiyon
 - b) Diastolik hipertansiyon
- 2- Şiddetine göre
 - a) Malign olmayan hipertansiyon
 - b) Malign hipertansiyon
- 3- Nedenine göre,
 - a) Primer veya nedeni bilinmeyen- esansiyel hipertansiyon
 - b) Sekonder hipertansiyon (23,33).

b) Hipertansiyonun Etiyolojik Sınıflandırılması :

I. ARTERİYEL HİPERTANSİYON

(Sistolik ve diastolik kan basıncının yükselmesi)

A- Esansiyel hipertansiyon

- 1- Labil (intermittan)
- 2- Sürekli (fixed)

B- Renal hipertansiyon

- 1- Böbrek hastalıkları
 - a) Glomerulonefritis
 - b) Kronik Pyelonefritis
 - c) Konjenital polisistik böbrekler
 - d) Obstrüktif Uropati
 - e) Diabetik glomeruloskleroz
 - f) Analjezik, gut, hiperkalseminin yol açtığı intertisyel nefrit
 - g) Konnektif doku hastalıkları: Periarteritis nodoza, skleroderma, lupus eritematosus

- h) Böbrek tümörü
- j) Radyasyon nefriti
- k) Hereditör nefrit (irsi nefrit)

2- Renal arteriyel hastalık

- a) Fibröz dioplazi
- b) Aterosklerotik hastalık
- c) Embolik bloklar
- d) Travmatik arteri parçalanması veya zedelenmesi

3- Böbrek küçülmesi

- a) Perinefritis
- b) Perirenal hematoma

C- Endokrin hipertansiyon

1- Katekolamin fazlalığı

2- Steroid hipertansiyonu

- a) Mineralokortikoid fazlalığı

1^o- Primer aldesteronizm

2^o- Adrenal hiperplaziye yol açan fonksiyonel enzimatik blokaj

3^o- İatrogenik

- b) Glukokortikoid fazlalığı-(Kuşing sendromunun çeşitli nedenleri)

3- Oral yolla alınan gebeliği önleyici tabletler.

4- Hipertansiyonla birlikte olan durumlar

- a) Akromegali
- b) Tiroid hastalıkları
 - 1^o-Miksödem
 - 2^o-Tirotoksikoz (genellikle sistolik hipertansiyon yapar).

D-Nörojenik hipertansiyon

- 1- Anksiyete (korkulu) durumlar
- 2- Intrakranial hastalık
 - a) Kafaiçi basıncının artması
 - b) Ensefalit
 - c) Diensefalik sendromlar
 - d) Ağır ensefalopati (Ensefalopatiye sebep olan durumlar)
- 3- Vazomotor Merkezin Bozuklukları.
 - a) Bulber poliomyelitis
 - b) Vasküler desteğin bozuklukları
- 4- Spinal kord ve periferik sinirler
 - a) Kordonun transvers kesisi, transvers myelitis
 - b) Polionörit
 - c) Porfiria

E- Aorta daralmasının hipertansiyonu**F- Gebelik toksemisi hipertansiyonu**

- 1- Preeklampsi
- 2- Eklampsi

II. SİSTOLİK HİPERTANSİYON**A- Sol ventrikül atım volümünün arttığı durumlar**

- 1- Komple kalp bloku
- 2- Aort yetmezliği
- 3- Patent ductus arteriozus
- 4- Tirotoksikoz
- 5- Arteriovenöz fistül
- 6- Kemiklerin paget hastalığı

B- Aorta esnekliğinin azaldığı durumlar

- 1- Aorta arteriosklerozu
- 2- Aorta daralması (33).

Hipertansiyona katılan çeşitli faktörler:

1- Mekanik faktörler

- Kanın ileriye doğru akmasına karşı aktif veya pasif kons-triksiyon veya engelleme.

2- Hemodinamik faktörler

- a) Gerilim
- b) Damar duvarının artması (lümen kısmı)
- c) Total vücut otoregulasyonu (Guyton hipotesi)

3- Nöral mekanizmalar

- a) Adrenerjik (Kardiyovasküler inputu net arttırır).
- b) Parasempatik (Kardiyovasküler imputu düşürür).
- c) Katekolominler (Dolaşım seviyesini arttırır, metabo-lizmayı düşürür v.s.).

4- Renopressör Mekanizmalar

- a) Renin üretiminin veya salınımının artması
- b) Renin substratının üretiminin artması
- c) Anjiotensin I— Anjiotensin II ye dönüşmesinin de-ğişmesi

5- Renal parankimal fonksiyon

- a) Na⁺ dengesinin değişmesi
- b) H₂O dengesinin değişmesi
- c) Katyonların dengelerinin değişmesi(K⁺,Mg⁺⁺,Ca⁺⁺)

Ayrıca anyonların ve krebs döngüsündeki değişmeler.

6- Hormonal faktörler

- a) Adrenokortikal hormonlar (Kortizol, Aldesteron)
- b) Vazopressin
- c) Büyüme hormonu
- d) Parat hormon
- e) Tiroid hormonu
- f) Serotonin
- g) Diğer faktörler (Örn: ANF)

7- Depressör faktörlerin indirgenmesi

- a) Histamin
- b) Kollikrein-kinin sistemi
- c) Prostoglandin (20)

ESANSİYEL HİPERTANSİYON

Primer veya esansiyel hipertansiyon, sebebi belli olmayan ve diastolik arter basıncının da yüksekliği ile karakterize, genetik , ve prognostik bakımlardan özellikleri olan bir hipertansiyon tablosudur (15).

Esansiyel hipertansiyonun patojenesi.

Esansiyel hipertansiyonun patojenesi tam olarak aydınlatılamamıştır. Temel bozukluk total periferik damar rezistansının yükselmesidir (14).

Periferik damar rezistansının yükselmesinde sempatoadrenal sistemin etkinliğinde bir artmanın rol oynaması genellikle söz konusu değildir. Olguların çoğunda böyle bir durum bulunmaz. Ancak az sayıdaki bazı olgularda, sempatik sinir sisteminin etkinliğinde artma görülür; buna bağlı olarak katekolamin sentez ve metabolizmasında

bir artma olur. Esansiyel hipertansiyon olgularında bazal sempatik etkinlikte artma genellikle olmamakla beraber, damarların sempatik uyarılara karşı tepkisi artmıştır. Mental stres ve soğuk presör testi esnasında hipertansiyonlularda, normotansiyonlulara göre, plazma katekolamin düzeyinde daha fazla artma olur (14).

Sempatoadrenal sistem gibi periferik damar rezistansını artıran önemli bir fizyolojik sistem olan renin-anjiyotensin sisteminin etkinliğinde, esansiyel hipertansiyon olgularının yaklaşık %50 sinde bir artma bulunmamıştır, bu etkinliğin göstergesi olan plazma renin etkinliği normal sınırlar içinde bulunmuştur. Olguların ancak %20 kadarında bazal renin salgılanmasında artma ve plazma renin etkinliği düzeyinde yükselme vardır (yüksek reninli olgular); buna bağlı olarak damarlarda belirgin vazokonstriksiyon ve total periferik damar rezistansında belirgin artma vardır (14).

Esansiyel hipertansiyon olgularının yaklaşık %30'unda bazal renin salgılanması azalmıştır ve plazma renin etkinliği düşüktür (düşük reninli olgular). Bu gruptaki hastalar da damarlarda vazokonstriksiyon fazla değildir, kan yükselmesinin nedeni esas olarak sodyum tutulması ve dolaşan kan hacminin artmış olmasıdır (14)

Esansiyel hipertansiyonun temel nedenlerinden biri olarak ileri sürülen bir bozukluk, arteriyollerin ve diğer damarların düz kas hücreleri içinde normaldekinden fazla Na^+ iyonu birikmesi ve bunun sonucu olarak intraselüler serbest Ca^{++} konsantrasyonunun artmasıdır. bu durum esansiyel hipertansiyon patojenesindeki sodyum hipotesinin temelini teşkil eder.

Vazodilatör prostoglandin metabolizmasındaki genetik nitelikte

bir bozukluğun esansiyel hipertansiyon olguların bir grubunda patojenezde rol oynadığı varsayım olarak ileri sürülmüştür. Bu varsayım ile ri derecede kanıtlanmamıştır (14).

Esansiyel veya idiyopatik hipertansiyonun genelini kapsayacak şekilde daha iyi bir tanım yapabilmek için belkide muhtemel değişik alt grupları içinde toplamak gereklidir (14).

1- Hemodinamik özellikler.

Esansiyel hipertansiyon normal kardiyak output ve periferik direnç ile birlikte (23,33).

ABD ve Avrupa'daki laboratuvarlarda çok sayıda yapılan çalışmalarda önce bildirilen bulguların aksine, intermittan (labil) ve borderline (sınırdaki hipertansiyon) hastaların büyük bir kısmında kardiyak outputun arttığı ve total periferik direncin normal, normale yakın ve yasubnormal olduğu tespit edilmiştir. Artmış output ve normal direnç olarak bildirilen bu durum, artmış direnç ve kalıcı hipertansiyona öncülük eden başlangıç fazıdır. Gerçekte Lund Johansen ve Ohm tarafından yapılmış çalışmalarda 20 yıldan fazla izlenen tedavi edilmemiş borderline hipertansiyonlu hastalarda kardiyak outputun yüksekte normale doğru geçtiği gösterilmiştir (17). Bununla birlikte esansiyel hipertansiyonlularda normal veya düşük kardiyak output ve borderline hipertansiyonlularda yüksek output çok sıklıkla bulunmasına rağmen, her iki durumda da istisnalar olmaktadır. Bundan dolayıdır ki yüksek outputlu bazı hastalarda kalitatif olarak hastalığın farklı hemodinamik tiplerine rastlanması muhtemeldir. Borderline hipertansiyondaki artmış outputun nedeni belli değildir. Esansiyel hipertansiyondan sorumlu mekanizmalar da hala tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir

Egzersiz esnasında esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kardiyak output cevabı normal kişilerde olduğu gibidir. Kardiyak output, oksijen alımıyla orantılı olarak artar ve periferik direnç düşer. Bu düşüş hiç bir zaman normal düzeylere kadar olmaz ve bu yüzden kan basıncı yüksek kalır. Bu çalışmalarda normal bireylerin %80'inde kadar output'taki artıştan dolayı kan basıncında artış olmuş oysa birçok hipertansif birey buna, total periferik direnç artışıyla karşılık vermiştir (23,33).

2- Nörojenik Faktörler.

Emosyonel faktörlerin arteriyel basınç üzerine olan aşikar etkileri esansiyel hipertansiyonda psikojenik faktörlerin rolü ile ilgili pek çok görüş ortaya atılmasına neden olmuştur. Arteriyel basınçtaki tekrarlayan artışlar arteriollerin yapısal hipertrofisine neden olarak, bu da normal sinir trafiğinin veya dolaşan maddelerin bile vazokonstriktif etkilerinin artmasına neden olacaktır (23,33).

Oldukça çekiciliğe rağmen, bu hipotez iopatlanmayı beklemektedir. Çünkü psikojenik stimulusları kronik kalıcı hipertansiyona yol açtığına dair kesin deliller yoktur.

Hipertansif hastalarda stressli deneylerde verilen cevaplarda aşırı basınç artışını gösteren çalışmalar, vazomotor merkezlerden çıkan sempatik deşarj artışı ve normal deşarj için artmış vasküler cevaplılık arasında bir ayırım yapamaz. Problem, kişisel özellikler olarak tanımlanan böyle olası etkiler nedeniyle oldukça karışıktır. Pavlov, melankolik köpeklere nazaran, neşeli köpeklerde nörotik durum oluşturmanın daha kolay olduğunu belirtmiştir. Şartlı kan basıncı kontrolü ve baroreseptör aktive üstüne retikuler formasyonun etkileri karşısında ümit verici çalışmalar yapılmaktadır.

Sinoaortik denervasyon ile laboratuvar hayvanlarında oluşturulan hipertansiyon, esansiyel hipertansiyon ile gerçek anlamda benzerlik göstermez. Çünkü burada kan basıncında geniş dalgalanmalar ve taşikardi mevcuttur. Hayvan uyursa veya hareketsiz olduğunda basınç normal seviyelere düşer ve genellikle nöral blokaj yapan ajanlara duyarlıdır. 9. kafa sinirinin tutulduğu polinöritli nadir vakalar dışında baroreseptör mekanizmaların bozukluğu esansiyel hipertansiyonda esas rolü oynamaz. Karotis arterlerindeki fonksiyonel veya yapısal değişiklikler nedeniyle eşik değerlerinin sekonder olarak yeniden ayarlanması ve/veya refleks duyarlılığında azalma, teorik olarak esansiyel hipertansiyonun devamlılığında küçük bir rol oynayabilir (23,33).

Adrenerjik fonksiyonları baskılayan ilaçların ilgi çekici anti-hipertansif etkisi, hipertansiyonun sürdürülmesini idare eden faktörlerin nöral faktörler olduğunu gösteren deliklerden bir tanesidir

Geçmiş 10 yıldan fazla sürede gelişmiş önemli bir konuda, renal pressör ve sempatik sinir sistemleri arasındaki yakın ve resiprokal (karşılıklı) ilişkidir. Anjiotensinin sempatik sinir sisteminin kardiyovasküler etkileri üzerine olan potansiyel etkisi hala tartışılmaktadır. Ancak sempatik hiperaktivite, böbreğin kan akımını kısıtlama yoluyla renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonun tetiklemesine yardım edebilir.

Böylece, nörojenik veya hormonal faktörün veya ikisinin birlikte kardiyovasküler sistem üstünde daha kalıcı bir nörohumoral etkiyi sürdürmek için etkileşmeleri söz konusu olabilir (10).

3- Renal Pressör Sistem .

Günümüzde malign olmayan esansiyel hipertansiyon da bu sistemde

büyük bir anormallik olduğu gösterilmemiştir. Plazma renin düzeyleri çoğunlukla normal sınırlar içindedir, fakat bazen tamamen düşük ve dolaşımdaki renini yükselten uyaranlara karşı cevapsızda olabilir. Larogh ve arkadaşları esansiyel hipertansiyonu düşük, normal ve yüksek reninli diye sınıflamışlardır. İlk gruptaki hastalar volüm faktörlerine daha fazla bağılyken son ikisi renin mekanizmalarına bağılıdır. Esansiyel hipertansiyonu iki subgruba ayırarak değerlendirebiliriz. Birincisi plazma renin aktivitesi normal veya yüksek, plazma volüm azalmış ve muhtemelen sempatik tonusu artmış olan hasta grubu, ikincisi ise plazma renin aktivitesi düşük, plazma volümü artmış ve özellikle diüretik tedaviye cevap veren hasta grubu.

Esansiyel hipertansiyonlu bireylerin büyük bir kısmında aldes-
teron sekresyonu, üriner Na atılımıyla normal olarak korelasyon gös-
terir. Bununla birlikte bazen özellikle Na eksikliğinin stimule etti-
ği durumlarda, plazma renin etkiliği ve aldes-teron salınımı arasında
zıtlık olduğuda gösterilmiştir. Bu hormonal dengesizliğin rolü hala
açık değildir (23,33).

MATERYAL VE METOD

D.Ü.Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında yapılan bu deneysel çalışmada İç Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından esansiyel hipertansiyon tanısı konulmuş hastalardan yararlanıldı.

Yaşları 29 ile 81 arasında değişen 9 erkek ve 19 kadın esansiyel hipertansiyonlu kişi deney grubuna alındı. Yaşları 20 ile 65 arasında değişen 12 sağlıklı ve gönüllü insan (6 erkek, 6 kadın) kontrol grubumuzu oluşturdu.

Her iki grupta bulunan deneklerden yaklaşık 12 saatlik açlığı takiben (sabah saat 9 - 10' arası) ayakta oturur ve yatan pozisyonlarda kan basınçları ölçüldükten sonra venöz kan örnekleri ve oksipital bölgeden saç örnekleri alındı. Kan örneklerinde serum ve eritrositlerin Zn, Mg ve Cu düzeyleri ölçüldü. Ayrıca saç örneklerinde de aynı elementlerin miktarları belirlendi.

İz element ölçümlerinde Perkin Elemer 103 model atomik absorpsiyon spektrofotometresinden yararlanıldı. Bu ölçümlerde deiyonize plastik enjektörler ve cam malzemeler kullanıldı.

Cam Malzemenin Deiyonize Edilmesi :

- 1- Önce cam malzemeler 1 gün bikromat çözeltisinde $(K_2CrO_2 + H_2SO_4)$ bekletildi.
- 2- Çeşme su ile yıkandı
- 3- Saf sudan geçirildi
- 4- % 1 EDTA içinde 4 saat bekletildi
- 5- Tekrar saf su ile yıkandı
- 6- % 1 HNO_3 içinde bir gece bekletildi
- 7- İki kez bidistile su ile yıkandı
- 8- Etüvde kurutulduktan sonra kullanıldı

Serumda İz Elementlerin Ölçümü :

Serum iz elementlerinin ölçümünde serumların hemolizli olmamasına dikkat edildi. Çinko için serum bidistile su ile 5 kez, bakır için 2 kez ve magnezyum için 50 kez seyreltildi. Atomik absorpsiyon spektrofotometresinde uygun dalga boylarında absorbansları okundu. Bulunan değerler ve aşağıdaki formülden yararlanarak iz element miktarları belirlendi.

Numunenin Konsantrasyonu =

$$\frac{\text{Numunenin absorbansı} \times \text{standart konsantrasyonu} \times \text{dilüsyon Katsayısı}}{\text{Standardın absorbansı}}$$

Eritrositlerde İz Elementlerin Ölçümü :

Bunun için önce eritrosit paketleri hazırlandı: Antikoagülanlı kan 2280 g de 5 dakika santrifüj edildi. Plazma uzaklaştırıldı. Eritrositler üç kez serum fizyolojik ile yıkandı. Son santrifügasyondan sonra süpernatant iyice uzaklaştırıldı ve pipetle 1 ml eritrosit paketi alındı. Bir başka tüpe aktarıldı. Daha sonra bunların üzerine 2,5 ml %70 lik perklorik asit ilave edildi ve ısıtıldı. Eritrositlerin homojen bir şekilde erimesi sağlandı.

Hazırlanan bu örneklerden eritrosit çinkosunun ölçümü için numuneler 25 kez, bakır için 20 kez ve magnezyum için 50 kez seyreltildi. Atomik absorpsiyon spektrofotometresinde absorbansları belirlendi. Serum iz elementlerinin ölçümünde kullanılan formülden yararlanarak eritrosit iz elementlerinin miktarları hesaplandı.

Saç İz Elementleri Ölçümü :

Saç iz elementlerinin (Zn, Cu, Mg) ölçümü için uyguladığımız işlemleri şöyle sıralıyabiliriz.

- 1- Oksipital bölgeden 2-3 cm uzunluğunda saç alındı
- 2- İçeriği aşağıda belirtilen yıkama solusyonu ile saç örnekleri yarım saat oda ısısında çalkalandı
- 3- Deiyonize su ile deterjan uzaklaştırılincaya kadar yıkandı
- 4- 110°C de bir gece kurutuldu
- 5- 50 mg kuru saç örnekleri alındı
- 6- 3 ml asit karışımı (2 valüm H₂O₂ + 1 valüm perklorik asit) içinde 110°C de saç örnekleri eritildi

Saç çinkosunu ölçümü için bu örnekler 10 kez, bakır için 0 kez, magnezyum için 100 kez seyreltildi.

Yıkama Solüsyonu :

- 1 valüm Aseton
- 1 valüm Eter
- 1 valüm Triton-X (% 10 luk).

BULGULAR**1- Kan basıncı değerleri :**

Hipertansif denekler ile normotansif deneklerin kan basıncı değerleri arasında önemli farklılıklar belirlendi. Esansiyel hipertansiyonlu hastaların sistolik kan basıncı değerleri 162.68 ± 17.13 mmHg iken normotansif deneklerde 119.17 ± 9.00 olduğu saptandı ($P < 0.001$). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda diastolik kan basıncı 97.50 ± 11.98 mmHg iken kontrol grubunda 76.67 ± 4.92 olarak bulundu ($P < 0.001$). Kan basıncı değerleri Tablo 1,8' de görölmektedir.

2- Serum iz element değerleri :**a) Serum çinko değerleri :**

Esansiyel hipertansiyonlu hastaların serum çinko değerleri 110.00 ± 34.94 mg/ml, normotansif olan kontrol grubu deneklerin ise serum çinko düzeyi 111.75 ± 39.89 mg/ml olarak belirlendi. İki grup arasında önemli bir farklılık bulunmadığı Tablo 2,5'de gösterilmiştir ($P > 0.05$).

b) Serum bakır değerleri :

Esansiyel hipertansiyonlu hasta grubunun serum bakır değeri 108.11 ± 24.95 mg/ml, buna karşı normotansif hasta grubunda ise serum bakır düzeyi 89.00 ± 15.39 mg/ml bulundu. Esansiyel hipertansiyonlu hastaların serum bakır düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı bir artış belirlendiği Tablo 3,6'da görölmektedir ($P < 0.05$).

c) Serum magnezyum değerleri :

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda serum magnezyum değeri 0.56 ± 0.10 iken kontrol grubunda 0.76 ± 0.14 m Mol bulundu. Deney grubunda kontrol grubuna göre serum magnezyumun önemli ölçüde düşük

olduğu anlaşıldı ($P < 0.001$). Tablo 4,7'de grlmektedir.

3- Eritrosit iz element değerleri.

a) Eritrosit inko değerleri :

Esansiyel hipertansiyonlu hastaların eritrosit çinko değerleri 7.82 \pm 5.15 mg/ml belirlendi. Normotansif kontrol deneklerinde eritrosit çinko değerleri ise 12.41 \pm 3.73 mg/ml bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş olduğu Tablo 2,5'te grlmektedir ($P < 0.05$).

b) Eritrosit bakır değerleri :

Esansiyel hipertansiyonlu hastaların eritrosit bakır değerleri 1.49 \pm 0.60 mg/ml iken kontrol grubunda 1.33 \pm 0.37 mg/ml bulundu. İki grup arasında istatikselsel açıdan bir farklılık bulunmadığı Tablo 3,5'te grlmektedir ($P > 0.05$).

c) Eritrosit magnezyum değerleri :

Hasta grubunda eritrosit magnezyum değerleri 1.47 \pm 0.32 mMol, kontrol grubunda 1.61 \pm 0.31 mMol bulundu. İki grup arasında önemli bir farklılık belirlenmedi ($P > 0.05$). Tablo 4,7'de grlmektedir.

4- Sa iz elementleri.

a) Sa inko değerleri :

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda sa çinko düzeyleri 126.46 \pm 50.54 mg/g bulundu. Normotansif kontrol grubunda ise 190.06 \pm 36.96 mg/g bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre önemli bir düşüş olduğu görüldü ($P < 0.01$).

b) Sa bakır değerleri :

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda sa bakır 8.42 \pm 3.99 mg/g belirlendi. Normotansiyonlu kontrol grubunda sa bakır düzeyi 15.80 \pm 5.41 mg/g olarak bulundu. Kontrol grubu hasta grubuna göre önemli bir artış olduğu gözlendi ($P < 0.001$).

Tablo I. Deney ve kontrol gruplarında cins, yaş ve kan basıncı değerleri

D E N E Y (n = 28)					K O N T R O L (n= 12)				
İsim	Sistolik	Diyastolik	Yaş	Cins	İsim	Cins	Yaş	Sistolik	Diyastolik
İ.U	160	100	67	E	F.D	K	42	120	80
O.B	160	80	56	K	C.G	E	34	120	80
F.A	150	70	52	E	Y.B	K	50	120	70
D.A	180	100	65	K	A.Ş	E	38	120	80
R.T	170	100	50	K	Z.D	K	58	120	80
E.U	160	95	55	K	L.D	K	20	100	70
M.T	170	100	81	E	M.B	K	38	120	80
R.K	150	90	65	K	A.D	E	59	130	80
M.A	190	120	61	E	A.O	E	27	110	70
H.A	150	110	57	K	Z.H	E	58	130	80
N.A	140	90	58	K	L.A	K	51	110	70
H.K	190	90	45	E	A.S	E	65	130	80
Ş.S	210	100	62	K					
R.Ö	150	90	58	E					
N.O	180	100	63	K					
İ.A	160	90	35	E					
F.A	140	110	53	K					
H.A	170	100	68	K					
F.G	140	90	32	E					
Z.U	140	90	53	K					
H.K	170	110	65	K					
N.C	140	90	42	K					
A.A	170	90	56	K					
V.Y	160	100	59	K					
İ.E	160	90	29	K					
Z.G	165	95	35	E					
N.Ç	170	110	29	K					
N.M	160	130	38	K					
-	162.68	97.50	53.18	-	-	-	45.00	119.17	76.67
-	17.13	11.98	13.15	-	-	-	14.05	9.00	4.92

Tablo II. Deney ve kontrol gruplarında Serum, Saç, Erit Zn Değerleri

D E N E Y				K O N T R O L			
İsim	Serum Zn (n = 20)	Saç Zn n = 22	EritrositZn n = 17	İsim	Serum Zn n = 12	Saç Zn n=10	Erit. Zn n=10
İ.U	90.0	-	3.3	F.D	116.4	156.0	18.9
O.B	114.6	145.8	8.9	C.G	66.4	210.0	10.5
F.A	-	210.0	-	Y.B	86.4	140.4	13.7
D.A	145.8	82.8	2.6	A.Ş	193.8	197.8	12.8
R.T	145.8	94.2	12.7	Z.D	91.8	210.6	15.4
E.U	92.4	153.6	-	L.D	43.2	154.2	-
M.T	89.4	-	19.8	M.B	136.2	187.6	6.2
R.K	73.8	69.0	-	A.D	145.8	162.8	13.6
M.A	91.8	246.0	12.2	A.O	92.4	222.6	7.3
H.A	144.0	189.6	4.7	D.H	129.6	-	11.9
N.A	173.4	126.6	-	L.A	105.6	258.6	-
H.K	76.8	107.4	-	A.S	133.4	-	13.9
Ş.T	-	135.6	12.7				
R.Ö	115.8	-	-				
N.O	146.4	89.4	2.6				
İ.A	-	-	7.4				
F.A	111.0	172.8	4.1				
H.A	75.4	79.8	-				
F.G	95.4	78.0	5.4				
Z.U	160.2	140.4	3.6				
H.K	138.0	114.0	-				
N.C	-	184.2	-				
A.A	44.4	94.8	3.9				
U.Y	75.6	49.2	15.7				
Ö.E	-	-	4.4				
Z.G	-	-	8.9				
N.Ç	-	84.0	-				
N.M	-	135.0	-				
-	110.00	126.44	7.82	-	111.75	190.06	12.41
-	34.94	50.54	5.15	-	39.89	36.96	3.73

Tablo III- Kontrol ve deney gruplarının serum,Eritrosit ve saç Cu değerleri

D E N E Y					K O N T R O L			
o	İsim	Serum Cu n=23	Saç Cu n=2	Erit.Cu n=19	İsim	Serum Cu n=12	Saç Cu n=10	Erit. Cu n=12
1	İ.U	88,4	-	1,9	F.D	102,8	15,7	1,8
2	O.B	107,2	8,6	0,7	C.G	88,2	27,2	1,2
3	F.A	112,8	9,7	—	Y.B	102,4	18,3	1,5
4	D.A	88,0	2,2	2,2	A.Ş	69,0	17,2	1,2
5	R.T	98,8	8,0	1,4	Z.D	106,4	17,8	0,7
6	E.U	162,8	7,0	-	L.D	74,4	7,7	1,4
7	N.T	92,0	-	1,7	M.B	104,8	16,9	0,9
8	R.K	99,4	9,7	-	A.D	96,6	15,7	1,7
9	M.A	105,2	2,2	2,1	A.O	79,8	12,0	1,2
10	H.A	97,2	8,2	1,0	Z.H	98,8	-	1,2
11	N.A	173,4	5,4	-	L.A	84,2	9,5	2,0
12	H.K	92,8	5,4	-	A.S	60,6	-	1,1
13	Ş.S	90,8	6,9	1,2				
14	R.Ö	82,6	-	1,7				
15	N.O	158,0	5,7	1,5				
16	İ.A	88,8	-	2,0				
17	F.A	107,2	9,5	2,9				
18	H.A	103,6	8,3	1,8				
19	F.G	103,6	7,9	1,0				
20	Z.U	93,4	11,0	1,1				
21	H.A	112,8	24,1	-				
22	N.C	-	6,5	-				
23	A.A	95,4	8,6	1,7				
24	V.Y	-	7,4	0,4				
25	İ.E	-	-	1,0				
26	Z.G	-	-	1,1				
27	N.Ç	-	9,7	-				
28	N.M	132,4	7,2	-				
	-	108,11	8,42	1,49	-	89,0	15,80	1,33
	-	24,95	3,99	0,60	-	15,39	5,41	0,37

Tablo IV. Kontrol ve deney gruplarının serum, Eritrosit Mg değerleri

D E N E Y				K O N T R O L			
İsim	Serum Mg n=24	Erit. Mg n=20	Saç Mg	İsim	Serum Mg n=12	Erit Mg n=12	Saç Mg
İ.U	0.5	0.9		F.D	0.7	2.0	
Ö.B	0.4	1.0		C.G	0.7	1.4	
F.A	0.7	-		Y.B	0.6	1.7	
D.A	0.6	1.5		A.Ş	0.9	1.8	
R.T	0.7	1.8		Z.D	1.0	1.3	
E.U	0.8	-		L.D	0.7	1.9	
M.T	0.6	1.7		M.B	0.6	1.3	
R.K	0.5	-		A.B	1.0	2.0	
M.A	0.5	1.0		A.O	0.7	1.6	
H.A	0.4	1.4		Z,H	0.7	1.2	
N.A	0.6	-		L.A	0.7	1.2	
H.K	0.6	1.4		A.S	0.8	1.9	
Ş.S	0.5	2.1					
R.Ö	0.5	1.4					
N.O	0.5	1.2					
İ.A	0.6	1.7					
F.A	0.5	1.7					
H.A	0.5	1.1					
F.G	0.5	1.4					
Z.U	0.7	1.4					
H.K	0.6	-					
N.C	-	-					
A.A	0.5	1.8					
V.Y	0.5	1.7					
İ.E	-	1.4					
Z.G	-	1.7					
N.Ç	-	-					
N.M	0.6	-					
-	0.56	1.47		-	0.76	1.61	
-	0.10	0.32		-	0.14	0.31	

Tablo 5: Kontrol ve deney gruplarının Serum, saç erit ortalama Zn değerleri

	K O N T R O L	D E N E Y	P
Serum Zn (µg/ml)	111,75 ± 39,89 n = 12	110,00 ± 34,94 n = 20	P > 0,05
Saç Zn (µg/g)	190,06 ± 36,96 n = 10	126,46 ± 50,54 n = 22	P < 0,01
Erit Zn (µg/ml)	12,41 ± 3,73 n = 10	7,82 ± 5,15 n = 17	P < 0,05

Tablo 6: Kontrol ve deney gruplarının serum, saç, erit ortalama Cu düzeyleri

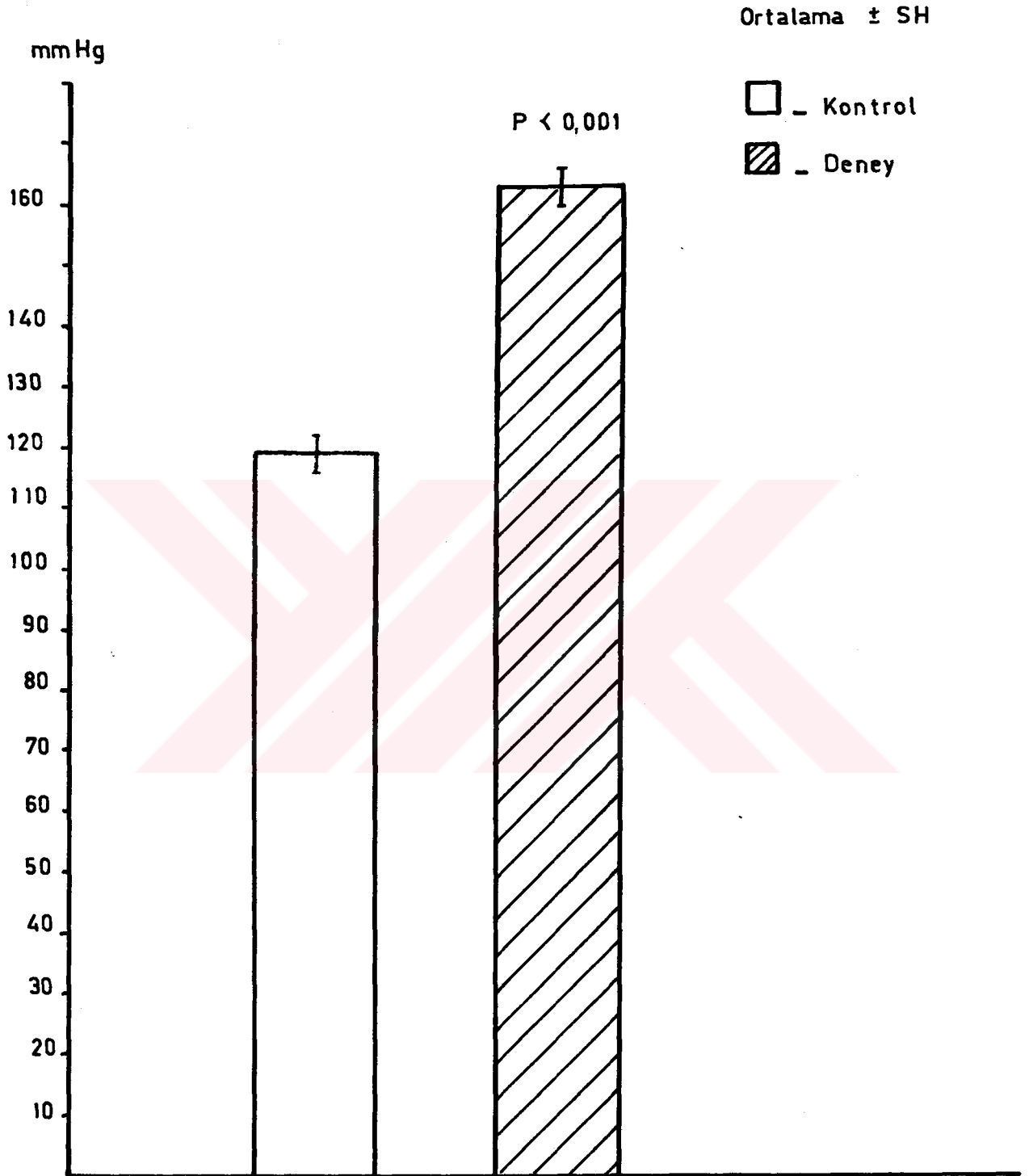
	K O N T R O L	D E N E Y	P
Serum Cu (µg/ml)	89,00 ± 15,39 n = 12	108,11 ± 24,95 n = 23	P < 0,05
Saç Cu (µg/g)	15,80 ± 5,41 n = 10	8,42 ± 3,99 n = 22	P < 0,001
Erit Cu (µg/ml)	1,33 ± 0,37 n = 12	1,49 ± 0,60 n = 19	P > 0,05

Tablo 7 : Kontrol ve deney gruplarının serum,erit ortalama Mg değerleri

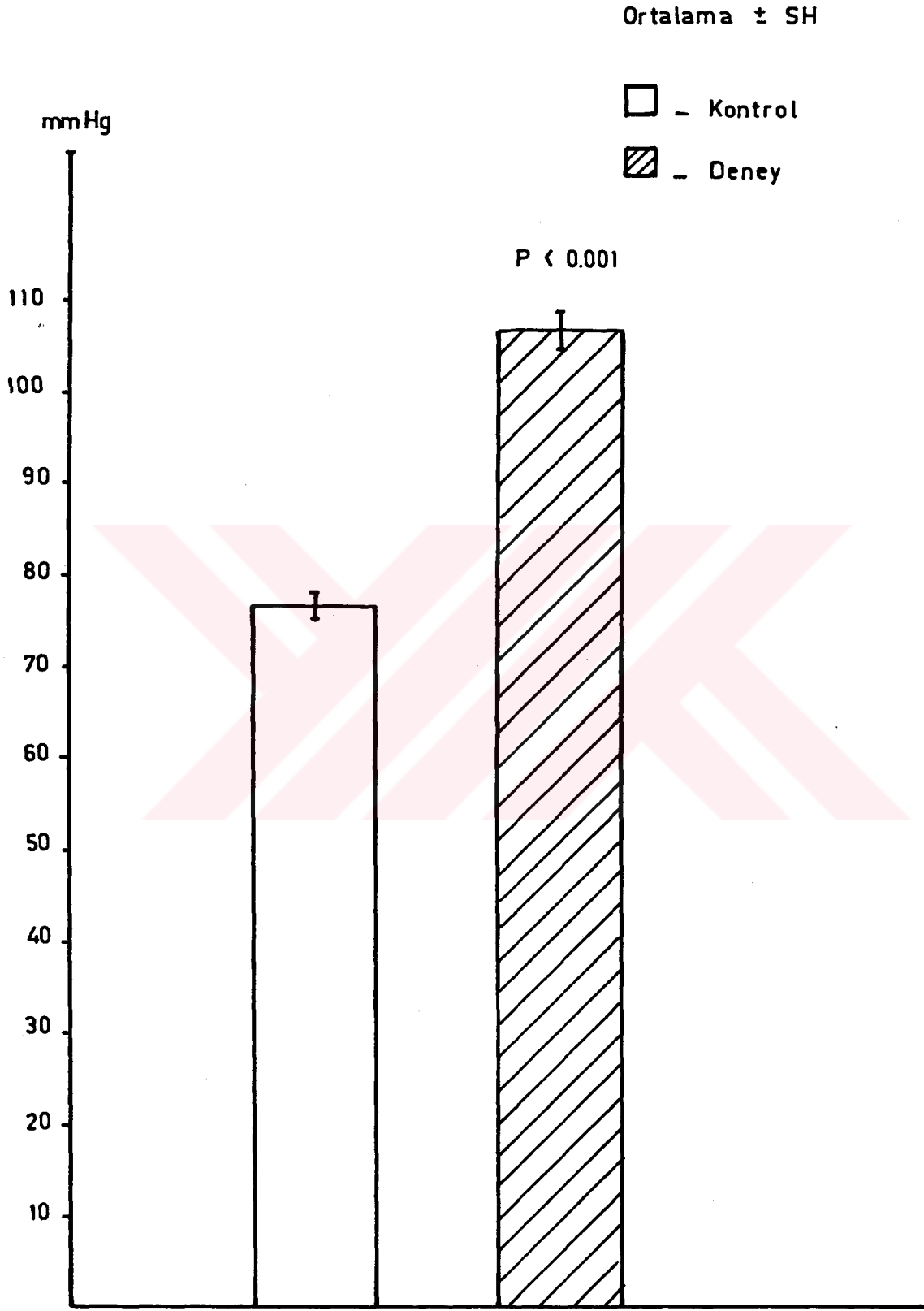
		Ortalama \pm SD	
K O N T R O L		D E N E Y	
serum Mg n. Mol)	0,76 \pm 0,14 n = 12	0.56 \pm 0.10 n = 24	P < 0,001
erit Mg n Mol)	1,61 \pm 0,31 n = 12	1,47 \pm 0,32 n = 20	P > 0,05

Tablo 8 : Kontrol ve deney gruplarının ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri

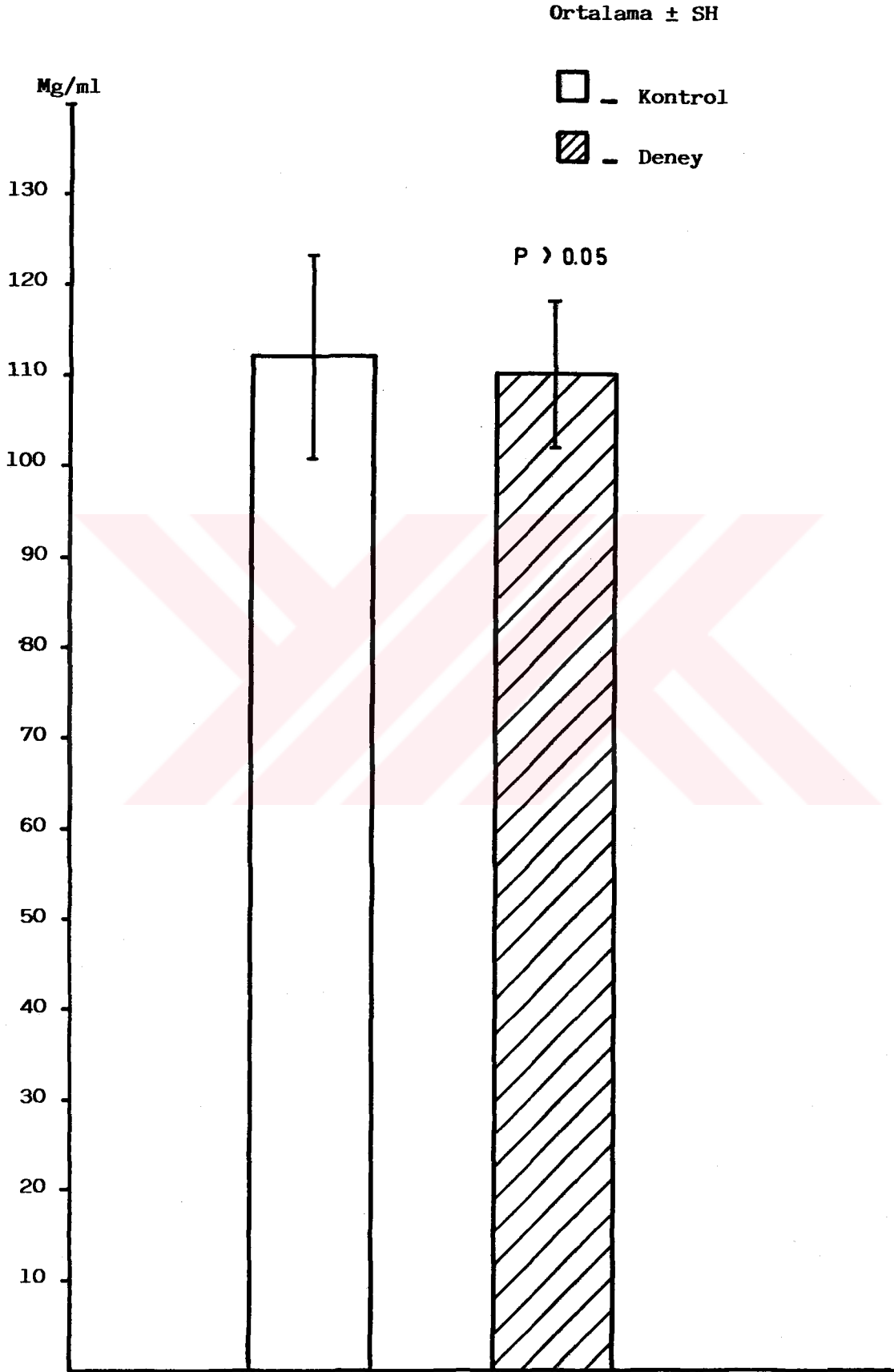
		Ortalama \pm SD	
K O N T R O L		D E N E Y	
sistolik	119.17 \pm 9.00 n = 12	162.68 \pm 17.13 n = 28	P < 0.001
diastolik	76.67 \pm 4.92 n = 12	97.50 \pm 11.68 n = 28	P < 0.001



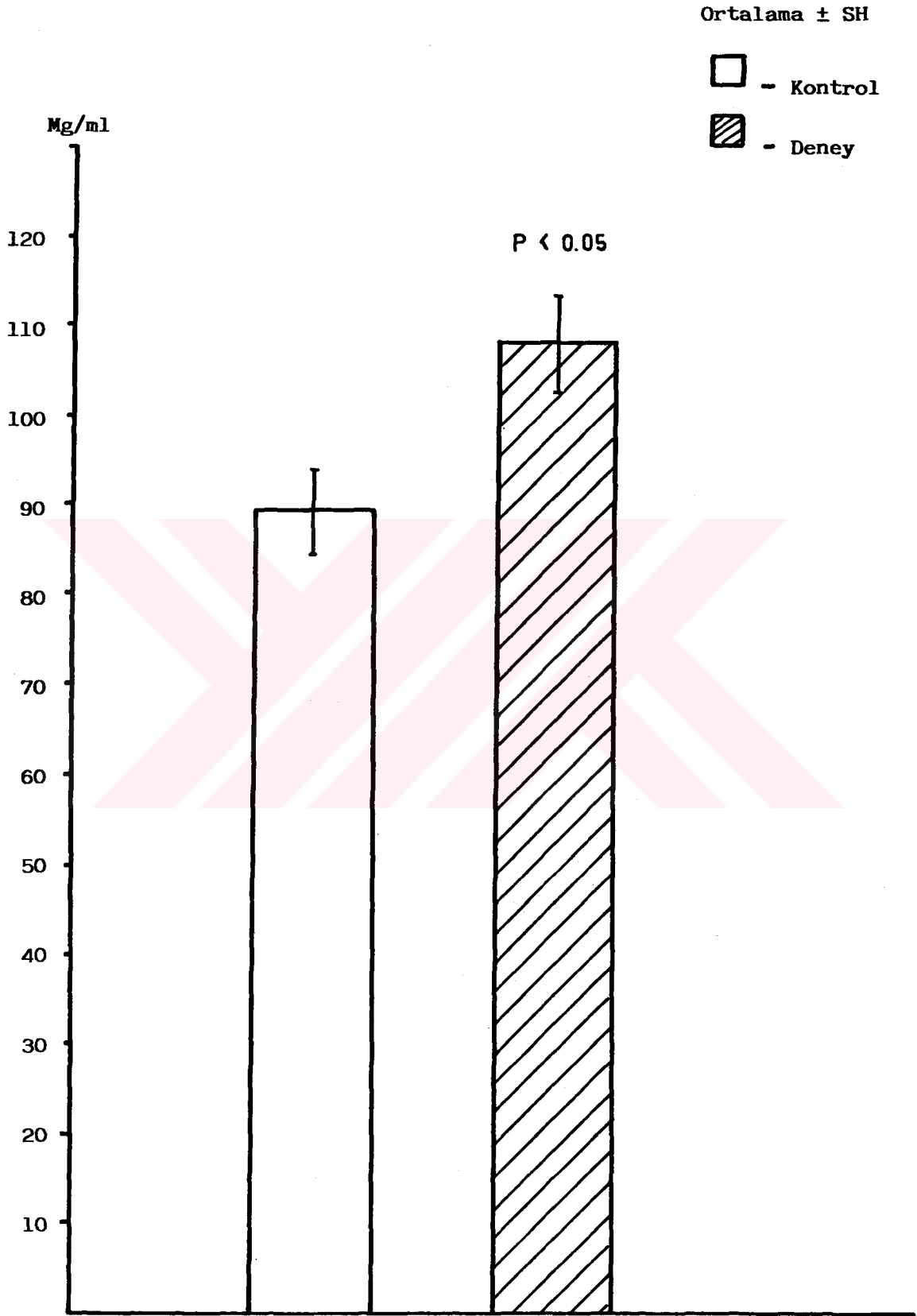
Şekil 1. Kontrol ve deney gruplarının ortalama sistolik kan basıncı değerleri



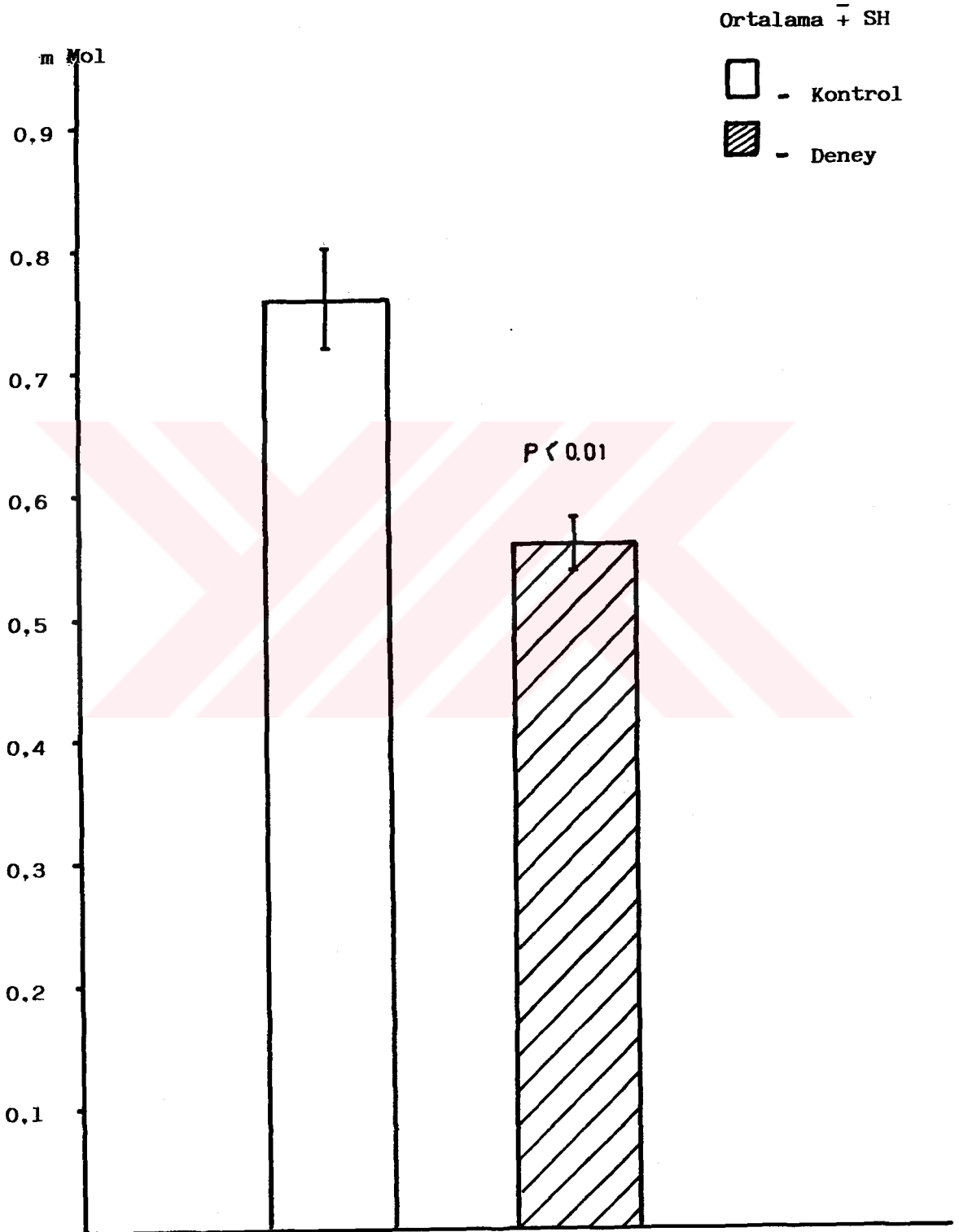
Sekil 2: Kontrol ve deney gruplarının ortalama diastolik kan basıncı değerleri



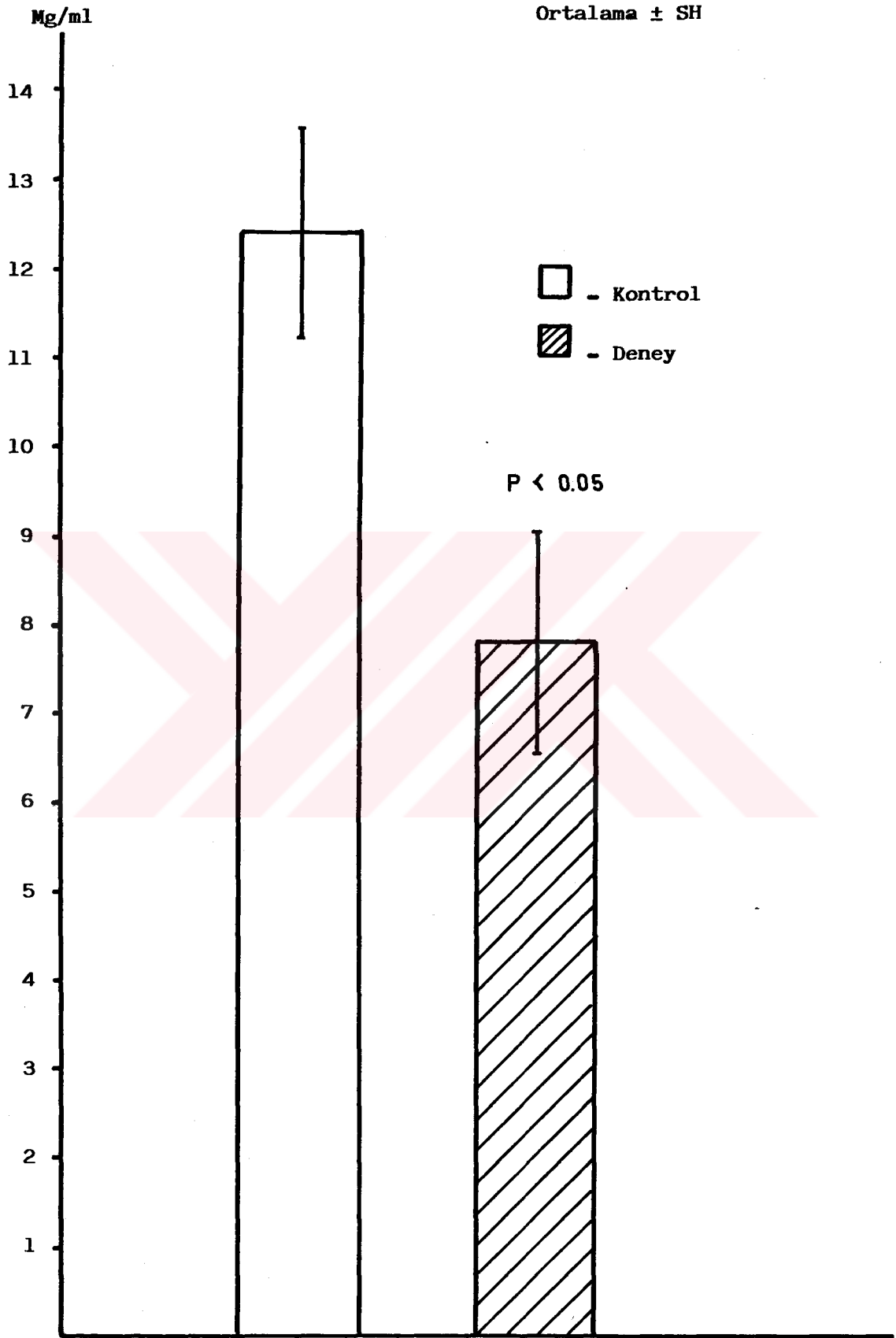
Şekil 3: Kontrol ve Deney gruplarının Serum ortalama Zn değerleri.



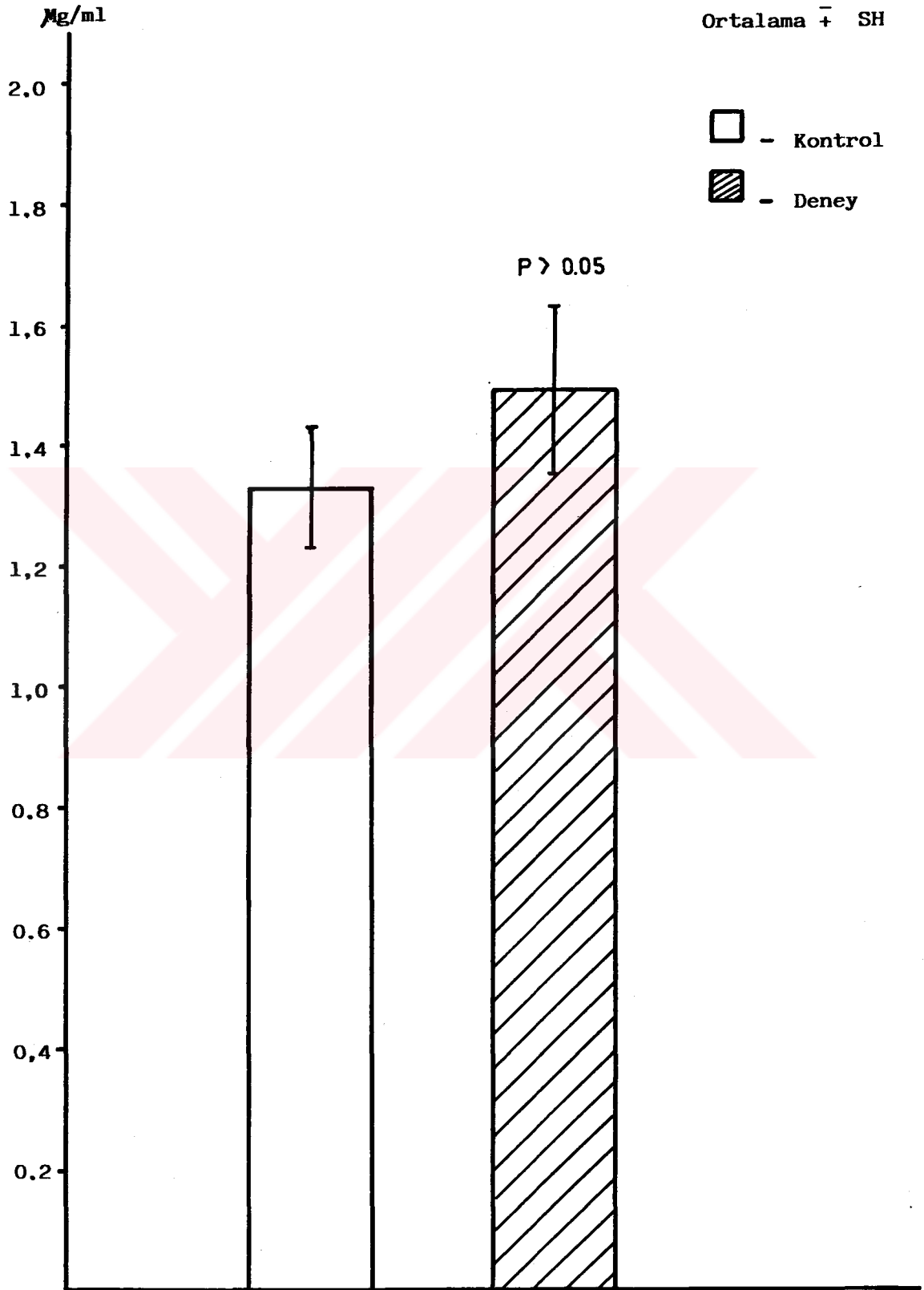
Şekil 4. Kontrol ve Deney gruplarının serum ortalama Cu değerleri.



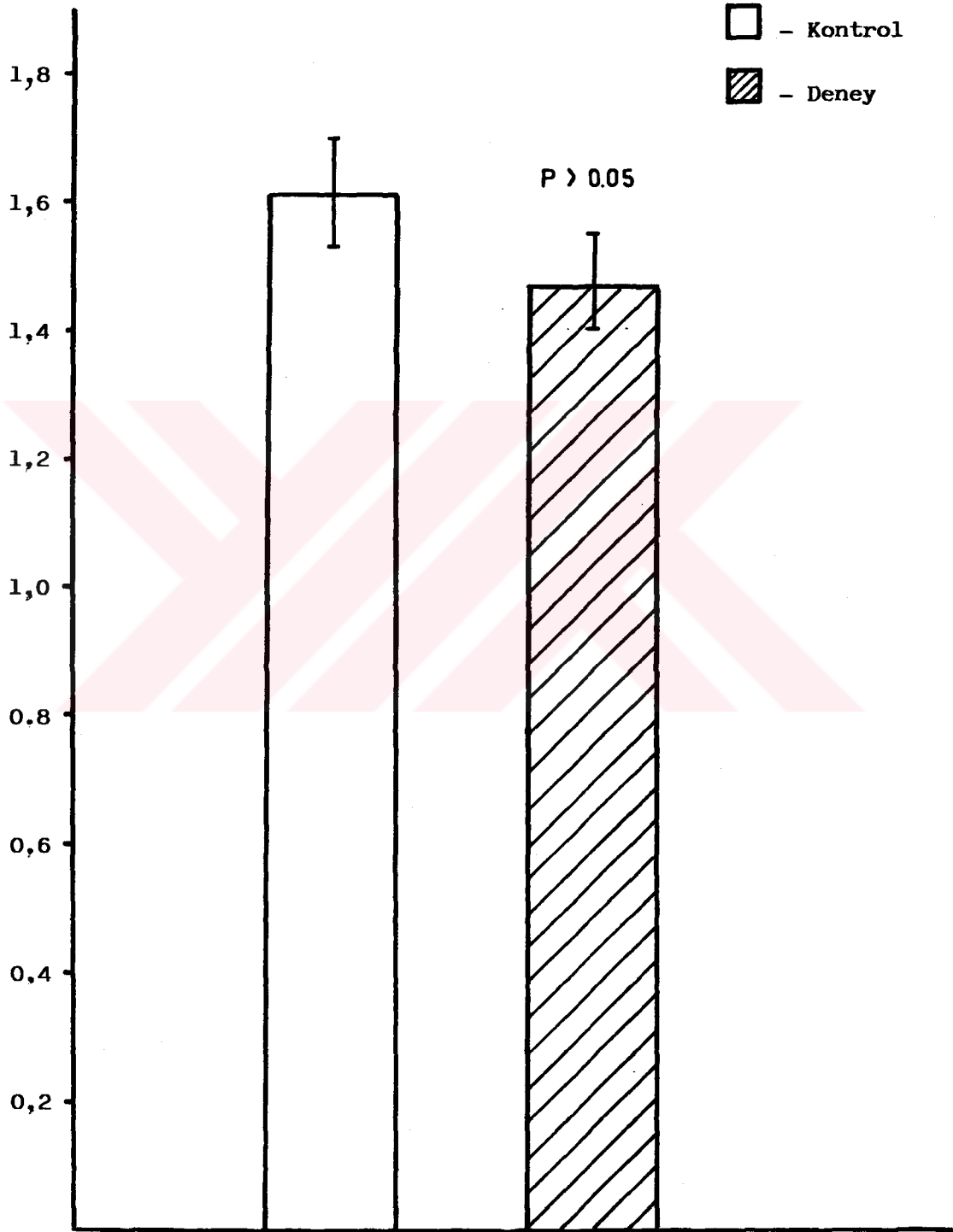
Şekil 5.- Kontrol ve Deney gruplarının Serum ortalama Mg değerleri.



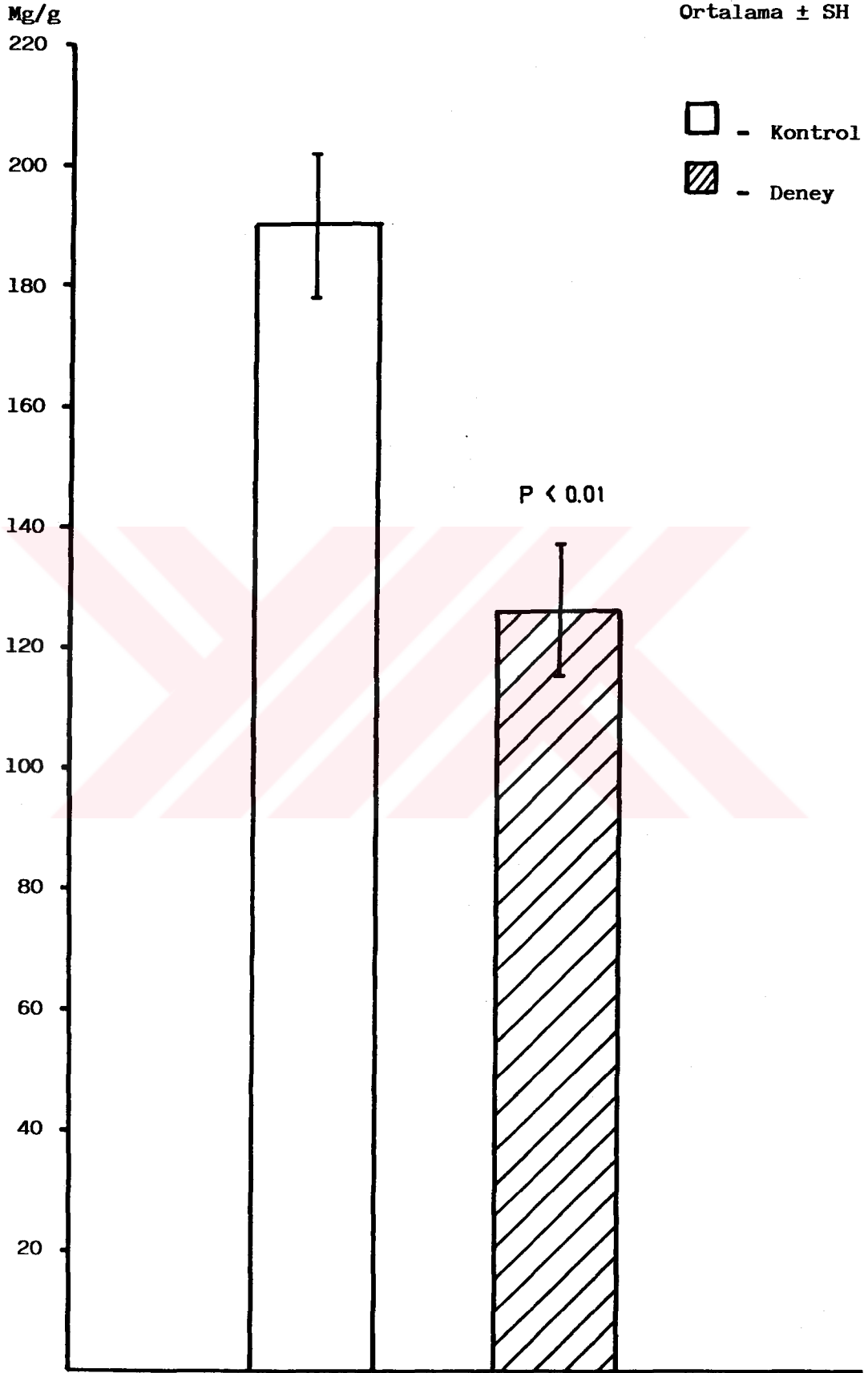
Şekil6: Kontrol ve Deney gruplarının eritrosit ortalama Zn değerleri.



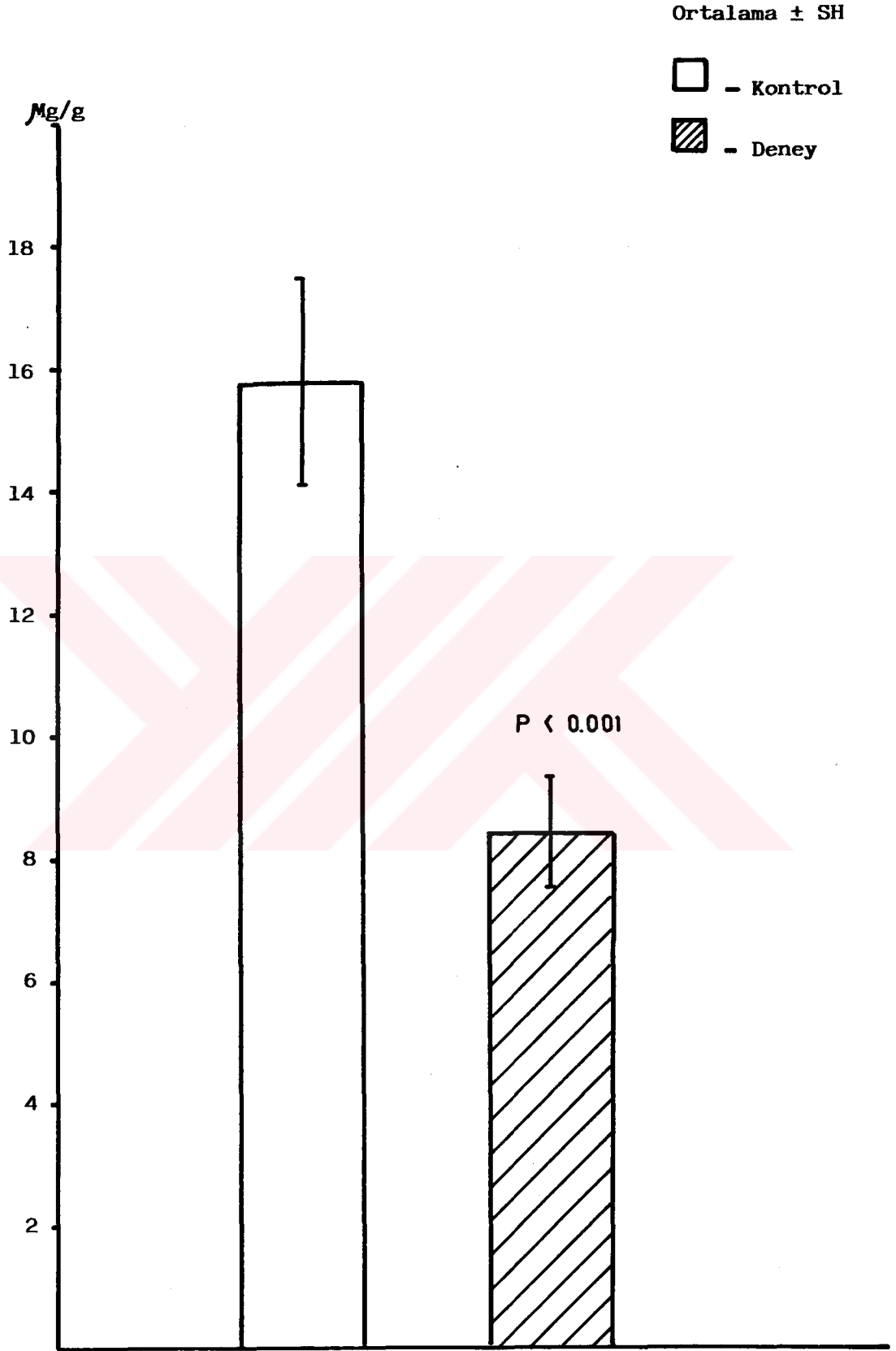
Şekil 7: Kontrol ve Deney gruplarının ortalama Cu değerleri.



Şekil 8: Kontrol ve Deney gruplarının Eritrosit ortalama Mg değerleri.



Şekil 9: Kontrol ve Deney gruplarının Saç ortalama Zn değerleri.



Şe kil 10 : Kontrol ve Deney gruplarının Saç ortalama Cu düzeyleri.

TARTIŞMA

Esansiyel hipertansiyonda elektrolitlerin rolü ile ilgili pek çok deneysel çalışma yapılmıştır (3,9,25,26,28,31). Bununla birlikte Zn ve Cu gibi iz elementlerin esansiyel hipertansiyondaki önemi yeterince araştırılmamıştır. Zn ve Cu kan basıncının düzenlenmesinde görevli peptidler, katekolaminler ve steroid hormonların biyosentezi ve katabolizmasını içeren bazı enzimlerin ko-faktörüdür (26). Bu nedenle hipertansiyonda rol oynayabilirler. Angiotensin-converting enziminin aktivitesi çinkoya bağımlıdır. Katekolaminlerin senteziyle ilgili tirozinaz ve dopamin-beta hidroksilaz enzimleri bakıra bağlıdır.

Çalışmamızda serum çinkosu yönünden kontrol ve deney grupları arasında önemli bir farklılık olmamakla birlikte esansiyel hipertansiyonlularda eritrosit ve saç çinkosu düşük bulundu. Bu konuda mevcut literatür bilgileri çelişkiler arz etmektedir. Bazı araştırmacılara göre esansiyel hipertansiyonlularda plazma çinko düzeyleri düşük, bazılarına göre yüksek ve diğerlerine göre normaldir. Bulgularımız Fischer ve arkadaşlarının çalışması ile uyum göstermektedir(2).

Spontan hipertansit sıçanlar esansiyel hipertansiyon için deneysel model olarak kabul edilmektedir (2). Berthelot ve arkadaşlarına göre spontan hipertansif sıçanlarda plazma bakır düzeyleri yüksektir (2). Koyunlara intravenöz $CuSO_4$ enjeksiyonu kan basıncını yükseltmektedir. Ayrıca Rahman ve arkadaşlarının hipertansiyonlularda yaptıkları araştırmada serum bakırının yüksek olduğu vurgulanmaktadır. Biz de esansiyel hipertansiyonlularda serum bakırının artmış olduğunu belirledik. Bununla birlikte eritrosit bakırında önemli bir değişiklik bulunamayışı ve saç bakırında azalmanın olması esansiyel hipertansiyonda bakır metabolizmasındaki çarpıklığı yansıtmaktadır. Bu

Çarpıklığı açıklamada bilgilerimiz yeterli değildir. Bununla birlikte esansiyel hipertansiyonda çeşitli hücre membranlarının elektrolitlere geçirgenliğindeki bozukluklar dikkate alınırsa bunun bakır için de geçerli olabileceği bir varsayım olarak kabul edilebilir. Bulgularımıza göre esansiyel hipertansiyonda muhtemelen bakır metabolizması da bozuktur.

Damar tonusunun düzenlenmesinde Magnezyumun önemli bir fizyolojik regülatör olabileceğine dair pek çok deneysel kanıt bulunmaktadır. Altura ve arkadaşlarına göre ekstraselüler sıvıda Mg eksikliği koroner, serebral, periferik ve pulmoner arterlerde vazokonstriksiyona, Mg fazlalığı ise vazodilatasyona yol açar (1). Mg eksikliği vasküler reaktiviteyi de etkiler. Aynı araştırmacılar Mg eksikliğinde arterlerin katekolaminler ve angiotensin II gibi vazokonstriktör ajanlara daha fazla duyarlı, buna karşı vazodilatatörlere daha az duyarlı olduğunu gösterdiler (1,25).

Sıçanlarda deneysel Mg eksikliğine hipertansiyon eşlik etmektedir. Diyete Mg ilavesi spontan hipertansif sıçanlarda hipertansiyon gelişimini yavaşlatır (2).

Serum Mg konsantrasyonu arttığı zaman hücre membran potansiyeli azalır, vazodilatasyon meydana gelir ve neticede kan basıncı düşer(31).

Bazı otörlere göre esansiyel hipertansiyon patofizyolojisine Mg metabolizmasındaki bozukluğun katkısı vardır. Esansiyel hipertansiyonlularda plazma renin aktivitesi ile plazma magnezyum düzeyi arasında sürekli negatif bir ilişki bulunmaktadır (34). Plazma magnezyumu düşük olanlarda plazma renin aktivitesi yüksektir.

1920 lerden beri magnezyum sülfat kan basıncının yüksek seyrettiği eclampsia olgularında tedavi amacıyla başarıyla kullanılmaktadır. Mg tedavisi esansiyel hipertansiyon tedavisinde de denenmiştir. Plazma renin düzeyi yüksek olanlarda olumlu sonuçlar elde edildiği halde renin düzeyi normal veya düşük olanlarda başarı sağlanamadığı ileri sürülmektedir (25,32).

Biyolojik sistemlerde Mg pek çok enzimin aktivatörüdür. Na-K-ATP ase içinde gereklidir (3,25). Mg eksikliğinde bu pompanın aktivitesi düşer. Esansiyel hipertansiyonluları eritrositlerinde Na-K-ATP ase aktivitesi azalmakta, hücre içi Na^+ ve Ca^{++} artmakta ve Mg düzeyi azalmaktadır (2,3,34).

Na-K pompasının aktivitesi azalınca buna bağlı Na-Ca exchange mekanizması zayıflar. Neticede hücre içi kalsiyumu artar. Bu vasküler düz kas için tonus artışı demektir. Hücre içi kalsiyumunun düzenlenmesinde Mg çok önemlidir ve Mg fizyolojik bir kalsiyum antagonisti olarak kabul edilmektedir (25).

Çalışmamızda deney grubunu oluşturan esansiyel hipertansiyonlu kişilerde serum magnezyumu normotansiflere göre önemli ölçüde düşük bulundu. Ancak hücre içi magnezyumdaki düşüklük istatistiki olarak önem arz etmemektedir.

Mevcut literatür bilgilerine göre bazı esansiyel hipertansiyonlularda hücre içi magnezyumu düşük, bazılarında ise normaldir (28). Bu çalışmada da normale yakın sonuçlar elde edildi.

Elde ettiğimiz bulgulara göre esansiyel hipertansiyonda Zn, Cu ve Mg iz elementlerinin metabolizmasında düzensizlikler olduğu kanısındayız.

ÖZET

Bu çalışmada yaşları 20 ile 65 arasında değişen 12 sağlıklı normotansif ve yaşları 29 ile 81 arasında değişen 28 esansiyel hipertansiyonlu kişide Mg, Zn ve Cu düzeyleri incelendi.

Kontrol ve deney grubundaki deneklerden yaklaşık 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örneklerinden serum ve eritrosit paketleri hazırlandı. Ayrıca deneklerin herbirinden saç örnekleri de alındı. Serum, eritrosit ve saç örneklerinde uygun yöntemlerle Mg, Zn ve Cu miktarları belirlendi. Elde ettiğimiz sonuçları kısaca şöyle özetleyebiliriz:

- 1- Kontrol grubunda sistolik kan basıncı 119.17 ± 9.0 mmHg, deney grubunda ise 162.68 ± 17.13 mmHg olarak belirlendi ($P < 0,001$). Diastolik kan basıncı da deney grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksekti ($P < 0,001$). Kontrol grubundan 76.67 ± 4.92 mmHg, deney grubunda 97.50 ± 11.98 mmHg olarak saptandı.
- 2- Serum çinko düzeyleri yönünden kontrol ve deney grupları arasında önemli bir farklılık bulunmadı ($P > 0,05$). Kontrol grubu serum çinkosu 111.75 ± 39.84 mg/dl, deney grubunda ise 110.00 ± 34.94 mg/dl olarak belirlendi.
- 3- Serum bakır düzeyi deney grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek bulundu ($P < 0,05$). Kontrol grubu serum bakırını 89.00 ± 15.39 mg/dl, deney grubunda ise 108.11 ± 24.95 mg/dl olarak ölçüldü.

- 4- Serum magnezyumu esansiyel hipertansiyonlularda kontrol değerlerine göre önemli ölçüde düşüktür ($P < 0,001$). Kontrol grubunda 0.76 ± 0.14 mMol, deney grubunda 0.56 ± 0.10 mMol olarak belirlendi.
- 5- Eritrosit çinkosu da deney grubu kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşüktü ($P < 0,05$). Kontrol değeri 12.41 ± 3.71 mg/ml olduğu halde deney grubunda 7.82 ± 5.15 mg/ml olarak ölçüldü.
- 6- Eritrosit bakır düzeyi her iki grupta birbirine yakın bulundu. Kontrol grubunda 1.33 ± 0.37 mg/ml, deney grubunda 1.49 ± 0.60 mg/ml olarak ölçüldü ($P > 0,05$).
- 7- Eritrosit magnezyumu deney grubunda biraz düşük olmakla birlikte istatistiki olarak önemli bulunmadı ($P > 0,05$).
- 8- Eritrosit çinkosunda olduğu gibi saç çinkosunda da deney grubunda önemli bir düşük görüldü ($P < 0,01$).
- 9- Saç bakır düzeyi deney grubunda önemli ölçüde düşük bulundu ($P < 0,001$).

Bulgularımıza göre esansiyel hipertansiyonlu kişilerde magnezyum ve bazı eser metallerin metabolizmasının bozuk olabileceği kanısındayız.

SUMMARY

In this study, the levels of Mg, Zn and Cu in patients with 28 essential hypertension and 12 normotensive control subjects were investigated.

There were significantly important changes in the systolic and diastolic blood pressure, serum Mg, hair Zn and hair Cu levels between two groups ($P < 0,001$). The differences in the serum Cu, erythrocyte Zn levels were of less importance than those of former parameters ($P < 0,05$).

Erythrocyte Cu, Mg and serum levels were of no statistically important between two groups ($P > 0,05$).

According to our findings the metabolism of Mg and some metals might be disturbed in essential hypertensive subjects.

KAYNAKLAR

1. Altura, M.Burtan, Altura T. Bella.: New perspectives on the Role of Magnesium in the Pathophysiology of the Cardiovasculer System. Magnesium : 1985, 4: 226-44.
2. Berthelot, A. Luthringer, C. Exinger, A.: Trace elements during the development of hypertension in the spontan eously hypertansive rat. Clin. Sci. 1987; 72: 515-18.
3. Bing, Rabert F, Heagerty, Anthony M, Thurston Herbert, Swales John D.: Ion transport in hypertension, are changes in the cell membrane responsible, Clinical Science, 1986, 71: 225-230.
4. Binak, K. Demiroğlu, C. Ersanlı, O. İ.Ü.Tıp Fak. İç Hastalıkları Kürsüsü. Kalp Damar Hastalıkları. Sy: 430.
5. Buemi, Michele. Corice, F. Sguadrino, F. Ceruso, D. Frisina, N.: Plasma and eryrosit, magnesium concentrations'in essential arterial hypertension. Kidney International 1988, 34 (25): 14-15.
6. Brody, M.I. et al.: Neural Mechanisms in hypertension. Annu.Rev. Physiol 42: 441,1980.
7. Cowley, A.W., Jr., Guyton, A.C.: Baroreseptör reflex çirculation reflex contribution in anjiotension-II- Induced hypertension. Crclotion, 50: 61, 1984.
8. Duling, B.R., Klitzman, B.: Local kontrol of microvascular function; role in tissue oxygen supply. Annu. Rev. Physiol, 42:337, 1980.
9. Duling, B: Oxygen, Metabolism, and Microcirculatory regulation. In Kaley, G.: and Altura, B.M. (eds): Microcirculation, Vol.II. Baltimore, Univercity Park Press, 1987.

10. Falkow, B. Neil, E. Circulation. New York. Oxford University Press. 1981.
11. Guyton, A.C.: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1980.
12. Guyton, A.C.: Kan akımının dokular tarafından Lokal, sinirsel ve Hormonal Düzenleme. Tıbbi Fizyoloji 1986 Sy: 333-390.
13. Hurst, J.W. Schlant, R.C. Rackley, C.E. Sonnenblick E.H.:Wenger K.N.: Systemik Arteriel Hypertension. Systemik Hipertansiyonun Patofizyolojisi. The Heart. 1140-1140.
14. Kayaalp, S.O. Kalp-Damar sistemi ilaçları. Tıbbi Farmakoloji. 1989, 996-1017.
15. Keatinge, W.R., Harman, M.C.: Local Mechanismus Controlling Blood Vessels. New York. Academic Press, 1979.
- 16.Khan, N.S. Rahman, A.M. Samad, A.: Trace elements in serum from Pakistani Patients with Acute and Chronic Ischemik Heart Disease and hypertension. Clin. Chem. 30/5 (644-8), 1984.
17. Lund, J.P. Ohm, O.J.: Hemodinamic longn term effects of beta-reseptör bloking agents in hypertension a comparison between alprenolol, atenolol, metaprolol and timolol. Clin. Sci. mol. Med. 51: 481 S. 1979.
18. Noyan, A.: Arteriyel kan Basıncı. Fizyoloji Ders Kitabı. 827-839. 1990.
19. Paolisso, G. Passariello, N. Sgambato, S. Torecca, R.Buoninconti, R.: Impaired insulin-Mediated erythrocyte magnesium accumulation in essential hypertension. Clinical Science 1987. 73: 535-39.

20. Pickering, TG. Harshfield, GA. Kleinert, HD. Blank, S.Laragh, JH.: Blood Pressure during normal daily activities, sleep and exercise. J.A.M.A. 247: 992, 1982.
21. Randall, W.C.: Nervous Control of Cardiovascular Function. New York. Oxford University Press. 1984.
22. Regoli, D.: Neurohumoral regulation of precapillary vessels: The Kallikrein-Kinin system. J. Cardiovasc. Pharmacol, 6 (Suppl. 2): S 401, 1984.
23. Robert C. Tarazi and Ray Gifford, Jr. Soderman's Pathophysiology. Sistemik Arteriyel Basınç. 257-294, 1985.
24. Rowell, L.B.: Reflex control of regional circulation in humans. J. Autonom. Nerv. Sys., 11: 101, 1984.
25. Ryan, M.P. Brady, HR. The role of magnesium in the prevention and control of hypertension. Anals of Clinical Research. 1984, 16:43, 83-88.
26. Saltman, P. Trace elements and blood Pressure. Annals of Internal Medicine 1983: 98 (Part 2). 823-827.
27. Spencer H. Ossis D.: Studies of Magnesium Metabolism in Man. Magnesium 1988; 7: 271-280,
28. Singh, RB. Cameron, EA. Trace Minerals and Magnesium in atherosclerosis and hypertension. J. Assoc Physicians India. 1985: 33 (6), 411-4.
29. Singh, RB. Consultant, C.: Trace Minerals and Magnesium in atherosclerosis and hypertension (letter). J. Assoc Physicians India (letter). 1986: 34:6, 457-8.

30. Thomas, S.Moore, MD.: The Role of Dietary Electrolytes in Hypertension. Journal of the American Colloge of Nutrition. 1989: 8 (5): 68-80.
31. Touyz, RM. Milne, FJ. Seftel, HC. Reinach, SG. Magnesium, calcium, sodium and potassium status in normotansive and hypertensive Johonnesburg rezidents. S. Afr. Med. J. 1987. 72: 377-381.
32. Wehling, M. Theisen, K.: Magnesium relase from red blood cells of hypertensive Man by the Ionophore A 23187. Magnesium. 1988:7 (1): 44-8.
33. William A. Sodeman, JR.: Sistemik Arteriyel Basınç. Sodeman's Pathophysiology. Mechaniomms of Disease 256-294: 1985.
34. Buemi M. et al. Plasma and erythrocyte Magnesium concentrations in essential arterial hypertension. Kidney int. Suppl. 1988 Sept, 25: 14-5.