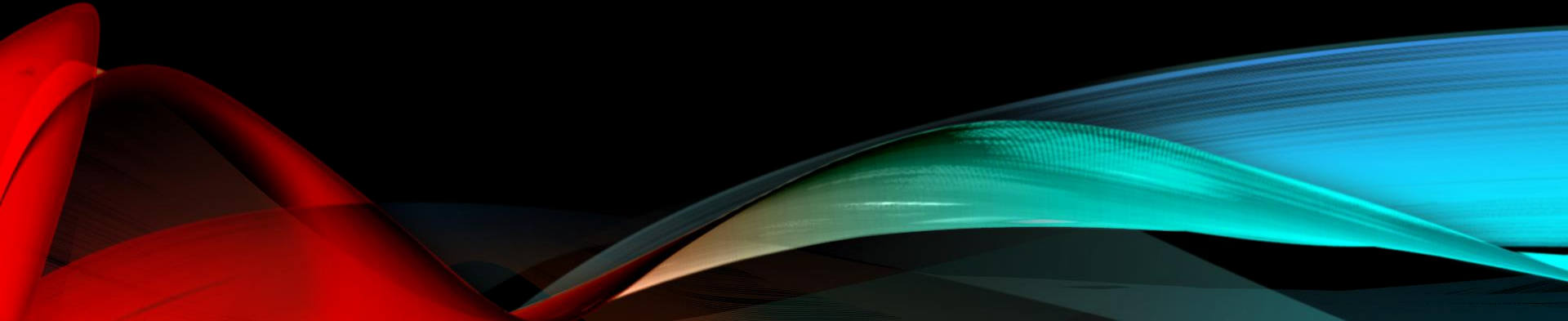


HİPERTANSİYON VE SİSTEMLERE ETKİLERİ

PROF. DR. PELİN ARIBAL AYRAL



HİPERTANSİYON TANIMI :

Arterdeki kan basıncının normal kabul edilen değerlerinin üstünde sürekli olarak bulunmasıdır.

Dünya sağlık teşkilatı ve Uluslararası Hipertansiyon Cemiyetinin raporlarında Birleşik Ulusal Komite (JNC) 6. Raporu esas alınarak arteriyel kan basınçları sınırları belirlenmiştir.

JNC-7 RAPORUNA GÖRE KAN BASINCI SINIFLANDIRILMA:

(The JNC -7 Report.JAMA 2003; 289:2560-2572)

KAN BASINCI EVRE	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Diastolik Kan Basıncı (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Evre-I Hipertansiyon	140-159	90-99
Evre-II Hipertansiyon	≥ 160	≥ 100

Kan Basıncı Değişiklikleri :

- Kan Basıncı diurnal varyasyonlar gösterir.
 - Uykuda (noktürnal) kan basıncının değeri, uyanık (gündüz) iken ölçülen değere göre 10-20 mmHg daha düşüktür.
- Kan basıncı sabah uyanınca yükselmeye başlar, saat 06- 12 arası en yüksek değerlerine ulaşır,
- Gün boyu çalışılan saatlerde yüksek kalır.

HİPERTANSİYON TİPLERİ VE ETİYOLOJİSİ:

I- SİSTOLİK VE DİASTOLİK HİPERTANSİYON

A-PRİMER HİPERTANSİYON:

(ESANSİYEL veya İDYOPATİK HİPERTANSİYON)

B-SEKONDER HİPERTANSİYON:

1- RENAL NEDENLER:

a- Renal Parankimal Hastalıklar:

**(Akut glomerülonefrit, Kronik Nefritis, Polikistik Hastalık,
Diabetik Nefropati, Hidronefrozis)**

b- Renovasküler Hastalıklar :

(Renal Arter Stenozu, İntrarenal Vaskülit)

c- Primer Sodyum Retansiyonu:

(Liddle Sendromu , Gordon Sendromu)

2- ENDOKRİN NEDENLER :

a- Adrenal Hastalıklar :

1- Kortikal:

- Primer Hiperaldosteronizm
- Mineralokortikoid Aşırı Üretimi
- Kongenital Adrenal Hiperplazi
- Cushing Sendromu

2- Medüller:

- Feokromasitoma

b- Extra Adrenal Kromafin Tümörler

c- Hiperparatiroidizm

d- Hipertiroidi (tirotoksikoz)

e- Akromegali

3- GEBELİĞE BAĞLI HİPERTANSİYON

- Preeklampsi, eklampsi

4- AORTA KOARTASYONU

5- NÖROLOJİK HASTALIKLAR

a- Kafa içi Basıncı Artması (Beyin Tümörü , Ensefalit)

b- Kuadripleji

c- Kurşun Zehirlenmesi

d- Guillain - Barre Sendromu

6- AKUT STRES (CERRAHİ İÇEREN)

a- Psikojenik hiperventilasyon

b- Yanıklar

c- Pankreatit

d- Alkol Kesilmesi

e- Resusitasyon sonrası

f- Ameliyat Sonrası

7- İLAÇ VE KİMYASALLAR

- a- Siklosporin**
- b- Oral Kontraseptifler**
- c- Östrojen**
- d- Glukokortikoidler**
- e- Mineralokortikoidler**
- f- Sempatomimetikler**
- g- Tiramin içeren gıdalar**
- h- MAO İnhibitörleri**
- i-Diğer: Lityum , Nikotin, Trisiklik Antidepresanlar
ve Non Steroid Anti- İnflamatuar ilaçlar (NSAIDs)**

II- SİSTOLİK HİPERTANSİYON

A- Aortanın Sertliđi (Yaşlanma)

B- Kardiak Output Artışı:

1- Aort Yetmezliđi

2- Tirotoksikozis

3- Anemi

C- Periferik Vasküler Direnç Azalması:

1- Arterio-Venöz Şantlar (PDA, A-V Fistül)

2- Kemiđin Paget Hastalığı

3- Beriberi

Sistemik hipertansiyonun etiyojolojiye göre sıklık oranları

Etiyojolojiye göre

Sıklık Oranı

Primer Hipertansiyon	%92 - 95.3
Kronik Renal Yetmezlik	%2.4 - 5.6
Renovasküler Hipertansiyon	%0.2 - 1
Aort Koarktasyonu	%0.1
Primer Hiperaldosteronizm	%0.1
Cushing Sendromu	%0.2
Feokromasitoma	%0.2

KAN BASINCI REGÜLASYON MEKANİZMALARI :

Arteriyel yataktaki kan basıncı büyük ölçüde 2 faktörden kaynaklanır:

Kan Basıncı=Kalp Debisi x Periferik Vasküler Direnç

1- Kalp Debisi : Birim zaman içinde sol ventrikül tarafından periferik pompalanan kan miktarı olarak ifade edilir.

Kalp Debisi = Kalp Atım Sayısı x Atım Volümü

2- Periferik Direnç: Periferik vasküler yatağın kan akımına karşı gösterdiği dirençtir.

HİPERTANSİYON

KARDİYAK DEBİ ARTIŞI

- PRELOAD ARTIŞI
- KONTRAKTİLİTE ARTIŞI

PERİFERİK DİRENÇ ARTIŞI

- FONKSİYONEL VAZOSPAZM
- HİPERTROFİ

Kan basıncının düzenlenmesi birbirleri ile ilişkili ve feedback ilişkiler olan; kardiyovasküler, nöral, renal ve humoral mekanizmalarla sağlanır.

PRİMER HİPERTANSİYON PATOGENEZİNDE

**KALP DEBİSİ ARTIŞI ve/veya PERİFERİK VASKÜLER
DİRENÇ ARTIŞINA NEDEN OLAN MEKANİZMALAR:**

- 1- Sempatik Aktivite Artışı**
- 2- Renin-Anjiotensin- Aldosteron Sistemi**
- 3- Sodyum ile ilgili Değişiklikler**
- 4- Vazoaktif Peptidler ve Endotel Disfonksiyonu**
- 6- İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi**
- 7- Genetik Faktörler**

SEMPATİK AKTİVİTE ARTIŞI:

- Baroreseptörler, Arcus Aorta, Carotis sinüs, ventrikül ve atriyum duvarlarındaki basınç değişikliklerine hassas reseptörlerdir.
- Baroreseptörler normalde kan basıncındaki yükselmeleri refleks yolla engellemeye çalışırlar.

SEMPATİK AKTİVİTE ARTIŞI:

- Afferentler NTS'a iletim sağlar, kan basıncı yeniden dengelenir, tahribinde kan basıncı yükselir.
- Pons'ta bulunan NTS'a yakın Area Postrema kan basıncı düzenlenmesinde önemli görev yapmaktadır, tahribinde kan basıncı azalır.

Sempatik Sinir Sisteminin Aktivitesinin artışı;

Beta- 1 (β -1) kalp atım hızı ve kontraktilitesini artırır. Renin salgılanmasını artırır.

Norepinefrin artışı, alfa reseptörle sempatik aktivitede artış sonucu sistemik vazokonstriksiyon yapar

- **Primer (Esansiyel) hipertansiyonda;**
sempatik aktivite artışının yanı sıra, baroreseptör fonksiyonunda azalma olduğu gösterilmiştir. Baroreseptörün kan basıncındaki yükselmelerini engelleme fonksiyonu yetersiz kalır.

PRİMER HİPERTANSİYON PATOGENEZİNDE

**KALP DEBİSİ ARTIŞI ve/veya PERİFERİK VASKÜLER
DİRENÇ ARTIŞINA NEDEN OLAN MEKANİZMALAR:**

- 1- Sempatik Aktivite Artışı**
- 2- Renin-Anjiotensin- Aldosteron Sistemi**
- 3- Sodyum ile ilgili Değişiklikler**
- 4- Vazoaktif Peptidler ve Endotel Disfonksiyonu**
- 6- İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi**
- 7- Genetik Faktörler**

RENİN - ANJİOTENSİN - ALDOSTERON (RAAS) SİSTEMİ :

ANJİOTENSİNOGEN bilinen tek bir renin substratı olup tüm anjiotensin peptidlerinin prekürsörüdür, kaynağı karaciğerdir.

AT-II NİN HÜCRESEL ETKİ MEKANİZMASI

İki önemli hücre içi mesenger molekül oluşturur. İnositol 1,4,5 trifosfat (IP3) ve diacylglycerol (DAG) dır.

IP3;

- hücre içi sarkoplazmik retikulumdaki spesifik reseptöre bağlanır
- hücre içi depolardan kalsiyum salınımını sağlar
- düz kasta "myosin light chain kinaz" fosforile eder
- düz kasta kontraksiyon yaratır.

DAG;

- protein kinaz - C 'yi aktive eder
- Na⁺ /H⁺ değişimi
- düz kas kontraksiyonu sağlar

İki tip AT-II Reseptörü vardır:

AT₁ Resp (Vasküler, sürrenal bez, kalp, krc) etkilerden sorumlu

AT₂ Resp Fetal dokularda, erişkinlerde beyin ve vasküler doku

Anjiotensin-II ;KB artışı ve PVR artışına neden olur;

- Vazokonstriksiyon, tuz isteđi
- Aldosteron artar, sodyum tutucu etkisi, KB artar
- Vazopresin (ADH) salınımını artırır
- Prostaglandin yapımını artırır
- Testosteron biosentezini azaltır
- GH özelliği taşıyan madde salınımlarını arttırır
- PDGF-A, TGF- Beta 1 GF'lerin sentezi artar
- Norepinefrin düzeyi artar
- Metaloproteinaz enzimlerde artış olur
- LDL oksidasyonu artar
- Trombospodin, fibronektin, tPAI1 sentez/sekresyonu artar
- Düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu
- Monosit/Makrofaj aktivasyonu artar
- Fibroblast ve miyosit hipertrofisi gelişir, fibrozis gelişebilir.

PRİMER HİPERTANSİYON PATOGENEZİNDE

**KALP DEBİSİ ARTIŞI ve/veya PERİFERİK VASKÜLER
DİRENÇ ARTIŞINA NEDEN OLAN MEKANİZMALAR:**

- 1- Sempatik Aktivite Artışı**
- 2- Renin-Anjiotensin- Aldosteron Sistemi**
- 3- Sodyum ile ilgili Değişiklikler**
- 4- Vazoaktif Peptidler ve Endotel Disfonksiyonu**
- 6- İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi**
- 7- Genetik Faktörler**

SODYUM İLE İLGİLİ BOZUKLUKLAR

Normal şartlarda KB artışı ile renal sodyum ve su ekskresyonu artar.
Primer ht.da bu sistemde, anormallik vardır.

Na⁺- K⁺- ATPase da bir defekt veya inhibisyon olur ise:

- Kalp, damar, sinir hücresi gibi hücrelerde *Na⁺-K⁺ ATPase* *Na⁺ u hücre dışına ve K⁺ u hücre içine pompalar.*
Na⁺-K⁺ pompası inhibisyonu sonucunda voltaj bağımlı (sensitif) kanallardan hücre içine Ca⁺⁺ girişi başlar.
- Vazokonstriksiyon ve pozitif inotropi yönünde cevap baskın olur.
- Normalde Na⁺- K⁺-ATPase, NE'in sempatik nöronlara geri alınması ve inaktivasyonunda sorumludur bozulunca;
 - Sempatik aktivite artışı,
 - Vazokonstriksiyon
 - Pozitif (+) inotropik etki hipertansiyon gelişimine neden olur.

Sodyum duyarlılığında;

- Na^+/H^+ değişim aktivite artışı
- Sempatik sinir sistemi aktivite artışı (katekolaminlerin artışı)
- Düz kasta kalsiyumun içeri alımında artış
- İntrarenal renin salınımının yetersiz inhibisyonu
- ANP salınımının paradoksal azalması
- Renal kallikrenin aktivitesinin inhibisyonu
- İnsülin direnci kötüleşmesi
- Mikroalbuminüri
- Kan basıncının gece düşmemesi

gibi hipertansiyon yaratan uyaranlara neden olur

TUZ DUYARLILIĞI GELİŐİMİ;

- Sodyum duyarlılığı, renal sodyum ekskresyonundaki bir defekten kaynaklanıyor olabilir
- Tuz duyarlılığı , ileri yaŐta ve kadınlarda daha fazladır, kalıtsal olduğu dűŐünölmektedir.

Renal Sodyum Ekskresyonunda Kalıtsal Defekt

İnsan çalıŐmalarında, alfa adducin genindeki nokta mutasyonunun renal tubuler absorpsiyon anormallięi yaratarak, sodyum retansiyonuna neden olabileceęi dűŐünölmektedir.

PRİMER HİPERTANSİYON PATOGENEZİNDE

**KALP DEBİSİ ARTIŞI ve/veya PERİFERİK VASKÜLER
DİRENÇ ARTIŞINA NEDEN OLAN MEKANİZMALAR:**

- 1- Sempatik Aktivite Artışı**
- 2- Renin-Anjiotensin- Aldosteron Sistemi**
- 3- Sodyum ile ilgili Değişiklikler**
- 4- Vazoaktif Peptidler ve Endotel Disfonksiyonu**
- 6- İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi**
- 7- Genetik Faktörler**

VAZOAKTİF PEPTİDLER:

- Nöroendokrin sistemin ürünleri genellikle vazokonstriktör ve vazodilatatör maddeler arasındaki dengeyi sağlar.
- Vazokonstriktör hormonal sistemler, genellikle anti- natriüretik özellikler gösterirken,
- Vazodilatatör hormonal sistemler ise natriüretik özelliğe sahiptir.

VAZOKONSTRİKTÖR VE ANTI-NATRIÜRETİK SİSTEM:

- Renin - Anjiotensin- Aldosteron (RAAS) sistemi
- Sempato-adrenal sistem
- Endotelin
- Vazopresin (ADH)
- Tromboksan A₂
- Serotonin olarak bilinmektedir.

VAZODİLATATÖR VE NATRİÜRETİK MADDELER:

- Atrial Natriüretik Peptid (ANP)
- Beyin Natriüretik Peptid (BNP)
- Prostoglandin E₂
- Prostaglandin I₂
- Nitrik Oksit (NO)
- Endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF)
- Kallikrein - Kinin Sistemi
- Dopamin
- Primer Hipertansiflerde denge vazokonstrüktörler yönünde bozulmuştur.

PRİMER HİPERTANSİYON PATOGENEZİNDE

**KALP DEBİSİ ARTIŞI ve/veya PERİFERİK VASKÜLER
DİRENÇ ARTIŞINA NEDEN OLAN MEKANİZMALAR:**

- 1- Sempatik Aktivite Artışı**
- 2- Renin-Anjiotensin- Aldosteron Sistemi**
- 3- Sodyum ile ilgili Değişiklikler**
- 4- Vazoaktif Peptidler ve Endotel Disfonksiyonu**
- 6- İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi**
- 7- Genetik Faktörler**

İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

- Diyette tuz içeriği artınca insülin reseptör sayısı ve mRNA düzeylerinin azalır, insülin direnci artar.
- İnsülin mezenterik arterde vasokonstrüksiyon, periferik arterde vasodilatasyon yapar, kan basıncı düşer.
- İnsülin direnci vasodilatasyonda azalmaya neden olur.
- Plazma insülin düzeyleri artınca kas, yağ ve karaciğerde norepinefrin turnoveri artar.
- İnsülin direncinde NE, All ve tuzun pressör etkisine karşın düz kas hücre duyarlılığı artar.

İnsülin direncinde sempatik aktivite artınca:

- Tubüler sodyum geri emilimi artar, sıvı retansiyonu olur.
- Natriürezis azalır.
- Hiperinsülinemi meydana gelir.
- SYA artar.
- RAS aktivasyonu, All artar.
- Vasküler fonksiyonda değişimler,
- Sempatik sinir sistemi aktive olur.
- Hiperleptinemi meydana gelir.
- İnsülin direncinde yükselen kolesterol ve SYA, NO'in azalmasına ve hipertansiyona zemin sağlar.

- Ayrıca, Ca^+ - ATPase pompası insülinin etkisine rezistans ise; intrasellüler Ca^{++} konsantrasyonu aşırı artar, insülinin arterioller üzerindeki direkt vazodilatatör etkisi kaybolur.
- Hücre içi Na^+ ve Ca^{++} konsantrasyonlarının artması, NE, AII ve sodyum klorid yükselmesinin pressor etkilerine karşı vasküler düz kasların duyarlılığını artırır.
 - Hipertansif hastalara K^+ verilmesinin KB'da azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.
- İnsülin GF'dür, ayrıca IGF-1 gibi diğer büyüme faktörlerini uyarır. Vasküler hipertrofi ve direnç damarlarının çaplarının daralması , hipertansiyona neden olur.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi hipertansiyon gelişimine nasıl katkıda bulunur...

- 1- Renal Sodyum ve su reabsorbsiyonunda artma
- 2- Sempatik sinir sistemi aktivasyonu
- 3- Vasküler düz kas Na^+/K^+ ATPaz enzim aktivite azalması sonucu hücre içi Na^+ ve Ca^{2+} birikiminin artışı
- 4- Ca^{++} - ATPase aktivitesinin azalması
- 5- Büyüme faktörlerinin uyarılması
- 6- Endojen NO eksikliği, endotelin ve tromboksan yapım artması
- 7- Oksidatif stres artışı

PRİMER HİPERTANSİYON PATOGENEZİNDE

**KALP DEBİSİ ARTIŞI ve/veya PERİFERİK VASKÜLER
DİRENÇ ARTIŞINA NEDEN OLAN MEKANİZMALAR:**

- 1- Sempatik Aktivite Artışı**
- 2- Renin-Anjiotensin- Aldosteron Sistemi**
- 3- Sodyum ile ilgili Değişiklikler**
- 4- Vazoaktif Peptidler ve Endotel Disfonksiyonu**
- 6- İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi**
- 7- Genetik Faktörler**

GENETİK FAKTÖRLER BOZUKLULAR:

- Genetik faktörlerin kan basıncı değişkenliğini %30-%60 civarında etkilediği bilinmektedir.
- Otozomal dominant geçiř gösteren Liddle Sendromunda genetik anormallik "Sodyum kanal genindedir".
- Bu durum tübüler sodyum reabsorbsiyonunu artırmakta ve hipertansiyon yaratmaktadır.
- 11- Beta hidroksilaz eksikliğine bağlı kongenital Adrenal hiperplazi ve hipermineralokortikoid varlığında ht görölmektedir.
- Na^+/H^+ pompası da primer hipertansiyonda genetik belirteç olarak kabul edilir.