



T.C.
KAHRAMANMARAŞ STU İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İNSAN PERİFERAL LENFOSİTLERİNDE
SPİRONOLAKTON'UN GENOTOKSİK
POTANSİYELİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DİLAY GÜRKAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ 2016

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNSAN PERİFERAL LENFOSİTLERİNDE
SPİRONOLAKTON'UN GENOTOKSİK
POTANSİYELİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DİLAY GÜRKAN

Bu tez,
Biyoloji Ana Bilim Dalı'nda
YÜKSEK LİSANS
derecesi için hazırlanmıştır.

KAHRAMANMARAŞ 2016

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Dilay GÜRKAN tarafından hazırlanan “İnsan Periferik Lenfositlerinde Spironolakton’un Genotoksik Potansiyelinin Değerlendirilmesi” adlı bu tez, jürimiz tarafından **30 /06 /2016** tarihinde oy birliği / oy çokluğu ile Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Ahmet KAYRALDIZ (DANIŞMAN)

.....

Biyoloji Anabilim Dalı

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Prof. Dr. Lale DÖNBAK (ÜYE)

.....

Biyoloji Anabilim Dalı

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Mehmet ARSLAN (ÜYE)

.....

Sağlık Bilimleri

Ardahan Üniversitesi

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Mustafa ŞEKKELİ

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Dilay GÜRKAN



Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 2015/ 2-38YLS

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

**İNSAN PERİFERAL LENFOSİTLERİNDE SPİRONOLAKTON'UN
GENOTOKSİK POTANSİYELİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

DİLAY GÜRKAN

ÖZET

Antihipertansifler, kan damarlarının genişlemesini sağlayıp kan basıncını düşürerek etki gösteren ilaçlardır. Diüretikler grubuna giren aldakton hipertansiyon hastalığının tedavisinde kan basıncını düşürerek etki gösteren ve yaygın kullanılan ilaçlardan biridir. Aldakton'un etken maddesi spironolakton, potasyum tutucu bir idrar söktürücü olup vücudun fazla su emmesini önleyerek potasyum seviyesinin dengede kalmasını sağlayarak etki göstermektedir. Bu çalışmada Aldakton ilacının etken maddesi olan spironolakton'un genotoksik özelliklerini belirlemek için ön çalışma ile belirlenmiş olan dozları (5; 10; 20; 40 µg/m) iki farklı muamele süresi (24 ve 48 saat) için insan periferik lenfositleri ile muamele edilerek kardeş kromatit değişimi (KKD), kromozom anormallliği (KA), mikronükleus (MN), proliferasyon indeksi (PI), anormal hücre (AH), mitotik indeks (MI), mikronükleuslu binükleer hücre (BNMN) ve nükleer bölünme indeksi (NBI) belirlenmiştir. Elde edilen datalar SPSS (17,0) paket programı kullanılarak kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Yaptığımız çalışma sonucunda denenen tüm dozlarda ve muamele sürelerinde spironolakton etken maddesinin KKD frekansını, anormal hücre yüzdesini, KA oranını, MN ve BNMN frekansında istatistiki olarak önemli bir değişikliğe sebep olmadığını gözlemledik. Bu durum spironolakton'un genotoksik bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir. Diğer taraftan spironolakton MI ve NBI değerlerinde önemli bir değişikliğe neden olmazken PI değerinde istatistiki olarak önemli bir artışa neden olduğunu belirledik. Bu sonuçlar bize spironolakton'un zayıf bir sitotoksik etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Ancak kesin bir yargıya varabilmek için ilave testler ile bu durumun kesinleştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler : Spironolakton, genotoksik etki, KKD,KA,MN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı /2016

Danışman: Doç. Dr. Ahmet KAYRALDIZ

Sayfa sayısı: 87

**EVALUATION OF THE POTENTIAL IN HUMAN PERIPHERAL
LYMPHOCYTE SPIRONOLACTONE GENOTOXIC**

(M.Sc. THESIS)

DİLAY GÜRKAN

ABSTRACT

Antihypertensives, drugs which act by reducing the expansion of the blood vessels providing blood pressure . showing the effect of lowering blood pressure in the treatment of hypertension aldakto diseases belonging to the group and is one of the commonly used diuretics drugs. Aldakton the active ingredient spironolactone, is a potassium-sparing diuretic potassium levels in the body by preventing water absorption shows the effect by keeping in balance. In this study Aldakton the drug active ingredient is spironolactone preliminary studies with the determined dose to determine the genotoxic effects (5; 10; 20 ; 40 g / m) for two different treatment times (24 and 48 hours) for siblings were treated with human peripheral lymphocytes chromatid exchange (SCE) , chromosome aberrations (CA) , micronuclei (MN) , proliferation index (PI) , abnormal cells (AD) , mitotic index (MI) , micronucleus binuclear cells (BNMN) and nuclear division index (NBI) have been identified. The obtained data using SPSS (17.0) were compared with a control group using a software program. Our work results in all doses and treatment times in the spironolactone active ingredient of the KKD frequency, percentage of abnormal cells , KA ratio, we observed that MN and not cause a significant change in the statistical BNMN frequency. This shows that spironolactone has a genotoxic effect. On the other hand, we determine spironolactone MI and cause a significant change in the NBI while no value is causing a significant increase in the statistical value . These results show us that he has a weak cytotoxic effects of spironolactone. But with additional tests are required to have a definitive ascertaining the situation.

Key words: Spironolactone, genotoxic effects, KKD, KA, MN

Kahramanmaraş Sütçü İmam University
Graduate School of Naturel and Aplied Science
Department of Biology / 2016

Supervisor: Doç. Dr. Ahmet KAYRALDIZ

Number of Pages: 87

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalışmamın her aşamasında desteğini hissettiğim, değerli görüş ve fikirlerini benimle paylaşan, hoşgörü ve sabrıyla motivasyonumu sürekli yüksek tutmamı sağlayan danışmanım Sayın Ahmet KAYRALDIZ’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazma aşamasında değerli katkılarını esirgemeyen, her zaman yanımda olan engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, titizliğini örnek aldığım sayın hocam Lale DÖNBAK’a teşekkürlerimi sunarım.

Genetik laboratuvarında birlikte çalıştığımız deney süresince katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım, Uzm. Bio Yasemin ELDEMİR’e, Bio. Demet BİLGİ’ye, Bio. Mahmut NAĞAÇ’a, Bio. Şakire KARADAŞ’a, Bio, Rükiye GÜNDÜZ’e ve Melis Reyhanoğlu’na teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde maddi manevi desteklerini esirgemeyen verdiğim kararlarda her zaman yanımda olan sevgili babam Nuri GÜRKAN ve annem Süreyya GÜRKAN’a biricik ablam Duygu KEKLİK ve nişanlım Sercan KURT’a tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
1.1. Hipertansiyon	1
1.1.1. Hipertansiyonda kan basıncı ölçümü ve ölçüm metodları	5
1.1.2. Hipertansiyonun belirtileri	6
1.1.3. Hipertansiyonun epidemiyolojisi	7
1.1.4. Hipertansiyonun sınıflaması	9
1.1.5. Hipertansiyonun etiyolojisi	12
1.1.5.1 Genetik faktörler	12
1.1.5.2. Çevresel faktörler	15
1.1.5.3.Cinsiyet	15
1.1.5.4.Yaş	17
1.1.5.5. Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi	17
1.1.5.6. Sodyum atılım bozuklukları	17
1.1.5.7. Renin anjiyotensin sistemi	18
1.1.5.8.Kalp debisi ve periferik direnç	19
1.1.5.9. İntraselüler sodyum ve kalsiyum	20
1.1.5.10. İnsülin direnci	20
1.1.5.11. Endotel işlev bozuklukları	20
1.1.5.12. Olası diğer faktörler	20
1.1.6. Hipertansiyon komplikasyonları	20
1.1.6.1. Böbrek üzerine etkisi	20
1.1.6.2. Göz üzerine etkisi	21
1.1.6.3. Kroner arter ve kalp üzerine etkisi	21
1.1.6.4. Serebravasküler kanamalara bağlı inme	21
1.1.7. Hipertansiyonun tedavisi	22
1.1.7.1. Sağlıklı yaşam biçimi değişiklikleri (Non-farmakolojik tedavi)	22
1.1.7.1.1. Fiziksel hareketsizlik	23
1.1.7.1.2. Diyet uygulamaları	23
1.1.7.1.3. Sigara ve alkol kullanımı	24
1.1.7.1.4. Kafein tüketimi	25
1.1.7.1.5.Obezite ve kilo verme	25
1.1.7.1.6. Psikolojik faktörler	26

1.1.7.2. Farmakolojik tedavi	27
1.1.7.2.1. Beta blokerler	28
1.1.7.2.2. Kalsiyum kanal blokerleri	29
1.1.7.2.3. Alfa blokerler	29
1.1.7.2.4. Anjiyotensin kovertin inhibitörleri	29
1.1.7.2.5. Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB)	30
1.1.7.2.6. Diüretikler	30
1.2. Aldakton	32
1.3. Spironolakton	33
1.3.1. Spironolakton'un farmakakinetik özellikleri	34
1.3.2. Spironolakton'un yan etkileri	36
1.3.3. Spironolakton'un diğer ilaçlarla etkileşimi	37
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	39
3.MATERYAL VE METOD	42
3.1. Materyal	42
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	42
3.1.1.1. Spironolakton	42
3.1.1.2.5'-Bromo 2'-deoksiüridin (BrdUrd)	42
3.1.1.3.Sitokalsin B (Sigma No: C-6762)	43
3.1.1.4.Entellan (Merck No: 7961)	44
3.1.1.5.Giemsa Boyası(Merck No: 9204)	44
3.1.1.6. Kolşisin (5×10^{-7} M)(Sigma No: C3915)	44
3.1.1.7.Fiksatif	45
3.1.1.8. Hipotonik solüsyon	45
3.1.1.9.Nitrik asit (HNO ₃ Merck 40382656-935)	45
3.1.1.10. Sorensen Tamponu (Sorensen Buffer)	46
3.1.1.11.Kromozom Medyum (Gibco No:12552-013)	46
3.1.1.12.Mitomisin C (MMC) (Sigma No:M 0503)	47
3.1.1.13. Standart Saline Citrate (SSC) Eriyiği	47
3.1.2. Kullanılan Deney Ekipmanları	47
3.1.2.1. Flow Kabin (Steril Kabin)	47
3.1.2.2. Otoklav	48
3.1.2.3. İnkübatör	48
3.1.2.4. Hassas Terazî	48
3.1.2.5. Santrifüj	48
3.1.2.6. Saf Su Cihazı	48
3.1.2.7. Buzdolabı	48
3.1.2.8. Vorteks	48
3.1.2.9. UV Kabini	48
3.1.2.10. pH Metre	49

Sayfa No

3.1.2.11. Mikroskop	49
3.1.2.12. Enjektör	49
3.1.2.13. Kültür Tüpleri	49
3.1.2.14. Mikropipet	49
3.1.2.15. Puar	49
3.1.2.16. Cam malzemeler	49
3.1.3. Lamların Temizlenmesi	50
3.1.4. Spironolakton'un Hazırlanması	50
3.1.5 Kan Örneklerinin Alınması	50
3.2. Metod	51
3.2.1. Kardeş Kromatid Değişimi (KKD) ve Kromozom Anormalliklerini (KA) Saptamak Amacıyla Hücre Kültürünün Yapılması, Preparatların Hazırlanması, Boyanması ve Mikroskopik İnceleme.....	51
3.2.1.1 Hücre Kültürünün Yapılması ve Preparatların Hazırlanması	51
3.2.1.2. Preparatların Boyanması ve Daimi Preparatların Hazırlanması	52
3.2.1.3. Daimi Preparatlarda KKD İnceleme	53
3.2.1.4. Kardeş Kromatid Değişimi Sayısının (KKD) ve Proliferasyon İndeksinin (PI) Saptanması	53
3.2.1.4.1. Kardeş Kromatid Değişimi (KKD) Sayısının Saptanması	53
3.2.1.4.2. Replikasyon (Proliferasyon) İndeksi (RI=PI)'nin Saptanması	54
3.2.2. Kromozom Anormallikleri (KA) ve Mitotik İndeksin (MI) Saptanması	56
3.2.2.1. Kromozom Yapı ve Sayı Anormalliklerinin Saptanması	56
3.2.2.2. Mitotik İndeksin (MI) Saptanması	57
3.2.3 Mikronukleus (MN) Oluşumunu Saptamak Amacıyla Hücre Kültürünün Yapılması, Preparatların Hazırlanması, Boyanması ve Mikroskopik İncelemeler	57
3.2.3.1. Hücre Kültürünün Yapılması ve Preparatların Hazırlanması	57
3.2.3.2 Preparatların Boyanması	58
3.2.3.3 Mikroskopik İnceleme	58
3.2.4 Mikroskopta Fotoğraf Çekme	61
3.2.5 İstatistiksel Analiz ve Sonuçların Değerlendirilmesi	61
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	62
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİŞ	83

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.1. Oskülyasyon yöntemi kullanılarak sistolik ve diastolik kan basıncının ölçülmesi	5
Şekil 1.2. Türkiye’de kadın ve erkeklerde hipertansiyon görülme sıklığı	8
Şekil 1.3. Türkiye’de hipertansiyon prevelansı	9
Şekil 1.4. Türkiye’de cinsiyet ve yaş gruplarına göre hipertansiyon prevalansı 2012.....	16
Şekil 1.5. Piyasada kullanılan Aldakton ilacı	33
Şekil 1.6. Spironolaktonun kimyasal formülü.....	34
Şekil 3.1. BrdUrd’in açık formülü.....	43
Şekil 3.2. Sitokalsin B’nin açık formülü.....	44
Şekil 3. 3. Kolşisin’in açık formülü	45
Şekil 3.4. Mitomycin C’nin açık formülü	47
Şekil 3.5. Spironolakton’un kimyasal yapısı	50
Şekil 3.6. Kardeş kromatid değişiminin olduğu ve olmadığı durumun şematik olarak gösterilmesi	53
Şekil 3.7. Birinci mitoz bölünmeyi geçiren hücreye ait kromozomlar (20 µl Spironolakton, 24 saatlik muamele, x1000).....	55
Şekil 3.8. İkinci mitoz bölünmeyi geçiren hücreye ait kromozomlar (20 µl Spironolakton, 24 saatlik muamele, x1000)	55
Şekil 3.9. Üçüncü mitoz bölünmeyi geçiren hücreye ait kromozomlar (20 µl Spironolakton, 24 saatlik muamele, x1000)	56
Şekil 3.10. Mikronükleus ihtiva eden binükleer hücre 10ml spironolakton (10 µl spironolakton, 48 saatlik muamele, x1000).....	59
Şekil. 3.11. Bir nükleuslu hücre (10 µl spironolakton, 48 saatlik muamele, x1000).....	59

Şekil. 3.12. İki nükleuslu hücre (10 µl spironolakton, 48 saatlik muamele, x1000).....	60
Şekil. 3.13. Üç nükleuslu hücre (10 µl spironolakton, 48 saatlik muamele, x1000).....	60
Şekil. 3.14. Dört nükleuslu hücre (10 µl spironolakton, 48 saatlik muamele x1000)	61
Şekil 4.1. Kromatid Kırığı (20 µl/ml spiranolakton, 48 saatlik muamele, x1000).....	63
Şekil 4.2. Kromozom Kırığı (10 µl/ml spiranolakton, 48 saatlik muamele, x1000).....	63
Şekil 4.3. Fragment (10 µl/ml spiranolakton, 48 saatlik muamele, x1000).....	64
Şekil 4.4. Kardeş Kromatid Birleşmesi (10 µl/ml spiralanakton, 48 saatlik muamele, x1000).....	64
Şekil 4.5. Poliploidi (20 µl/ml spiralanakton, 48 saatlik muamele, x1000).....	65

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 1.1. Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Hipertansiyon Cemiyetinin	
18 yaş üzerindeki erişkinlerde kan basıncı yüksekliğine göre hipertansiyon tanımı...	2
Çizelge1.2. ABD Birleşik Ulusal Komitenin (JNC) 6. raporunda, erişkinler	
için hipertansiyon tanımı ve sınıflandırılması	3
Çizelge 1.3. Kan basıncı yüksekliği ve risk grupları	4
Çizelge 1.4. Kan basıncı ölçüm standartları	6
Çizelge 1.5. Sekonder hipertansiyon patogenezinde rol alan mekanizmalar.....	10
Çizelge 1.6. Primer hipertansiyon patogenezinde rol alan mekanizmalar.....	11
Çizelge 1.7. Mendel kalıtımı gösteren genetik hipertansiyon nedenler	13
Çizelge 1.8. Renin angiotensin ile kan basıncı mekanizması	19
Çizelge 1.9. Sağlıklı yaşam biçimi değişikliği ve önerileri.....	23
Çizelge 1.10. Obezitede sıvı retansiyonu	26
Çizelge 1.11. Antihipertansif tedavisinde kullanılan ilaç grupları	28
Çizelge 1.12. Etki yerlerine göre diüretikler	31
Çizelge 1.13. Etkin maddesi spironolakton olan ilaçlar	33
Çizelge1.14.Spironolakton ve epleronun farmakokinetik özellikleri ile	
klonik kullanımları.....	36
Çizelge 4.1. Spironolaktonun farklı dozları ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferik	
lenfositlerinde kardeş kromatid değişimi (KKD) ve proliferasyon indeksi	
(PI).....	62
Çizelge 4.2 Spironolaktonun farklı dozları ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferik	
lenfositlerinde hücre başına düşen anormallik oranı (KA/Hücre), kromozom	
anormallik tipleri, anormal hücre (AH) yüzdesi ve mitotik indeks (MI).....	66

Çizelge 4.3 Spiranolaktonun farklı dozlar ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferallenfositlerinde mikronukleus (MN), mikronukleuslu binukleer hücre (BNMN) ve nukleer bölünme indeksi (NBI).....	67
--	----



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACTH	: Adrenokortikotropin Hormon
ADEİ	:Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ADH	: Antidiüretik hormon
AGT	: Anjiyotensinojen
AME	: Apparent Mineralocorticoid Excess
ATI	: Anjiyotensin 1
ATII	: Anjiyotensin 2
B'	:Kromatit Kırığı
B''	: Kromozom Kırığı
BNMN	: Mikronükleuslu binükleer hücre
BrdUrd	: 5'-bromo-2'-deoxyuridine
Cl	: Klor
Cyt-B	: Sitokalsin B
DASH	: Dietary Approach to Stop Hypertension
DNA	: De(z)oksiribonükleik Acid
DS	: Disentrik Kromozom
ENaC	: Epitelyal Sodyum Kanalı
ER	: Endoreduplikasyon
F	: Fragment
Gr	: Gram
GRA	: Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism
INDANA	: The Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trials
JNC	: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation
K	:Potasyum
KA	:Kromozomal Anormallik
KD	:Kalp Debisi
KKB	: Kalsiyum kanak Blokerleri
KKD	: Kardeş Kromatit Değişimi
KV	: Kardiyovasküler

M	: Molarite
M.Ö	: Milattan Önce
m³	: Metreküp
mg	: Miligram
MI	: Mitotik İndeks
mL	: Mililitre
MMC	: Mitomisin C
mmHg	: Milimetre Civa
MN	: Mikronüklus
N	: Normal
Na⁺	: Sodyum
NBI	: Nükleer Bölünme İndeksi
NHLBI	: National Heart, Lung, and Blood Institute
Nm	: Nanometre
NSAİİ	: Nansteroidal İntiinflamatuvar İlaç
P	: Poliploidi
PI	: Proliferasyon İndeksi
PRA	: Değişken Renin Aktivitesi
RAAS	: Renin Anjiyotensin Sistemi
RI	: Replikasyon İndeksi
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SSC	: Standart Saline Citrate
SU	: Kardeş Kromatidlerin Birleşmesi
SYBDÖ	: Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği
UV	: Ultraviyole
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
°C	: Santigrat (Derece)
μ	: Mikrolitre

1.GİRİŞ

1.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon, tüm dünyada ve ülkemizde sık rastlanan, önlenabilir ölüm nedenleri içerisinde ilk sırada yer alan kronik bir hastalıktır. Vücudun oksijen ihtiyacının karşılanması, organ ve dokuların beslenmesi, kalp tarafından kanın aort ve atar damarlara pompalanmasıyla gerçekleşir. Tansiyon; damar içerisinde dolaşan kanın damar duvarına uyguladığı basınçtır ve mmHg olarak ifade edilir. Kan basıncı sistolik ve diastolik olmak üzere ikiye ayrılır. Kalp kasıldığında sol ventrikülden damarlara doğru atılan kanın damar duvarına yaptığı basınç sistolik, sol ventrikülün gevşemesi sırasında damar duvarına uygulanan basınç diastolik olarak ifade edilir. Her sistolde aort ve büyük arterlere 70 ml kan atılarak arterler genişler ve bu durum sistolik basıncın çok yükselmesini engeller. Diyastol başlayınca damarlar eski halini alarak içlerindeki kanı sıkıştırıp ileri akışını sağlar (Cebeci, 2008).

Kan basıncı ile uğraştığı bilinen ilk insan M.Ö. 3000 yıllarında Mısır'da yaşayan “Nabız, kalbin ve hasta durumunun göstergesidir” diyen İmotep isimli hekimdir. Arterial sistemdeki artan basınçtan bahseden ilk kaynak ise M.Ö. 2600 yıllarında yazılmış olan Sarı İmparator’un “Dâhili Tıp Klasığı” isimli kitabıdır. Kitapta yazar "Hiçbir şey nabzın değerlendirilmesinden üstün değildir, bu nedenle yapılan değerlendirilmede hata yapılamaz. Çok fazla tuz tüketilirse nabız kuvvetli hale gelir" demektedir (Laragh ve Brenner, 1995).

Modern tıpta kan basıncı bilgisine ait ilk temeli William Harvey (1578-1657) dolaşımın tarifini yaparak atmıştır. Harvey’in dolaşım tarifinden sonra bir Anglikan papazı Stephan Hales (1677-1761) bir atın boyun arterine uzun bir tüp yerleştirerek kan basıncını ilk defa ölçmüştür. Yüksek kan basıncını bir rahatsızlık olarak ifade eden Richard Bright (1789-1858) kronik böbrek rahatsızlıklarının bazılarında sol ventrikül hipertrofisi saptamış ve bunu yüksek kan basıncına bağlamıştır. Nabız değişikliğini yazdıran sfingomanometre keşfeden Fredich Mahomed (1849-1884) böbrek hastalığı olmadan yüksek kan basıncı olabileceğini göstermiştir. Scipione Rocci (1863-1920) modern metotla kan basıncını ölçen ilk kişidir. Çok az değişikliğe uğrayarak günümüze kadar ulaşan bu aletle sadece sistolik basınç ölçülebilmekteydi. Nicolai Sergeevich Karotkoff (1874-1920) ise diyastolik kan basıncının ölçülmesine olanak sağlamıştır. Yirminci yüzyılın sonlarında manşonu otomatik şişen aletler tanı ve tedavi yöntemleri için önemli bilgiler sağlamıştır. Paul Dudley White, yirminci yüzyılın en büyük kardiyologlarından kabul edilmiş ve “ Hipertansiyon kontrol edilebilir olsa bile dokunulmaması gereken önemli bir komponsasyon mekenizmasıdır” demiştir.

Antihipertansif ilaçlar 1950’li yıllarda yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Sonrasında çıkan yeni ilaç grupları ile günümüze gelmiştir (Nalbantgil, 2013).

Dünya Sağlık Örgütü/Uluslar Arası Hipertansiyon Cemiyeti (WHO/ISH) ve ABD Birleşik Ulusal Komite 6. Toplantı kararlarına (JNC-VI) göre, 18 yaş ve üstündeki insanlarda normal kan basıncının 120/80 mmHg altında olması gerektiği bildirilmiştir. WHO/ISH, kan basıncının 18 yaş ve üzeri erişkinlerde 140/90 mmHg, JNC-VI ise 130/85 mmHg üstünde bulunan değerleri hipertansiyon olarak kabul etmektedir (Cominitte, 2003; Chobanian ve ark., 2003).

Yetişkinlerde kan basıncı yüksekliğine göre yapılan hipertansiyon tanımları ve sınıflandırılması çizelge 1.1. ve çizelge 1.2.’de verilmiştir. Değişik yaklaşımlar olmasına rağmen bu iki tanımlama yaygın şekilde kabul edilmektedir.

Çizelge 1.1. Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Hipertansiyon Cemiyetinin 18 yaş üzerindeki erişkinlerde kan basıncı yüksekliğine göre hipertansiyon tanımı (Mancia ve ark, 2007).

SINIFLAMA	SİSTOLİK (mmHg)	DİYASTOLİK (mmHg)
OPTİMAL	<120	<80
NORMAL	120-129	80-84
YÜKSEK NORMAL	130-139	85-89
HAFİF HİPERTANSİYON	140-159	90-99
ORTA HİPERTANSİYON	160-179	100-109
ŞİDDETLİ HİPERTANSİYON	≥180	≥110
İZOLE SİSTOLİK HİPERTANSİYON	≥140	<90

Çizelge 1.2. ABD Birleşik Ulusal Komitenin (JNC) 6. raporunda, erişkinler için hipertansiyon tanımı ve sınıflandırılması (Kaya ve ark. 2009).

SINIFLAMA	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
OPTİMAL	<120	<80
NORMAL	<130	<85
YÜKSEK-NORMAL	130-139	85-89
HAFİF HİPERTANSİYON	140-159	90-99
ORTA HİPERTANSİYON	160-169	100-109
AĞIR HİPERTANSİYON	180-209	110-119
ÇOK AĞIR HİPERTANSİYON	≥210	≥120

JNC-VII raporu diğer raporlardan farklı olarak "prehipertansiyon" terimini kullanmıştır. Yüksek tansiyon başlangıcı olan prehipertansiyon, sistolik kan basıncının 120-139 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının 80-89 mmHg arasında olmasıdır. Kan basıncı düzeyleri bu sınırdaki bireylerde hipertansiyon gelişme riski çok fazladır. Raporda, normal ve yüksek normal grup prehipertansiyon olarak adlandırılmakta ve ağır ve orta hipertansiyon ile birleştirilmektedir. Bu terim hipertansiyon için yüksek risk taşıyan hastaların belirlenmesi, gerekli önlemlerin alınması ve gelişmesinin önlenmesi, hasta ve hekimlerin bu konuda bilgilendirilmeleri için kullanılmaktadır (Cominitte, 2003; Chobanian, 2003).

Çizelge 1.3. Kan basıncı yüksekliği ve risk grupları (Kaya ve ark. 2009).

Kan basıncının derecesi (mmHg)	Risk grubu A Risk faktörleri yok Hedef organ hasarı ve Klinik kardiyovasküler hastalık yok.	Risk grubu B Diyabet hariç en az bir risk faktörü var Hedef organ hasarı ve Klinik kardiyovasküler hastalık yok.	Risk grubu C Hedef organ hasarı, Klinik kardiyovasküler hastalık ve/veya Diabetes mellitus var (diğer risk faktörleri var veya yok)
Yüksek-normal (130-139/85-89)	Non-farmakolojik tedavi	Non-farmakolojik tedavi	İlaç tedavisi©
Hafif Hipertansiyon (140-159/90-99)	Non-farmakolojik tedavi(12 aya kadar)	Non-farmakolojik tedavi(6 aya kadar)	İlaç tedavisi

©: Kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği veya diyabet'i olanlar.

Risk grubu A'da hedef organ hasarı, klinik kardiyovasküler hastalık ve diğer risk faktörleri bulunmamaktadır. Risk grubu B'de hedef organ hasarı ve klinik kardiyovasküler hastalık olmamasına rağmen Diabetes mellitus hariç en az bir risk faktörü bulunur. Risk grubu C'de hedef organ hasarı, klinik kardiyovasküler hastalık olmakla birlikte Diabetes mellitus ve diğer risk faktörleri olabilmektedir. Risk grupları ile yapılan tanımlama tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir (Kaplan, 1998).

Yetişkinlerde hipertansiyon hastalığının çocukluk çağında başladığını ve çocuklukta yüksek kan basıncına sahip insanların erişkin çağlarında böbrek hastalıkları, ateroskleroz ve serebrovasküler hastalık açısından risk taşıdığını gösteren birçok çalışma vardır. Bu nedenler göz önüne alındığında kişinin hayatında birçok iz bırakan hipertansiyonun klinik bulgular ortaya çıkmadan farkına varılması ve önlenmesi oldukça önemlidir (Candan ve Çalışkan, 2005; Topaloğlu, 2001; Akan, 2010).

1.1.1. Hipertansiyonda Kan Basıncı Ölçümü ve Ölçüm Metodları

Kan basıncı ölçüm metodları direkt ve indirekt olmak üzere iki gruba ayrılır. Direkt (intraarterial) ölçüm en güvenilir sonuç olmasına rağmen, invaziv bir girişim olduğundan kullanımı yaygın değildir. Bu nedenle indirekt ölçüm metodları kullanılmaktadır. Bunlar; oskültasyon, palpasyon ve ossilometrik yöntemlerdir (Güneş ve Kavukçu, 2004).

Oskültasyon yöntemi: Hasta yaklaşık 5-10 dakika dinlendikten sonra, ölçüm yapılacak kolda sıkacak şeyler varsa çıkarılıp, oturur vaziyette sağ koldan antekübital fossa kalp seviyesinde tutularak yapılan ölçümdür. Manşonun uzunluğu kolun çevresini tamamen saracak kadar, genişliği ise omuzda akromion ile dirsekte olekranon arasında kalan kol mesafesinin 2/3'ünü kapsayacak mesafede olmalıdır. Manşonun içindeki hava tamamen boşaltılarak brakial arterin palpe edilen bölgesinden yaklaşık iki üç santimetre yukarıda olacak şekilde manşet kola bağlanır. Brakial arterin yeri belirlenerek alıcı üzerine yerleştirilir. Radial nabız kaybolunca 20 mmHg/sn hızla basınç azaltılırken steteskop ile brakial nabız dinlenir. Kan basıncı ölçümünde duyulan seslere Krotkoff sesleri denir. İlk duyulan ses sistolik kan basıncı, seslerin kaybolduğu andaki manometredeki değer diastolik kan basıncı olarak ifade edilir (Norwood, 2002; Da Silva, 2007).



Şekil 1.1. Oskülyasyon yöntemi kullanılarak sistolik ve diastolik kan basıncının ölçülmesi.

Çizelge 1.4. Kan basıncı ölçüm standartları.

1. Ölçüme başlamadan önce kullanılacak aletlerin uygunluğu kontrol edilmelidir.
2. Ölçümü yapan kişi yeterli bilgi ve deneyime sahip olmalıdır.
3. Ölçüm rahat bir ortamda, dinlenmiş ve anksiyete bulguları olmaksızın yapılmalıdır.
4. Kişiye ölçümün içeriği, amacı ve ölçüm sırasında alacağı pozisyon anlatılmalıdır.
5. Ölçüm sırasında kişinin kolunu sıkkan hiçbir şey olmadan oturur pozisyonda ve ölçülen kol (sağ kol) kalp hizasında iken yapılmalıdır.
6. Ortostatik hipotansiyonu önlemek için kişi en az 3-5 dk kadar ölçümün yapılacağı pozisyonda tutulmalıdır.
7. Sistolik ve diastolik kan basınçları beraber kaydedilmelidir.
8. Üç değişik zamanda ve her defasında iki kez ölçüm yapılmalıdır.

Palpasyon yöntemi: Palpasyon tekniği ile sadece sistolik kan basıncı ölçümü yapılır. El yukarı kaldırılarak avuç içi beyazlaşana kadar kol manşet ile sıkılır. Basınç 2-3 mmHg hızla azaltılırken avuç içinin ilk pembeleştiği basınç kayıt edilir. Bu yöntem ile elde edilen sonuçlar oskültasyon yöntemine göre 10-12 mmHg daha düşüktür (Emre, 2002).

Ossilometrik yöntem: Son yıllarda özellikle yenidoğan ve küçük çocuklarda kan basıncı ölçümünde ossilometrik metotlar kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknikte, sistolik kan basıncı ve ortalama arter basıncı manşon şişirildikten sonra arterial pulsasyonların yansımaları ile belirlenir. Ortalama arter basıncı saptanarak, cihazı üreten firmanın belirlediği şekilde sistolik ve diastolik kan basıncı öğrenilir (Bartosh, 1999; Zarbock, 2005).

1.1.2. Hipertansiyonun belirtileri

Tansiyon 180/110 mmHg gibi yüksek bir düzeye ulaştığında çeşitli belirtilerle kendini gösterir. Kan basıncının çok yükselmesi durumunda baş dönmesi, mide bulantısı, nefes darlığı, kalp ağrısı, kulak çınlaması, kalp çarpıntısı, burun kanaması, kusma, çift veya bulanık görme gibi belirtiler gözlenir. Yüksek tansiyon çoğu zaman belirti vermediğinden pek çok kişi yüksek tansiyon sorunu olduğunu rutin bir kontrol veya muayene sırasında öğrenir. Ancak bazı hastalarda inme, kalp hastalığı, böbrek hastalığı gibi ani ve ciddi semptomlara neden olabilmektedir. Hastada yüksek tansiyon belirgin, organ hasarı kanıtı ve kardiyovasküler risk profili yüksekse kısa aralıklarla ölçümler tekrarlanmalıdır.

Kan basıncının yükselmesine bağlı kalp yetmezliği gelişmişse ilk semptom efor dispnesidir. Kroner arterioskleroz sonucu myokard enfarktüsü ve anjino pectoris tarzında ağrılar gelişebilir. Böbreğe ait semptomlar noktüri ve intermitent hematüri olabilmektedir. Serebral damarlardaki değişiklikler, subaraknoid kanama ve serebral infarktüs gibi çeşitli nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Malign hipertansiyonda böbrek fonksiyonları bozulur, üremi ve retinal arterlerde ise görme kaybı yada görme bozukluğuna neden olabilir (Şendur ve ark., 2011).

1.1.3. Hipertansiyonun epidemiyolojisi

Hipertansiyon görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Avrupa, Kuzey Amerika, Pasifik havzasında hipertansiyon sıklığı %15 ile %30 arasında değişmektedir. Afrika'nın kırsal kesimi, Hindistan ve Güney Çin'de bu sıklık %7-15 civarındadır. Bu oran tüm dünya genelinde ise %26,4 olarak ifade edilmiştir (Arıcı ve ark., 2003).

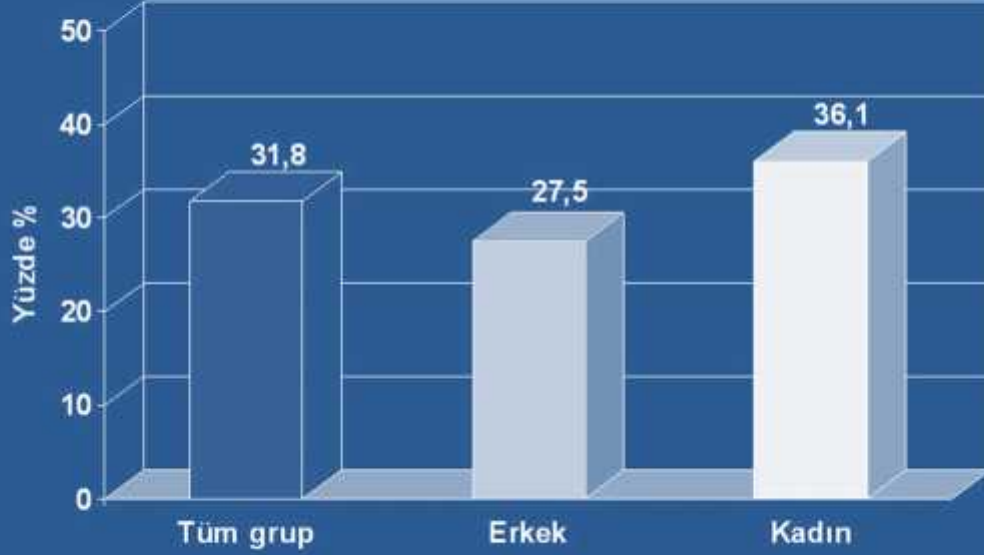
Ülkemizde en yaygın sağlık sorunlarından biri olan hipertansiyon, erişkin her üç kişiden birinde görülmektedir. 1990 yılında rastgele örneklem yöntemi uygulanarak yapılan TEKHARF çalışması 59 yerleşim biriminde başlatılmış ve 2 kan basınç ile ölçümün ortalaması alınarak yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda kan basıncı $\geq 160/95$ mmHg olanlar %12,3, kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg olanlar %33,7 olarak bulunmuştur (Onat ve ark., 1991).

1995 yılında Mahley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertansiyon prevalansı erkeklerde %17, kadınlarda %26 olarak tespit edilmiştir (Onat ve ark., 1999).

1999 yılında Sönmez ve arkadaşları hipertansiyon prevalansını erkeklerde %26, kadınlarda % 34 olarak tespit etmiştir (Onat ve ark., 1999).

Türk hipertansiyon ve böbrek hastalıkları derneği'nin 2003 yılında yaptığı "Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması "(Patent) sonuçlarına göre Türkiye'de hipertansiyon görülme sıklığı %31,8 ve yaklaşık 15 milyon hipertansiyon hastası bulunmaktadır. Kadınlarda hipertansiyon görülme sıklığı %36,1, erkeklerde ise %27,5'tir.

Türkiye’de hipertansiyon prevalansı



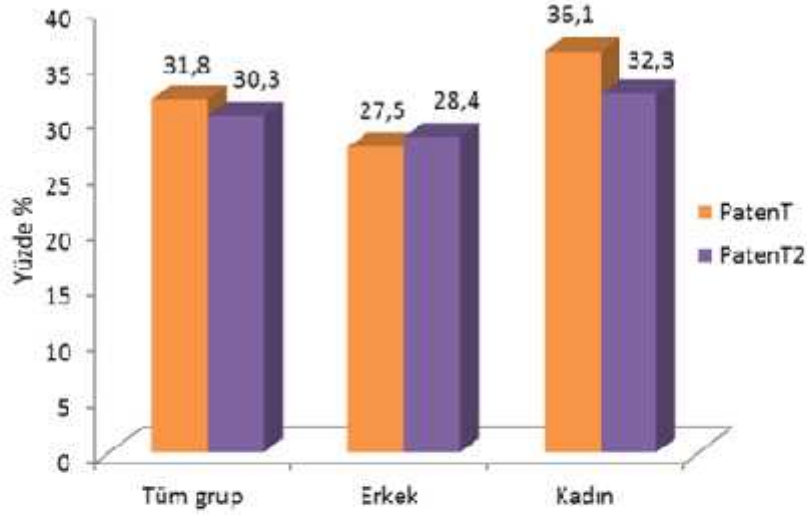
Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği

Şekil 1.2. Türkiye’de kadın ve erkeklerde hipertansiyon görülme sıklığı (Arıcı ve ark., 2003).

Türkiye’de hipertansiyon hastalarının %42,3’ü orta yaş (35-64) grubundandır. Bu oran geriatric yaş grubunda (≥ 65) %75,1olarak ifade edilmiştir. Ülkemizde yaşayan insanların %40’ı hastalığın farkında, sadece %31’i ise tedavi olmaktadır. Bu durum bize ülkemizde hipertansiyon farkındalığı ve tedavisinin az olduğunu göstermektedir (Arıcı ve ark., 2003).

Türkiye’de hipertansiyon sıklığı, farkındalık, tedavi ve kontrolünün saptanması amacıyla 2003 yılında yapılan çalışma sonuçlarının karşılaştırılıp ülkemizdeki gelişmenin belirlenmesi için ikinci bir çalışma 2012 yılında yapılmıştır. Bu çalışma 12 bölgede kır-kent, yaş grubu ve cinsiyet örneklem alınarak yapılmıştır. Bu çalışmaya göre toplam nüfusta hipertansiyon prevalansı %30,3, bu oran erkeklerde %28,4, kadınlarda %32,3 olarak bulunmuştur. 18-29 yaş aralığında hipertansiyon sıklığı %5, 30-39 yaş aralığında %11,5, 40-49 yaş aralığında %29,7, 50-59 yaş grubunda %53,6, 60-69 yaş aralığında %85,2 ve 80 yaş üzerindeki hastalarda %76,3 olduğu saptanmıştır. Toplam kitlenin %54,7’si hastalığın farkında, %47,42’ü ise tedavi olmaktadır (Arıcı ve ark., 2015).

Hipertansiyon Prevalansı



Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği
2012

Şekil 1.3. Türkiye’de hipertansiyon prevalansı.

Yapılan bu çalışmaların sonuçları ülkemizde hipertansiyon hastalığının yaygın bir sorun olduğunu, bu sorunun yeterince farkında olmadığımızı ve hastaların yeterince tedavi olmadığını göstermektedir. Hipertansiyonun önlenabilir bir sorun olduğu konusunda toplumsal bilincin artırılması gerekmektedir. Kan basıncı ölçümlerinin yaygınlaştırılması tanının erken konulması ve tedavinin etkin şekilde yapılması oldukça önemlidir. Hipertansiyonun topluma getireceği olumsuz sonuçlar düşünülerek üzerinde önemle durulması gerekmektedir.

1.1.4. Hipertansiyonun sınıflaması

Hipertansiyon olgularının yaklaşık % 90’ını primer (esansiyel) hipertansiyon, % 10’unu ise sekonder hipertansiyon oluşturmaktadır.

Sekonder hipertansiyon: Nedeni bilinen ve çoğunlukla cerrahi müdahale ile giderilebilen hipertansiyondur. Temelinde organik bir bulgu veya neden vardır. Daha çok 20 yaşından küçük ve 50 yaşından büyük kişilerde görülür. Sekonder hipertansiyon oluşma nedenlerinin önemli bir kısmı böbrek kaynaklıdır (Özerkan, 2000; Öksüz, 2004).

Çizelge 1.5. Sekonder hipertansiyon patogeneğinde rol alan mekanizmalar (Kaya ve ark., 2009).

A-Renal nedenler
) Kronik piyelonefrit
) Akut ve kronik glomerülonefrit
) Polikistik böbrek hastalığı
) Renal arter darlığı
) Arterioller nefroskleroz
) Diyabetik nefropati
) Renin salgılayan tümörler
B- Endokrin nedenler
) Adrenokortikal Hiperfonksiyon
) Oral kontraseptivler
) Konjenital adrenal hiperplazi
) Feokromositoma
) Miksöderm
) Akromegali
) Hipertroidi, hipotroidi
C- Uyku apne sendromu
D-Nörolojik nedenler
E-Aorta koarktasyonu

Primer (esansiyel) hipertansiyon: Primer hipertansiyona neden olan organik bir bulgu ya da belirti olmamakla birlikte kan basıncı değeri normal kan basıncı değerinin üzerindedir. Genellikle 40-50'li yaşlarda ortaya çıkmakta, yaşam biçimi değişiklikleri ve ilaç tedavisi ile kontrol altına alınabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda genetik ve

çevresel faktörlerin primer hipertansiyon oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (Şen, 2004).

Çizelge 1.6. Primer hipertansiyon patogenezinde rol alan mekanizmalar (Kaya ve ark., 2009).

) Genetik faktörler
) Ekstraselüler sıvı ve sodyum metabolizması
- Aşırı sodyum alınımları
-Renal sodyum tutulumu
) Antidiüretik hormon (ADH)
) Dolaşım ve kardiyak atımdaki patolojik değişiklikler
) Renin – Angiotensin sistemi
) Periferik direnç
) Hücre zarı değişiklikleri
) Endotel işlevlerinin bozulması
) Obezite
) Sempatik aktivite
) İnsülin direnci ve hiperinsülinemi
) Serbest radikaller
) Olası diğer mekanizmalar

Beyaz önlük hipertansiyonu: Hipertansif hastalarda evdeki kan basıncı ölçümlerinin, klinikteki ölçümlerden düşük olduğu, bazı olgularda bu farkın 70/36 mmHg'ye kadar ulaştığını intraarteriyel çalışmalarında gösterdiği bu etkiye beyaz önlük etkisi denilmektedir. Normatensif ve hipertansif kişilerde kan basıncı ölçümü sırasında odaya doktorun girişi ile 1-4 dakika içerisinde ölçülen kan basıncı değeri 27/15 mmHg civarında yükselmektedir. Aynı hekim, ölçümleri devam ettirdiğinde bu etki devam etmekte ve alışkanlık olmamaktadır. Bu etkiyi yaratan, hekim ile hastanın aynı ortamda bir araya gelmesidir. Beyaz önlük etkisinin, doktor yerine teknisyen veya hemşire ölçümü yaptığında daha az olduğu saptanmıştır (Ayman ve Goldshine, 1940; Mancia ve ark., 1983).

Malign hipertansiyon: Diyastolik kan basıncı değerinin 140 mmHg ya da bu değerden daha yüksek olması durumunda, retinal kanama/eksüda bulunması hızlanmış hipertansiyon, papilödem bulunması ise malign hipertansiyon olarak adlandırılır. Malign

hipertansiyonda arteriyol ve küçük arter duvarındaki hücrelerde nekroz meydana gelerek damar duvarı plazma proteinlerine geçirgen hale gelir ve fibrin birikimi olur. Böbrek glomerüllerindeki afferent arteriollerde fibrinoid nekroz sonucu idrarda hematüri, eritrosit silenderi ve proteinüri görülebilir. Malign hipertansiyon daha ileriki dönemlerde intima düz kas hücrelerinin göç etmesi ve bu hücreler tarafından kollajen ve proteoglikanların salgılanması ile konsantrik intima kalınlaşması meydana gelir. Tedavi edilmezse beyin, böbrek hasarı ile ölüm meydana gelmektedir (Ataman, 1997).

1.1.5. Hipertansiyonun etiyolojisi

Kan basıncını etkileyen ve birbiriyle etkileşmesini sağlayan genetik, çevresel, cinsiyet, yaş, sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, sodyum atılım bozuklukları, renin anjiyotensin sistem, kalp debisi ve periferik direnç, intravasküler sodyum ve kalsiyum, insülin direnci, endotel işlev bozuklukları, obezite, alkol, sigara, artmış tuz alınımları gibi birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyon oluşumundan sorumlu tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizma yoktur. Kan basıncının kontrolü santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel, adrenal gland ve böbrekler arasındaki karmaşık etkileşimle sağlanır. Bu nedenle hastalık durumları farklı kişilerde, farklı faktörlerin etkileşimi ile gerçekleşmektedir (Babalık, 2005).

Hipertansiyonun etiyolojisi ile ilgili çalışmalarda genetiğin hipertansiyon oluşumuna katkısı %25 ile %65 arasında değişirken, %5-10' luk kısım sekonder hipertansiyon nedenleri olan böbrek, damar, hormon ve nörolojik hastalıklar, gebelik, akut stres, yaşlanma bazı ilaç ve kimyasallar olduğu belirtilmektedir (Carretero ve Oparil, 2000).

1.1.5.1.Genetik faktörler

Ailevi hipertansif hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, tek ve çift yumurta ikizlerinin kan basıncı karşılaştırmasında, kan basıncı yüksek olan bireylerin çocuklarının hipertansif olma eğilimlerinin olduğunu, kan basıncı düşük olan bireylerde ise aynı oranda hipotansif olma eğiliminde oldukları saptanmıştır. Bu sonuçlar kan basıncına etki eden poligenik bir alt yapının olduğunu desteklemektedir. Hipertansif hastalarda genetiğin etkisini gösteren aile, ikiz, evlat edinme çalışmalarında ise, biyolojik anne, baba ve kardeşler arasındaki kan basıncı değerleri, evlat edinilen çocuk, üvey anne, baba ve kardeşler arasındaki kan basıncı değerlerinden daha benzer bulunmuştur (Carretero ve Oparil, 2000; Türe ve ark.,2005).

Hipertansiflerin küçük bir azınlığında ise Mendel kalıtımına uyan genetik bozukluklar vardır. Bu mutasyonların sayısı az olmakla birlikte hipertansiyona neden olan başka mutasyonlarda olabilir (Lifton ve ark., 2001).

Çizelge 1.7. Mendel kalıtımı gösteren hipertansiyon nedenleri (Lifton ve ark, 2001).

Kalıtsal hastalık	Patogeneze
) Aldosteronizm	) Aldosteron artar
) Adrenal hiperplazi IV	) 11-beta hidroksilaz eksikliği
) Adrenal hiperplazi V	) 17-alfa hidroksilaz eksikliği
) Alport sendromu	) Renal yetmezlik
) Amiloidoz tip VIII	) Nefropati
) Bartter sendromu	) Hiperaldosteronizm
) Fabry hastalığı	) Renal arterioller stenoz
) Liddle sendromu	) Epitelial sodyum kanalı bozukluğu
) Ailesel feokromasitoma	) Katekolamin artışı
) Polikistik böbrek hastalığı	) Renin artışı, renal yetmezlik
) Psödohipoaldosteronizm	) Aldosteron reseptör eksikliği
) Paragangliyoma	) Katekolamin artışı
) Arteriel fibromusküler displazi	) Renal arter stenozu, renin artışı

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) geni, renin anjiyotensin sistemindeki (RAAS) anjiyotensin II peptidi için vazoaktif habercisi olan anjiyotensinojen (AGT) geni, anjiyotensin II tip I reseptörü ve addusini geni hipertansiyon oluşumunda etkisi olduğu düşünülen ve üzerinde durulan genlerdir. Bu genetik bozuklukların ortak noktası artmış su ve tuz tutulumu ile sonuçlanan kalıtsal bir renal disfonksiyonun oluşumudur (Dluhy ve ark, 1995).

Ciddi hipertansiyon olgularında otozomal olarak aktarılan hastalıklar da bulunmaktadır. Bu hastalıklar; Görünüşte mineralokortikoid fazlalığı, liddle sendromu, glukokortikoid ile düzelen aldosteronizm, gordon sendromu, mineralokortikoid reseptör mutasyonu'dur.

Apparent Mineralocorticoid Excess (AME) (Görünüşte Mineralokortikoid Fazlalığı): Görünüşte mineralokortikoid fazlalığı, 11 beta hidrosisteroid dehidrogenaz (11 b HSDHG) enziminin tip-2 izoformunun yokluğundan kaynaklanmaktadır. Aldosteron, sıvı elektrolit dengesini düzenleyen başlıca mineralokortikoiddir. Nükleer reseptörüne bağlanır ve bazolateral membrandaki Na/K ATPaz ve apikal EnaC sentezini artırır. Kortizolda da mineralokortikoid reseptörü için ligand olmasına rağmen, 11 beta HSDHG tarafından yıkıldığı için bu etkisini gösteremez. Bu enziminin eksikliği sonucunda artmış intrarenal kortizol nedeniyle sodyum retansiyonu ve potasyum sekresyonu olur. Klinik olarak, AME'nin başlıca özellikleri poliüri, erken başlangıçlı hipertansiyondur (Shackleton ve ark., 1998).

Liddle sendromu: Liddle sendromu, otozomal dominant olarak aktarılan hipertansiyon ve hipokalemik metabolik alkalozla giden bir hastalıktır. Bu sendromdaki klinik ve biyokimyasal patolojilerin nedeni distal nefronda artmış Na^+ emilimidir. Epitelyal sodyum kanalı (ENaC), dört subunitten oluşan tetramerik bir proteindir. Beta ve gama subunitlerindeki heterozigot nokta mutasyonları bu proteinin normal yıkımını engeller, bunun sonucu olarak Na^+ transportu artar, volüm ekspansiyonu, hipertansiyon ve renin salgılanmasını baskılar ve artan Na^+ emilimi dolayısıyla lümenin elektron afinitesi artar. Bu da H^+ sekresyonunu artırarak alkalozu sebep olur. Genellikle ergenlikte görülen bu sendromda poliüri, büyüme, gelişme geriliği ve hipertansiyon belirgin klinik özelliklerindendir (Liddle ve ark., 1963; Schild ve ark., 1995).

Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism (GRA) (Glukokortikoid ile Düzelen Aldosteronizm): Glukokortikoid ile düzelen aldosteronizmde, adrenal korteksde adrenokortikotropin (ACTH) tarafından düzenlenen bir gen, aynı zamanda aldosteron sentezinde rol alan aldosteron-sentaz genini de etkilemektedir. Bu durumda aldosteron, artık reninangiotensin sistemi tarafından düzenlenememekte ve fazla miktarda aldosteron yapımı olmaktadır. Bu hastalık otozomal dominant olarak aktarılmakta ve genellikle 50 yaş üzerinde başlayan ciddi hipertansiyonla sonuçlanmaktadır (Lifton ve ark., 1992).

Gordon sendromu: Gordon sendromu ailevi hipertansiyon, hiperpotasemi, hafif hiperkloremik metabolik asidoz ve normal böbrek fonksiyonları ile karakterizedir. Distal tubulüsde fazla miktarda emilen sodyum renini baskılar ve hiperpotasemi nedeni ile aldosteron düzeyi yükselir. Tiazid diüretikler bu olgularda hipertansiyonu düzeltmektedir (Mansfield ve ark., 1997).

Mineralokortikoid Reseptör Mutasyonu: Yapılan çalışmalarda Geller ve ark. mineralokortikoid reseptöründeki bir mutasyona bağlı ciddi hipertansiyon bildirmişlerdir. Mineralokortikoid reseptörün anormal yapıda olduğu bu hastalarda normalde bu reseptörü bloke eden spinolaktone ve progesteron aksine reseptörü aktive etmekte ve hiçbir uyaran olmadan da reseptör % 25 oranında fonksiyonuna devam etmektedir (Geller ve ark., 2000).

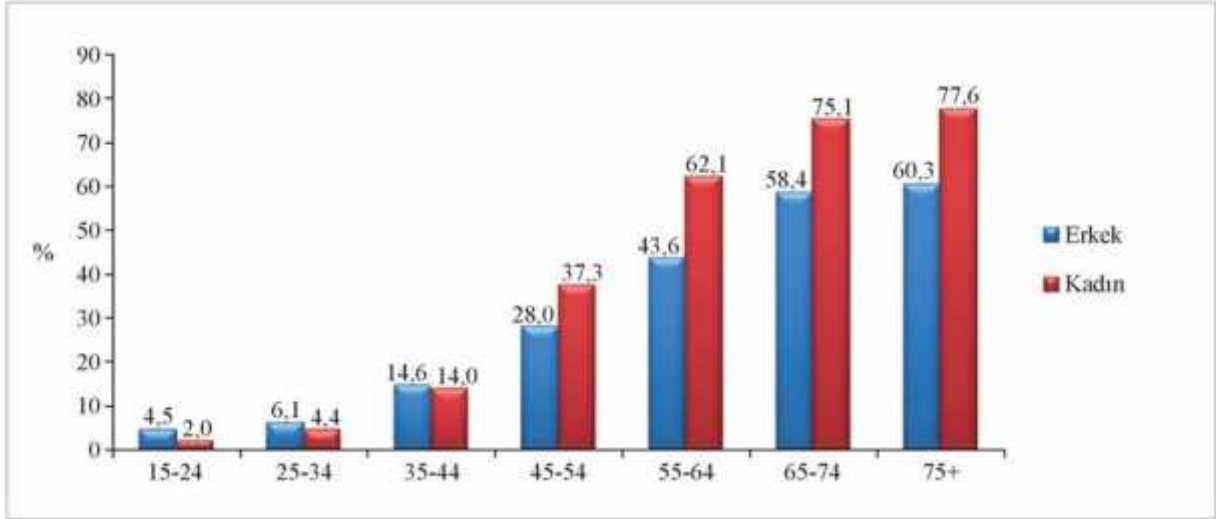
1.1.5.2. Çevresel faktörler

Yüksek kan basıncı oluşumunda çevresel faktörlerin etkisi doğum öncesi dönemde başlamakta, genetik etmenler, annenin sağlık durumu, maruz kaldığı psikolojik stres, beslenme özellikleri, zehirli kimyasal maddeler ileri yaşlarda kronik hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Doğum kilosu düşük olan bebekler, normal doğum kilosunda doğan bebeklere göre iki kat daha fazla hipertansiyon riski taşımaktadır. Düşük doğum ağırlığı nefron sayısında azalmaya neden olmakta ve bu durum fetusun gelişimini olumsuz etkileyip yüksek kan basıncı yatkınlığını artırmaktadır.

Yetişkinlerde ise fazla tuz tüketimi, meslek seçimi, kalabalık yerlerde yaşam, alkol kullanımı, obezite gibi çevresel faktörler kan basıncı yüksekliğine neden olmaktadır (Mancia ve ark., 2013).

1.1.5.3.Cinsiyet

Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması'na göre Türkiye'de hipertansiyon prevalansı %30.3, erkeklerde %28.4, ve kadınlarda ise bu oran %32.3 olarak bulunmuştur. Premenopozal kadınlarda hipertansiyon sıklığı aynı yaşlardaki erkeklerden daha düşük olmasına rağmen bu durum menapoz sonrasında değişir ve kadınlarda hipertansiyon görülme oranı erkeklerden daha yüksek olur. Kadınlarda hipertansiyon farkındalığı ve tedavi oranları erkeklere göre daha yüksekken, hipertansiyon kontrol oranı erkeklerden düşüktür (Ong ve ark., 2007).



Şekil 1.4. Türkiye’de cinsiyet ve yaş gruplarına göre hipertansiyon prevalansı 2012.

Hafif hipertansif kadın ve erkeklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ortalama kan basıncı, yaş, ırk, vücut ölçüleri eşleştirilmiş kadınlarda, aynı kan basıncına sahip erkeklere oranla nabız basıncı ve kalp hızı %10 kadar yüksekken, periferik vasküler direnç %10 kadar daha düşük bulunmuştur (Franz ve ark., 1987).

Kadınlarda vücut yapısı nedeniyle arteriyel ağacın daha kısa yapıda olması, basınç dalgasının aorta sistolün erken aşamasında yansımaya ve bu olay sistolün yükselmesine neden olmaktadır. Kadınlarda kalp hızının daha hızlı olması diyastol süresini kısaltırken kalp atım hacmini azaltmakta ve nabız basıncında artmaya neden olmaktadır (Safar ve Smulyan, 2004).

Antihipertansif tedavinin kadın popülasyonu üzerindeki etkisinin incelendiği INDANA (The Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trials Group) projesinde ölümcül ve ölümcül olmayan serebrovasküler olay, ölümcül kronik hastalıklar, ölümcül olmayan major kronik hastalıklar, kardiyovasküler (KV) kaynaklı ölüm ve total mortalite analizleri yapılmıştır. Bu çalışmada 20.802 kadın ve 19.975 erkek hipertansif hasta analiz edilerek tiazid diüretikleri ve beta blokerlerden oluşan antihipertansif tedavinin etkileri plasebo ile karşılaştırılmıştır. Tedavi sonucunda kadınlarda ölümcül serebrovasküler olaylarda %29, ölümcül olan ve olmayan serebrovasküler olaylarda %38, kardiyovasküler olaylarda %26 risk azalması gözlenirken, erkeklerde serebrovasküler olaylarda,

kardiyovasküler ve toplam mortalitede belirgin risk azalması saptanmıştır (Yurdakul ve Aytekin, 2010).

Yapılan çalışmalarda antihipertansif tedavinin yanıtlanmasında önemli belirleyicilerden birinin cinsiyet olduğu ve antihipertansif tedaviden kadınların erkeklere oranla daha az fayda gördüğü bildirilmiştir (Anastos ve ark., 1991; Kaplan, 1995).

1.1.5.4.Yaş

Türk hipertansiyon prevalans çalışması sonuçlarına göre ülkemizde hipertansiyon hastalarının % 42.3'ü orta yaş (35-65) ve %75'i ise geriatrik (≥ 65) yaş grubundadır. Araştırmalar hipertansiyon görülme sıklığının 50 yaş üstü nüfusta belirgin bir artışa neden olduğunu göstermektedir (Özdemir ve ark., 2001; Altun ve ark., 2003).

Yaşlılıkta sistolik kan basıncının yüksek olmasına karşın diyastolik kan basıncı yaşla birlikte hafif bir azalma göstermektedir. Yaşlılarda hipertansiyon sıklıkla kalp beyin böbreklerde ciddi bozukluklara ve diğer sistemlerde işlev kayıplarına neden olmaktadır (Reeves, 1993).

1.1.5.5. Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile surrenal bezlerden norepinefrin 8 salgılanır ve periferik vazokonstriksiyon, kan basıncında yükselme ile kalp hızında artış meydana gelir. Sempatik sinir sistemi aktivitesindeki bu artışın lokal vasküler hipertrofi ve sertlik gelişiminde de rolü vardır. Renal sinir sistemi böbreklerde jukstaglomeruler aparattan renin salınımını uyarır. Bu durum su ve sodyum tutulumuna neden olur. Özellikle genç taşikardik hipertansiflerde, esansiyel hipertansiyonu olan ve yüksek-normal kan basıncına sahip hastalarda sempatik sinir sistemi aktivitesi önemlidir (Muirhead, 1993; Dibana, 1997; Kayaalp, 2000; Massie, 2005).

1.1.5.6. Sodyum atılım bozuklukları

Birçok çalışma böbreklerden sodyum atılım bozukluklarının hipertansiyon gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Normal bireyler yüksek kan basıncına ve sodyum hacim artışına basınç diürezisi adı verilen renal sodyum atılımını arttırarak cevap verir. Primer hipertansiyonlu hastalarda tuz yüklenmesi sonucunda total vücut sodyumunda artış olduğu gözlenmiştir. Vazokonstriksiyon, azalmış böbrek kan akımı ve artmış filtrasyon fraksiyonu bunun altında yatan sebepler olabilir. Peritübüler kapillerlerdeki azalmış sodyum ve su, artmış onkotik basınca

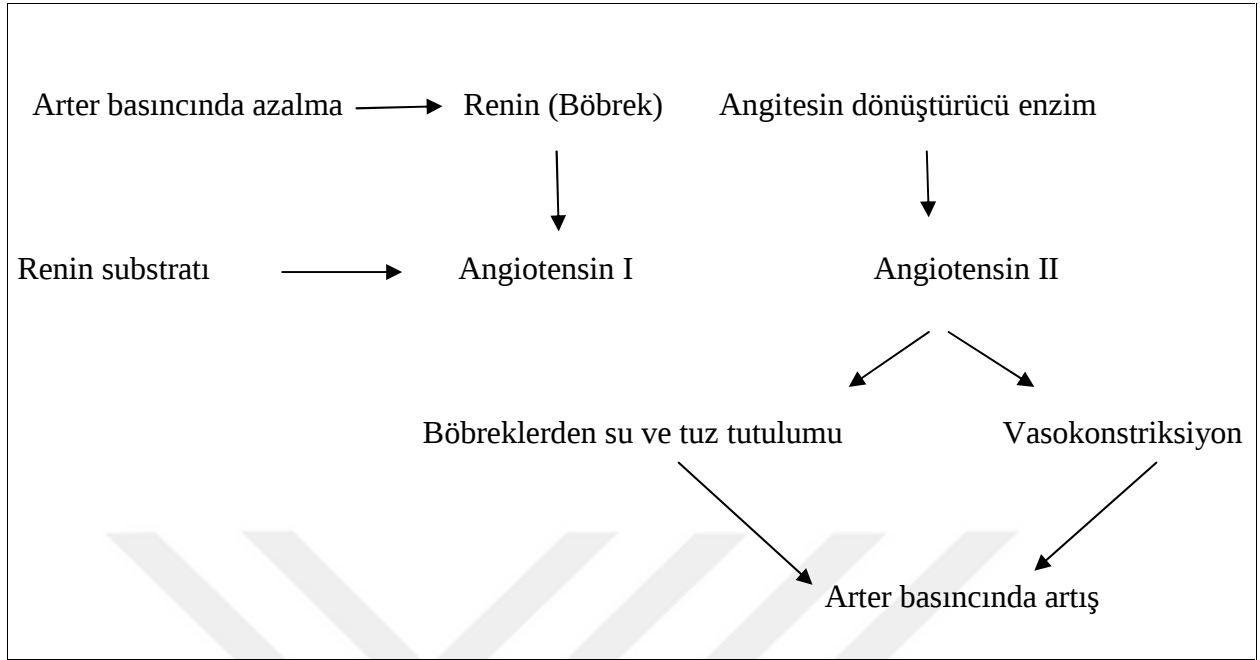
ve sodyum reabsorbsiyonuna neden olarak kan hacminde artış sonucu hipertansiyona sebep olabilir (Rudd ve Osterberg, 2002; Massie ve McPhee, 2005).

1.1.5.7. Renin-anjiyotensin sistemi

Artmış sempatik sistem aktivitesi, artmış katekolamin düzeyleri, artmış arteriolar gerilim, azalmış perfizyon basıncı, azalmış intravasküler volüm ve hipokalemi gibi salınımlarla uyarılan renin, böbreklerde afferent arteriollerdeki jukstoglomerüler hücrelerde sentezlenen proteolitik bir enzimdir. Renin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiyotensin II'ye dönüşen anjiyotensin I'in salınımını uyarır. Anjiyotensin II aldosteron salınımının majör uyarıcısıdır ve etkisini AT1 VE AT2 reseptörleri üzerinden gösterir. AT1 reseptörlerini uyararak vazokonstriksiyon ve vasküler düz kaslarda hipertrofiye neden olur. Böbrek tübüllerinden sodyum ve suyun geri emilimini doğrudan ve aldosteron yardımıyla arttırırken, böbreklerde afferent arteriollerde vazokonstriksiyon sonucu böbrek kan akımını azaltır. Hipertansif hastaların yaklaşık %10'unda plazma renin aktivitesi artmış iken, %60'ında normal ve %30'unda ise supresedir (Myers ve ark., 1975; Kayaalp, 2000; Williams, 2001; Massie ve McPhee, 2005).

Bazı araştırmalar, değişken renin aktivitesi (PRA) seviyeleri sebebinin nefron heterojenitesi olabileceğini, bazı iskemik nefronların çok fazla renin ürettiğini ve bu durumun AT2 artışına neden olabileceğini ileri sürmüştür. AT2 artışı vazokonstriksiyona ve sodyum emilimine neden olarak sodyumun tutulmasına ve hipertansiyon gelişmesine neden olmaktadır (Sealey ve ark., 1988).

Çizelge 1.8. Renin angiotensin ile kan basıncı mekanizması (Özkutlu, 1996).



1.1.5.8. Kalp Debisi ve Periferik Direnç

Kardiyovasküler sistem fonksiyonları değerlendirilirken göz önüne alınan en önemli parametrelerden biri kalbin dakikada pompaladığı kan hacmi olarak tanımlanan kalp debisidir. Kalp debisi, (KD) kalbin atım hacmi ile atım sayısının çarpımı olarak ifade edilmektedir. Bu değerler yaş, cinsiyet, vücut büyüklüğü, bazal metabolizma düzeyi, egzersiz gibi faktörlerle kişilere göre farklılık göstermektedir. Kadınlarda erkeklere oranla %10-20 daha düşüktür (Guyton ve Hall, 2006; Akkanat ve Baytan, 2008).

Kan artelyel sisteme sol ventrikülden girerek arteriyoller yoluyla terk eder. Sisteme giren kan kalbin pompaladığı kan miktarına bağlı olarak çıkan miktar arteriollerin yarattığı dirence bağlıdır. Eğer kalp fazla kan pompalar ve arteriollerin direnci artarsa kan basıncı yükselir. Arter çapı esnekliğinin ortalama kan basıncı üzerine etkisi çok önemli olmasa da nabız basıncı üzerine etkisi önemlidir (Noyan, 2008).

1.1.5.9. İntraselüler sodyum ve kalsiyum

Primer hipertansiyonda hücre içi sodyum miktarı artmakta ve intraselüler sodyum artışı genellikle obez hipertansiflerde görülen intraselüler kalsiyum artışına neden olmaktadır. Bu artışla birlikte hipertansiyon için karakteristik olan vasküler düz kas hücrelerinde tonus artışı meydana gelmektedir (McCarron ve Reusser, 1999; Massie, McPhee, 2005).

1.1.5.10. İnsülin direnci

İskelet kaslarında glikoz kullanımının azalmasından kaynaklı metabolik bir bozukluk olan insülin direnci, beyin hariç birçok hücre tarafından glikozun kullanımını engellemektedir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine direnç geliştiği için dengelenememiş vazopressör etkisiyle hipertansiyon oluşturduğu düşünülmektedir (Guyton ve Hall, 2007; Arslan ve ark., 2009).

1.1.5.11. Endotel İşlev Bozuklukları

Metabolik olarak aktif yapıda olan damarların endotel tabakasının, damar tonusunu düzenlemek, damar beslenmesini sağlamak, zararlı olan çeşitli maddelerden korumak ve hemostazı sağlamak gibi görevleri vardır. Endotel işlev bozuklukları, endotel hücrelerinde nitrik oksit salınımı, bölgesel biyoaktivitesi ve endotel hücrelerinin fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğramasıdır (Celermajer, 1997; Guerra ve ark., 2002).

1.1.5.12. Olası diğer faktörler

Obezite, alkol alımı, sigara kullanımı, artmış tuz alımı gibi faktörlerde hipertansiyon gelişimine katkı sağlamaktadır.

1.1.6. Hipertansiyon komplikasyonları

1.1.6.1. Böbrek üzerine etkisi

Hipertansiyona bağlı böbrek yetmezliği riski, primer hipertansiyonda tartışılan bir ilişki iken, bazı hasta gruplarında eşlik eden renal bir hastalık ve diyabetle risk artmaktadır. Hipertansif renal hasar, sistolik, ortalama diyastolik, nabız basıncı, ve kan basıncı değişkenliği etkisi ile başlayan veya hızlanan renal harabiyettir. Arteriyel hipertansiyona bağlı renal yetmezliğin mekanizmasını açıklayan iki görüş vardır. Bunlardan geleneksel görüşe göre, hipertansiyon nedeniyle preglomerular arteriol ve arterlerde daralma, glomeruler kan akımında düşüş ile birlikte glomeruler iskemi sonucunda gelişen böbrek yetmezliğidir. Alternatif görüş ise glomerül üzerine sistemik basınç artışı etkisiyle renal hasar gelişmesidir. Renal hasar sonucunda renal fonksiyon kaybı ortaya çıkmaktadır (Ruilope ve Rodicio, 1999).

Böbrek yetmezliği ve hipertansiyon arasındaki ilişki, glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı tuz alımının azalması olarak açıklanmış olsada, renal afferent reflekslerin sempatik sinir sistemini aktive etmesi sonucunda renal natriüretik cevabın bozulması, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin uyarılması, renal vazküler yapının vazodilatasyona

yanıtının bozulmuş olması, lipitlerin sentezinin azalması gibi mekanizmalarda rol oynamaktadır (Salen, 2002).

1.1.6.2. Göz üzerine etkisi

Yüksek kan basıncı, vücuttaki diğer damarlara zarar verdiği gibi gözdeki damarlarda da zamanla hasara neden olmakta ve kan basıncının retinada yaptığı hasara hipertansif retinopati denilmektedir. Arter ve arteriollerin görülebilir olduğu gözde, hipertansiyonun yarattığı mikrovasküler hasarı doğrudan değerlendirme imkânı verir. Artmış endotel disfonksiyonu hipertansif retinopati gelişiminde ve diğer subklinik komplikasyonların gelişiminde önemlidir (Wagener ve ark., 1947; Karaman ve ark., 2014).

Sistemik hipertansiyon, retinal damar tıkanmaları, oküler iskemik sendrom, diyabete bağlı göz tutulumu, glokom ve yaşa bağlı maküler dejenerasyon için risk faktörü olmakla birlikte göz içi basıncı ile de ilişkili olduğu belirtilmiştir (Epstein ve Sowers, 1992; Niknam ve ark., 2004; Chen ve Lai, 2005).

1.1.6.3. Kroner arter ve kalp üzerine etkisi

Hipertansiyonun kroner arter hastalığı ve diğer kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynadığı ve hipertansiyonun tedavisi ile kroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi gibi hastalıklarda azalma meydana geldiği birçok çalışma ile gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda diyastolik kan basıncı 105 mmHg olanlarda kroner kalp hastalığı riskinin dört kat arttığı ve sistolik kan basıncı değerleri arttıkça inme ve ölüm oranlarının yükseldiği belirtilmiştir.

Hipertansiyon, artan dirence karşı çalışan sol ventrikülün işini artırır ve konsantrik hipertrofiye neden olur. Sol ventrikül hipertrofisi belirlendiğinde hipertansif kalp hastalığı terimi kullanılır. Hipertansiyon tedavi edilmezse hipertrofi ile sol ventrikül dilatasyonu gelişerek sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozulmaktadır (MacMahon ve ark., 1990; Abacı, 2011).

1.1.6.4. Serebravasküler kanamalara bağlı inme

Serebral infarktüs ve intrakraniyal kanama için hipertansiyon majör bir risk faktörüdür. Kan basıncı ve inme arasında sürekli ve tutarlı bir ilişki bulunmuş ve kan basıncı arttıkça inme riskinin arttığı belirtilmiştir.

Uzun süreli hipertansiyon beynin küçük arterlerinde Charcot-Bouchart mikro anevrizmalarına neden olmakta ve bu anevrizmaların yırtılması beyin kanamasına neden olmaktadır. İntraserebral kanamalarda, sistolik kan basıncı 175 mmHg, diyastolik kan basıncı 95 mmHg üstünde ise tedavi gerektiği bildirilmiştir (Lewington ve ark., 2002; Chobanian ve ark., 2003).

1.1.7. Hipertansiyonun tedavisi

Kardiyovasküler ve renal hastalıklar için risk faktörü olan, çevresel ve genetik faktörler ile bu faktörlerin etkileşiminden ortaya çıkan hipertansiyon, erken tanı ve tedavi gerektiren önemli bir hastalıktır. Hipertansiyon tedavisi non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi yöntemleriyle yapılmaktadır. Non-farmakolojik tedavi yöntemi sağlıklı yaşam biçimi değişiklikleri ile farmakolojik tedavi ise hastalara uygun antihipertansif ilaç kullanımı ile sağlanmaktadır (Uyarel, 2014).

1.1.7.1. Sağlıklı yaşam biçimi değişiklikleri (Non-farmakolojik tedavi)

Sağlıklı yaşam biçimi, kişinin sağlığını etkileyen bütün davranışlarını kontrol etmesi, günlük faaliyetlerini sürdürmede kendi sağlık statüsüne uygun davranışları seçip düzenlemesidir. Bu davranışların geliştirilmesi için hastaların günlük yaşam düzenini değiştirmesi ve bu konuda profesyonel yardım alması gerekmektedir (Van Haastregthve ark., 2000; Sohng ve ark., 2002; Güneş ve ark., 2005).

Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği (SYBDÖ) 1947 yılında Walker ve arkadaşları tarafından geliştirilerek 1997’de Esin tarafından geçerlilik ve güvenilirliği yapılarak Türk toplumuna uyarlanmıştır. Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği, kişinin sağlığını geliştiren davranışları ölçmektedir. Ölçek 48 maddeden oluşmakta kendini gerçekleştirme, sağlık sorumluluğu, egzersiz, beslenme, kişiler arası destek ve stres yönetimi olarak 6 alt gruba ayrılmaktadır. Akgün ve arkadaşlarının sağlıklı yaşam biçimi davranışlarını etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, hastaların yaşam tarzı değişikliklerine adapte olduğunu, fakat egzersiz konusunda hastaların bilinçlendirilmesi gerektiği sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca hastanın davranış değişikliklerinin yaşam boyu korunabilmesi için belirli zaman aralıklarıyla izlenmesi ve gereksinimlerinin karşılanması gerektiği önerilmektedir (Walker ve ark., 1987).

Çizelge 1.9. Sağlıklı yaşam biçimi, değişiklik ve önerileri (Kayıhan ve ark., 2009).

Değişiklik	Öneriler	Yaklaşık Sistolik Kan Basıncı Azalması
Kilo vermek	Normal vücut kütle indeksinin sağlanması	5-20 mmHg/10 kilo kaybı
Diyette sodyum kısıtlaması	Tuz tüketiminin 6 gr'ın (NaCl) altında olması	2 - 8 mmHg
Fiziksel aktivite	Gün aşırı en az 30 dk hızlı tempoda yürüyüş	4-9 mmHg
Alkol tüketiminin kısıtlanması	Erkeklerde 2 bardak Kadınlarda ve zayıf erkeklerde 1 bardak alkollü içecek	2-4 mmHg
DASH diyeti	Sebze ve meyveden zengin, yağ içeriği zayıf bir diet	8-14 mmHg

DASH: Diyetsel yaklaşım yeme programı.

1.1.7.1.1. Fiziksel hareketsizlik

Artan yaşam süresi ve özellikle şehirde düzensiz fiziksel aktivite yada fiziksel aktivitenin olmadığı yaşam tarzının artmasıyla başta kronik kalp hastalıkları olmak üzere hipertansiyon hastalığında artışlar gözlenmektedir. Fiziksel hareketsizlik, organizmadaki birçok sistemi etkilemektedir. Bu nedenle fiziksel aktivite ve egzersizin rolü gittikçe artmakta ve egzersizin rolü önem kazanmaktadır. Kişiyeye uygun egzersiz programları ile günlük yaşam aktiviteleri, çevre modifikasyonları sayesinde ise bireylerin yaşam kalitesi yükselmektedir. Hipertansiyon hastalarında egzersiz, hastalıktan korunma, tedavi ve kontrolünde koruyucu etkiye sahiptir ve dayanıklılık egzersizlerinin kan basıncında yaklaşık 5-7 mmHg düşüşe neden olduğu ortaya konmuştur (Kayıhan ve Ersöz, 2009).

1.1.7.1.2. Diyet uygulamaları

Kan basıncının düşürülmesinde etkili olan yaşam tarzı değişikliklerinden diyet uygulamaları tedavide önemli bir parametredir. JNC 7 Raporu'na göre hipertansiyon tedavisine diyetsel yaklaşım yeme programına (Dietary Approach to Stop Hypertension)

(DASH)özen gösterildiği takdirde sistolik kan basıncında yaklaşık 8-14 mmHg oranında bir düşüş olmaktadır (NHLBI, 2004).

Hipertansiyon hastalarına meyve, sebze, süt ürünleri bakımından zengin, kolesterol ve yağ miktarının azaltıldığı bir diyet programı önerilmiştir. Tam tahıllı ürünler, deniz ürünleri, kümes ürünleri, kabuklu yemişler tercih edilirken, yağ, kırmızı et ve şekerleme gibi besinlerin daha az tüketilmesi gerektiği bildirilmiştir (NHLBI 2006).

Potasyum, kalsiyum, protein ve lif bakımından zengin besinlerden oluşan diyet programında potasyum kan basıncının düşmesinde etkili olmaktadır. Fazla tüketilen tuz, kan dolaşımındaki sodyum miktarında artışa neden olarak sodyum-potasyum dengesini bozmaktadır.

Tuz kısıtlaması ile ilgili yapılan çalışmalarda günlük tuz tüketimine dikkat eden hastalarla tuz kısıtlaması yapmayan hastalar iki gruba ayrılarak 24 saatlik idrarda sodyum atılım düzeyleri incelenmiştir. Tuz kısıtlaması yapan hastalarda, yapmayan hastalara göre daha düşük sodyum oranı tespit edilerek fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Ohta ve ark., 2004).

Tuz kısıtlaması diyetiyle ilgili yapılan bir diğer çalışmada izole sistolik hipertansiyon ile kombine sistolik-diyastolik hipertansiyonu olan hastalarda idrarda tuz atılımının bir ayda 175 mmol/dl'den 87 mmol/dl'ye düşürülmesiyle kan basıncında 10/1 mmHg (sistolik-diyastolik) düşüş olduğu saptanmıştır (He ve ark., 2005).

Hipertansiyon risk taşıyan ve hipertansiyon hastası olan menopoz öncesi kadın hastalarla yapılan çalışmada, hastalardan bir kısmı kalsiyum takviyesi alırken bir kısmı sadece yıllık kontrole gitmiştir. Çalışma sonucunda kalsiyum takviyesinin kan basıncı düşüşüne etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (Margolis ve ark., 2008).

Magnezyumun kan basıncına etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise magnezyumun kan basıncı üzerine etkili olduğuna dair yeterli kanıt bulunamamıştır (Jee ve ark., 2002).

1.1.7.1.3.Sigara ve alkol kullanımı

Sigara içmenin kan basıncı değişiklikleri üzerindeki etkisinin araştırıldığı, hipertansif ve hipertansif olmayan hastalar ile yapılan çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Bu çalışmalardan birinde, sigara içenlerin kan basıncı düzeylerinin, içmeyenlere oranla aynı yada

daha düşük olduğu, bir diğesinde ise sigara içmenin kan basıncını yükseltici etkisi olduğunu belirtmişlerdir (Bahçeci, 2011).

Alkol ve kan basıncı arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda fazla alkol kullanımının hipertansiyon ile ilişkili olduğu, orta derecede kullanımında ise kesin bir yargıya varılmadığı bildirilmiştir. Günde 6-8 kadeh alkol kullanan erkek ve kadınlarda, alkol kullanmayanlara oranla sistolik kan basıncında 9,1 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 5,6 mmHg artış olduğu saptanmıştır. Bu nedenle yüksek alkol kullanımı hipertansiyon açısından risk oluşturmakta ve hipertansif hastaların alkolden uzak durması gerektiği bildirilmiştir (Puddley ve ark., 1985; Camargo ve Rimm, 1996).

1.1.7.1.4. Kafein tüketimi

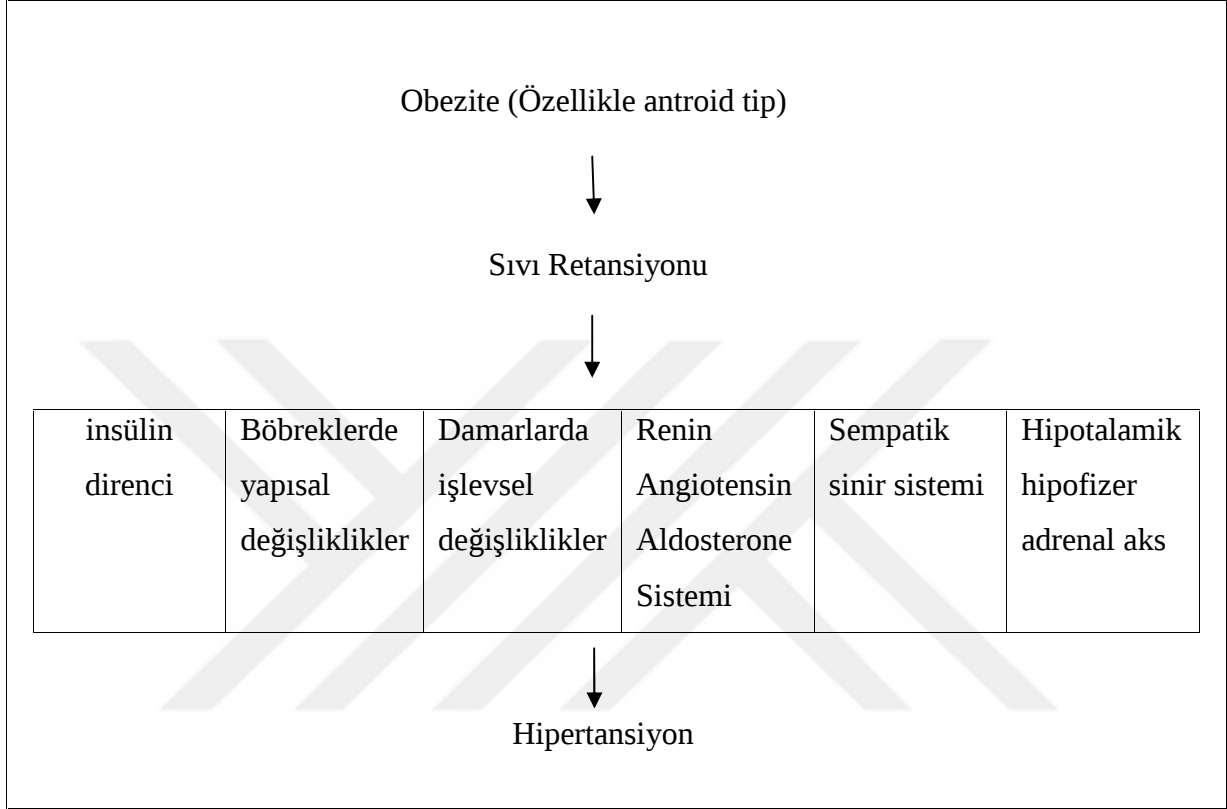
Kafein merkezi sinir sisteminde uyarıcı etki göstererek, kalp hızı ve kan basıncında artışa neden olmaktadır. Önerilen günlük kafein miktarı 200-300 mg'dır. Kafeinin kan basıncı üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada bu etkinin bireysel farklılıklara göre değiştiğini bu nedenle kafeinin kan basıncı üzerine etkisinin düzenli kan basıncı ölçümleriyle kontrol edilmesi gerektiği önerilmektedir. Yapılan bir diğ çalışmada ise kafein tüketiminin sistolik (4,16 mmHg) ve diyastolik (2,41 mmHg) kan basıncında artışa neden olduğunu bildirilmiştir (Hartley ve ark., 2000; Noordzij ve ark., 2005; Garipağaoğlu ve Kuyrukçu, 2009).

1.1.7.1.5. Obezite ve kilo verme

Vücutta aşırı yağ artışı ile ortaya çıkarak çevresel ve genetik etmenlerle tetiklenen obezite çağımızın önemli sağlık sorunlarındanr. Yapılan araştırmalara göre, fiziksel aktivite düzeyinin azalması, ayaküstü beslenme şekli, televizyon ve bilgisayar başında çok zaman geçirme yetişkinlerde ve çocuklarda obezite prevalansının artmasına neden olmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, gastrointestinal sistem hastalıkları, üreme bozuklukları, hipertansiyon gibi hastalıklara neden olan obezite, yaşam kalite ve süresini olumsuz etkilemektedir. Hipertansiyon hastalarının yaklaşık%50'si obezdir. Framingham çalışma verilerine göre hipertansif erkeklerin % 70 kadınların ise % 60'ının obez olduğu ve ideal kilonun % 20'nin üstünde olduğu kişilerde hipertansiyon görülme olasılığının sekiz kat arttığını bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarla obezitede hipertansiyon oluş mekanizmasının sıvı retansiyonu ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Sıvı retansiyonu (çizelge 1.9) insülin direnci, böbreklerde yapısal değişiklikler, damarlarda işlevsel değişiklikler, renin-angiyotensin

sistemi, sempatik sinir sistemi ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksındaki değişimlerle ilgili olduğunu belirtmişlerdir (Özkutlu, 1996; Kaya, 2003).

Çizelge 1.10. Obezitede sıvı retansiyonu (Özkutlu, 1996).



Obezite tedavisinde, yeterli vücut ağırlığı kaybı hedeflenerek bireylere yeterli ve dengeli yeme alışkanlığı sağlanması obezitenin yol açtığı sağlık sorunlarının önlenmesinde etkili olmaktadır.

1.1.7.1.6. Psikolojik faktörler

Hipertansiyon oluşumunda stres ve öfke gibi duygusal faktörlerin önemli rol oynadığı ve tedaviye dirençli hastalarda majör depresyon ve anksiyete bozukluklarının görülme sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Hipertansiyon ve psikolojik stres arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalardan birinde, psikolojik stres düzeyi yüksek olan kişilerde hipertansiyon gelişme oranı sekiz kat daha yüksek bulunmuş, öfke, anksiyete ve depresyon ile hipertansiyon riski arasındaki ilişkinin daha iyi tanımlanmış obezite ve fiziksel aktivite gibi risk faktörleriyle kıyaslanabilir düzeyde olduğunu saptamışlardır. Uzun süreli stresin hipertansiyon oluşumuna etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 695 İngiliz tankçı asker, en az

bir yıl kıtada kalarak bedensel ve ruhsal ağır stres ile karşılaşmışlardır. Bu askerlerin % 38'inde hipertansiyon geliştiği ve terhislerinden sonra kan basıncının normalleştiği gözlemlenmiştir. Öfke ve kan basıncı arasındaki ilişkiler yaş, cinsiyet, sosyoekonomik stres ve ırk gibi çeşitli faktörlerden etkilenmekte ve öfke düzeyleri yüksek olan kişilerin hipertansif olma oranları yüksek olmaktadır. Hipertansiyon hastalığında önemli risk faktörü olan psikolojik etmenlerin gevşeme terapileri, psikoterapi ve farmokoterapi gibi tedavi yöntemleriyle tedavi edilmesi hipertansiyonun önlenmesi açısından oldukça önemlidir (Ruthledge ve Hogan, 2002).

1.1.7.2. Farmakolojik tedavi

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan antihipertansifler, kan damarlarını genişleterek, kan basıncını azaltan ve kontrol altında tutulmasını sağlayan ilaçlardır. İlaçla tedavide hedef, kan basıncının 140/90 mmHg altındaki normal değer düzeyine getirilmesidir. Avrupa kardiyoloji ve Avrupa hipertansiyon derneklerinin 2013 klavuzunda, hedef organ hasarı, diyabet, kardiyovasküler hastalık, böbrek yetmezliği gibi semptomlar oluşmuşsa, yaşam tarzı değişiklikleri ile ilaç kullanılması, hastalarda risk faktörleri ortaya çıkmamışsa ilaca başlamadan yaşam tarzı değişiklikleri ön plana alınarak birkaç ay beklenmesi gerektiği önerilmektedir. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaç grupları; beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve diüretiklerdir (Çizelge 1.10.) (Barçın, 2014).

Çizelge 1.11. Antihipertansif tedavisinde kullanılan ilaç grupları ve özellikleri (İlerigelen, 2005).

	Diüretikler	Alfa blaker	Beta bloker	ADEİ	KKB
Hemodinamik etki	Başlangıçta hipovolemi, Periferik vazodilatasyon	Periferik vazodilatasyon	Kalp debisi azalması	Periferik vazodilatasyon	Periferik vazodilatasyon
Yan etkiler	Güçsüzlük, Çarpıntı, Hipokalemi	Postural hipotansiyon	Bronko spazm, Halsizlik, Uzamış hipoglisemi	Öksürük, Anjiyoödem, döküntü	Lokal ödem, konstipasyon, AV iletim bozukluğu.
Kontraendüksiyonlar	Hipovolemi	Orta statik hipotansiyon	Astım kalp bloğu	Gebelik	MI sonrası (dihidropiridin)
Dikkat edilecek durumlar	DM, gut, digital toksisitesi		Periferik damar hastalığı, DM, kronik spazm	Böbrek yetmezliği, renovasküler hastalık	Kalp yetmezliği
Özel durumlarda avantajlar	Yaşlılarda etkin, Diğer grup ilaçların etkinliğini artırır.	Kalp debisini azaltmazken lipitlerini bozmaz BPH2da yararlı	KAH nüksünü önler. Anksiyete, migren ve tremorda yararlı	Kalp yetmezliği, MI sonrası, renal hasarın ilerlemesini yavaşlatır.	Yaşlılarda etkin kronik vazodilatasyon yapar.

ADEİ: Aldosteron Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri, KKB: Kalsiyum kanal blokerleri.

1.1.7.2.1. Beta blokerler

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan beta blokerler, kalp debisi, pre-sinaptik norepinefrin, renin salınımını azaltarak kan basıncını düşüren ilaçlardır. Arteriyel damar direncini azaltarak antihipertansif etkisini gösteren beta blokerler, miyokart üzerinde kalp kasının kasılma gücünü değiştirerek, kalp kontraktilesi ve hızını azaltırlar. Sempatik sinir sisteminden sempatik çıkışın azalmasını sağlarlar. Beta bloker kullanımına bağlı depresyon, kâbus görme, hiperürisemi, glukoz intoleransı, lipit parametreleri üzerine olumsuz etki sorunu, uyku sorunu, brakiakardi, gastrointestinal bozuklukları gibi yan etkiler görülebilmektedir. Angino pectoris, miyokard infarktüsü, sonrası, konsetif kalp yetmezliği, gebelik ve taşiaritmi gözlendiğinde özel olarak seçilmesi önerilmektedir. Özellikle 40 yaşın altındaki hastaların tedavisinde beta bloker kullanımının etkili olduğu çalışmalar sonucunda bildirilmiştir (İlerigelen, 2004).

1.1.7.2.2. Kalsiyum kanal blokerleri

Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından kalsiyum geçişini engelleyen kalsiyum kanal blokerleri, periferik damar direncini ve kan basıncını düşürerek etki ederler. Kalsiyum kanal blokerlerinin; yaşlılarda, kronik kalp hastalığı, periferik damar hastalığı ve izole sistolik hipertansiyonu bulunan hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir. Bu ilaçların dişeti hipertrofisi, yüzde kızarma, ateş basması, kaşıntı, brakardi gibi yan etkileri bulunmaktadır. Lipitler ve insülin duyarlılığı üzerine olumsuz etkilerinin olmaması olumlu bir özelliğidir. Dehidropridinler (Nifepidin, Nikardipin, Nisoldipin, İsradipin, Felodipin, Amlodipin), Fenilalkilamidler (Verapamil, gallopamil), Benzodiazepin (Diltiazem) olmak üzere kimyasal yapıları farklı üç alt grupta değerlendirilirler (Polat ve Uzun, 2013).

1.1.7.2.3. Alfa blokerler

Alfa blokerler, α -adrenerjik reseptör selektiviteleri ve eliminasyon sürelerine göre nonselektif ve selektif olarak adlandırılırlar. Nonselektif α -adrenerjik reseptör blokerleri, periferik damar direncini azaltarak vazodilasyon sonucu hipotansiyona yol açarlar. Fentolamin, fenoksibenzamin, tolazin selektif olmayan α adrenerjik reseptörlerindendir. Bu ilaçlar, feokromositoma ve malign hipertansiyonda kan basıncını düşürmek için kullanılırlar. Bulantı, kusma, baş ağrısı, taşikardi gibi yan etkileri olmakla birlikte uzun süre kullanımında antihipertansif etkilerine karşı tolerans gelişmektedir. Selektif α adrenerjik reseptör ise, α_1 reseptörlerini bloke ederek, damar direnci ve kan basıncını düşürürler. Lipit, glikoz, ürik asit profili üzerinde olumsuz etkileri yoktur. Kullanılacak ilk dozun düşük olması, ilk doz alınımına bağı kan basıncında yüksek derecede düşüş ve bilinç kaybı gibi olumsuz sonuçların oluşmasını önlemektedir. Prazosin, terazosin, doksanozin bu ilaç gruplarından (Berkman, 1994).

1.1.7.2.4. Anjiyotensin kovertin inhibitörleri

Anjiyotensin kovertin inhibitörleri (ACE), damarları genişleterek, damar hipertrofisi ve sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak kan basıncını düşüren ilaçlardır. ACE inhibitörlerinin, hipertansiyon ile birlikte kardiyovasküler yan etkileri ve ölüm riskini azalttığı yapılan çalışmalarla belirtilmiştir. Dolaşımdaki renin-anjiyotensin II sisteminin inhibisyonu, terminal nöronlardan norepinefrin salınımının azalması, brakidinin oluşumunda artış, renal kan akımının artışından dolayı sodyum retansiyonunun azalması ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerindendir. Öksürük, tat değişikliği, baş dönmesi, yorgunluk ilaç

kullanımında oluşabilecek yan etkilerdir. Konsetif kalp yetmezliği, miyokart infarktüsü, tip 1 diyabetik nefropati, proteinüri durumunda özel olarak seçilmeleri önerilmektedir. Benazopril, enalapril, fosinopril, coptopril, lisinopril, ramipril bu ilaç gruplarındandır (Selçuk, 2002; İlerigelen, 2005).

1.1.7.2.5. Anjiyotensin 2 reseptör blokerleri (ARB)

Anjiyotensin 2 etkisini önleyen anjiyotensin 2 reseptör blokerleri, damar hipertrofisi ve sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak, yüksek kan basıncı ve komplikasyonlarını azaltıcı etki gösterirler. AT1 reseptörlerinin stimülasyonunun azaltılması, AT2 reseptör stimülasyonunun artırılması kan basıncını etkilemektedir. JNC-7'nin 2003 yılında yayımladığı klavuzda hafif hipertansiyonda tek başına, orta hipertansiyonda ise tiyazid grubu diüretiklerle birlikte birinci basamakta ilk tercih olarak anjiyotensin 2 reseptör blokerlerinin kullanılabileceği bildirilmiştir. Baş dönmesi ve anjiyoödem gibi yan etkileri olabilen bu ilaçların insülin duyarlılığının üzerine olumsuz etkilerinin olmaması olumlu bir özelliğidir. Tip 2 diyabet, nefropati, konsetif kalp yetmezliği proteinüri, ACE inhibitörlerine bağlı öksürük durumlarında özel olarak seçilmesi önerilmektedir. İrbesartan, losartan, telmisartan, kandesartan, valsartan bu ilaç gruplarındandır (Dilek, 2004; İlerigelen, 2005).

1.1.7.2.6. Diüretikler

Böbreklerde nefronları etkileyerek su reabsorbsiyonunu azaltan ve idrar hacmini arttıran diüretikler, damarların genişlemesini, plazma hacminin azalmasını sağlayarak hipertansiyon tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Dekompanse kalp yetmezliği, böbrek yetersizliği ya da ödemde seçilmesi önerilen ilaçlardır. Primer etki yerlerine göre diüretikler, tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler, loop diüretikleri, potasyum tutucu diüretikler ve aldosteron reseptör antagonistleri olmak üzere dört grupta incelenmektedir (Zungur ve Yıldız, 2004; İlerigelen, 2005).

Çizelge 1.12. Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler, Loop diüretikleri, Potasyum tutucu diüretikler, Aldosteron reseptör antagonistleri ve etki şekilleri (İlerigelen, 2005).

	Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler	Loop diüretikleri	Potasyum tutucu diüretikler	Aldosteron reseptör Antagonistleri
İlaçlar	Bendroflumethiazide Benzthiazide Clopamide Chlorthalidone Chlorothiazide Cyclothiazide Hydrochlorothiazide Indapamide Mefruside Metolazone Xipamide	Furosemide Bumetanide Ethacrynic acid Torsemide Azosemide Muzolimine Piretanide Tripamide	Amiloride Triamterene	Spironolactone Eplerenone Canrenone Atecanrenone
Etki hızı	Orta	Hızlı	Yavaş	Yavaş
Etki gücü	Orta	Güçlü	Zayıf	Zayıf
Etki süresi	Uzun (ortalama 24 saat)	Kısa (ortalama 6 saat)	Orta (ortalama 12 saat)	Orta (ortalama 12 saat)
Antihipertansif etki gücü	Güçlü	Zayıf	Zayıf	Zayıf
Yan etki riski	Yüksek	Orta	Düşük	Düşük

Tiyazid ve tiyazid benzeri: Diüretik ilaç grupları içerisinde en çok kullanılan tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler, distal tübüle etki göstererek Na^+/Cl^- birlikte taşınımını inhibe ederler. Uzun süren kullanımlarda kalp debisinde azalma ve sistemik damar direncinde düşüşe sebep olurlar. Kombinasyon tedavide tercih edilen ilaç gruplarıdır. Hipokalemi, glikoz intoleransı, hiperkalsemi, hiperürisemi ilaç kullanımına bağlı oluşabilecek yan etkilerdir. Klorotiazid, hidroklorotiazid, politiazid, klortalidon, indapamid bu ilaç gruplarındandır (İlerigelen, 2005).

Loop diüretikler: Henle kulpunun çıkan kolundaki luminal membranda $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ birlikte taşınımını inhibe eden loop diüretikleri, böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda bile etkilerini gösterirler. Böbrek fonksiyon bozukluğu ya da kalp yetmezliği bulunan hastalarda özel olarak kullanımı önerilmektedir. Hipokalemi, hipokalsemi ilaç kullanımına bağlı yan etkilerdir. Furosemid, torsemid, bumetanid bu ilaç gruplarındandır (İlerigelen, 2005).

Potasyum tutucu diüretikler: Toplayıcı kanalları doğrudan etkileyerek Na^+ ile K^+ alışverişini duraklatan potasyum tutucu diüretikler, Na^+ atılımını arttırarak, K^+ reabsorpsiyonunu çoğaltırlar. Halsizlik, jinekomasti ilaç kullanımına bağlı yan etkilerdir. Distal tübülüste sodyum-potasyum değişimini engelleyen amilorid ve triamteren bu ilaç gruplarındandır (İlerigelen, 2005; Oktay, 2011).

Aldosteron reseptör antagonistleri: Toplayıcı kanallar ve distal tubulusların son kısmında etkisini gösteren aldosteron reseptör antogonistleri, Na^+ atılımında ve K^+ reabsorpsiyonunda artış meydana getirirler. Halsizlik, hiperpotasemi, jinekomasti ilaç kullanımına bağlı oluşabilecek yan etkilerdendir. Spironolakton, eplerenon, canrenone, atecanrenone bu ilaç gruplarındandır (THBHD).

1.2. Aldakton

Çalışmada kullandığımız Aldakton, 25 mg, beyaz renkte yuvarlak tablet şeklindedir ve 20 tablet blister ambalajlarda kullanıma sunulmaktadır. Aldakton, primer hipertansiyon, kalp yetmezliği, assit, primer aldosteronizm, hirsutizm, nefrotik sendrom, gibi hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır (Nappi ve Sieg, 2011; Diri, 2016).



Şekil 1.5. Piyasada kullanılan Aldakton ilacı.

Aldakton'un etken maddesi spironolaktondur. Etken maddesi spironolakton olan ilaçlar, hipertansiyon, hirsutizm, asit, primer aldosteronizm, nefrotik sendrom gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

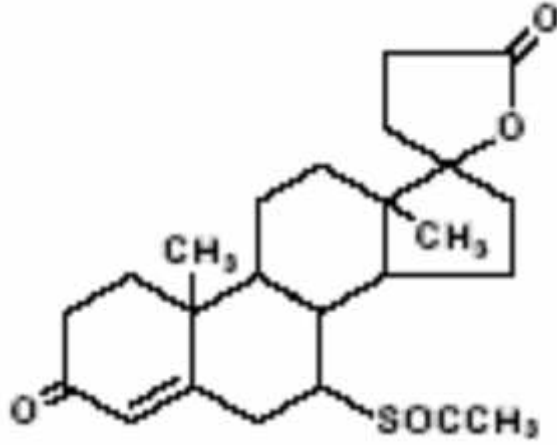
Çizelge 1.13. Etken maddesi spironolakton olan ilaçlar.

İlaç adı	Doz miktarı
ALDACTAZİDE	25 Mg 30 FİLM KAPLI TABLET
ALDACTAZİDE	50Mg 30 FİLM KAPLI TABLET
ALDACTONE	100 Mg 16 FİLM KAPLI TABLET
ALDACTONE	25 Mg 20 FİLM KAPLI TABLET
ALDAKTONE-A	25Mg 20 FİLM KAPLI TABLET

1.3. Spironolakton

Potasyum tutucu diüretik ve aldosteron antogonisti olan spironolakton, distal ve renal tübüllerde potasyum kaybını azaltırken sodyum atılımını artırır. Klinik olarak hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği hastalıklarında kullanılan spironolakton, antiandrojenik etkisinden dolayı akne, sebore ve hirsutizm tedavisinde de kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar spironolaktonun anjiyogenez inhibitörü olduğunu göstermiştir. Spironolaktonun bu etkileri salid tümör büyümesi, maküler dejenerasyon, hemanjiyom ve psoriasis gibi anjiyogeneze bağlı hastalıklarda da kullanım alanı olabileceğini düşündürmüştür.

Spironolakton'un kimyasal adı; 3-3-oxo-7 α -asetilthio-17 β hidroksi-4-androsten 17 α -yl proprionik asit γ lakton'dur. Kimyasal formülü ise C₂₄H₃₂O₄S şeklinde olup molekül ağırlığı 416.5735'dir (Cumming ve ark., 1982; Sciarra ve ark., 1990; Klauber ve ark., 1996).



Şekil 1.6. Spironolaktonun kimyasal formülü (Klauber ve ark., 1996).

Randomize aldakton değerlendirme çalışması, son altı ay içerisinde sınıf IV ve sınıf III-IV kalp yetmezliği bulunan 1663 hasta ile yapılan çift kör bir çalışmadır. Bu çalışmada tüm hastalara bir loop diüretik, hastaların % 97'sine bir aldosteron inhibitörü, ve % 78'ine digoksin verilmiştir. Serum keratinin sınır çizgisi > 2,5mg/dl veya son zamanlarda % 25 artış gösteren hastalar ile potasyum sınır çizgisi > 5 mEq/L olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar günde bir defa 25 mg spironolaktonu oral olarak kullanmışlar ve eşdeğeri plaseboya (hastaya ilaç yerine içinde etken madde olmayan ilaç görünümlü maddeler verilmesine rağmen, hastanın iyileştiğini hissetmesi hali) bire bir randomize edilmiştir. Günde bir kez spironolaktonu tolere edebilen hastalarda doz 50 mg'a yükseltilmiştir. 5 mg spironolaktonu tolere edemeyenlerde ise doz iki günde bir 25 mg'a düşürülmüştür. Ortalama 24 ay süren çalışma belirgin bir mortalite tespit edildiğinden dolayı erken sonlandırılmıştır. Spironolakton ölüm riskini plaseboya oranla % 30 azaltmıştır. Spironolakton ilerleyici kalp yetersizliğine bağlı ölümü ve ani ölüm riskini azaltmıştır. Spironolakton uygulanan hastaların % 10'unda jinekomasti ve göğüs ağrısı raporlanmışken bu oran plasebo grubunda % 1 olmuştur. Her iki grup hastalarda ciddi hiperkalemi görülme sıklığı düşük bulunmuştur (Klauber ve ark., 1996).

1.3.1. Spironolakton'un farmakokinetik özellikleri

Spironolakton oral olarak alındıktan sonra emilerek hızlı bir metabolizasyona uğrar. Natriüretik gücü fazla olmayan spironolakton gastrointestinal kanaldan yavaş fakat yaklaşık % 90 oranında emilir. Karaciğerde aktif metaboliti kanrenona dönüşür. Ana bileşik ve metaboliti plazma proteinlerine yaklaşık % 98 oranında bağlanır. Geç başlayan etkileri iki üç güne maksimum seviyeye ulaşır ve ilaç kesildiğinde diüretik etkisi geç kaybolur.

Spironolaktonun aktif metabolitleri böbrek yoluyla atılır ve bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı yakın takip gerektirmektedir (Nappi ve Sieg, 2011).

Günlük 100 mg spironolakton 15 gün boyunca tokluk koşullarında sağlıklı gönüllülere uygulanmıştır. Bu uygulama sonucunda t_{max} , pik plazma konsantrasyonu ve eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) spironolakton için sırasıyla; 2,6 saat 80 ng/ml ve ortalama 1,4 saat olmuştur. 7- α -(thiometil) spironolakton ve kanrenon metabolitleri için ise sırasıyla t_{max} 3,2 saat ve 4,3 saat, C_{max} 391 mg/ml ile 181 ng/ml ve $t_{1/2}$ 13,8 saat ve 16,5 saat olmuştur (Gardiner ve ark., 1989).

Spironolakton genellikle sülfür içeren metabolitlerle % 80, kısmen kanrenonlarla % 20 oranında metabolize olmaktadır. Spironolaktonun yarılanma ömrü 1,3 saat gibi kısa olmasına rağmen aktif metabolitlerinin yarılanma ömrü 2,8 ile 11,2 saat arasında değişmektedir. Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 73 ve plazma proteinine bağlanma oranı % 90'dır. Metabolitlerinin eliminasyonu ilk olarak idrarda, ikincil olarak safra ve dışkı yoluyla gerçekleşmektedir. Spironolaktonun tek dozunun böbrekteki etkisi en yüksek seviyeye 7 saat sonra ulaşmakta ve en az 24 saat sürmektedir (Overdiek ve Hermens; 1985).

Temel metaboliti kanrenon olan spironolakton, testosteron bağlanma yerlerini tutarak pilosebaceoz üniteye direkt anti-androjenik etki gösterir. P450'yi etkileyerek steroid enzim etkisini, androjen üretimini inhibe eder. Polikistik over sendromu tedavisinde aldosteron etkisine engel olduğu için serum potasyum seviyesini artırır ve bu nedenle takip gerektirmektedir (Cumming ve ark., 1982).

Spironolakton türevi olan eplerenon spironolakton, testosteron ve progesteron reseptörleri arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan yan etkileri önlemek amacıyla tasarlanmıştır. Eplerenon mutlak biyoyararlanımı 100 mg tablette yaklaşık % 69 ve plazma proteinine bağlanma oranı yaklaşık % 50'dir. Öncelikle alfa-1-asit glikoproteinlerine bağlanır. Eplerenon primer olarak CYP3A4 enzimi aracılığı ile metabolize edilir. İlacın tek dozunun yaklaşık % 37'si dışkıyla, % 67'si ise idrarla atılır. Eplerenonun eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 4-6 saattir (Brawn, 2003; Ravis ve ark., 2005).

Çizelge 1.14. Spironolakton ve epleronun farmakokinetik özellikleri ile klinik kullanımları (Abshagen ve ark., 1976; Overdiek ve Hermens; 1985; Struthers ve ark., 2008).

Farmakokinetik özellikler	Spironolakton	Eplerenon
Emilim	Biyolojik olarak %73 (gıda)	Biyo % 69
Dağılım	% 90 proteine bağlı	% 50 proteine bağlı
Metabolizma	Karaciğer ve böbrek (aktif metabolitler)	Karaciğer (3A4) (inaktif metabolitler)
Boşaltım	Böbrek (%47-%51) Dışkı (%35-%41)	Böbrek % 67 Dışkı % 32
Eliminasyon yarı ömrü	Ana bileşik 1.3-1.4 saat Aktif metabolitler 13.8-22 saat	4-6 saat
Klinik kullanım		
Hipertansiyon	50-100 mg / gün (tek veya bölünmüş dozlarda) 2 hafta içinde ayarlama	50 mg bir kere ya da günde iki kez
Kalp yetmezliği	25 mg/gün, 8 hafta sonra/ 50 mg/güne (tolere)	25 mg / gün, 1 ay sonra 50 mg / güne (tolere)
Primer hiperaldosteronizm	400 mg / gün	
Siroz, nefrotik	Gün 100 mg (aralık 25-200 mg)	
Hipokalemi	25-100 mg/gün	

1.3.2. Spironolakton'un yan etkileri

Aldosteron antagonisti spironolaktonun yan etkisi fazla olmamakla birlikte uyuşukluk, uyku hali, ciltte döküntü, menstürel düzensizlik, hiperkalemi, postural hipertansiyon, poliüri, memelerde hassasiyet, jinekomasti, hiperkalemi, polidipsi, halsizlik ve baş ağrısı gibi rahatsızlıklara neden olmaktadır (Evliyaoglu, 2011).

Jinekomasti: Erkek memesinde çeşitli faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan glandüler yapı gelişimi ile kadın memesine benzer bir görünüm kazanması jinekomasti olarak tanımlanmaktadır. Genç sağlıklı erkeklerde % 40, ergenlik dönemi ve yeni doğanlarda görülme sıklığı % 70 oranındadır. Testosteron hormon eksikliği, östrojen üreten bazı tümörler, karaciğer ve böbrek hastalıkları, tiroid bezinin fazla çalışması ve bazı ilaçlar değişik mekanizmalarla jinekomastiye neden olmaktadır. Diüretik olarak kullanılan spironolakton androjen üretimini bloke ederek, testosteron üretimini azaltarak, memedeki östrojen

reseptörlerini uyararak yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımlarda jinekomastiye neden olmaktadır (Beyazal Çeliker, 2005; Barutça ve ark., 2011).

Hiperkalemi: Kanda potasyum seviyesinin 5meg üzerine çıkması sonucu oluşan hiperkalemi, hayatı tehdit eden kardiyak ritm bozukluklarına neden olabilen ciddi bir rahatsızlıktır. Kronik böbrek yetmezliği, metabolik asidoz, tümör lizis yapan kemoterapiler, psödohipoaldosteronizm tip 2, kas yıkımı, renal tübüler asidoz, hemoliz ve kullanılan bazı ilaçlar (potasyum tutucu diüretikler, ACE inhibitörleri, penisilin türevleri, beta blokerler) hiperkalemiye neden olmaktadır. Diüretikler Na^+ emilimini bloke ederek, toplayıcı tübüllere Na^+ çıkışını artırır. Na emiliminin engellenmesi potasyum sekresyonu için gerekli olan elektrokimyasal gradiyenti ortadan kaldırarak potasyum atılımını artırırlar. Yapılan çalışmalarda diüretikler grubuna giren spironolakton kullanımının kardiyovasküler tedavide hastaların yaklaşık % 10’unda hiperkalemiye neden olduğu bildirilmiştir (Gross, 2004; Dursun ve ark., 2005; Zeytin ve ark., 2010).

1.3.3. Spironolakton’un diğer ilaçlarla etkileşimi

Hipertansiyon hastalarının çoğu antihipertansif ilaç yanında en az bir nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanma ihtiyacı duymaktadır. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların normal bireylerde, tedavi altında olan yada olmayan hastalarda kan basıncını artırdığını ve antihipertansif ilaçların etkisini kısmen antagonize ettiği görülmüş ve kombine tedavi yöntemine kaygı ile bakılmaya başlanmıştır. NSAİİ kullanımına bağlı arteriyel kan basıncındaki yükselme bireylere göre değişiklik göstermektedir. Bazı hastalarda bu yükselme hipertansif krizlere neden olmaktadır. NSAİ ilaçların ACE inhibitörleri, beta blokerler ve diüretiklerle ve direkt etkili vazodilatörlerle etkileştikleri ve bu nedenle ilaçların etkilerini olumsuz etkiledikleri bildirilmiştir (Oates, 1988; Klassen, 1995; Chamontin ve Amar, 1995).

Siklooksijenaz enzim inhibitörü olan NSAİ ilaçların kan basıncı üzerindeki olumsuz etki mekanizmasının nedeni bu ilaçların araşidonik asit metabolizma yolağında siklooksijenaz enzimi bloke etmeleri sonucu renal veya ekstrarenal prostanooidlerin biyosentezini azaltmaları ile ilişkili bulunmuştur (Houston ve ark., 1995).

Vazodilatör ve natriüretik etkili renal prostanooidlerin sentezinin NSAİ ilaçları tarafından azaltılması, tiyazitlerin, kıvrım diüretiklerin ve potasyum tutucu diüretiklerin antihipertansif etkisinin azalmasını sağlamaktadır. Aynı anda kullanılmaları aynı taşıyıcıya bağlanma yönünde gelişen yarışla diüretik ilacın etkisinin azalmasına sebep olmaktadır. NSAİ

ilaçlarının özellikle yaşlılarda tiyazidlerle kullanılması ağırlık artışı ile birlikte antihipertansif etkinliği azaltmaktadır (Jeffley, 1986; Sahloul, 1990; Kayaalp, 1995).

Spironolakton veya amilorid gibi diüretiklerin NSAİİ' lerle birlikte kullanılması ile natriüretik etkinin çok fazla etkilenmediği bildirilmiştir. Yaşlı bireylerde spironolakton vb. kullanımı serum digoksin seviyesinde artışa yol açmaktadır. Bu durum digoksinin biyoyararlanımını ve eliminasyonunu değiştirmektedir. Spironolaktonun digoksinle birlikte kullanımı hiperpotasemi gelişiminde artış ve uzun süreli kullanımında erkeklerde jinekomasti ve libido azalması gelişebilmektedir. ACE inhibitörleri aldosteron üretimini azalttığından spironolakton ile kullanılmamalıdır. Karbenoksolon sodyum retansiyonuna sebep olabileceğinden spironolakton etkinliğini azaltabilir. Bu nedende birlikte kullanımlarından kaçınılmalıdır. Aspirin, indometazin ve mefanamik asid spironolaktonun diüretik etkisini azaltmaktadır. Diüretikler lityumun renal klirensini düşürebilir ve lityum toksisite riskini arttırabilmektedir. Bu nedenle lityumun diüretiklerle verilmemesi gerektiği bildirilmiştir (Gerber ve ark., 1990; Kırılmaz, 2010).

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Cook ve ark. (1993), spironolakton ve spironolaktonun sülfür içeren metabolitinin, potasyum kanrenoat (PC) metabolik yolunda mutajenik metabolitlerin oluşumunu inhibe edip etmediğini ve gözlenen inhibisyon etkisinin mekanizmasını araştırmışlardır. İncelemeler, bir sitokrom P-450III_A indükleyicisi (pregnenolon-16-alfa-karbonitril veya deksamethason) ve bir sitokrom P-450III_A inhibitörü (triasetiloleandomisin) ile ön muamele edilen ve edilmeyen dişi ve erkek sıçanların karaciğer mikrozomlarında yapılmıştır. Çalışmada, spironolakton ve 7-alfa-tio spironolaktonun, PC metabolik yolundan pro-mutagen 6-beta, 7 beta-epoksi kanrenon oluşumunu inhibe ettiği gözlenmiştir. Buna karşılık sülfür içeren spironolakton metaboliti ile PC metabolik yolunda bir glutasyon konjugantı oluştuğu saptanmıştır. 6-beta,7 beta-epoksikanrenonpro-mutagen oluşumunun, sitokrom P-450III_A indükleyicisi ile ön muamele edilen sıçan mikrozomlarında, muamele edilmeyen mikrozomlardan daha fazla olduğu saptanmıştır. Epoksid metabolit oluşum oranı *in vitro* olarak triasetiloleandomisin ilavesinden sonra azalmıştır. Öldürülmeden 4 saat önce triasetiloleandomisin verilen sıçanlardan da benzer sonuçlar alınmıştır. Sitokrom P-450III_A tarafından N-demetile edilen eritromisinde 6-beta,7 beta epoksi-CAN oluşum oranını azaltmıştır. Bu verilere dayanarak araştırmacılar sitokrom P-450III_A'nın spironolakton ve 7-alfa-tio spironolakton tarafından inhibe edildiğini ileri sürmüşlerdir.

Mutai ve Aoki, (1996), spironolaktonun karsinojenik etkisini sıçanlarda incelemişlerdir. Bu amaçla sıçanlara 4 hafta boyunca 200, 600, 2000 ppm spironolakton verilerek hedef organ ve dokular ile spironolaktonun etki mekanizmasını araştırmışlardır. Çalışmalar, karaciğer (hepatositler) ve troidin (foliküle epitel hücreler) spironolakton karsinojenitesi için hedef organlar olduğunu göstermiştir. Verilere göre; 2000 ve 670 ppm spironolakton verilen sıçanlarda hepatoselüler adenomların, 2000 ve 600 ppm spironolaktonun troid tümörlerini indüklediği saptanmıştır. Araştırmacılar, hepatoselüler proliferasyonunun, spironolakton hepatokarsinojenitesini açıklamak için önemli bir faktör olduğunu ancak spironolakton ile indüklenen hepatositlerdeki hücre proliferasyonu ile spironolakton hepatokarsinojenitesi arasındaki ilişkiyi saptamak için doz-etki çalışmasının yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Brambilla ve Martelli (2005), pazarlanan 164 hipertansif ilacın genotoksisite ve kanserojenitesi ile ilgili bilgileri derleyerek bir değerlendirme yapmışlardır. 164 ilacın 65 (% 39,6) tanesinin genotoksisite ve kanserojenitelere ait verilerin olmadığı ve bu ilaçların az

sayıdaki ülkelerde pazarlandığını saptamışlardır. Geriye kalan 99 (% 60.4) ilacın, 48 tanesinden, 32'si en az bir genotoksisite testinden pozitif, 26'sı bir karsinojenite testinden pozitif, 10 tanesi ise en az bir genotoksisite ve kanserojenite testinden pozitif sonuç vermiştir. Araştırmacılar verileri derlenen ilaçlardan 75 tanesinin hem genotoksisite hem de karsinojenite datalarının mevcut olduğunu, bunlardan 37'sinin genotoksikve karsinojenik olmadığını bildirmişlerdir. En az bir genotoksisite testinde pozitif sonuç veren 14 ilacın karsinojenik olmadığı, genotoksisite testlerinde negatif sonuç veren ancak fare ve sıçanların bir cinsinde karsinojen 14 ilacın karsinojenik, 10 ilacın ise genotoksik ve karsinojenik olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar pazarlanan 164 hipertansif ilacın 42 tanesinin farmasötiklerin analizi için belirlenen kurallara göre gerekli tüm verilere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu ilaçlardan biri olan spironolakton, *S.typhimurium* geri mutasyon ve hayvan hücrelerinde *in vitro* gen mutasyonu testlerinde negatif sonuç verirken, Sprague-Dawley sıçanlarında uzun süreli karsinogenez deneylerinde pozitif sonuç vermiştir.

Nersesyan ve ark. (2008), anti-androjen etkisinden dolayı polikistik over sendromu ve hirsutizm hastalığının tedavisinde kullanılan spironolaktonun, mutajenik etkisini insan lenfositlerinde kromozomal anormallik ve fare kemik iliği hücrelerinde MN testi ile araştırmışlardır. Bu amaçla polikistik over sendromlu kadınlardan alınan kan örneklerinde kromozomal anormallik oranı ve fare kemik iliği hücrelerinde MN frekansı incelenerek kontrol gruplarıyla karşılaştırmışlardır. Spironolakton, yüksek dozda spironolakton alan hastalarda bile kromozomal aberasyonları indüklememiştir. Spironolakton verilen farelerde, kemik iliğinde MN frekansında önemli bir artış gözlenmemiştir. Araştırmacılar spironolaktonun karsinojenik aktivitesinin, genotoksisitesi ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.

Schupp ve ark. (2010), yüksek konsantrasyonlardaki aldosteron, oksidatif etkilere yol açtığından aldosteronun olası genotoksik etkisini domuz LLC-PK1 hücrelerinde comet ve mikronükleus testleri ile incelemişlerdir. Sonuçlara göre, konsantrasyonu 10 Nm (360 nM/dl)'den başlayan aldosteronun comet testinde DNA hasarını önemli oranda arttırırken hücre canlılığını ve proliferasyonunu etkilemediği gözlenmiştir. 10 Nm aldosteron aynı zamanda mikronükleus frekansını arttırmıştır. Ayrıca hücrelerde superoksit radikallerinin arttığı gözlenmiştir. Hücrelere steroidal minekortikoid reseptör antagonist spironolakton veya non-steroidalantagonist (R)-BR-4628 verildiğinde DNA hasarı ve superoksit radikallerinin miktarlarının azaldığı gözlenmiştir.

Schupp ve ark. (2011), *in vivo* aldosteron reseptör aktivasyonunun DNA hasarına etkilerini Sprague-Dawley sıçanlarında araştırmışlardır. Sıçanlara, 6 hafta boyunca deoksikortikosteron asetat (DOCA) ve tuz verilerek mineralokortikoide bağlı hipertansiyon indüklenmiştir. DOCA-tuz uygulaması, sıçanlarda kontrol grubuna göre kan basıncının artmasına (+26 mmHg), böbrek hasar markırlarının artmasına ve bazı proinflamavar ve proteinlerin indüklenmesine yol açmıştır. Mineralokortikoid reseptör (MR) antogonisti olan spironolakton ve non-steroidantogonist BR-4628 bu hasar markırlarının düzeyinin düşmesini sağlamıştır. DOCA-tuz uygulaması ayrıca yapısal DNA hasarında 8,8 kat, çift zincir kırıklarında 3,5 kat artışa neden olmuştur. Ayrıca oksidatif modifiye mutajenik DNA bazı 7,8-dehidro-8-okso-guanin DOCA ve tuz ile muamele edilen sıçanların böbreklerinde 2 kat daha fazla gözlenmiştir. Araştırmacılar hipertansiyon hastalarında sıkça görülen yüksek mineralokortikoid düzeyinin mutajenik potansiyeline sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Queisser ve ark. (2013), aldosteron tarafından indüklenen kan basıncının oksidatif hasara etkisini incelemişlerdir. Aldosteron verilen Sprague-Dawley sıçanlarındaki etkinin aldosterondan mı yoksa yüksek kan basıncından mı kaynaklandığını saptayabilmek için sıçanlara ayrıca subterapotik dozda spironolakton ve kan basıncını normale getirmek için renin anjiyotensin aldosteron sisteminden (RAAS) bağımsız bir vazodilatör olan hidralazin verilmiştir. Antioksidan tempol ile sıçanlarda oksidatif strese bağlı etkiler incelenmiş, aldosteron uygulamasının böbrek hasarına, oksidatif ve nitrativ strese neden olduğu saptanmıştır. Yapısal DNA hasarı ve mutajenik oksidatif baz modifikasyonu 7,8-dehidro-8-oksoguanin, DNA onarım aktivitesi ve nükleer NF-KB translokasyonu artmıştır. Hidralazinin az bir etkisi olmasına rağmen spironolakton ve tempol önemli ölçüde tüm markırları azaltmıştır.

Shahar ve ark. (2014) FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanan kanser hücrelerinde HDR'yi (homology directed repair) etkileyen ilaçlar için kimyasal tarama yapmışlardır. HDR frekansının retinoik asit ve idoksuridin tarafından artırıldığını, hipertansiyon ilacı spironolakton tarafından ise azaltıldığını saptamışlardır. Araştırmacılar ayrıca spironolaktonun Rad51 odak oluşumunu engellediğini, kanser hücrelerini DNA'ya hasar veren ajanlara (poli, polimeraz inhibitörleri ve çapraz bağlanan ajanlar) karşı hassaslaştırdığını ve farede ksenograflarda tümör gelişimini inhibe ettiğini saptamışlardır. Sonuç olarak spironolaktonun kemoterapi tedavisi için yeni bir aday olabileceğini bildirmişlerdir.

3-MATERYAL VE METOD

Bu çalışmadaki deneylerin tamamı *in vitro* koşullarda yapılmıştır. Test maddesi olarak spironolakton, deney materyali olarak da yaşları birbirine yakın, sigara içmeyen sağlıklı ve gönüllü iki kadın ve iki erkekten alınan intravenöz kan örnekleri kullanılmıştır.

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

3.1.1.1. Spironolakton

Bu çalışmada test maddesi olarak kullanılan spironolakton, 17-hidroksi-7 α -merkaptio-3-okso-17 α -pregn-4-ene-21karboksilik asid γ -lakton asetat kapalı formülüne sahiptir.

Spesifik aldosteron antagonisti olan spironolakton aldosteron reseptörlerine bağlanarak, distal tübülüslerde potasyumu tutar. Sodyumu ve suyu atarak etkisini gösterir. Vücudun çok fazla tuz emmesini önleyerek potasyum seviyesinin çok fazla düşmesini engeller. Vücutta çok fazla aldosteron olduğu durumlarda bu durumun tespit ve tedavisi için kullanılır.

Nedeni bilinmeyen hipertansiyon, assit, hirsutizm, aldosteron hormonunun çok yüksek düzeyde olmasına bağlı vücutta sıvı toplanması durumunda, nefrotik sendrom gibi durumlarda kullanılır.

3.1.1.2. 5'-Bromo 2'-deoksiüridin (BrdUrd)

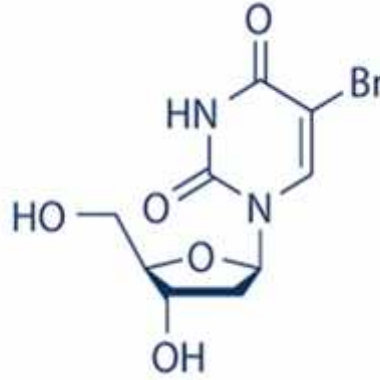
BrdUrd, kardeş kromatidlerin farklı boyanmasını sağlamak amacıyla kullanılmıştır. 25 mg BrdUrd çözeltisi 50 ml distile su ile hazırlanmış ve 0,2 μ m por çapındaki membran filtre (Sartorius marka) ile steril edilmiştir. Steril tüplere aktarılan BrdUrd çözeltisinin karanlık ortamda muhafaza edilmesi amacıyla alüminyum folyo ile sarılarak buzdolabına saklanmıştır. Bu çözeltiden kültür tüplerine son konsantrasyonu 10 μ g/ml olacak şekilde ilave edilmiştir. Bu çözelti kardeş kromatidlerin farklı renkte boyanması için kullanılmıştır.

Kimyasal adı: 5'-Bromo 2'-deoksiüridin (BrdUrd)

Kapalı formülü: C₉H₁₁BrN₂O₅

Molekül ağırlığı: 307.10 g/mol

Erime noktası: 191-194°C



Şekil 3.1. BrdUrd'in açık formülü

3.1.1.3. Sitokalsin B (Sigma No: C-6762)

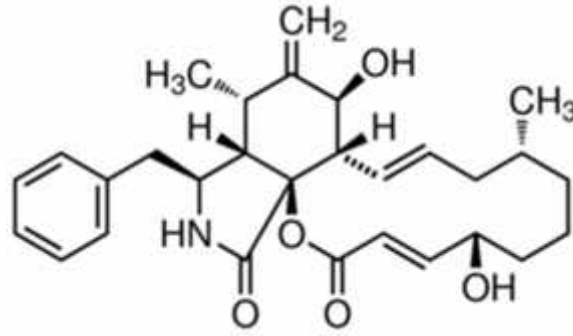
Sitokalsin B Mikronükleus (MN) testinde, hücre bölünmesi esnasında stoplazmanın boğumlanarak ayrılması sürecini (Sitokinezi) engellemek amacıyla kullanılmıştır. Çözelti 2,5 ml etil alkol ve 2,5 ml saf suda (%50 etil alkol) 5 mg sitokalsin B çözülerek hazırlanmıştır. Steril tüplere aktarılan çözelti üzerine hazırlanma tarihi yazılarak buzdolabında saklanmıştır. Sitokalsin B çözeltisi hücre kültürü esnasında birinci nükleus bölünmesini takiben gerçekleşen stoplazma bölünmesini durdurmak ve böylelikle oluşan hasarın mikronükleus oluşumu şeklinde tespit edilmesini sağlamak amacı ile kullanılmıştır.

Kimyasal adı: Cytochalasin B

Kapalı formülü: C₂₉H₃₇NO₅

Molekül ağırlığı: 479.61 g/mol

Erime noktası: 218-223°C



Şekil 3.2. Sitokalsin B'nin açık formülü

3.1.1.4. Entellan(Merck No: 7961)

Entellan, çeşitli sentetik reçinelerden oluşan, akıcı ve şeffaf preparat kapatma solüsyonudur. Preparatların üzerine kapatılarak uzun süre renk ve özelliğinin korunmasını sağlar. Lam ve lamelin birbirine tutturulmasını sağlayarak daimi olarak saklamak için kullanılır.

3.1.1.5.Giemsas Boyası(Merck No: 9204)

Giemsa boyası DNA'daki fosfat grubu için spesifiktir. DNA'da adenin-timin yoğunluğu bulunan bölgelere fazlaca bağlanır. Hazırlanan preparatları boyamak için Sorensen A ve Sorensen B tamponları kullanılmıştır. Bu tamponlardan 8 ml tampon A, 8 ml tampon B ve 8 ml giemsa boyası kullanılarak toplamda 160 ml olacak şekilde saf su eklenmiştir. Hazırlanan boya solüsyonu, filtre edilmiş ve kromozomları boyamak için kullanılmıştır.

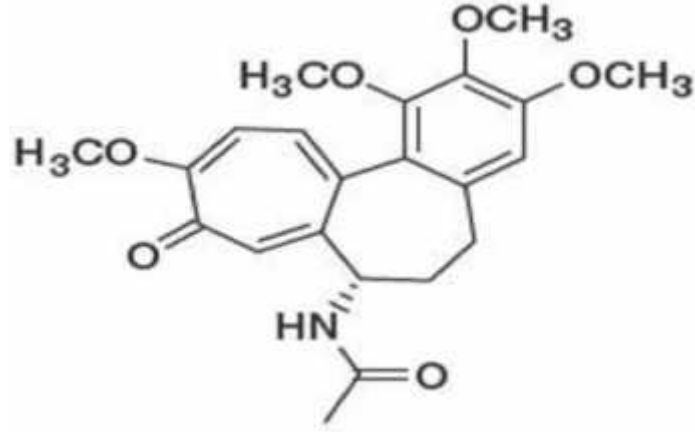
3.11.6. Kolşisin(5×10^{-7} M)(Sigma No: C3915)

Saf kristal tuz halinde temin edilen kolşisin kimyasal bir alkaloid olup kromozom preparatlarının hazırlanmasında iğ ipliği teşekkülünü engelleyici olarak kullanılmıştır. Kolşisin eriyiği, 1 lt'lik erlende 2,025 gr kolşisin 500 ml saf su ile karıştırılarak hazırlanmıştır. Hazırlanan kolşisin, tüplerde stok olarak hazırlandığı tarih yazılarak buzdolabında muhafaza edilmiştir.

Kimyasal adı: Colchicine

Kapalı formülü: $C_{22}H_{25}NO_6$

Molekül ağırlığı: 399.4



Şekil 3.3. Kolşisin'in açık formülü

3.1.1.7.Fiksatif

Fiksatif, kardeş kromatid değişimi (KKD) ve kromozom anormalliği (KA) deneylerinde 1 hacim asetik asitin 3 hacim metil alkol ile karıştırılması sonucu hazırlanmıştır. MN preparatları için iki farklı fiksatif kullanılmıştır. İlk fiksatifte 1 kısım glasiyal asetik asit'in 5 kısım metanol ile karıştırılıp daha sonra bu karışıma 1:1 oranında %0,9 NaCl ile seyreltilmesiyle hazırlanmıştır. (NaCl: 1 birim glasiyal asetik asit, 5 birim metanol) İkinci ve üçüncü fiksatifde 1 birim glasiyal asetik asit, 5 birim metanol kullanılmıştır. Karışımlar deneyde kullanılmadan 2 saat önce hazırlanmış ve buzdolabında soğuması sağlanmıştır.

3.1.1.8. Hipotonik solüsyon

Çalışmada % 0.4'lük KCl hipotonik eriyik olarak kullanılmıştır. KKD, KA ve MN testleri için iki ayrı şekilde hipotonik solüsyonu hazırlanmıştır. KKD ve KA testi için 1,397 gr KCl, 250 ml saf su içerisinde çözülerek hazırlanmıştır. MN testi için 1,860 gr KCl, 250 ml saf su içerisinde çözülmüştür. Hazırlanan hipotonik solüsyonlar 37 °C'deki etüvde muhafaza edilmiş ve bu ısıda kullanılmıştır. Bu çözeltinin yoğunluğu hücrenin plazmasından daha az olduğu için lenfositlerin su alarak şişmesini dolayısı ile kromozomların hücre içerisinde dağılması sağlanarak ve preparasyonun kaliteli olması sağlamıştır.

3.1.1.9. Nitrik asit (HNO₃ Merck40382656-935)

HNO₃ formülüyle gösterilen nitrik asit kuvvetli bir asittir. Sitogenetik çalışmalarda lamaları temizlemek amacıyla kullanılmaktadır. 7 ml HNO₃, 250 ml'ye saf su ile tamamlayarak hazırlanmıştır. Hazırlanan çözelti ağzı kapalı plastik bir kaptaki saklanarak her defasında tekrar tekrar kullanılmıştır.

3.1.1.10. Sorensen Tamponu (SorensenBuffer)

Sorensen tamponu ortamın pH dengesini ayarlamak için kullanılmıştır. Bu eriyik, Tampon A ve Tampon B olmak üzere iki stok çözelti halinde hazırlanmıştır.

TamponA için; 11,34 gr KH_2PO_4 250 ml saf su içinde çözülerek hazır hale getirilmiştir (pH=4.8).

Tampon B için; 14,83 gr $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 250 ml saf su içinde eritilerek hazırlanmıştır (pH=9.3).

KKD'yi incelemek amacıyla preparatları ışınlama sırasında 5 ml tampon A, 5 ml tampon B, 100 ml saf su ile tamamlanarak hazırlanmıştır. Hazırlanan sorensen tamponu (pH=6,8) kardeş kromatid değişimini incelemek için preparat yapımı sırasında preparatlar tampon karışımı içerisinde ultraviyole (UV) lambası ile ışınlandırılmıştır. Ayrıca %5'lik Giemsa boyasının hazırlanmasında sorensen A ve B tamponu kullanılmıştır.

3.1.1.11. Kromozom Medyumu (GibcoNo:12552-013)

Bu çalışmada, hücre kültürü için PB Max. kromozom medyumu (Gibco, 12552-013) kullanılmıştır. Kromozom medyumu steril kültür tüplerine 2.5 mL olacak şekilde paylaştırılmış ve bu miktarlarda kullanılmıştır. Bu tüpler kullanım aşamasına kadar buzdolabının derin dondurucu bölümünde -20 °C'de muhafaza edilmiştir. PB Max. Kromozom medyumunun içeriği;

Nonessential Amino Acids	850 ml
Fetalcalf serum	50 ml
Heparin	25,000 E
Penicilin G, Sodium Salt	75,000 E
SterptomycinSulphate	50 mg
Phytohemagglutinin	2,5 mg

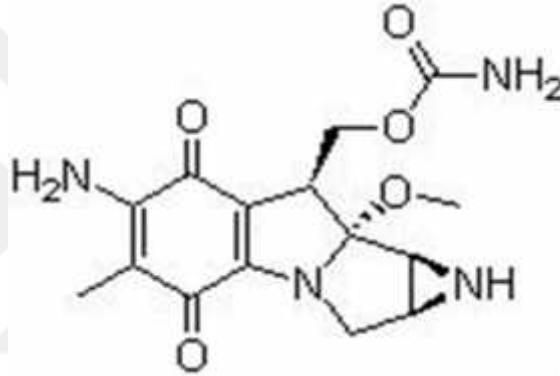
3.1.1.12.Mitomisin C (MMC) (Sigma No:M 0503)

Mitomisin C, çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Stok MMC çözeltisi 2 mg Mitomisin C'nin 30 ml steril su ile çözülmesi ile elde edilmiştir. Mitomisin C kültür tüplerine son hacmi 0,15 µg/ml olacak şekilde eklenmiştir.

Kimyasal adı: 6-Amino-1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy- 5-methyl-azirino[2',3':3,4] pyrrolo[1,2-a]indole-4,7-dione-carbamate (ester)

Kapalı formülü: C₁₅H₁₈N₄O₅

Molekül ağırlığı: 334.33 g/mol



Şekil 3.4. Mitomycin C'nin açık formülü

3.1.1.13. Standart Saline Citrate (SSC) Eriyiği

SSC eriyiği; ışınlamadan sonra kardeş kromatidler arasındaki kontrast farkını oluşturmak amacıyla kullanılır. Stok 5XSSC eriyiğini hazırlamak için; 4,383 grNaCl ve 2,20578 grtrisodyum sitrat kullanılmıştır. Bu karışımın üzeri 250 ml saf su ile tamamlanarak hazırlanmıştır. Bu çözelti 60 °C inkübatörde ısıtılarak kullanılmıştır.

3.1.2. Kullanılan Deney Ekipmanları

3.1.2.1. Flow Kabin (Steril Kabin)

Kromozom medyumlarının kültür tüplerine steril olarak paylaşılması, kan ekiminin yapılması işlemlerinde flow kabin kullanılmıştır. Labormed marka, sürgülü cam kapaklı, %99,9 partikül tutma özellikli filtreye sahip, UV ve floresan ampulü olan steril kabin kullanılmıştır.

3.1.2.2. Otoklav

Kullanılan ekipmanların ve eriyiklerin steril edilmesi Nüve marka otoklav ile sağlanmıştır. Sterilizasyon, 120 °C sıcaklık ve 20 dk. sürede gerçekleştirilmiştir.

3.1.2.3. İnkübatör

Memmert marka inkübatör, hücre kültürlerinin yapılmasında ve bazı eriyiklerin 37 °C ve 60°C sıcaklıkta muhafaza edilmesinde kullanılmıştır.

3.1.2.4. Hassas Terazi

Kimyasal maddelerin hava akımından etkilenmemesi için özel cam paravan ile korunan ve 0,1-220 g hassasiyetinde olan GecAvery marka terazi, katı kimyasal maddelerin tartılmasında kullanılmıştır.

3.1.2.5. Santrifüj

Santrifüj, kanın şekilli elemanlarının çökmesinin sağlanması amacıyla kullanılmıştır. Çalışmalarda rotor çapı 21 cm ve hızı 4000 devir/dakikaya (rpm) kadar çıkabilen, Hettich Universal marka santrifüj kullanılmıştır.

3.1.2.6. Saf Su Cihazı

Gesellschaft (GFL) marka saf su cihazı, suyun içerisinde çözünmüş olabilecek iyonlardan ayırmak ve kimyasal olarak saflaştırmak için kullanılmıştır. Saf su; çözelti hazırlanmasında, kimyasal maddelerin çözünmesinde, preparatları boyama işleminde kullanılmıştır.

3.1.2.7. Buzdolabı

Bazı solüsyonların, kimyasal maddelerin muhafaza edilmesi amacıyla derin dondurucu özelliğe sahip, iç sıcaklığı +4 - 8°C arasında olan Bosch marka buzdolabı kullanılmıştır.

3.1.2.8. Vorteks

Kan ekimi yapıldıktan sonra hipotonik ve fiksatif uygulamalarında homojenliğin sağlanması amacıyla, hızı manuel olarak ayarlanabilen, masa tipi Heidolph marka vorteks kullanılmıştır.

3.1.2.9. UV Kabini

Preparatları ışınlama sırasında kullanılan, 30 W ve 250 nm dalga boyunda ışık yayabilen preparasyon ortamına uzaklığı 30 cm olan ultraviyole lambası, Elektromag M 306A marka UV kabini kullanılmıştır.

3.1.2.10. pH Metre

Kimyasal maddelerin Ph değerlerinin ölçülmesinde ve ayarlanmasında Schott marka pH metre kullanılmıştır.

3.1.2.11. Mikroskop

Preparat incelenmesinde; x4, x10, x40, x100 büyütme özelliğine sahip, koordinat cetveli, immersiyon objektifi olan Olympus marka binoküler ışık mikroskobu kullanılmıştır.

3.1.2.12. Enjektör

Kan örneklerinin alınmasında steril, pistonlu 5 ml'lik plastik enjektörler kullanılmıştır.

3.1.2.13. Kültür Tüpleri

Çalışmalarda kullanılan 12 ml'lik steril kültür tüpleri polietilenden yapılmış olup alt kısımları konik ve kırmızı vida kapaklıdır.

3.1.2.14. Mikropipet

Gilson marka 20-200 µl arası ayarlanabilen mikropipet, kimyasal maddelerin kültür tüplerine eklenmesinde sarı renkli steril pipet uçları ile birlikte kullanılmıştır.

3.1.2.15. Puar

Puar ucuna cam pipet takılarak sıvı süpernatant kısmı çekmek için kullanılmıştır.

3.1.2.16. Cam malzemeler:

500 ml'lik, 250 ml'lik ve 100 ml'lik mezür

10 ml'lik cam pipet

Cam huni

250 ml'lik beher

Yatık ve dik cam şaleler

500 ml'lik ve 250 ml'lik erlen

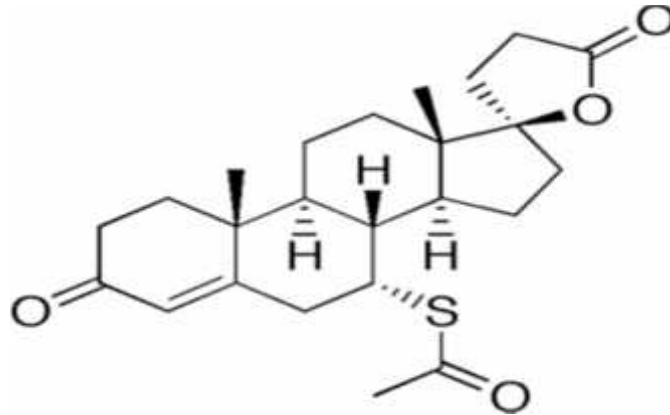
25x60 mm'lik lamalar ve lamlara uygun lameller

3.1.3. Lamların Temizlenmesi

Etiketli olan lamlar kültür süresinin bitiminden iki gün önce şalelere dizilerek üzerlerini iyice örtecek şekilde 1 N nitrik asit (HNO_3) konmuştur. Şalelerin ağzı kapatılarak oda sıcaklığında 24 saat bekletilmiştir. Süre bitiminde lamlar yarım saat akan çeşme suyunda iyice yıkandıktan sonra 3-4 defa saf sudan geçirilmiştir. Şaleler saf su ile doldurularak buzdolabında (+4°C) saklanmıştır.

3.1.4. Spironolakton'un Hazırlanması

Bu çalışmada Aldakton ilacının etken maddesi spironolakton çalışılmıştır. Aldakton ilacı 20 tablet olup, günlük bir doz kullanıldığı için tabletin gramı ve içindeki etken madde miktarı baz alınarak hesaplama yapılmıştır. Bir tablet ilaç 0.2627 gr olup içindeki etken madde miktarı 25 mg'dır. 70 kg bir insanın bir günde aldığı etken madde miktarı 25 mg olup bir kg kütleyle verilme oranı bulunmuştur. Daha sonra 2,7 ml'lik kromozom medyumlu tüplere etken maddeden ilave edilecek miktar hesaplanmıştır. İlaç saf suda çözülerek 10 ml'lik saf suya tableten kaç gr ilave edileceği hesaplanmış ve stok solüsyon hazırlanmıştır. Hazırlanan son stok solüsyon en yüksek doz 40 µl ve bunun azalan katları şeklinde 20 µl, 10 µl, 5 µl olmak üzere dört doz kullanılmıştır. Burada kullanılan 20 µl'lük doz bir kişinin günlük olarak alması gereken doza karşılık gelmektedir.



Şekil 3.5. Spironolakton'un kimyasal yapısı

3.1.5 Kan Örneklerinin Alınması

Sigara, alkol kullanmayan kalıtsal bir rahatsızlığı ve düzenli kullandığı bir ilaç bulunmayan, sağlıklı, yaşları birbirine yakın iki erkek (23-25) ve iki bayandan (23-25) 5 ml intravenöz kan örnekleri steril plastik enjektör yardımıyla alınmıştır. Kan örnekleri 1/10 oranında heparinize edilerek kullanılmıştır.

3.2. Metod

3.2.1.Kardeş Kromatid Değişimi (KKD) ve Kromozom Anormalliklerini (KA) Saptamak

Amacıyla Hücre Kültürünün Yapılması, Preparatların Hazırlanması, Boyanması ve Mikroskopik İnceleme

Çalışmaların planlama, uygulama ve yorumlanması yönergelere uygun olarak yapılmıştır. Hücre kültürlerinin yapılması, preparatların hazırlanması ve analizleri Evans (1984), Perry ve Thompson'un (1984) kullandıkları metod modifiye edilerek uygulanmıştır.

3.2.1.1.Hücre Kültürünün Yapılması ve Preparatların Hazırlanması

Yaşları birbirine yakın, sağlıklı, gönüllü, sigara içmeyen iki kadın ve iki erkekten steril şartlarda alınan, 1/10 oranında heparinize edilmiş periferik kan örneklerinden 6'şar damla her biri 2,5ml'lik kromozom medyumuna ilave edilmiştir. Kan ilavesinden sonra tüplere, steril şartlarda hazırlanan BrdUrd eriyiğinden son konsantrasyonu 20 µg/ml olacak şekilde ilave edilip vorteks ile homojenize edilmiştir. Hücre kültürleri 37 °C'de inkübatörde 72 saat süreyle inkübasyona bırakılmıştır.

Spirolonakton'un etkisinin incelenmesi amacıyla tüpler 24 ve 48 saatlik muamele sürelerine tabii tutulmuştur. Daha önceden hazırlanmış stok maddeden 40, 20, 10, 5 µg/ml'lik dozlarda kültür tüplerine ekim yapılmıştır. Pozitif kontrol olarak MMC kullanılmıştır. MMC tüplere son konsantrasyonu 0,15 µg/ml olacak şekilde eklenmiştir. Kültürün 70. Saatinde iğ iplikciği oluşumunu engelleyerek metafazları durdurabilmek için tüm tüplere kolşisin eriyiğinden 20 µl ilave edilmiş ve tekrar 37°C'de etüve konularak 2 saat kolşisine maruz bırakılmışlardır.

Kültür süresi olan 72 saatin sonunda tüpler 1300 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Tüplerin üst kısmında kalan süpernant (üst faz) kısım cam pipet yardımıyla atılmıştır. Hücreleri ihtiva eden dipte kalan 0.5-0.7 ml'lik sıvı homojenize edildikten sonra üstüne ılık (37°C) hipotonik eriyik hücrelerde kümeleşmeyi engellemek maksadıyla damlalar halinde ve karıştırılarak ilave edilmiştir. Her tüpe toplamda 10 ml hipotonik eriyik ilave edilmiş ve ağzı kapatılarak inkübatöre konulmuştur. 6 dk, 30 sn etüvde bekletilerek hücrelerin şişmesi sağlanmıştır. Bu süre sonunda tüpler etüvden çıkarılıp kapakları açık bir şekilde 1300 rpm'de 10 dk santrifüj edilipsüpernantkısmı atılmıştır. Dipte kalan çökelti kısım bu sefer hücrelerin patlamasına imkan vermeden çözeltiye sadece hava vererek resüspanse edilmiştir. Ardından soğuk fiksatif, damlalar halinde tüplere verilerek çözelti içerisinde kümeleşme

olması engellenmiştir. Oda sıcaklığında 20 dk. fiksatif ile muamele edilen hücreler 1300 rpm’de 10 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüjden alınan tüplerdeki süpernant kısımları alınarak fiksatifle muamele işlemine devam edilmiştir. İkinci fiksatifte 10 dk oda sıcaklığında bekletilip tekrar santrifüj edilmiştir. Son fiksatif ile muamele sonucunda hiç bekletilmeden santrifüj işlemi gerçekleştirilmiştir. 3. fiksatif muamelesinin sonunda tüpte kalan sıvının tamamen berraklaştığı görülmüştür. Son santrifüjden işleminden sonra süpernant kısım dipte 0.5-0.7 mL sıvı kalacak şekilde atılmış geriye kalan kısım preparat yapma işleminde kullanılmıştır.

Tüpün dibinde kalan hücreler mikropipet ile süspansyona hafifçe hava verilerek karıştırılmış ve homojen hale getirilmiştir. Homojen karışım pipete çekilerek özel olarak hazırlanmış statif düzenek ile saf su içerisinde buzdolabında saklanmış lamaların üzerine yaklaşık 50 cm yükseklikten damlalar farklı noktalara gelecek şekilde ve her lama 3-4 damla gelecek şekilde damlatılmış, hücrelerin lam üzerine yayılması sağlanmıştır. Her tüp için toplamda dört lama damlatma gerçekleştirilmiş ve tüplerin etiketlerine uygun şekilde lamalar isimlendirilmiştir. Bu şekilde hazırlanan preparatlar üzerleri kapatılarak 24 saat kurumaya bırakılmıştır.

3.2.1.2. Preparatların Boyanması ve Daimi Preparatların Hazırlanması

Bir kromozoma ait kardeş kromatidlerin farklı boyanmasını sağlamak amacıyla Speit (1984), Speit ve Haupter’in (1985) geliştirdikleri metot modifiye edilerek uygulanmıştır. Bu amaçla kurumaya bırakılan preparatlar ışınlama kabına konularak üzerini bir film gibi örtecek şekilde Sorensen tamponu ile kapatılmıştır. Bu şekilde ince bir tabaka halinde ışınlama eriyiği ile örtülen preparatlar, karanlıkta 15 cm yükseklikten 30W’lık 254 nm dalga boyunda ışık yayabilen tek ultraviyole lambası ile 30 dk ışınlanmıştır. Işınlama bittikten sonra preparatlar etüvde beklettiğimiz sıcak şalelere hızla dizilerek 1xSSC eriyiği içerisinde 60 °C’de 60 dk inkübe edilerek hidroliz işlemi gerçekleştirilmiştir.

İnkübasyon süresi bitmeden 15 dk. önce %5’lik Giemsa boya eriyiği hazırlanmıştır. İnkübasyon süresinin sonunda preparatlar 1xSSC eriyiğinden alınarak distile su ile yıkanıp boya içerisine konmuş ve yaklaşık olarak 30 dk boya içerisinde bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda preparatlar boyadan çıkarılmış, üç ayrı kaptaki distile sudan geçirilerek fazla boyanın akması sağlanmış ve dik bir biçimde karanlık bir ortamda kurumaya bırakılmıştır.

Boyanmış preparatlar kuruduktan sonra entellan ile kapatılıp kalıcı hale getirilmiştir.

3.2.1.3. Daimi Preparatlarda KKD İnceleme

Hazırlanmış kalıcı preparatlar binoküler ışık mikroskopunda immersiyon objektifi ile 10X100=1000 büyütmede incelenmiştir. Bu incelemeler sırasında kardeş kromatid değişimi sayısı (KKD) ve kromozomal anormallikler belirlenmiştir. Aynı preparatlarda PI değerini saptamak için rastgele seçilen 100 hücrede birinci, ikinci ve üçüncü mitoz bölünmeyi içeren hücreler sayılmıştır.

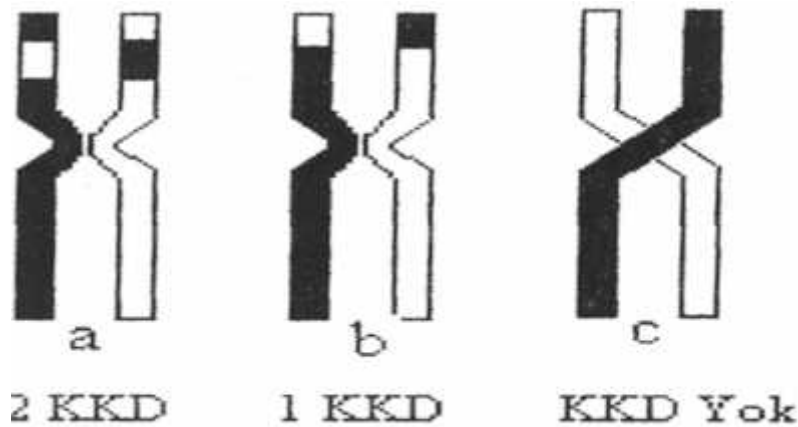
3.2.1.4. Kardeş Kromatid Değişimi Sayısının (KKD) ve Proliferasyon İndeksinin (PI) Saptanması

3.2.1.4.(1). Kardeş Kromatid Değişimi (KKD) Sayısının Saptanması

Kardeş kromatid değişimi sayısı, her donörün kan kültürüne ait preparatlardan iyi dağılmış ve ikinci mitozu geçiren 25 metafazda (her doz için 4 kişiden toplam 100 hücrede) saptanmıştır.

KKD sayısı bir kromozomun parça değişimleri ile yani açık boyanmış kromatiddeki koyu boyanmış parçaların veya koyu boyanmış kromatiddeki açık boyanmış parçaların sayılmasıyla belirlenmiştir.

Kromatitlerin uçtan parça değişimi olmuş ise bu 1 KKD olarak sayılmıştır. Kromatitlerde ortadan bir parça değişimi olmuş ise bu 2 KKD olarak değerlendirilmiştir. Kromatitler primer boğum bölgelerinden dönüm yapmış ise bu durumda KKD yoktur.



Şekil 3.6. a: 2 KKD, b: KKD, c: KKD Yok. Kardeş kromatid değişiminin olduğu ve olmadığı durumun şematik olarak gösterilmesi (Topaktaş ve Speit, 1990).

$$\%KKD = \frac{X}{25}$$

X: İncelenen 25 mitoz iki hücresinin toplam kardeş kromatid değişimi.

3.2.1.4.2. Replikasyon (Proliferasyon) İndeksi (RI=PI)'nin Saptanması

PI değeri, test maddesinin DNA replikasyonu üzerindeki etkilerini saptamak amacı ile bulunmuştur. Tesadüfi olarak seçilmiş 100 hücrede birinci, ikinci ve üçüncü mitoz devresindeki hücreler sayılmıştır. Bu verilerden yola çıkarak PI değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$PI = \frac{1 \times (M1) + 2 \times (M2) + 3 \times (M3)}{100}$$

M1: Birinci mitozu geçiren hücrelerin sayısı

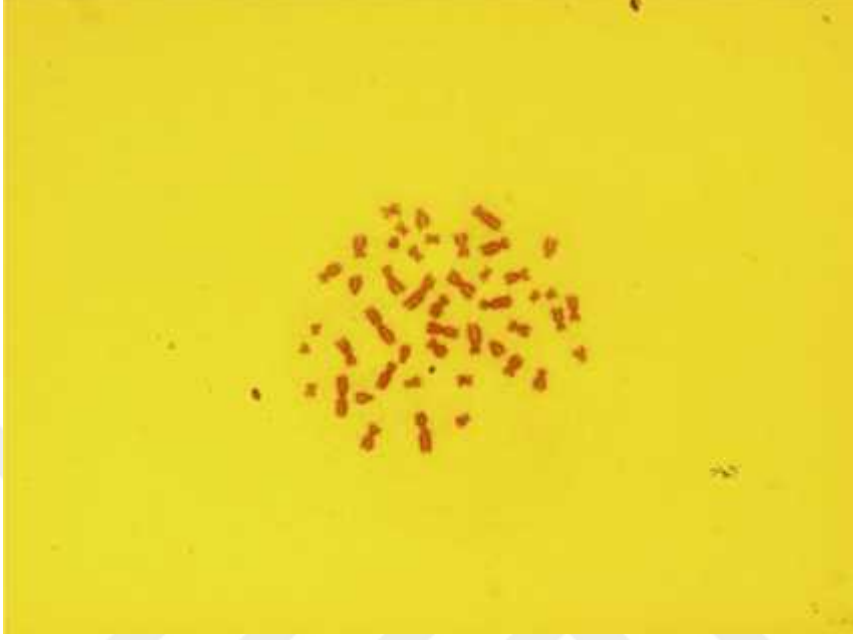
M2: İkinci mitozu geçiren hücrelerin sayısı

M3: Üçüncü mitozu geçiren hücrelerin sayısı

Topaktaş ve Speit'e (1990) göre birinci, ikinci ve üçüncü metafaz plaklarına göre ayırt edilmiştir. BrdUrd, deoxytimidin (dT) ve deoxyuridin (dU) birbirlerinin analogu olan bileşiklerdir. Aralarındaki tek fark taşıdıkları heterosiklik benzen halkasındaki beşinci C atomuna bağlanan grupların farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Beşinci C atomuna bağlanan grup dT'de CH₃, BrdUrd'de Br ve dU'de H atomudur.

BrdUrd DNA'nın yapısında bulunan timin bazlarının analogudur. BrdUrd kültür ortamına eklendiğinde hücreler birinci S fazında DNA'larını replike ettikleri esnada yeni sentezlenen polinükleotit ipliğe timin yerine ortamda bulunan BrdUrd girmiştir. Böylece hücrelerin kromozomları boyandığında bir kromozomun her iki kromatidi de homojen koyu renkte boyanmıştır. Boyanan bu hücreler birinci mitoz bölünmeyi geçiren hücrelerdir (Şekil 3.7.). BrdUrd'li ortamda ikinci S fazına giren hücreler metafaz devresinde boyandığında kromatidlerin birisi açık diğeri ise koyu renkte boyanacaktır. Bunlarda ikinci mitoz bölünmeyi geçiren hücrelerdir (Şekil 3.8.). Bu hücreler tekrar S fazına girdiğinde metafaz devresinde bazı kromozomların her iki kromatidi açık renkte, bazı kromozomların bir kromatidi açık

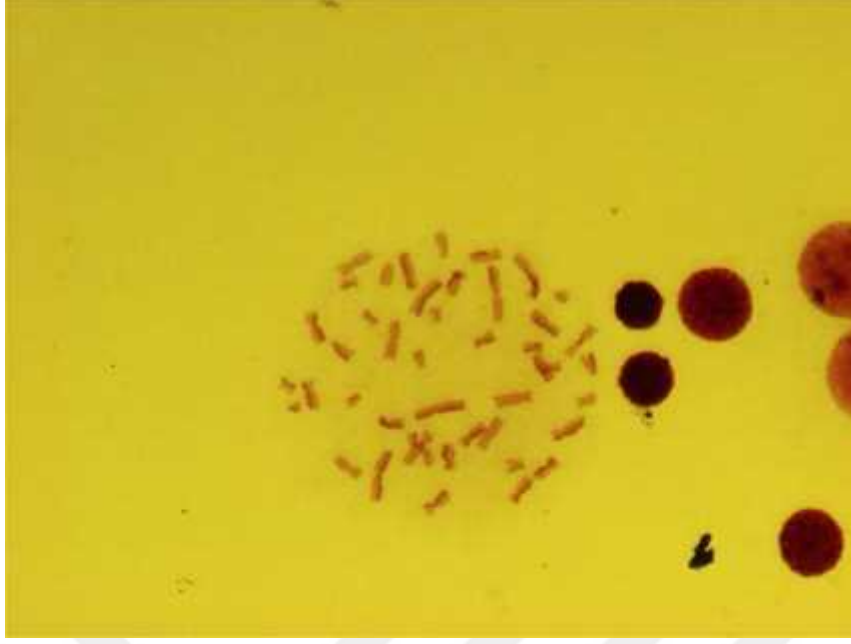
diğer kromatidi koyu renkte boyanacaktır. Bu hücrelerde üçüncü mitoz bölünmeyi geçiren hücrelerdir (Şekil 3.9.).



Şekil 3.7. Birinci mitoz bölünmeyi geçiren hücreye ait kromozomlar (20 µl spironolakton, 24 saatlik muamele, x1000)



Şekil 3.8. İkinci mitoz bölünmeyi geçiren hücreye ait kromozomlar (20 µl spironolakton, 24 saatlik muamele, x1000)



Şekil 3.9. Üçüncü mitoz bölünmeyi geçiren hücreye ait kromozomlar (20 µl spironolakton, 24 saatlik muamele, x1000)

3.2.2. Kromozom Anormallikleri (KA) ve Mitotik İndeksin (MI) Saptanması

3.2.2.1. Kromozom Yapı ve Sayı Anormalliklerinin Saptanması

Her bir kişiye ait preparatlardan iyi dağılmış 200 metafaz kromozomal anormallikleri saptamak amacıyla incelenmiştir. İncelenen bu 200 hücre içinde hücre başına düşen yapısal ve sayısal kromozom anormalliklerinin sayısı ile anormallik içeren hücrelerin yüzdesi (KA/hücre) bulunmuştur. Bu çalışmada gözlenen kardeş kromatid birleşmesi (SU), kromatid kırığı (**B'**), kromozom kırığı (**B''**), fragment (F), kromozom gibi yapısal anormallikler ve poliploidi (P) gibi sayısal anormallikler kaydedilmiştir. Bu çalışmada gap (açık renk kromatid bölgesi) anormallik olarak değerlendirilmemiştir. Gap ile kromatid ve kromozom kırıkları arasındaki fark Mace ve ark (1978) göre bir kromatiddeki (kromatid tipi kırık) veya her iki kromatidde (kromozom tipi kırık) oluşan kırıklarda kromatidlerle kırık arasındaki boyanmamış bölge bir kromatidin kalınlığından daha fazladır. Gap'lerde ise kromatid tipi Gap veya kromozom tipi Gap'lerde boyanmamış bölge bir kromatidin kalınlığından daha azdır. Bu ölçümlere göre kromatid kırıkları ve Gap birbirinden ayırt edilmiştir.

3.2.2.2. Mitotik İndeksin (MI) Saptanması

Spironolakton etken maddesinin mitoz bölünme üzerindeki etkilerini saptamak için mitotik indeks (MI) bulunmuştur. Bunun için her bir kişiye ait preparatlardan toplam 3000 hücre incelenmiş ve bunlar arasında metafaz evresinde olan hücreler saptanarak kaydedilmiştir. Metafazların oranı 3000 hücre içinde yüzde cinsinden hesaplanarak MI saptanmıştır.

3.2.3. Mikronukleus (MN) Oluşumunu Saptamak Amacıyla Hücre Kültürünün Yapılması, Preparatların Hazırlanması, Boyanması ve Mikroskopik İncelemeler

3.2.3.1. Hücre Kültürünün Yapılması ve Preparatların Hazırlanması

Mikronukleus sayısını saptamak için Rothfus ve ark.'nın (2000) geliştirdikleri yöntem modifiye edilerek kullanılmıştır. Sigara içmeyen sağlıklı ve gönüllü iki kadın ve iki erkekten alınan 1/10 oranında heparinize kan örneklerinden 2.5 mL'lik kromozom mediumlarına steril şekilde 6'şar damla damlatılmıştır. Vorteks ile homojenize edilen tüpler 37 °C'de etüve konulmuştur. Spironolaktonun etkisinin incelenmesi amacıyla tüpler 24 ve 48 saatlik olarak ayrılmıştır. Etken maddenin dozları 40; 20; 10; 5 µl olarak belirlenmiştir. İki nükleuslu hücre oluşumunun sağlanması için kültürün 44. Saatinde tüplerin hepsine 16 µl sitokalsin-B çözeltisi ilave edilmiştir.

72 saat sonunda kültür tüpleri ağız açık bir şekilde santrifüje dizilerek 1300 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Süre bitiminde süpernant kısımları atılmıştır. Dipte kalan ve hücrelerin bulunduğu sıvı iyice karıştırılıp önceden hazırlanan hipotonik solüyon damla damla verilmiştir. Oda sıcaklığında 10 dk beklendikten sonra 1300 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Sürenin sonunda süpernant kısımları alınarak ilk fiksatif işlemi yapılmıştır. İlk fiksatif çözeltisi ikinci ve üçüncü fiksatifden ayrı olarak hazırlanmıştır. İkinci fiksatif işleminden sonra 5 dk bekletilmiş, üçüncü fiksatifde ise tüpler hiç bekletilmeden direk santrifüj edilmiştir. Her fiksatif ilavesinden sonra santrifüj edilerek üstteki sıvı atılmıştır. Son santrifüjden sonra süpernatant atıldıktan sonra toplanmış olan hücreler resüspanse edilmiştir. Daha sonra hücre süspansiyonu soğuk ve temiz lamlar üzerine 10 cm yükseklikten damlatılarak preparatlar hazırlanmış ve oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır.

3.2.3.2 Preparatların Boyanması

Giemsa boyası, 5 mL tampon A, 5 mL tampon B ve 5 mL Giemsa karıştırılıp üzerleri 100 mL oluncaya kadar saf su ile tamamlanıp hazırlanmıştır. Boya dik şale içinde filtre kâğıtları ile süzölmüştür. Hazırlanan preparatlar direkt içinde boya bulunan şalelere dizilerek 13 dk boyunca boya içerisinde bekletilmiştir. Bu sürenin bitiminde preparatlar boyadan alınıp üç ayrı kaptaki saf su içinden geçirilmiş ve preparatlar üzerindeki fazla boyanın akması sağlanmıştır. Bundan sonra preparatlar dik vaziyette konularak kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan preparatlar entellan ile kapatılarak daimi hale getirilmiştir.

3.2.3.3 Mikroskobik İnceleme

Daimi hale getirilen preperatlar Olympus marka binoköler ışık mikroskobunda 10X40=400 büyütmesiyle incelenmiştir. Her bir preparattan iki nükleuslu 1000 hücre incelenmiş, bu iki nükleuslu hücreler içerisinde mikronükleuslu olanlar ve ‰ MN oranı saptanmıştır.

Fenech (2000) ve Titenko-Holland ve ark. (1997)'a göre binukleer hücre ve mikronukleus ayrımı yapılmıştır. Mikronukleusların ana nukleus gibi boyanmış olmasına ve ana nukleusun 1/3'ü kadar küçük olmasına dikkat ederek değerlendirilmiştir.

NBI hesaplanmasında Fenech, (1997) kimyasal maddenin veya fiziksel etkinin sitotoksik etkisini göstermede önemli rol oynamıştır. Bu yüzden nukleus bölünme indeksini belirlemek için MN preparatlarından bir (Şekil 3.12.), iki (Şekil 3.13.), üç (Şekil 3.14.) ve dört (Şekil 3.15.) nükleuslu toplam 1000 hücre incelenmiştir. NBI Eastmond ve Tucker (1989) tarafından önerilen formüle göre hesaplanmıştır:

$$NBI = (1 \times N1 + 2 \times N2 + 3 \times N3 + 4 \times N4) / N$$

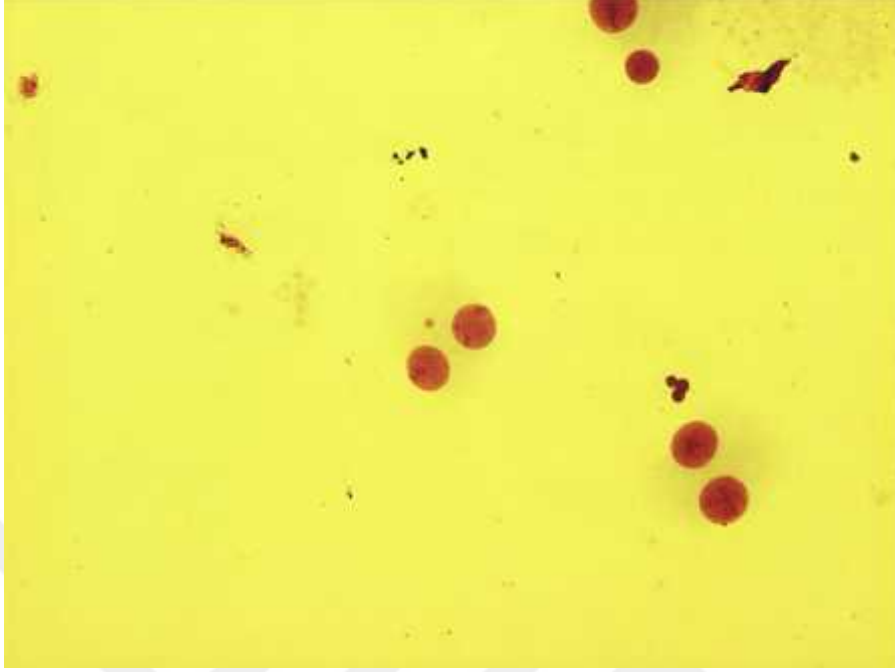
N1: Bir nükleuslu hücre sayısı

N2: İki nükleuslu hücre sayısı

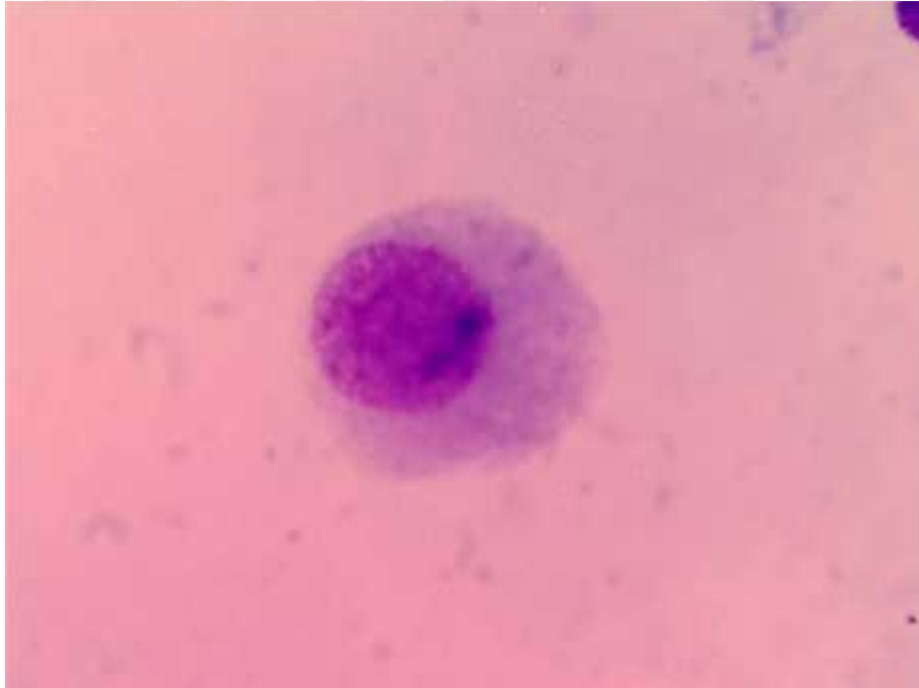
N3: Üç nükleuslu hücre sayısı

N4: Dört nükleuslu hücre sayısı

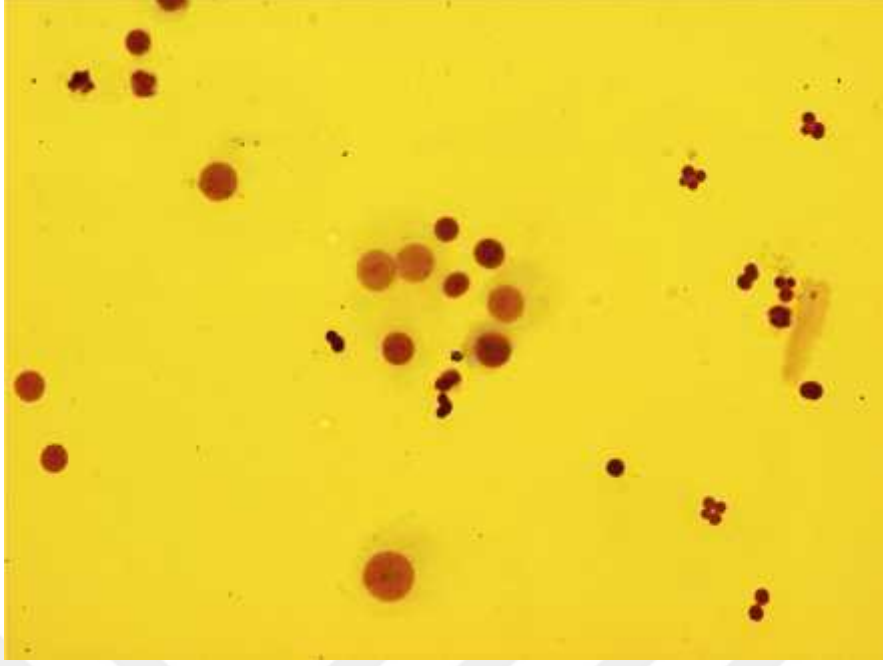
N: Sayılan toplam hücre



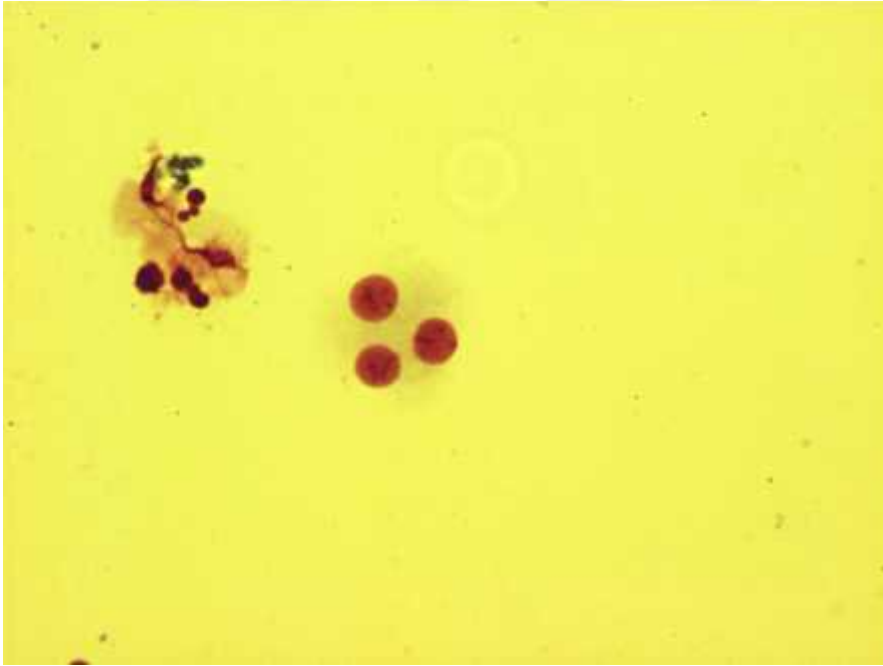
Şekil 3.10. Mikronukleus ihtiva eden binükleer hücre (10 μ l spironolakton 48 saatlik muamele, x1000)



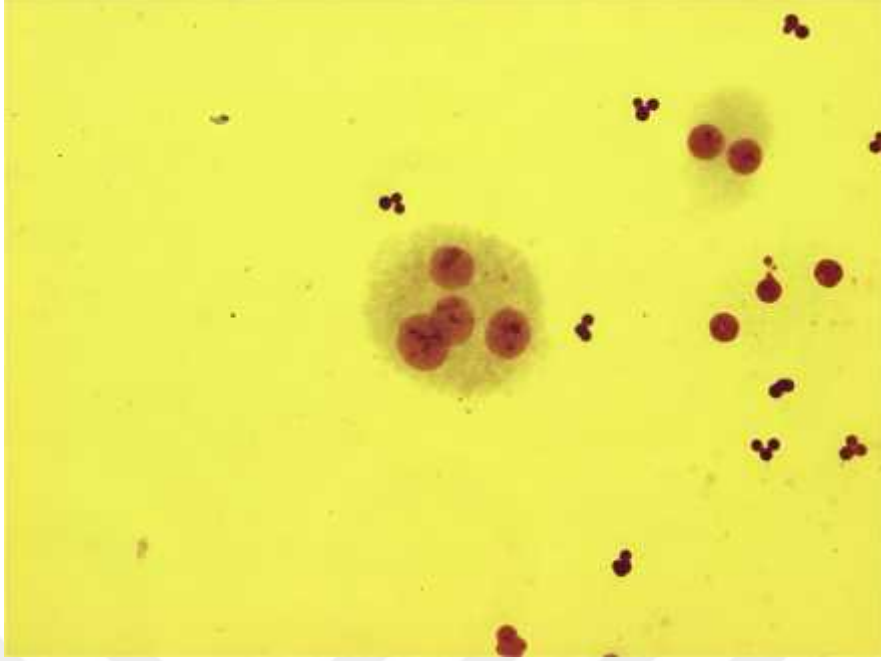
Şekil 3.11. Bir nükleuslu hücre (10 μ l spironolakton, 48 saatlik muamele, x1000)



Şekil 3.12. İki nükleuslu hücre (10 µl spironolakton, 48 saatlik muamele, x1000)



Şekil 3.13. Üç nükleuslu hücre (10 µl spironolakton, 48 saatlik muamele, x1000)



Şekil 3.14. Dört nükleuslu hücre (10 µl spironolakton, 48 saatlik muamele, x1000)

3.2.4 Mikroskopta Fotoğraf Çekme

Fotoğraf çekme işlemi Olympus marka mikroskoba bağlı dijital fotoğraf makinasıyla yapılmıştır. Bu çalışmada birinci, ikinci, üçüncü mitoz bölünmeyi geçiren hücrelerin, KA testinde sık rastlanan ve ilginç anormalliklerin, binukleer hücrelerden mikronukleusa sahip hücrelerin ve bir, iki, üç, dört nükleuslu hücrelerin fotoğrafları çekilmiştir.

3.2.5 İstatistiksel Analiz ve Sonuçların Değerlendirilmesi

Mikroskobik inceleme sonucunda elde edilen KKD, KA, PI, MI, MN ve NBI parametrelerine ait verilerin ortalamaları ile kontrol grubu ortalamaları arasındaki farkın önemli olup olmadığı t-testi ile kontrol edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi SPSS (17,0) paket programı kullanılarak yapılmış ve elde edilen bulgular çizelge ve grafikler halinde gösterilmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Aldakton ilacının etken maddesi olan spironolakton kullanılarak hazırlanan dört farklı konsantrasyon (5; 10; 20; 40 µg/ml) ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferik lenfositlerinde saptanan kardeş kromatid değişimi (KKD) frekansı ve proliferasyon indeksi (PI) değerleri Çizelge 4.1’de, gözlenen kromozom anormallikleri, hücre başına düşen kromozomal anormallik (KA/Hücre) oranı, anormal hücre (AH) yüzdesi ve mitotik indeks (MI) değerleri Çizelge 4.2’de, mikronukleus (MN) frekansı, mikronukleuslu binukleer hücre (BNMN) oranı ve nukleer bölünme indeksi (NBI) değerleri ise Çizelge 4.3’de görülmektedir.

İnsan periferik lenfositlerinin, Spironolakton’un farklı dozları ile 24 ve 48 saatlik muamelesi sonucunda KKD değişimi frekanslarında denenen tüm doz ve muamele sürelerinde kontrol ile mukayese edildiğinde istatistiki olarak önemli bir artış gözlenmemiştir. Diğer taraftan denenen tüm doz ve muamele süreleri için spironolakton kontrol ile mukayese edildiğinde PI’ni istatistiki olarak önemli düzeyde arttırmıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Spiranolaktonun farklı dozları ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferik lenfositlerinde kardeş kromatid değişimi (KKD) ve proliferasyon indeksi (PI).

Test maddesi	Muamele		KKD±SD	PI±SD
	Süre (s)	Doz (µg/ml)		
K (-)^a K (+)^b Spiranolakton	24	0.0	4,76±0,18	2,20±0,02
		0,1	17.52±0.52	1.12±0.07
		5	5,05±0,25	2,43±0,09*
		10	5,35 ±0,34	2,46±0,12*
		20	5,34±0,65	2,37±0,19
		40	5,43±0,47	2,50±0,15*
	48	0,00	4,76±0,18	2,20±0,02
		0,1	17.52±0.52	1.12±0.07
		5	5,37±0,67	2,52±0,05**
		10	5,50±0,74	2,54±0,10*
		20	4,94±0,67	2,46±0,07*
		40	4,92±0,56	2,52±0,05**

^a: Kontrol

^b: Pozitif kontrol, Mitomisin C

* $p<0,05$; ** $p<0,01$

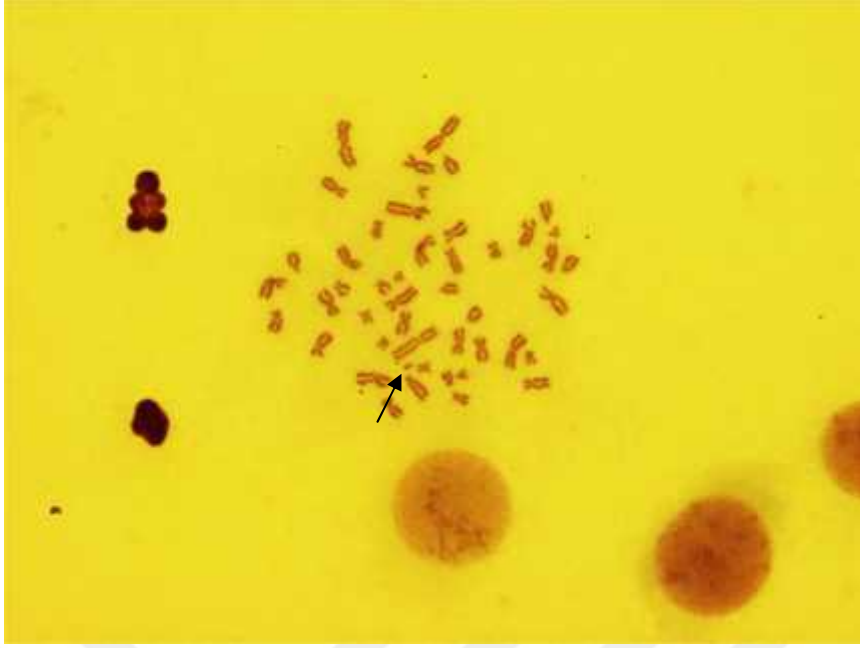
Çizelge 4.2’de görüldüğü gibi bu çalışmada gözlenen kromozomal anormallikler; kromatid kırığı (Şekil 4.1.), kromozom kırığı (Şekil 4.2.), fragment (Şekil 4.3.), kardeş kromatidlerin birleşmesi (Şekil 4.4.) ve poliploididir (Şekil 4.5).



Şekil 4.1. Kromatid Kırığı (20 µl/ml spiranolakton, 48 saatlik muamele, x1000,)



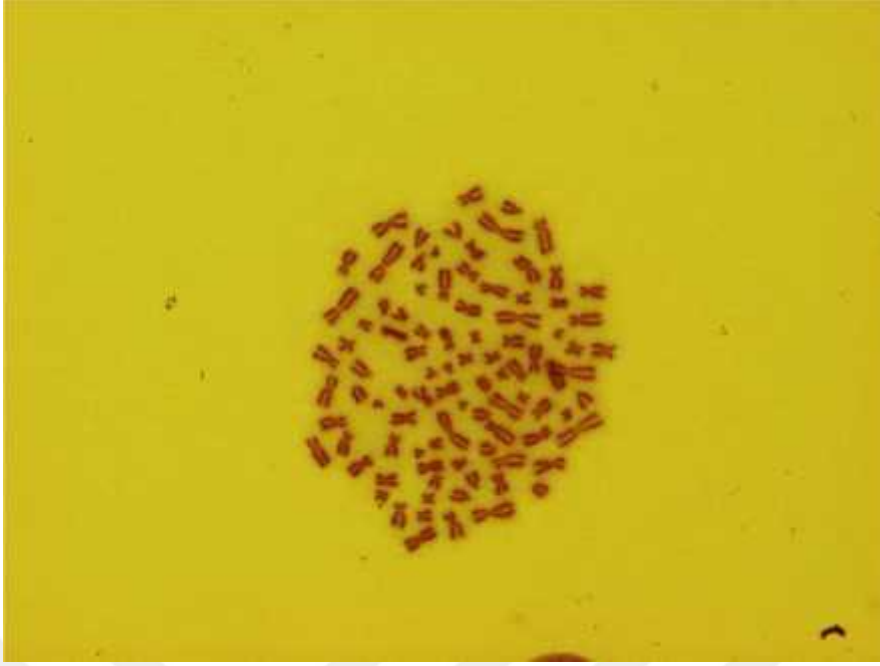
Şekil 4.2. Kromozom Kırığı (10 µl/ml spiranolakton, 48 saatlik muamele, x1000,)



Şekil 4.3. Fragment (10 µl/ml spiranolakton, 48 saatlik muamele, x1000,)



Şekil 4.4. Kardeş Kromatid Birleşmesi (10 µl/ml spiralankton, 48 saatlik muamele, x1000,)



Şekil 4.5. Poliploidi (20 µl/ml spiralankton, 48 saatlik muamele, x1000,)

Çizelge 4.2 Spiranolaktonun farklı dozları ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferall lenfositlerinde hücre başına düşen anormallik oranı (KA/Hücre), kromozom anormallik tipleri, anormal hücre (AH) yüzdesi ve mitotik indeks (MI).

Test Maddesi	Muamele		KA/Hücre±SD	KromozomAnormallikleri ^a					AH±SD (%)	MI±SD
	Süre (s)	Doz (µg/ml)		B'	B''	F	SU	P		
K (-)^b	24	0,0	0,05±0,01	29	9	0	5	1	5,25±1,19	0,06±0,09
K (+)^c		0,1	0,22±0,30	54	30	16	32	35	20,75±2,1	0,02±0,01
Spirano.		5	0,08±0,03	57	9	1	3	1	8,37±3,54	0,05±0,02
		10	0,08±0,04	48	11	4	3	0	7,87±4,13	0,06±0,05
		20	0,08±0,02*	44	12	2	10	1	8,62±2,28*	0,06±0,08
		40	0,10±0,04	57	14	1	7	1	10,00±4,00	0,06±0,01
K (-)	48	0,0	0,05±0,01	29	9	0	5	1	5,25±1,19	0,06±0,09
K (+)		0,1	0,22±0,30	54	30	16	32	35	20,75±2,1	0,02±0,01
Spirano.		5	0,07±0,11	40	4	1	9	1	6,75±1,19	0,05±0,01
		10	0,06±0,11	42	6	0	5	0	6,50±1,08	0,05±0,01
		20	0,07±0,09	49	7	1	5	1	7,75±0,95	0,06±0,04
		40	0,08±0,17	55	6	0	8	0	8,00±1,87	0,05±0,09

^a: B', Kromatid Kırığı; B'', Kromozom Kırığı; F, Fragment; SU, Kardeş Kromatidlerin Birleşmesi; P, Poliploidi;

^b: Kontrol

^c: Pozitif kontrol, Mitomisin C

* p<0,05; ** p<0,01

Spiranolaktonun farklı dozları ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferall lenfositlerinde gözlenen AH yüzdesi ve hücre başına düşen anormallik frekanslarını tüm doz ve muamele süreleri için kontrol ile mukayese edildiğinde istatistiki olarak önemli oranda artmamıştır. Benzer şekilde aynı doz ve muamele süreleri için MI frekansında da bir artış gözlenmemiştir (p>0.05).

Yaptığımız çalışma sonucunda spironolaktonun farklı doz ve muamele sürelerine maruz bırakılan insan periferall lenfositlerinde MN %'si ve hücre başına düşen MN frekansında istatistiki olarak önemli bir artış gözlenmezken benzer şekilde nükleer bölünme

indeksi aynı doz ve muamele sürelerinde kontrol ile karşılaştırıldığında önemli oranda etkilenmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4.3 Spiranolaktonun farklı dozlar ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferall lenfositlerinde mikronukleus (MN), mikronukleuslu binukleer hücre (BNMN) ve nukleer bölünme indeksi (NBI).

Test maddesi	Muamele		MN±SE (%)	BNMN±SE(%)	NBI±SE
	Süre (s)	Doz (µg/ml)			
K (-)^a	24	0,0	7,50±4,04	7,50±4,04	2,36±0,11
K (+)^b		0,1	27,50±2,13	23,75±2,31	0,91±0,01
Spiranolakton		5	10,50±1,73	10,50±1,73	2,47±0,09
		10	9,75±2,98	9,75±2,98	2,36±0,04
		20	12,70±3,77	12,70±3,77	2,40±0,03
		40	13,50±3,41	13,50±3,41	2,38±0,03
K (-)	48	0,0	7,50±4,04	7,50±4,04	2,36±0,11
K (+)		0,1	27,50±2,13	23,75±2,31	0,91±0,01
Spiranolakton		5	8,25 ±2,62	8,25±2,62	2,39±0,10
		10	10,70±5,61	10,70±5,61	2,38±0,08
		20	11,00±0,81	11,00±0,81	2,45±0,08
		40	13,25±4,64	13,00±4,89	2,49±0,14

^a: Kontrol

^b: Pozitif kontrol, Mitomisin C

* $p<0,05$; ** $p<0,01$

Hipertansiyon, görülme oranı yaşla birlikte artan, erken tanı ve tedavi ile kontrol altına alınabilen, geç kalındığında kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, inme ve ölümcül komplikasyonlara ya da organ hasarına neden olan ciddi bir sağlık sorunudur. Türkiye’de hipertansiyon hastalarının % 42,3’ü orta yaş (35-64) grubundadır. Bu oran geriatrik yaş grubunda (≥ 65) % 75,1 olarak ifade edilmiştir. Ülkemizde yaşayan hastaların % 40’ı hastalığın farkında ve sadece % 31’i tedavi olmaktadır. Bu sonuçlar yaygın bir hastalık olan hipertansiyon konusunda hastaların yeterince bilgi sahibi olmadığını ve önlenabilir bir sorun olduğu konusunda toplumsal bilincin artırılması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle kan basıncı ölçümlerinin yaygınlaştırılması tanının erken konulması ve tedavinin etkin şekilde yapılması oldukça önemlidir.

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan antihipertansif ilaçlar kan damarlarını genişleterek, kalbin iş yükünü azaltıp kan basıncını düşüren ilaçlardır. Antihipertansif ilaçlar beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve diüretikler olmak üzere gruplara ayrılmaktadır. Bu ilaçlar temel olarak kalbin iş yükünü azaltarak, kanın daha rahat akmasını, kalbin daha etkili kan pompalamasını sağlayan ilaçlardır.

Bütün ilaçlar gibi antihipertansif ilaçların da yararlı etkileri yanında istenmeyen etkileri olabilmektedir. Antihipertansif ilaçların ortak potansiyel yan etkileri alerjik reaksiyon, çarpıntı, baş ağrısı, bayılma, güçsüzlük, yorgunluk, bulantı, depresyon ve kabızlıktır. Fakat bu yan etkilerin çoğu geçicidir ve hipertansiyonun hastaya vereceği zarar ilaçların yan etkilerinin yanında çok daha fazla olmaktadır.

Antihipertansiflerin bu yan etkilerinin yanı sıra genotoksik ve/veya mutajenik etkilerinde olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Brambilla ve Martelli’nin (2005) hipertansiyon tedavisinde kullanılan potasyum tutucu diüretik olan spironolaktonun frekansı incelenerek olası genotoksitesi ve kanserojenitesi ile ilgili bilgileri derledikleri çalışmada, spironolakton *S. Typhimurium* geri mutasyon ve hayvan hücrelerinde *in vitro* gen mutasyon testinde negatif sonuç vermişken, Sprague-Dawley sıçanlarında uzun süreli karsinogenez deneylerinde pozitif sonuç vermiştir. Nersesyan ve ark. (2008) ise spironolaktonun mutajenik etkisini insan lenfositlerinde kromozomal anormallik, fare kemik iliği hücrelerinde MN testi ile araştırmışlardır. Spironolakton, yüksek dozda alan hastalarda bile kromozomal aberasyonları indüklememiştir. Spironolakton verilen farelerde kemik iliğinde MN

frekansında önemli bir artış gözlenmemiştir. Araştırmacılar spironolaktonun kanserojenik aktivitesinin genotoksisiteleri ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada benzer şekilde spironolakton KKD, KA, MI ve NBI değerlerini kontrole göre önemli düzeyde arttırmamışken, PI değerinde kontrole göre istatistiki olarak önemli bir artış gözlenmiştir. MI ve NBI'nın etkilenmesi kimyasalın hücre döngüsü G_2 fazında etkili olduğunun, PI'nın etkilenmesi de kimyasalın S ve G_2 'de hücre döngüsünü etkilediği anlamına gelmektedir. Bu çalışmada kimyasal MI ve NBI etkilememekte sadece PI'yı kontrole nazaran arttırmaktadır. Bu durumda kimyasalın S fazına etki ederek DNA replikasyonunu indüklediği fakat G_2 aşamasında hücre bölünmesine herhangi bir etki yapmadığı düşünülebilir. DNA replikasyonunun artması normal şartlarda MI ve NBI artışını da beraberinde getirmesi gerekirken bu çalışmadan elde edilen sonuca göre DNA'nın hasarlı replike olduğu ve dolayısıyla S/ G_2 aşamasında hücre döngüsünün durdurulduğu sonucu çıkarılabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; spironolaktonun insan periferal lenfositlerindeki genotoksik aktivitesi araştırılmıştır. Bu amaçla sigara, alkol kullanmayan, kalıtsal bir rahatsızlığı ve düzenli kullandığı bir ilaç bulunmayan, sağlıklı, yaşları birbirine yakın iki erkek (23-25) ve iki bayandan (23-25) alınan kan örnekleri 5; 10; 20; 40 µg/ml olmak üzere dört farklı spironolakton konsantrasyonu ile 24 ve 48 saat muamele edilmiştir. Bu muamele sonucunda, kardeş kromatid değişimi (KKD) frekansı, proliferasyon indeksi (PI), hücre başına düşen kromozomal anormallik (KA/Hücre) oranı, anormal hücre (AH) yüzdesi, ve mitotik indeks (MI) değerleri ile mikronükleus (MN) frekansı, mikronükleuslu binükleer hücre (BNMN) oranı ve nükleer bölünme indeksi (NBI) değerleri saptanmış ve elde edilen veriler kontrol ve pozitif kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır.

İnsan periferal lenfositlerinin spironolaktonun farklı dozları ile 24 ve 48 saatlik muamelesi sonucunda KKD değişimi frekanslarında denenen tüm doz ve muamele sürelerinde kontrol ile mukayese edildiğinde istatistiki önemli bir artış gözlenmemiştir. Diğer taraftan 24 ve 48 saatlik muamele sürelerinde tüm dozlarda spironolakton kontrol ile mukayese edildiğinde PI'ni istatistiki olarak önemli düzeyde arttırmıştır ($p>0,005$).

Spironolakton'un farklı dozları ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferal lenfositlerinde Hücre Başına Düşen Anormallik oranı, Anormal Hücre Yüzdesi ve Mitotik İndeks frekansları kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak önemli oranda artış göstermemiştir ($p>0,005$).

Spironolakton'un farklı dozlarının 24 ve 48 saatlik muamelesi sonucunda insan periferal lenfositlerinde Mikronükleus Yüzdesi ve Hücre Başına Düşen MN frekansında istatistiki olarak önemli bir artış gözlenmemiştir. Benzer şekilde Nükleer Bölünme İndeksi aynı doz ve muamele sürelerinde kontrol ile karşılaştırıldığında önemli oranda etkilenmemiştir ($p>0,005$).

Sonuç olarak, bu çalışma spironolaktonun zayıf bir sitotoksik etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Ancak kesin bir yargıya varmak için ilave testler ile durumun kesinleştirilmesi gerekmektedir.

Spironolakton, hipertansiyon, konsetif kalp yetmezliği, akne, sebore, hirsutizm, assit, primer aldosteronizm, nefrotik sendrom gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Günlük önerilen doz miktarı 25-200 mg, esansiyel hipertansiyon tedavisinde ise bu doz

miktarı 50-100 mg'dır. Çocuklarda önerilen doz miktarı kilo başına günde 3,3 mg'dır. Akut renal yetmezlik, böbrek fonksiyon gerilemesi veya ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu durumlarında kullanılmamalı ve ilaç metabolizması ile atılımını değiştirebilecek şiddetli karaciğer yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır. Aldakton gerekli olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Spironolakton etkisini yavaş göstermektedir. Bir hafta süresince tatmin edici cevap alınmadığı takdirde hekime danışılarak doz arttırılmalı ya da ilaç değiştirilmelidir.



KAYNAKLAR

- Abacı, A. 2011. Kardiyovasküler risk faktörlerinin ülkemizdeki durumu. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 39 : 1-5.
- Abshagen, U., Rennekamp, H., Luszpinski, G. 1976. Pharmacokinetics of spironolactone in man. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 296 : 37-45.
- Akan, H. 2010. Çocuk ve ergenlerde 4. rapora dayalı kan basıncı ölçümü ve değerlendirmesi. *Türk Aile Hekimliği Dergisi*, 14 (4) : 173-179.
- Alkanat, M., Baytan, Ş. H. 2008. Kalp Debisi Ölçüm Yöntemleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 30 (2-3-4) : 89-100.
- Altun, B., Arıcı, M., Nergizoğlu, G., Derici, U., Karatan, O., Turgan, C., Sinde, S., Erbay, B., Hasanoğlu, E., Çağlar, S., Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. 2005. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of Hypertension*, 23: 1817-1823.
- Anastos, K., Charney, P., Charon, R. A., Cohen, E., Jones, C. Y., Marte, C., Swiderski, D. M., Wheat, M.E., Williams, S. 1991. Hypertension in women: what is really known?: The Women's Caucus, Working Group on Women's Health of the Society of General Internal Medicine. *Annals of Internal Medicine*, 115 (4) : 287-93.
- Arıcı, M., Altun, B., Erdem, Y., Derici, Ü., Nergizoğlu, G., Turhan, Ç., Sinde, Ş., Erbay, B., Karatan, O., Hasanoğlu, E., Çağlar, Ş., ve Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. 2005. Türk Hipertansiyon Prevelans Çalışması. *Journal of Hypertension*, 23 (10) : 1817-1823.
- Arıcı, M., Birdane, A., Güler, K., Yıldız, B.O., Altun, B., Ertürk, Ş., Aydoğdu, S., Özbakkaloğlu, M., Ersoz, H. Ö., Süleymanlar, G., Tükek, T., Tokgözoğlu, L., Erdem, Y., Türk Kardiyoloji Derneği., Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği., Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği., Türk Nefroloji Derneği., Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. 2015. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 43: (4) 402-409.
- Arslan, M., Atmaca, A., Ayvaz, G., Başkal, N., Beyhan, Z., Bolu, E., Can, S., Çorakçı, A., Dağdelen, S., Güvener Demirdağ, N., Demirer, A.N., Erbaş, T., Gürsoy, A., Güllü, S., Dağcı, I.Ş., Karakoç, A., Kulaksızoğlu, M., Şahin, M., Tanacı, N., Törüner, F., Başçıl Tütüncü, N., Üçkaya, G., Yetkin, İ., Yılmaz, M. 2009. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). 1. Baskı, Türkiye Tuna Matbaacılık San ve Tic. A.Ş., Ankara, 16s.

- Ataman, R. 1997. Hipertansif Kriz. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Acil Hekimlik Sempozyumu. İstanbul, s. 209-211.
- Ayman, D. 1940. Goldshine AD: Blood presssure..determinations by patieents with essential hypertension:the difference between clinic and home readings before treatment. *American Journal of Medicine*, 200: 465- 474.
- Babalık, E. 2005. Hipertansiyon Patofizyolojisi. *Klinik Gelişim Dergisi*, 18 (2) : 25-32.
- Bahçeci, M. 2011 Obezite. In: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Hipertansiyon, Obezite, ve Lipid Metabolizması Tanı ve Tedavi Rehberi. Ed: TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Miki Matbaacılık, Ankara. s 50-80.
- Barçın, C. 2014. Yeni Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Hipertansiyon Derneği hipertansiyon kılavuzu ile neler değişti? *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 42 (1): 1-6.
- Bartosh, S.M., Aranson, A. J. 1999. Childhood hypertension an update on etiology, diagnosis, and treatment. *Pediatric Clinics of North America*, 46 (2) : 235-51.
- Barutca, S. A., Kutlu, N., Üşçetin, İ., Egemen, O., Aksan, T., Askeroğlu, U., 2011. Jinekomastiye Yaklaşım ve Sonuçlarımızın Değerlendirilmesi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 27 (1) : 36-43.
- Berkman, K. 1994. Antihipertansif Droglar. İstanbul Eczacı Odası Yayınları /15. s38-40.
- Beyazal Çeliker, F. 2005. Jinokomastinin Sonografik ve Mamografik Değerlendirilmesi, Histopatolojik Karşılaştırılması ve OlgularaYaklaşım Protokolü. Uzmanlık Tezi. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyodiagnostik Bölümü. İstanbul. 53s.
- Brown, N. J. 2003. Eplerenone: cardiovascular protection. *Circulation*, 20; 107 (19) : 2512-8.
- Camargo, C.A., Rimm, E.B. 1996. Epidemiologic research on moderate alcohol consumption and blood pressure. Alcohol and cardiovascular system, research monograph 31. Bethesda, M.D. *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, s. 25-62.
- Candan, C., Çalışkan, S. 2005. Çocukluk çağında hipertansiyona yaklaşım. *Türk Pediatri Arşivi*, 40 : 15- 22
- Carretero, O.A., Oparil, S. 2000. Essential hypertension: Part II: Treatment. *Journal of American Heart Association*, 101 : 446-453.
- Cebeci, İ., 2008. Hastalıkların İncelenmesi ve Güncel Diş Hekimi Yaklaşımları. Gümüş Kitabevi. ISBN: 97860560086, 273s.
- Celermajer, D.S. 1997. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *Journal of the American College of Cardiology*, 30 : 325-33.

- Chamontin, B., Amar, J. 1995. Drug Interactions with Antihypertensive Drugs, *Therapie*, 50 (3) : 221-226.
- Chen, H.Y., Lai, S.W. 2005. Relation between intraocular pressure and systemic health parameters in Taiwan. *Southern Medical Journal*, 98 : 28-32.
- Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo, J.L., Jones, D.W., Materson, B.J., Oparil, S., Wright, J.T., Roccella, E.J., National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. 2003. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Weapons Are Ready. *Hypertension*, 42 (6) : 1206-1252
- Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo J.L. Jr., Jones, D.W., Barry, J.M., Oparil, M.D., Wright, J.T. 2003. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 289 : 2560-2572.
- Cominitte, G. 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hipertension. *Journal of Hypertension*, 21: 1011-1053.
- Cumming, D.C., Yang, J.C., Rebar, R.W., Yen, S.S. 1982. Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA*, 247 : 1295-1298.
- Da Silva, M.A., Rivera, I.R., De Souza, M.G., Carvalho, A.C. 2007. Blood pressure measurement in children and adolescents: guidelines of high blood pressure recommendations and current clinical practice. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 88 (4) : 491-5.
- DiBona, G.F., Kopp, U.C. 1997. Neural control of renal function. *Physiological Reviews*, 77 : 76- 97.
- Dilek, K., 2004. Hipertansiyon tedavisinde anjiyotensin 2 reseptör blokerleri . *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 13 (2) : 22-23.
- Diri, H., Karaburgu, S., Acmaz, B., Unluhizarci, K., Tanriverdi, F., Karaca, Z., Kelestimur, F. 2016. Comparison of spironolactone and spironolactone plus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 32 (1): 42-5.

- Dluhy, R.G., Lifton, R.P., 1995. Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA): diagnosis, variability of phenotype and regulation of potassium homeostasis. *Steroids*, 60 : 48-51.
- Dursun, İ., Arslandağ, M., Şahin, M. 2005. Potasyum ve kalp hastalıkları arasındaki ilişki. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 33 : 177-185.
- Emre, S., Hipertansiyon. 2002. (Editörler: Neyzi, O., Ertuğrul, T.). *Pediatric 2'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. s.1172-1180.
- Epstein, M., Sowers, J.R. 1992. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*, 19 (5) : 403-418.
- Evliyaoğlu, O. 2011. Polikistik over sendromu ve hirsutizm. *Türk Pediatric Arşivi*, 46 : 97-102.
- Franz, H., Mesmerli, M.D., Guillermo E., Gravaglia, M.D., Roland, E., Schmieder, M.D., Kirsten, Sundgaaard-Rise, B.A., Bors, D., Nunez, M.D., Celso Amodeo, M.D. 1987. Disparate Cardiovascular Findings in Men and Women with Essential Hypertension, *Annals of Internal Medicine*, 107 (2) : 158-161.
- Gardiner, P., Schrode, K., Quinlan, D., Martin, B.K., Boreham, D.R., Rogers, M.S., Stubbs, K., Smith, M., Karim, A. 1989. Spironolactone metabolism: Steady-state serum levels of sulfur-containing metabolites. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 29 (4) : 342–347.
- Garipağaoğlu, M., Kuyrukçu, N. 2009. Çocuk Sağlığı ve Kafein. *Çocuk Dergisi*, 9 (3) : 110-115.
- Geller, D.S., Farhi, A., Pinkerton, N., Fradley, M., Moritz, M., Spitzer, A., Meinke, G., Tsai, F.T., Sigler, P.B., Lifton, R.P. 2000. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science*, 289 (5476) : 119-123.
- Gerber, J.G., LoVerde, M., Byyny, R.L., Nies, A.S. 1990. The Antihypertensive efficacy of Hydrochlorothiazide is not prostacyclin Dependent. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 48 (4) : 424-30.
- Gross, P., Pistrosch, F. 2004. Hyperkalaemia: again. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19 : 2163-2166.
- Guerra, A., Rego, C., Silva, D., Rodrigues, P., Silva, Z., Breitenfeld, L., Pinto, A.T., Bicho, M. 2002. Blood pressure and genetic and biological markers in a pediatric population. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 21 (1) : 23-36.
- Guyton, A.J., Hall, J.E. 2006. Tıbbi Fizyoloji 12, Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. ISBN: 9789754209563, İstanbul, 1088s.

- Güneş, D., Kavukçu, S., 2004. Çocuklarda kan basıncı ölçümü ve hipertansiyon tanımı. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi*, 13 : 50-56.
- Güneş, G., Demircioğlu, N., Karaoğlu, L. 2005. Malatya şehir mer kezinde yaşayan yaşlı kadınların günlük yaşam aktiviteleri, sosyal ve psikolojik fonksiyon düzeyleri. *Türk Geriatri Dergisi*, 8 (2) : 78-83.
- Hartley, T.R., Sung, B.H., Pincomb, G.A., Whitsett, T.L., Wilson, M.F., Lovallo, W.R. 2000. Hypertension Risk Status and Effect of Caffeine on Blood Pressure. *Journal of Hypertension*, 36 : 137-214.
- He, F.J., Markandu, N.D., MacGregor, G.A. 2005. Modest salt reduction lowers blood pressure in both isolated systolic hypertension and combined hypertension. *Hypertension*, 46 : 66-70.
- Houston, M.C., 1991. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Antihypertensives. *American Journal of Medicine*, 90 (5A) : 425-475.
- Houston, M.C., Weir, M., Gray, J., Ginsberg, D. 1995. The Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Blood Pressures of Patients with Hypertension Controlled by Verapamil. *Archives of Internal Medicine*, 22: 155 (10) 1049-1054.
- İlerigelen, B. 2005. Hipertansiyon Tedavisi. *Klinik Gelişim*, 18 (2) : 33-41.
- İlerigelen, B. 2004. Kalp Yetersizliği Tedavisinde Beta Blokerler. *Türkiye Klinikleri Krdiyoloji Dergisi*, 17 : 52-61.
- Jee, S.H., Miller, E.R.3rd., Guallar, E., Singh, V.K., Appel, L.G., Klag, M.J. 2002. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: A meta- analysis of randomized clinical trials. *American Journal of Hypertension*, 15 : 691- 696.
- Jeffrey, S., Stoff, M.D. 1986. Prostaglandins and Hypertension. *American Journal of Medicine*, 80 : 56-61.
- Kaplan, N.M. 1995. The treatment of hypertension in wom en. *Archives of Internal Medicine*, 155 : 563-567.
- Kaplan N.M. 1998. Measurement of blood pressure. Clinical Hypertension. *Williams and Wilkins*, s. 19-39 ve 181-248.
- Karaman, M., Ay, S.A., Bozkurt, Y., Yolcu, Ü., Kurt, Ö., Bulucu, F., Yamanel, L., Sağlam, K., Yaman, H. 2014. Erken Evre Hipertansif Retinopati; Gerçekten Önemli mi? *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 23 (3) : 240-247.

- Kaya, A., Gedik, V.T., Bayram, F., Bahçeci, M., Sabuncu, T., Tuzcu, A., Arıkan, Ş., Gökalp, D., 2009. Hipertansiyon, Obezite ve Lipit Metabolizması Hekim için Tanı ve Tedavi Rehberi. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. Tuna Matbaacılık San ve Tic. A.Ş. 96s.
- Kaya, A. 2003. Obezite ve Hipertansiyon. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 7: -.
- Kayaalp, O.S. 1995. Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt, 7. Baskı, Ankara Feryal Basımevi. s.1115-1197.
- Kayaalp, S.O. 2000. Antihipertansif ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji 9.baskı Hacettepe-Taş. Kitapçılık Ltd. Şti. Ankara s. 421-459.
- Kayıhan, G., Ersöz, G. 2009. 15-18 Yaş Grubu Adolesanlarda Obezite Tanısında Ve Vücut Yağ Yüzdesinin Belirlenmesinde Kullanılan Farklı Yöntemlerin Karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Spor Bilimleri Dergisi*, 1 (2) : 107-116.
- Klassen, D.K., Jane, L.H., Young, D.Y., Peterson, C.A. 1995. Assesment of Blood Pressure During Naproxen Therapy in Hypertensive Patients Treated with Nicardipine. *American Journal of Hypertension*, 8 (2) : 146-153.
- Klauber, N., Browne, F., Anand-Apte, B., D'Amato, R.J. 1996. New activity of spironolactone: Inhibition of angiogenesis in vitro and in vivo. *Circulation*, 15 : 94 (10): 2566-2571.
- Kırılmaz, B. 2010. Yaşlılarda Kardiyovasküler İlaçların Etkileşimi ve Yan Etkileri. *Türk Geriatri Dergisi*, 2 : 107 – 113.
- Laragh, L.H., Brenner, B.M. 1995. Pathophysiology, Diagnosis, and Management in: Freis ED. Hypertension. New York: Raven Press, s.2743-2750.
- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., Collins, R., Prospective Studies Collaboration. 2002. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 14; 360 (9346) : 1903–1913.
- Liddle, G.W., Bledsoe, T., Coppage, W.S., 1963. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Transactions of the Association of American Physicians*, 76 : 199-213.
- Lifton, R.P., Dluhy, R.G., Powers, M., Rich, G.M., Cook, S., Ulick, S., Lalouel, J.M. 1992. A chimaeric 11beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature*, 16; 355 (6357) : 262-265.

- Lifton, R.P., Gharavi, A.G., Geller, D.S. 2001. Molecular mechanisms of human hypertension. *The Journal Cell*, s. 104-545.
- Mancia, G., Bertinieri, G., Grassi, G., Parati, G., Pomidossi, G., Ferrari, A., Gregorini, L., Zanchetti, A. 1983. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patients blood pressure and heart rate. *Lancet*, 2 : 695-698.
- Mancia, G., Backer, G.D., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A.M., Kjeldsen, S.E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R.E., Harry A.J., Boudier, S., Zanchetti, A. 2007. ESH/ESC Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi 2007 Kılavuzu. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 3: 4.
- Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., Backer, G. D., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., Sirnes, P., Sleight, P., Viigimaa, M., Waeber, B., Zannad, F. 2013. 2013 ESH/ESC Arteriyel Hipertansiyon Kılavuzu. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 4 : 2159-2219.
- Mansfield, T.A., Simon, D.B., Farfel, Z., Bia, M., Tucci, J.R., Lebel, M., Gutkin, M., Vialettes, B., Christofilis, M.A., Kauppinen-Makelin, R., Mayan, H., Risch, N., Lifton, R.P. 1997. Multilocus linkage of familial hyperkalaemia and hypertension, pseudohypoaldosteronism type II, to chromosomes 1q31-42 and 17p11-q21. *Nature Genetics*, 16 (2) : 202-205.
- Margolis, K.L., Ray, R.M., Horn, L.V., Manson, J.E., Allison, M.A., Black, H.R., Torner, J.C. 2008. Effect of calcium and vitamin d supplementation on blood pressure: The women's health initiative randomized trial. *Journal of Hypertension*, 52 : 847-855.
- Massie, B.M., Mcphee, S.J. 2005. Systemic Hypertension. In: Tierney LM Jr, Mcphee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis and Treatment. *Lange*. s. 404-429.
- MacMahon, S., Peto, R., Cutler, J., Collins, R., Sorlie, P., Neaton, J., Abbott, R., Godwin, J., Dyer, A., Stamler, J. 1990. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 31; 335 (8692) : 765-74.
- McCarron, D.A., Reusser, M.E. 1999. Finding consensus in the dietary calcium-blood pressure debate. *The Journal of the American College of Nutrition*, 18 (5) : 398-405.

- Muirhead, E.E. 1993. Renal vasodepressor mechanisms. The medullipin system. *Journal of Hypertension*, 5 : 53-58.
- Myers, B.D., Deen, W.M., Brenner. B.M. 1975. Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of the glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. *Circulation Research*, 37 (1) : 101-110.
- Nalbantgil, İ. 2013. Hipertansiyon ve Tedavisinin Tarihçesi. URL (erişim tarihi: 03.03.2013). www.kadinkalbinehanimeli.com/100-soru-100-cevap/75-hipertansiyon-ve-tedavisinin-tarihçesi
- National Heart, Lung, and Blood Institute. 2004. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (NIH Publication No. 04-5230). Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. 2006. Your guide to lowering your blood pressure with DASH (NIH Publication No. 06-4082). Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute.
- Nappi J.M., Sieg, A. 2011. Aldosterone and aldosterone receptor antagonists in patients with chronic heart failure. *Journal of Vascular Health and Risk Management*, 7 : 353–363.
- Niknam, R.M., Schocket, L.S., Metelitsina, T., DuPont, J.C., Grunwald, J.E. 2004. Effect of hypertension on foveolar choroidal haemodynamics. *Clinical science*, 88 : 1263-1265.
- Noordzij, M., Uiterwaal, C. S.P.M., Arends, L. R., Kok, F. J., Grobbee, D. E., Geleijnse, J. M. 2005. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension*, 23 : 921–928.
- Noyan A, Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, 16. Baskı, Meteksan Yayınevi Ankara 2008.
- Norwood, V.F., 2002. Hypertension. *Pediatr Review*, 23 : 197-209.
- Oates, J.A. 1988. Antagonism of Antihypertensive Drug Therapy by Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Hypertension*, 11(3 Pt 2): II4-6.
- Ohta, Y., Tsuchihashi, T., Ueno, M., Kajioka, T., Onaka, U., Tominaga, M., Eto, K. 2004. Relationship between the awareness of salt restriction and the actual salt intake in hypertensive patients. *Hypertension Research*, 27 (4) : 243-246.
- Oktay, A. 2011. Sistolik Kalp Yetersizliği Tedavisi. *Klinik Gelişim Dergisi*, 24 : 11-19.
- Onat, A., Sansoy, V., Yıldırım, B., Keleş, İ., Çetinkaya, A., Aksu, H., Uslu, N., Gürbüz, N., 1999. Erişkinlerde Kan Basıncı: 8-yıllık Seyri, Tedavi Oranı, Kroner Kalp Hastalığı ile ve Bazı Etkenlerle ilişkileri. *Türk kardiyoloji Derneği Arşivi*, 27 : 136-143.
- Onat, A., Şenocak, M., Örnek, E., Şurdum Avcı, G., Karaaslan, Y., Özışık, U., İşler, M., Taşkın, V., Tabak, F., Öz, Ö., Özcan, R. 1991. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve

- Risk Faktörleri Taraması; 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. *Türk Kardioloji Derneği Arşivi*, 19 : 169-77.
- Ong, K.L., Cheung, B.M., Man, Y.B., Lau, C.P., Lam, K.S. 2007. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension*, 49 (1) : 69-75.
- Overdiek, H., Hermens, W., Merkus, F. 1985. New insights into the pharmacokinetics of spironolactone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 38 : 469-474.
- Öksüz, E., 2004. Hipertansiyonda klinik değerlendirme ve ilaç dışı tedavi. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*, 13 : 99-104.
- Özerkan, F., 2000. Hipertansiyonun Etiyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Kardioloji Dergisi*, 13 : 329-332.
- Özdemir, L., Sümer, H., Koçoğlu, G., Polat, H.H. 2001. Sivas emek sağlık ocağı bölgesinde 30 yaş ve üzeri kadınlarda hipertansiyon sıklığı ve etkileyen faktörler. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 23 : 9-14.
- Özkutlu, U. 1996. Arter basıncının uzun süreli düzenlenmesi ve hipertansiyonda böbreklerin baskın rolü. Basınç kontrolünde entegre sistem. (Editör: Çavuşoğlu, H.) Tıbbi Fizyoloji'de. 9.Baskı. İstanbul, Alemdar Ofset, s. 221-237.
- Polat, M., Uzun, Ö. 2013. Deri hastalıklarında kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı. *Türkderm Dergisi*, 47 : 75-9.
- Puddey, I.B., Beilin, L.J., Vandongen, R., Rouse, I.L., Rogers, P. 1985. Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men. A randomized controlled trial. *Hypertension*, 7 (5) : 707-13.
- Ravis, W.R., Reid, S., Sica, D.A., Tolbert, D.S. 2005. Pharmacokinetics of eplerenone after single and multiple dosing in subjects with and without renal impairment. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 45 (7) : 810-821.
- Reeves, AR., Fondor, G., Gyfe, C.L., Patterson, C., Spence. J.D., 1993. Hypertension in the elderly. *Canadian Medical Association Journal*, 149 : 815-820.
- Rudd, P., Osterberg, L.G., Hypertension. 2002. Context, Pathophysiology and Management. Textbook of Cardiovascular Medicine. *Lippincott Williams Wilkins*, s. 91-122.
- Ruilope, L.M., Rodicio, J.L. 1999. Renal surrogates in essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 21 (5-6) : 609-614.

- Ruthledge, T., Hogan, B.E. 2002. A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development. *Psychosomatic Medicine*, 64 : 758-766.
- Safar, M.E., Smulyan, H. 2004. Hypertension in women. *American Journal of Hypertension*, 17 (1) : 82-87.
- Sahloul, M.Z., Kick, R., Ivunovich, P. 1990. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Antihypertensives. *Nephron*, 56 : 345-352.
- Salen, M.M. 2002. Pathophysiology of hypertension in renal failure. *Seminars in Nephrology*, 22 (1) : 17-26.
- Selçuk, Y., 2002. ACE inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokerleri. IV. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Erzurum.
- Schild, L., Canessa, C.M., Shimkets, R.A., Gautschi, I., Lifton, R.P., Rossier, B.C., 1995. A mutation in the epithelial sodium channel causing Liddle's disease increases channel activity in the *Xenopus laevis* oocyte expression system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92 : 5699-5703.
- Sciarra, F., Toscano, V., Concolino, G., Di, S. F. 1990. Antiandrogens: clinical applications. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 37 : 349-362.
- Sealey, J.E., Blumenfeld, J.D., Bell, G.M., Pecker, M.S., Sommers. S.C., Laragh, J.H. 1988. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *Journal of Hypertension*, 6 : 763-777.
- Shackleton, C.H.L., Bradlow, H.L., Wei, J.Q., Hertecant, J., Moran, A., Neiberger, R.E., Balfe, J.W., Fattah, A., Daneman, D., Akkurt, H.I., Santis, C.D., New, M.I., 1998. Examination of genotype and phenotype relationships in 14 Patients with apparent mineralocorticoid excess. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 83 (7) : 2244-2254.
- Sohng, Y.K., Sohng, S., Yeom, H.A. 2002. Health-promoting behaviors of elderly Korea immigrants in the United States. *Public Health Nursing*, 19 (4) : 18-25.
- Struthers, A., Krum, H., Williams, G. H. 2008. A comparison of the aldosteroneblocking agents eplerenone and spironolactone. *Clinical Cardiology*, 31: 153–158.
- Şen, S. 2004. Primer Hipertansiyon Patogenezinde Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin Rolü. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 13 : (2) 45-50.

- Şendur, M.A.N., Güven, G.S. 2011. Güncel Klavuzlar Eşliğinde Hipertansiyon Tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 42 : 53-64.
- Topaloğlu, R., 2001. Hipertansiyon nedenleri. 23. Pediatri Günleri ve 3. Pediatri Hemşireliği Günleri, Özet Kitabı, İstanbul. s.151-156.
- Türe, M., Kurt, İ., Yavuz, E., Kürüm, T. 2005. Hipertansiyonun tahmini için çoklu tahmin modellerinin karşılaştırılması. Sinir ağları, lojistik regresyon ve esnek ayırma analizleri. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 5 : 24-28.
- Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. 2012. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması PatenT2 URL (erişim tarihi: 12.06.2015) <http://www.turkhipertansiyon.org/prevalans-calismasi-2.php>.
- Uyarel, H. 2014. Tedavide Yaşam Tarzı Değişiklikleri. Hipertansiyon Haber Bülteni Yıl:1 Sayı:1 / Ekim s.6-7.
- Van Haastregth, J., van Rossum, E., Diederiks, J. P. M., Voohoeve, P. M., Witte, L. P., Crebolder, H. F. J. 2000. Preventing falls and mobility problems in community-dwelling elders:the process of creating a new interwention. *Geriatric Nursing*, 21 (6) : 309-314.
- Yurdakul, S., Aytekin, S. 2010. Kadınlarda hipertansiyon. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 38 (1) : 25-31.
- Zarbock, S., 2005. Hypertension in Children. New recommendations for treatment of hypertension in children. URL (erişim tarihi: 16.08.2015). <http://www.medscape.com/viewarticle/510523>
- Zeytin, A.T., Çevik, A. A., Acar, N., Özçelik, H. 2010. Hiperkalemi Tedavisinde Kalsiyum Glukonat'ın Etkisi. *Eskişehir Akademik Acil Tıp Olgu Sunumları Dergisi*, 1 : 1.
- Zungur, M., Yıldız, A. 2004. Hipertansif Hastaya Yaklaşım. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 13 (8) : 297.
- Waganer, H.P., Clay, G.E., Gipner, J.F. 1947. Classification of retinal lesions in the presense of vasküler hypertension. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, s. 55-73.
- Walker, S.N., Sechrist, K.R., Pender, N.J. 1987. The health promoting lifestyle profile development and psychometric characteristics. *Nursing Research*, 36 (2) : 76-80.
- Williams, G.H. 2001 Hypertensive vascular disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (Editörler: Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L.). *McGraw Hill*. s.1414-1430.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı, soyadı : Dilay GÜRKAN
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 13.06.1990, İskenderun
Medeni hali : Bekar
Telefon : 0 (539) 232 37 02
Faks : 0 (344) 219 10 42 (KSÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Dekanlığı)
e-posta : dilay_412@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	KSÜ /Biyoloji Bölümü	2016
Lisans	KSÜ/Biyoloji Bölümü	2013
Lise	İskenderun Şemsettin Mursaloğlu Lisesi	2007

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

- 1.Kurt, K., Gürkan, D., Güzel, N., Şendur, P. Ş., Biber, A., Kenger, H. İ., Dönbak, L., Kayraldız, A. 2015. Ulusal Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi. 21-24 Ağustos. Özet Kitapçığı. s.93.
- 2.Gökçe, Ş., Güzel, N., Gürkan, D., Karadaş, Ş., Nağaç, M., Biber, A., Şendur, P. Ş., Kayraldız, A., Dönbak, L. 2015. Ulusal Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi. 21-24 Ağustos. Özet Kitapçığı. s.160.

Hobiler

Yüzme, Masa tenisi, Kitap okuma