

T.C.  
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU  
GÖZTEPE HASTANESİ  
IV. DAHİLİYE SERVİSİ  
ŞEF: DR. YAVUZ ERYILMAZ

1801  
610.71

**AKUT MYOKARD İNFARKTÜSLÜ NORMOTANSİF VE  
HİPERTANSİF HASTALARIN SERUM PARATHORMON  
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

**Dr. S. Ahmet AKIN**

**İSTANBUL 1992**

Asistanlık sürem boyunca her konuda yardımını gördüğüm, değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Dr. Yavuz Eryılmaz'a,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen SSK Göztepe Hastanesi Koroner bakım ünitesi ve acil serviste çalışan değerli doktor ve hemşirelere,

Hastanemiz Biokimya servisi elemanlarına ve şefi Doç. Dr. Selma Çekirdek'e,  
SSK Okmeydanı Nükleer Tıp Merkezinde hormonal tetkiklerimin yapılmasını sağlayan Doç. Dr. Tefvik Özpaçacı'ya,

Tıbbî ve idarî konularda hiçbir zaman yardımını esirgemeyen başhekimimiz Doç. Dr. Koptagel İlgin'e,

Dört yıl boyunca yoğun çalışma ortamında, ortak sıkıntıları ve mutlulukları paylaştığım sevgili servis asistan arkadaşlarıma,

Servisimizin değerli uzmanları, hemşireleri ve tüm hastane personeline teşekkürü borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	28
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	33
SONUÇLAR.....	41
ÖZET.....	42
LİTERATÜR.....	43

## GİRİŞ

20. yüzyıl insanlık tarihinin bilim adına yaşanan en parlak yüzyılı olmuştur. Son 30-40 yıl içinde meydana gelen gelişmeler toplumların sosyoekonomik seviyelerinde büyük bir düzelme sağlamıştır. Batı toplumu endüstrileşme ve kalkınma yarışında büyük bir başarı sağlamış, sosyo-ekonomik problemlerinin önemli bir bölümünü çözmüş, tüm enerjisini yaşam süresi ve kalitesini artırmaya yöneltmiştir.

Bilim adamları gelişen teknolojinin sunduğu yeni olanaklarla tıp alanındaki problemleri çözmeye yarışına girmişler ve gerçekten de çok kısa süre içinde halk sağlığını tehdit eden birçok hastalığın etyopatogenezi ortaya çıkarmışlardır. Bir zamanların en önemli mortalite sebebi olan enfeksiyonlar etkene yönelik tedavi ve korunma tedbirleriyle tehdit unsuru olmaktan uzaklaştırılmışlardır. Ortaçağda milyonlarca insanın ölümüne yol açan epidemilerin etkeni olan mikroorganizmaların neredeyse kökü kazınmıştır. Dengeli beslenme, çevre temizliği ve hijyen koşullarındaki iyileşmeye bağlı olarak ortalama insan ömrü 60 yaş civarına çıkmıştır. (1) Bu arada mortalite nedenleri arasındaki sıralamada ilginç bir değişim meydana gelmiş, kardiovasküler sistem hastalıklarına ait mortalite birinci sıraya yerleşmiştir. (2)

Framingham çalışmasının sonuçlanması hipertansiyon ve kardiovasküler mortalite arasındaki ilişkiyi ortaya koyması açısından son derece önemlidir. (3) Önlenebilir bir risk faktörü olarak değerlendirilen hipertansiyon konusundaki çalışmalar son 20 yıldır büyük bir hız kazanmıştır. Yapılan diğer çalışmalar da hipertansiyon, koroner arter ve kardiovasküler mortalite arasında çok güçlü bir korelasyonun bulunduğunu kanıtladığından, hipertansiyonun günümüzün en önümle halk sağlığı problemlerinden biri olarak kabul edilmesi gerçeği ortaya çıkmıştır.

ABD'de her yıl ortalama 500.000 kişi felç geçirmekte, 175.000 kişi bu sebeple ölmektedir. Yine bu ülkede kalp krizi geçiren 1.500.000 kişinin 600.000'i hayatını yitirmektedir. (4) (5) Her iki grupta da hipertansiyonun en önemli hazırlayıcı sebep olduğu düşünülürse ne denli büyük bir problemle karşı karşıya olduğumuzu matematiksel olarak da görebiliriz. Toplumun %20'sinde hipertansiyon bulunduğunu da hesaba katarsak bu konuda yapılacak çalışmaların ve harcamaların hiçbir sınır tanımayacağını kestirmek hiç de güç değildir. (6)

Tıbbî bir problemin çözümlenmesi bilimin her konuya yaklaşımında olduğu gibi öncelikle ele alınan konunun etyolojisinin tamamen tanınmasıyla başlar.

Hipertansiyon araştırmaları da aynı disiplini izlemiş ancak sonuçta %90 vakanın etyolojisinin saptanamaması hayal kırıklığı yaratmıştır.

Günümüzde hipertansiyonla ilgili çalışmalar esansiyel veya primer hipertansiyon olarak isimlendirilen bu gruba yönelmiştir. Daha önce nedeni saptanamayan olguların bir kısmının daha yeni araştırmaların ortaya çıkaracağı mekanizmalarda açıklanmaya başlaması umut vericidir.

Son 20 yıl içinde kaydedilen gelişmeler kalsiyum dengesinin hipertansiyon etyopatogenezinde çok önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. (7) En son yayınlanan çalışmalar ise belki de çözümün çok yakında olduğunu düşündürmektedir.

Paratiroidal hipertansif faktörün izolasyonu ve deneysel olarak farelerde paratiroidektominin hipotansif etki yaptığının Pang tarafından açıklanması bu alanda yeni bir pencere açmıştır. (8)

Paratiroidal hipertansif faktörün izolasyonu çok güç ve halen elimizdeki tetkiklerle mümkün olmadığından, hipertansif hastaların serum parathormon düzeylerini normotansif hastalarinki ile karşılaştırarak anlamlı bir fark olup olmadığını araştırmaya karar verdik.

## GENEL BİLGİLER

Çalışmamıza geçmeden önce hipertansiyon hakkındaki klasik bilgileri hatırlayalım.

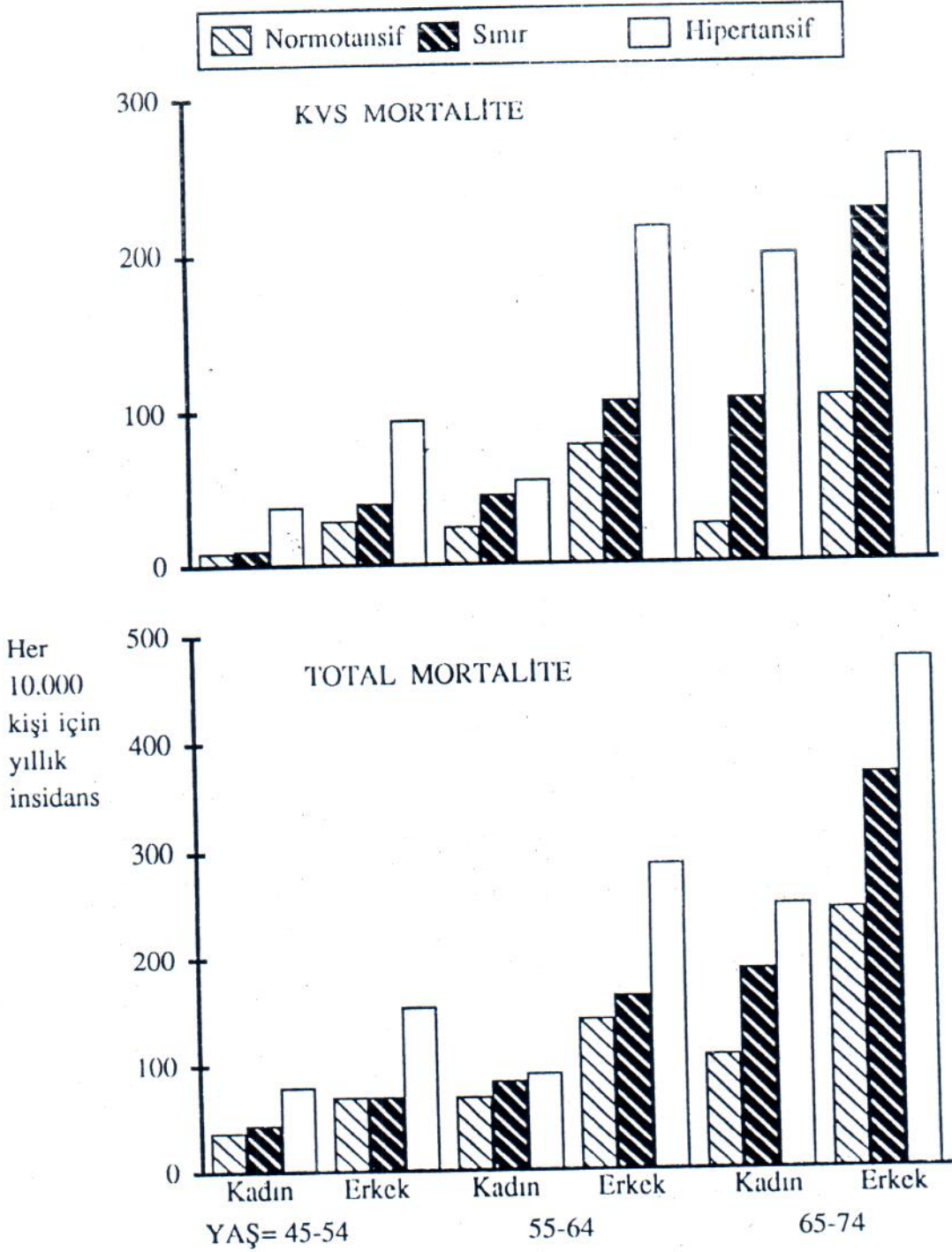
Çok kullanılan bir deyim olan hipertansiyonun tanımı çeşitli merkezlerde değişik şekilde yapılmaktadır. En çok kabul gören tanım: arteriyel kan basıncının, çoğunlukla hem sistolik hem de diastolik kan basıncının normal ortalama değerlerin üzerine çıkması şeklinde yapılmaktadır. (9) Günümüzde hipertansiyonun sadece kan basıncı yüksekliği değil, kalp, beyin ve böbreğin, ve dahil oldukları sistemler ile başka birçok pressör mekanizmaların doğrudan ya da dolaylı katkılarıyla oluşup gelişen bir sendrom olduğu kabul görmeye başlamıştır. (10)

Kan basıncı ilk olarak 17. yüzyılda Stephen Hales tarafından bir manometre vasıtasıyla ölçülmüştür. Hipertansiyon ile kardiovasküler mortalite arasındaki ilişkinin giderek belirginleşmesi üzerine hem teşhis, hem de tedavide oldukça büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Şekil I'de, meşhur Framingham çalışmasının hipertansiyon-mortalite ilişkisi açısından değerlendirilmesi yapılmıştır.

Normal ile yüksek tansiyonun ayrılması konusunda araştırmacılar tam bir fikir birliği içinde olamamışlardır. Tablo I'de son 50 yıl içinde araştırmacıların kabul ettikleri kan basıncı sınır değerleri gösterilmiştir.

SINIR BASINCI (mm Hg)	KAYNAK
120/80	Robson ve Brucer 1939
130/70	Browne 1947'ye dek
140/80	Ayman 1934
140/90	Perera 1948
150/90	Thomas 1952
160/100	Bechgaard 1946
180/100	Burgess 1948
180/110	Evans 1956

**Tablo 1.** (Clinics of North America - Ess. Hypertension s.786'dan alınmıştır.) Hipertansiyon için kabul edilen sınır basıncının kronolojik dökümü.



Şekil 1. Hipertansif şahıslarda yaşa bağlı mortalite riski (Framingham Kalp Çalışmasından alınmıştır.)

Son 30 yıldır ilk olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu konuya bir standardizasyon getirme gereği duymuş, 1959, 1962 ve 1978 yıllarında 3 ayrı sınıflama önermiştir. (Tablo 2)

1980'li yıllarda Amerika Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü'ne (NHLBI) bağlı Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı çerçevesinde oluşturulan iki uzman komitenin hi-

hipertansiyonun tanımlanmasına yönelik çalışmalar yapması kararlaştırılmıştır. (11,12) 1981 ve 1984 yıllarında toplanan çalışma grubu iki sınıflama önermiştir. 1981 yılında, sınıflama öncesinde iki kez hastanın görülüp değerlendirilmesi görüşü kabul edilmiştir. 1984 yılında ise, hipertansiyon demeden önce en az iki ayrı vizitte birkaç ölçüm yapılması önerilmiştir. Tablo 3 ve 4'de halen en çok kabul gören bu iki sınıflama gösterilmiştir.

Son 10 yılda yapılan, çeşitli kan basıncı takiplerine dayanılarak varılan tahminler, erişkin nüfusun yaklaşık %15'inin sabit veya oturmuş hipertansiyonu olduğunu ve neredeyse aynı oranda bazen kan basıncının yükselmesiyle karakterize olan labil hipertansiyonun görüldüğünü düşündürmektedir. Batı toplumlarında yaş, cinsiyet ve ırk kan basıncındaki değişiklikleri etkilemektedir. Birçok nüfus örneğinde, yaşlanma ile her iki cinste kan basıncından yükselme olur ve 55 yaşından sonra sistolik basınç, diastolik basınçla orantısız olarak artar. Ayrıca 50 yaşındaki küçük erkeklerdeki kan basıncı kadınlardakinden daha yüksektir ve hipertansiyon, zencilerde beyazlara oranla yaklaşık iki misli fazladır. (13)

TARİHİ	KAN BASINCI (mm Hg)	SINIFLAMA	ALTSINIFLAMA
1959	<140/90 ≥160/95	Normal Anormal	•Komplike Esansiyel Hipertansiyon •Non-komplike E. Hipertansiyon
1962	<140/90 ≥160/95	Normal Anormal	Stage 1: Kardiovasküler sistemde tutulum yok. Stage 2: KVS hipertrofisi var, başka organ tutulumu yok. Stage 3: Hipertansiyona bağlı organ tutulumu var.
	≥140/90 ve <160/95 YAS < 40 ≤ için şüpheli ≥160 SBP < 60 ≥ ise değerlendirme dışı		
1978	<140/90 ≥140/90 ve <160/95 ≥160 SBP ve, veya ≥95 DBP	Normal Borderline Hipertansiyon	— — Stage 1: KVS'de organik değişiklik yok Stage 2: LVH, retina tutulumu ve proteinüri mevcut Stage 3: Hipertansiyona bağlı organik hasar mevcut

Tablo 2. World Health Organization (WHO) Hipertansiyon tanımlama şeması.

Sigorta istatistikleri ve geniş kapsamlı epidemiyolojik araştırmalar, tesadüfi olarak tek bir kez kan basıncı yüksekliğinin saptanmış olmasının, kardiovasküler hastalık riskinin artmış olduğunu kuvvetle dūřündürürken, klinikteki pratikte tek bir ölçümün kullanılması, hipertansiyon tanısının aşırı derecede konulmasına neden olur. Smirk, bazal kan basıncının, kişilerin altta yatan doğru kan basınçlarını daha iyi yansıttığını söylemiştir, (14) çünkü bu ölçüm tesadüfi bir kan basıncından daha sabittir.

İLK YAPILAN ÖLÇÜMDE	DBP (mm Hg)
minimal riskli kan basıncı	<80
orta riskli kan basıncı	80-89
yüksekçe riskli kan basıncı (tekrar görülmeli)	≥90
İKİNCİ ÖLÇÜMDE	DBP (mm Hg)
orta riskli kan basıncı	<90 mm Hg
yüksek kan basıncı	≥90
NOT: İlk ölçümde DBP < 90 mm Hg fakat DBP ≥ 160 mm Hg ise yeniden değerlendirilmeli.	
İKİNCİ değerlendirmede,	SBP (mm Hg)
orta riskli kan basıncı	<160
yüksek kan basıncı	≥160

**Tablo 3.** 1981 alışma grubuna göre yüksek kan basıncı ve risk sınıflandırılması.

KAN BASINCI (mm Hg)	KATEGORİ
<b>DIASTOLİK</b>	
<85 mm Hg	normal kan basıncı
85-89	yüksek normal
90-104	hafif hipertansiyon
105-114	orta hipertansiyon
≥115	ağır hipertansiyon
<b>SİSTOLİK</b>	
<140	normal kan basıncı
140-159	sınırdaki izole sistolik hipertansiyon
≥160	izole sistolik hipertansiyon

**Tablo 4.** 1984 JNC III Kan basıncı sınıflaması.

Ne yazık ki "standart" bazal kan basıncını saptama yöntemi, hem zaman alıcı hem de zordur, bu nedenle de pratikte doktorlar tarafından pek benimsenmemiştir. Daha yeni olarak, gezici kan basıncı monitorizasyonunun (dolaylı otomatik sfigmomanometre veya doğrudan intraarteryel basınç kaydı) birkaç kez ölçüm yapılmasına göre, hastanın gerçek kan basıncını daha iyi tahmin etme olanağını sağlayacağı belirtilmektedir. Örneğin Sokolow ve arkadaşları, (15) hasta tarafından çalıştırılan taşınabilir bir teyp kullanarak, klinikteki tesadüfi kan basıncına göre, 24 saattaki ortalama kan basıncının, hedef organ hasarı ile daha iyi bir korelasyon gösterdiğini buldular. Bu yeni tekniğin görünürdeki bazı avantajlarına karşın, devamlı monitorizasyon için gerekli aletler yaygın olarak mevcut değildir ve eğer mevcut olsa bile, uzun süreli kayıtların fazla kişide yapılması olanaksızdır.

Klinikte kan basıncı, pratik nedenlerden dolayı manşet ve sfigmomanometre ile ölçülür. Bu ölçüm doğru olarak yapıldığında, kan basıncının doğrudan ölçümü ile iyi bir korelasyon verir. Doğruluk ve güvenilirlik açısından aneroid aletlerdense, civali sfigmomanometreler tercih edilmelidir. (16)

Saptanabilen herhangi bir nedenin bulunmadığı hipertansiyon tipine idiopatik, primer veya esansiyel hipertansiyon denmektedir. (17, 18, 19) Saptanabilen hipertansiyon olgularının %90-95'i bu gruba girmektedir.

Sebebi saptanabilen hipertansiyon tüm olguların yaklaşık %5'i kadardır ve sekonder hipertansiyon olarak isimlendirilir. (20)

Her ne kadar hipertansiyonu etyolojisine göre primer veya sekonder olarak sınıflandırırıyorsak aslında bu iki grup arasında kesin bir sınır yoktur. Kan basıncını düzenleyen mekanizmalarda bozukluk saptanan esansiyel hipertansiyon vakalarını belli bir gruba sokmak zordur. (21)

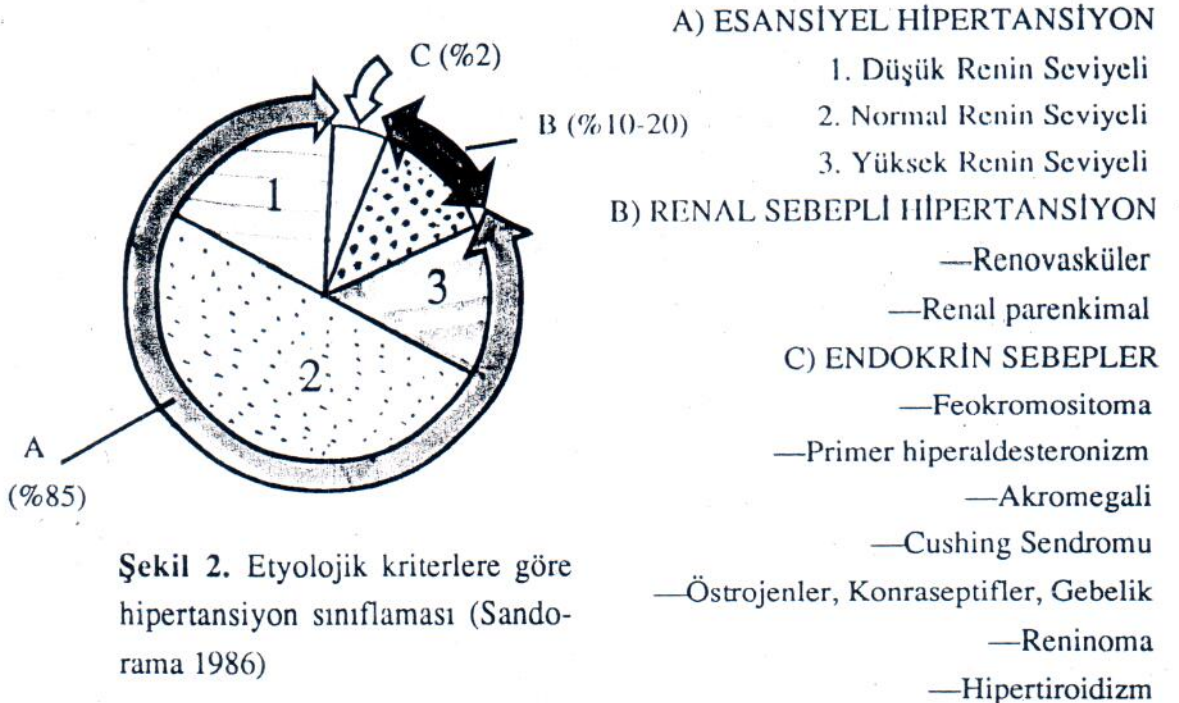
Esansiyel hipertansiyon bir bakıma pnömoniye benzetilebilir, birçok enfeksiyöz ajan klinik olarak pnömoni tablosunu meydana getirebilmektedir, benzer şekilde birbirinden farklı patolojik mekanizmalar esansiyel hipertansiyon gelişmesine sebep olabilir. (22)

Son zamanlarda bilinen klasik sınıflandırmalar değişmeye başlamış, esansiyel hipertansiyon vakaları da saptanabilen mekanizmalarına göre ait gruplara ayrılmaya başlanmıştır. Bu sınıflamalara örnek olarak Harrison 1990'da yapılan aşağıdaki gibidir.

TANI	Genel Populasyon %	Klinik tetkik sonucu %
Esansiyel Hipertansiyon	92-94	65-85
Renal Hipertansiyon		
■ Parenkimal	2-3	4-5
■ Renovasküler	1-2	4-16
Endokrin Hipertansiyon		
■ Primer hiperaldosteronizm	0.3	0.5-12
■ Cushing Sendromu	<0.1	0.2
■ Feokromositoma	<0.1	0.2
■ Oral kontraseptif	2-4	1-2
Diğer sebepler	0.2	1

Tablo 5. Hipertansiyon sınıflandırması.

Yukarıdaki tabloda gözlendiği gibi her türlü ileri tetkikin yapılabildiği, optimal şartlara sahip kliniklerde hipertansiyon olgularının %65-85'i esansiyel hipertansiyon grubuna girmektedir. (23) Renin'in bulunmasıyla, kısa bir süre etyopatolojinin çözüleceğini düşünen araştırmacılar hayal kırıklığıyla karşılaşmışlardır. Yine de bazı yazarlar plasma renin aktivitesine göre sınıflama yapmışlar fakat bu tür sınıflamalar kabul görmemiştir. Esansiyel hipertansiyonlu hastaların renin düzeyleri düşük, normal veya yüksek olabilmektedir, (24) Renin seviyelerinin parametre olarak alındığı, tüm hipertansiyon olgularının sınıflandırılması Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Etiyolojik kriterlere göre hipertansiyon sınıflaması (Sandoma 1986)

Atipik bir yaşta başlayan hipertansiyon vakasında sekonder hipertansiyon düşünül-  
melidir. Hele de standart ilaç tedavisine cevap yetersiz ise, vakanın sekonder hipertansi-  
yon olma olasılığı çok yüksektir. Esansiyel hipertansiyonun saptanması 35-55 yaş arasın-  
da olmaktadır, (25) ve genellikle hastalar yakınmasızdır. Oysa, sekonder hipertansiyonlu  
hastaların şiddetli ve belirgin semptomları kan basıncı yüksekliğine eşlik eder.

Esansiyel hipertansiyonlu hastaların semptomları genellikle komplikasyonlara veya  
hipertansiyonla ilişkisiz başka bir hastalığın varlığına bağlıdır. Oysa feokromositomada  
kan basıncı yüksekliğine başağrısı, terleme ve çarpıntı gibi genişçe bir semptom grubu  
eşlik eder.

Esansiyel hipertansiyonlu hastaların bir kısmının semptomları (labil hipertansiyon,  
terleme ve palpasyon) adrenerjik etkiye bağlı feokromositoma , hipertiroidizm veya sem-  
patik sinir sistemi stimülasyonuna yol açan sekonder bir hipertansiyonu düşündürülebilir.  
Hiperadrenerjik esansiyel hipertansiyonlu bu hastalar genellikle genç yaşadılar. Sempa-  
tik sinir sistemi aktivasyonunu gösteren bulgular şunlardır:

1. İstirahat taşikardisi,
2. Sistolik ejeksiyon üfürümü ve/veya
3. Hiperdinamik prekordium.

Esansiyel hipertansiyonun hiperkinetik dolaşım veya hiperadrenerjik dönem olarak  
isimlendirilen bu alt grubunu sekonder hipertansiyondan ayırmak çok kolay değildir. Bu  
yüzden, hiperadrenerjik belirtilerin bulunduğu tabloları esansiyel hipertansiyon içinde de-  
ğerlendirmek için feokromositoma, hipertiroidizm vb. durumlarını ciddi bir şekilde ekarte  
etmek gerekir. (26)

## SEKONDER HİPERTANSİYON

Daha önce sekonder hipertansiyonun tanımının idiopatik olmayan ve sebebi belirle-  
nebilmiş hipertansiyon grubu şeklinde yapıldığını belirtmiştik. Bu bölümde, belli başlı  
sekonder hipertansiyon sebeplerine kısaca değinmeyi hedefledik.

### Östrogen Kullanımı

Sekonder hipertansiyona yol açtığı gözlenen en sık saptanabilir sebep oral kontra-  
septif kullanımıdır. Oral kontraseptif kullanan kadınların hemen tümünde hafifçe bir kan  
basıncı artışı gözlenir. (27) Renin angiotensin aldosteron sistemi aktivasyonuna bağlı vo-

lüm artışı sonucu hipertansiyon geliştiği düşünülmektedir. (28) Primer patoloji östrojen etkisiyle karaciğerde renin substrat yapımındaki artıştır.

### **Renal Hipertansiyon**

Böbrek kökenli hipertansiyon iki temel sebepten meydana gelmektedir. Bunlar:

1. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma sonucu sıvı ve Na<sup>+</sup> tulumu neticesinde volüm artışı,
2. Damar tonusunun sağlanmasında etkili olan vazoaaktif maddelerin ekskresyonunun (atılımının) bozulması'dır. (29)

Renal hipertansiyon iki alt grupta incelenebilir. Bunlar preeklampsi ve eklampsiyi de içine alan renovasküler hipertansiyon ile renal parenkim hastalıklarına bağlı gelişen hipertansiyondur. (30)

#### **• Renovasküler Hipertansiyon**

Tedavi edilebilir, şifa sağlanabilen kan basıncı yüksekliğinin en sık nedeni renovasküler hipertansiyondur. (31) Ana renal arterin veya dallarının etkilenmesiyle aynı tablo oluşur. Genç hastalarda fibröz, ileri yaşlarda aterosklerotik sebepler sorumlu tutulmaktadır.

Unilateral renovasküler hipertansiyon patogenezinde reninangiotensin sisteminin önemli rol oynadığı, bu vakaların konverting enzim inhibitörleri (captopril ve enalapril), angiotensin II antagonisti (saralasin) ve düzeltici cerrahiye verdiği çok olumlu cevaplarla kanıtlanır. Bu hastalarda artmış plazma renin aktivitesi (PRA), normal veya azalmış plazma volümü mevcuttur. Plazma hacmindeki azalma, etkilenmemiş böbrekten "basıncı-natriürez"i yoluyla olmaktadır. (33) Bilateral renal arter tutulumu durumunda periferde plazma renin aktivitesi normal veya düşük, plazma hacmi ise artmıştır. (32, 33)

#### **• Renal Parenkim Hastalığına Bağlı Hipertansiyon**

Bu gruba giren hastalıklar kendi arasında iki alt gruba ayrılır:

1. Bilateral renal parenkim hastalığı
2. Fokal renal parenkim hastalığı.

• Bilateral renal hipertansiyon grubuna ait kronik böbrek yetmezliği seyrinde görülen hipertansiyon—ilaç kullanımıyla ilişkisiz—en sık görülen sekonder hipertansiyon şeklidir. (23, 25) Kan basıncı yüksekliği asemptomatik böbrek yetersizliği durumlarında bazen ilk bulgu olabilmektedir.

Renal parenkim hastalığının iki formu vardır:

- Glomeruler hastalıklar
- Tubulo-interstisyel hastalıklar.

Kronik renal yetmezlikte meydana gelen hipertansiyonun patofizyolojisi tam olarak anlaşılmış olmamasına rağmen, volüm retansiyonu ve renin angiotensin sisteminin anormal kontrolü en çok üzerinde durulan unsurlardandır. (33) Glomerul filtrasyon hızının 50 ml/dak'dan yüksek olduğu hafif renal yetersizlik durumundaki normotansif hastaların %33'ünde, kardiyak out-put ve dolaşımdaki kan volümünün artmış olduğu bildirilmiştir. (30, 33) 6 yıllık takipte bu hastaların %90'ında hipertansiyon gelişmiştir. Bu hastalardaki volüm genişlemesinin, ouabain benzeri Na/K ATP-az inhibitörü bir maddeye bağlı olduğu sanılmaktadır. (34)

• Kimi zaman böbreklerden birinin, tümünün ya da bir kısmının tutulması da hipertansiyona yol açabilir. Bu grup, fokal renal parenkim hastalığına ait hipertansiyon başlığı altında incelenir. (35) Unilateral piyelonefrit, renal kistler, renal tümörler ve hematomlar, ayrıca unilateral veya bilateral üriner sistem obstrüksiyonu bu grup içinde yer alır: Patofizyolojik açıdan yaklaşıldığında vakaların büyük kısmının "renin" ile ilgili olduğu ortaya çıkmıştır. (35, 36, 33) Asimetrik renin salgılanması belki de bu grubun en belirgin özelliğidir.

Özetlersek, renal parenkim hastalıklarındaki hipertansiyonda:

1. Reninden başka vazopressör maddeler oluşması,
2. Bradikinin ve prostoglandinler gibi vazodilatör madde yapımının azalması
3. Dolaşımdaki vazopressör maddelerin yıkımının azalması
4. Na atılımında defekte bağlı sıvı retansiyonu etyolojide rol oynar.

### **ENDOKRİN HİPERTANSİYON:**

Bu grup, adrenal ve extra adrenal hipertansiyon olarak 2 alt grupta incelenmektedir.

*Adrenal hipertansiyon:*

- Feokromositoma,
- Primer Aldosteronizm,
- Cushing Sendromu bu alt grupta incelenir.

*Feokromositoma* daha az sıklıkla rastlanan ancak üzerinde dikkatle durulması gereken bir sekonder hipertansiyon sebebidir. (37) Hayatı tehdit edici fakat şifa sağlanabilen bir endokrinopati olan feokromasitomada %50 vakada sürekli hipertansiyon bulunur, ancak kanbasıncında labilite vakaların hemen hepsinin ortak özelliğidir. (37, 38)

Feokromositoma, nöral doku artıklarının neoplastik transformasyonu sonucu, sıklıkla unilateral olarak adrenal medulladan kaynaklanır. Tümörlerin hemen hepsi büyük miktarlarda norepinefrin, %50'si de ayrıca epinefrin üretir. Hipertansiyon norepinefrine bağlı vazokonstriksiyon sonucu oluşur. Hastalarda basınç natrüzisi ve vazokonstriksiyona bağlı düşük plasma volümü mevcuttur. (39)

*Primer Aldosteronizm* spontan hipokalemi gösteren veya diüretik tedavisi esnasında belirgin serum potasyum konsantrasyonu azalması saptanan hastalarda düşünülmelidir. (40) Her derecede hipertansiyon görülebilir.

Primer hiperaldosteronizm, aldosteronun bir tümör veya hiperplazik adrenal korteks tarafından otonom olarak fazla üretilmesinden kaynaklanır. "Otonom aldosteron üretimi" deyimi aldosteron düzeyinin reninangiotensin sistemi kontrolü dışında olduğunu ifade etmek için kullanılır.

Sodyum yükleyerek renin angiotensin sistemi devre dışı bırakılsa bile aldosteron sekresyonu devam edeceğinden sodyum tutulumu ve böbrekten potasyum atılımı devam eder.

Primer aldosteronizmin en önemli iki bulgusu ekstrasellüler sıvı volümü artışı sonucu meydana gelen hipertansiyon ve biskılanmış plazma renin aktivitesidir.

Mineralokortikoid hormonların distal ve kollektör tubullerde artırmış olduğu sodyum reabsorpsiyonu, nefronun bu bölümünde potasyum ve hidrojen iyon sekresyonunu artırmaktadır. Renal sodyum dengelense bile mineralokortikoidlere bağlı olan potasyum ve hidrojen iyon sekresyonu devam eder.

**Cushing Sendromu.** ACTH salgılayan tümörler, adrenokortikal adenom veya kanser durumları, dışardan glukokortikoid alınması sonucunda glukokortikoid fazlalığına bağlı hipertansiyon görülür. (41)

Hipertansiyonun patogenezi tam açıklanabilmiş değildir, muhtemelen sendroma sebep olan durumla da ilgilidir. Desoxycorticosterone ve corticosterone oluşumu adrenal

karsinoma ve ektopik ACTH sendromları ile bazı Cushing hastalığı durumlarında fazlaca artmıştır. Glukokortikoidler angiotensin II ve norepinefrin'in pressor etkisini bilinmeyen mekanizmalarla artırmaktadır.

**Adrenokortikal Enzim Defektlere:** 11  $\beta$  hidroksilaz veya 17  $\alpha$  hidroksilaz defektinde kortizol yapımı azalır, ACTH salgılanması artar. Sonuçta deoxycorticosterone sekresyonu uyarılarak hipertansiyon ve hipokalemi meydana gelir. Yine bu enzimlerin defektinde seksüel karakterlerde bozukluklar gözlenir. (42) Hiporeninematik hipoaldosteronizm en belirgin özelliğidir.

### EXTRAADRENAL SEBEPLER

• **Hipotiroidizm.** Diastolik hipertansiyon insidansı bu grupta çok yüksektir. İlk olarak Hashimoto tiroidit'li kadınlara tiroid hormonu verildiğinde antihipertansif cevap alınmıştır. (43) Spontan hipertansif farelerin incelenmesi neticesinde  $T_4$  düşük, TSH yüksek bulunmuştur. Coulombe ve arkadaşları hipotiroidiklerde dolaşımdaki norepinefrin düzeyini yüksek bulmuşlardır. (42) Sonuç olarak tiroid hormon eksikliğine bağlı sempatik aktivasyon patogeneze sorumlu tutulmaktadır.

**Hipertiroidizm.** İzole sistolik hipertansiyon ve hiperdinamik dolaşım belirtileri gösteren hastalarda hipertirodizmden şüphe edilmelidir. Tiroid hormonu kardiyak output'u artırır ve muhtemelen bu mekanizma sistolik hipertansiyona sebep olur. Tiroid hormonunun adrenerjik reseptör duyarlılığını artırdığı öne sürülmektedir. (44)

**Akromegali.** Growth hormonun antinatriüretik etkisi mevcuttur; akromegalili hastalarda total değişmeyen sodyum miktarı artmış, plasma renin aktivitesi baskılanmış, glomerul filtrasyon hızı artmıştır. Renal tubuler sodyum tutulumunda defekt olduğu sanılmaktadır. (45)

**Karsinoid Sendrom.** Bu sendroma sahip hastalarda flushing epizodları esnasında hipotansiyondan ziyade hipertansiyon görülmektedir. Barsağın enterokromaffin hücrelerinden kaynaklanan karinoid tümörler serotonin ve bir dizi vazoaaktif peptid salgılar. (46).

**Hiperparatiroidizm.** Bu konu daha ileride genişçe ele alınacaktır.

## NÖROLOJİK HASTALIKLARDA GÖRÜLEN HİPERTANSİYON

Intrakranyal ve ekstrakranyal nörolojik hastalıklarda hipertansiyon görülebilmektedir. Otonom sinir sistemini etkileyen periferik nöropatiler feokromositomaya benzer tablolar oluşturabilmektedir. Enflamatuvar, enfeksiyöz, travmatik, vasküler ve neoplazik hastalıklar santral sinir sisteminde intrakranial basıncı artırarak hipertansiyon ve bradikardiye sebep olurlar.

### SEKONDER HİPERTANSİYONA SEBEP OLAN DİĞER DURUMLAR

#### A. ILACA BAĞLI

1. Alkol
2. Kortikosteroid
3. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
4. Oral kontraseptifler,
5. Sempatomimetikler
6. Sempatolitik ajanların kesilmesi
7. Monoamin oksidaz / tiramin alınması

#### B. KARDİAK CERRAHİ SONRASI

#### KAN BASINCI REGÜLASYONU

Arteriyel kan basıncı sistemik ve bölgesel kan akımını; total periferik ve organ vasküler rezistansını etkileyen bir dizi fizyolojik mekanizmalar yoluyla kontrol edilmektedir.

Hemodinamik değişimler, matematiksel olarak kan basıncının, kan akımı ile vasküler direncin çarpımıyla direkt ilişkisi olduğu şeklinde ifade edilmektedir. Bu ilişki formül şeklinde gösterilmek istenirse aşağıdaki denklem ortaya çıkar.

Ortalama kan basıncı (arteryel) = Kardiak out put X Total periferik Rezistans

$$\text{MAP} = \text{CO} \times \text{TPR}$$

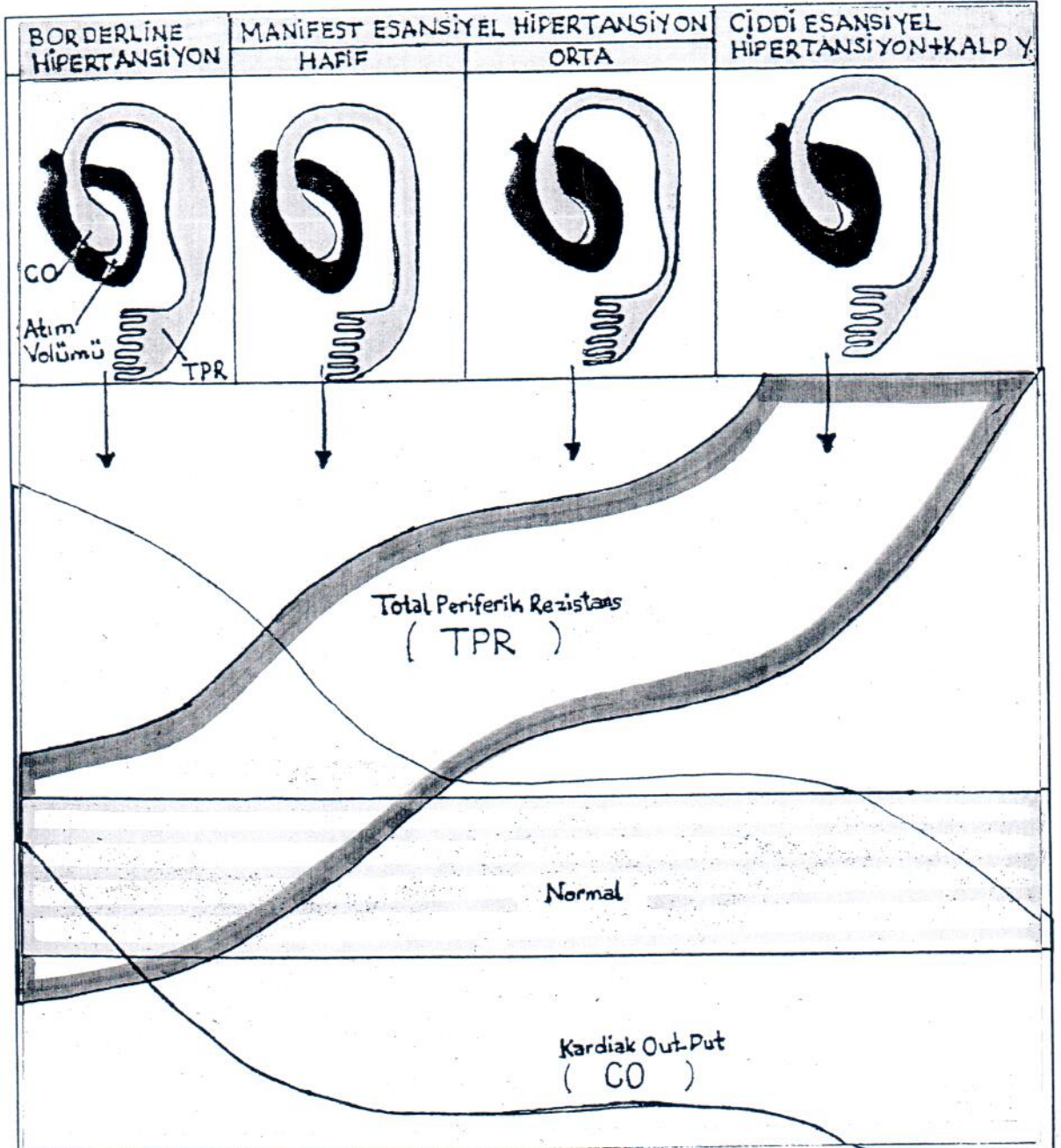
İlişkiyi bu şekilde ifade ederken, bu formülün çok basite indirgenmiş olduğunu kabul etmemiz gerekir. Gerçekte, ortalama arteriyel kan basıncı birçok karmaşık hemodinamik mekanizmaların birbiriyle etkileşmesi sonucu oluşmaktadır. (47)

Bu basit denklemin değerlendirilmesi esnasında kardiak out put'un kalp hızı ve stro-

ke volüm (atım hacmi) ile direkt ilişkide olduğu bilinmelidir. Denklem sağındaki ikinci parametre olan total periferik rezistans günümüz esansiyel hipertansiyon modelinde çok önemli bir değere sahiptir. Esansiyel hipertansiyon vakalarının çoğunluğunda kardiyak output'un normal olduğu düşünülecek olunursa, total periferik rezistans artışının etyopatogeneizde ne denli büyük bir önem taşıdığını anlamak hiç de zor değildir. (48)

Son yıllarda, arteryel hipertansiyon vakalarının aynı patofizyolojik temellere dayanmadığı, aynı etyolojik gruba ait vakaların bile hemodinamik açıdan birbirinden farklılıklar gösterdiği saptanmıştır.

Şekil 3. Esansiyel Hipertansiyon Gelişimi (Sandorama 1986'dan alınmıştır.)

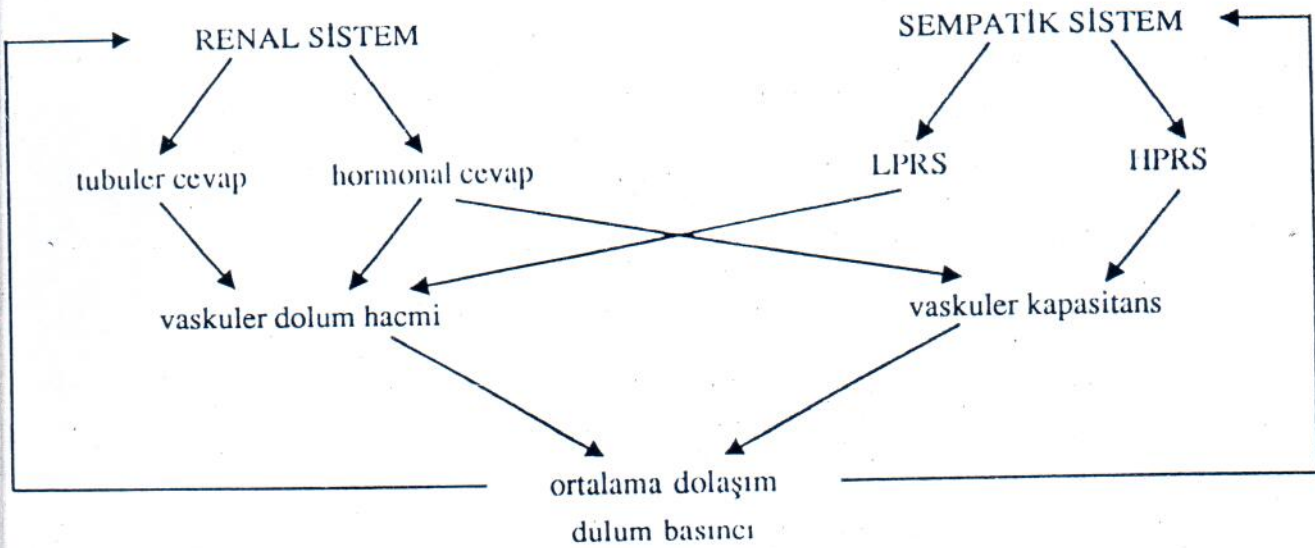


Hipertansiyon vakalarında kardiyak out put'un genellikle normal olduğu bilinmektedir, ancak genç şahıslardaki juvenil, borderline (sınır) veya izole sistolik hipertansiyonda kardiyak out put artabilmektedir. Hipertansiyonun yerleştiği durumlarda kardiyak out put normale dönmekte, total periferik rezistans artış göstermektedir. (Şekil 3)

Kan basıncını kontrol eden birbirinden farklı ve potent iki mekanizma vardır. Bunlar:

1. Sempatik sinir sistemi,
2. Böbrekte ilgili mekanizmalar'dır.

Yapılan araştırmalar bu iki mekanizmanın yalnızca etki açısından değil aynı zamanda etki süresi açısından da farklılıklar taşıdığını göstermiştir. Bu yüzden kısa ve uzun dönem regulasyon kavranlarından bahsedilmektedir. Şekilde bu mekanizmanın işleyişi gösterilmiştir.



Şekil 4. Kan basıncı regülasyon mekanizmaları ve aralarındaki ilişki.

LPRS: düşük basınç reseptörlü sistem (kardiopulmoner reseptörler)

HPRS: yüksek basınç reseptörlü sistem (arterial baroreseptörler)

Şekil 4'den anlaşılacağı gibi dolaşımda herhangi bir andaki dolum basıncı vasküler kapasitans ile vasküler dolum basıncı arasındaki dengeye bağlıdır. Vasküler kapasitans öncelikle yüksek basınç reseptörlü sistem tarafından kontrol edilir, bu sistem sistemik arter basıncı değişikliklerine duyarlıdır. HPRS'den kaynaklanan tüm değişiklikler sempatik

sinir sistemi yoluyla idare edilir ve tüm dolaşım yatağını etkiler. Kardiovasküler dolum volümü direkt olarak ekstrasellüler sıvıyla ilgilidir. Bu volüm primer olarak sistemik arter basıncıyla saptanan renal tubuler fonksiyonla kontrol edilir.

Yüksek basınç reseptör sistemi ile renal tubuler sistem arasındaki en önemli fark, birincinin kan basıncını kısa dönemde diğerinin ise uzun dönemde sağlamasıdır. HPRS ile gelişen adaptasyon geçicidir, 48 saat içinde etki zayıflar, oysa kan basıncındaki değişimlerle oluşan idrar volümünü kontrol eden renal tubuler mekanizma kan basıncı normale dek etkisini sürdürür. (49)

HPRS ve renal sistem nöral ve nöroendokrin sistemlerle de yakinen etkileşim içindedir. Nöral sistem veya LPRS, kardiovasküler dolum volümünü iki şekilde etkiler:

1. Volüm regülasyonunu etkileyen iki hormonun—renin ve antidiüretik hormon salgılanmasını modüle ederek,
2. Böbreğin salgılama faaliyetlerini modüle ederek.

Nöroendokrin sistem ise renin angiotensin ve prastoglandin sistemlerinin işlevleriyle uzun dönemde etkili bir biçimde vasküler tonusu, dolayısıyla kardiovasküler kapasitansı ayarlar.

## **NÖROREFLEKS MEKANİZMALAR**

### **(YÜKSEK BASINÇ RESEPTÖR SİSTEMİ)**

Arteriel baroreseptörler arcus aorticus ve karotis sinüste yer alır. İnisyel arteriyel kan basıncı 100 mm Hg'a ayarlı olan bu sistem kan basıncındaki ani bir yükselmeye uyarılır. Basıncın 150 mm Hg olduğu durumda reseptörler uyarılır; kısa bir süre içinde basınç 10 mm Hg farkla 110 mm Hg'a iner.

Kan basıncında artış eğilimi devam ederse barorefleks mekanizmanın etkisi azalır. Böbrek fonksiyonları devreye girerek uzun dönemde kan basıncı regülasyonunu sağlar. Guyton ve arkadaşları bu mekanizmaları yeniden gözden geçirmişler, renal perfüzyon basıncındaki değişmelerin renal kan akımını, glomerul filtrasyon hızını ve sodyum atılımını etkilediğini belirtmişlerdir. Renal perfüzyon basıncının belli bir değerin üzerine çıktığı durumlarda renal otheregülasyon mekanizması devreye girer, renal vasküler rezistans artar. Bu mekanizmanın glomerul dinamiğini ve tubuler sodyum yükünün sabitliğini ayarladığı

söylenbilir. Ancak  $\text{Na}^+$  ekskresyonu için otheregölasyon söz konusu değildir, renal perfüzyon basıncın artışına bağlı olarak natriürez'in artışına "basınc-natriürez" denir. Guyton ve arkadaşları sistemik kan basıncı artışı durumunda böbreğin bu mekanizma yoluyla fazla volümden kurtulabildiğini ifade etmişlerdir.

### DÜŞÜK BASINÇ RESEPTÖR SİSTEMİ

Organizmanın fazla volümden kurtulması sadece basınç natriürez ile açıklanamaktadır. Normalde kan basıncında artışa yol açabilecek volüm yükü böbrek yoluyla su ve tuz ekskresyonuyla atılabilecek kapasitenin üstündedir. Yapılan araştırmalar renal ve vasküler adaptasyon mekanizmalarını harekete geçirecek olan kalp ve akciğerde gerilmeye duyarlı reseptörlerin varlığını ortaya çıkarmıştır. Buradan kalkan uyarılar vagal ve kardiak sempatik sinir lifleri yoluyla merkez sinir sistemine ulaşır.

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda kardiopulmoner reseptörlerin humoral, hemodinamik ve renal mekanizmalar yoluyla kardiovasküler volümü üç şekilde kontrol edildiği anlaşılmıştır:

1. Böbrekten su ve tuz ekskresyonu,
2. Interstisyel ve intravasküler kompartımanlar arasında sıvı değişimi,
3. ADH, renin vb. gibi volüm kontrolü sağlayan humoral ajanların salgılanması yoluyla.

### ESANSİYEL HİPERTANSİYON ETYOPATOGENEZİ

Kan basıncındaki yükselmenin mekanizma veya mekanizmalarını saptamaktaki en büyük zorluk arter basıncının ayarlanmasında birçok faktörün bir arada rol oynamasıdır. Klinik esansiyel hipertansiyonlularda yapılan incelemelerde birçok anormallikler rapor edilmiştir. İşin zorluğu bulunan patolojinin primer mi yoksa hipertansiyona sekonder mi gelişmiş olduğunun her zaman saptamanın mümkün olamamasıdır.

Esansiyel hipertansiyonun oluşumuyla ilgilenen araştırmacılar aşağıdaki faktörlerin tek başlarına veya birbirleriyle etkileşerek patofizyolojik temelleri oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Etyopatogenezden sorumlu tutulan faktörler şunlardır:

- Primer renal anomaliler
- Kardiak out put'da primer artış
- Primer arterioller defekt
- Santral veya periferik adrenerjik defekt
- Renin angiotensin regülasyon bozukluğu
- Mineralokortikoid sentezi değişimi
- Sodyum transport bozukluğu
- Anormal volüm regülasyonu

Araştırmacıların çoğunluğu, esansiyel hipertansiyonun tek bir patofizyolojik faktörden kaynaklandığını savunurken daha az sayıdaki araştırmacı ise multifaktöryel bir disipline inanmaktadır. Son zamanlardaki çalışmalar ve araştırmacılar hipertansiyonun etyolojisinde tek bir faktörün değil, birkaç faktörün beraberce etkili olduğuna işaret etmiştir. (50, 51)

Esansiyel hipertansiyonda genetik faktörlerin de etkisinden söz etmek gereklidir. Hipertansiyonlu anne babadan doğan çocukların %50'sinin hipertansiyon gelişme riski taşıdığı, ebeveynlerinden yalnız birinde hipertansiyon bulunan çocuklarda ise %40 oranında hipertansiyon riski bulunduğu düşünülürse genetik faktörlerin rolü daha iyi anlaşılabilir. Yine zencilerde ve şişmanlarda hipertansiyon insidansının yüksek olması bu görüşü destekler niteliktedir. (52)

Esansiyel hipertansiyon etyopatogenezinde psikojen ve nöral mekanizmalar da suçlanmaktadır. Özellikle genç ve labil hipertansiyonlu hastalar üzerinde yapılan çalışmalar bu grupta ortostatik hipertansiyon sıklığının yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu hastaların plazma norepinefrin düzeylerinin normotansiflere göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bu grup hastalarda Valsalva manevrasına cevabın çok şiddetli olduğu ve manevra esnasında total periferik rezistansın hızla arttığı saptanmıştır. Sempatikolitik tedavinin hipertansiyonda son derece olumlu ve başarılı oluşu adrenerjik mekanizmanın etyopatogenezdeki rolünü göstermektedir. (53)

Etyolojik sebepler arasında üzerinde en çok durulan konu sodyumun hipertansiyondaki rolüdür. Sodyumun kan basıncı yükselmesine sebep olan tek faktör olmadığı, ancak

esansiyel hipertansiyonlularda fazla sodyum alımının kan basıncında yükselmeye sebep olduğu çok iyi bilinmektedir. Sodyumun hipertansiyon üzerindeki rolünün anlaşılması:

—Hipertansif hastalarda sodyum kısıtlanması ve diüretik kullanımının sonuçlarının,

—Hayvan modelleri üzerindeki çalışmaların

—Epidemiyolojik araştırma sonuçlarının değerlendirilmesi sonucu olabilmektedir.

Hipertansif populasyonun ancak bir kısmında sodyum kısıtlaması ve diüretik kullanımının etkili olması, sodyum duyarlılığının tüm vakalarda söz konusu olmadığını düşündürmektedir. Normal kişilerin de sodyumun pressör etkisine cevabı farklılıklar göstermektedir. Hipertansif hastaların sodyuma duyarlı olup olmamasına göre sınıflandırılması spesifik tedavinin yapılabilmesi ve etyopatogenezini aydınlatılması açısından çok yararlıdır. Hastaların %60'ı sodyum kısıtlaması ve diüretik uygulanmasına olumlu yanıt verirler. Çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalar, hipertansif olgularda sodyumun pressör etkisinin %50 oranında mevcut olduğunu ortaya çıkarmıştır. (54, 55) Vücutta sodyum dengesinin sağlanmasındaki hormonal faktörlerin, normotansif ve hipertansifler arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir. Hipertansiyon tipleri içinde de hormonal faktörler farklılık gösterir. Vücut sodyumunu iki komponentte inceleyebiliriz.

1. Bazal vücut sodyumu: Vücutun zorunlu ihtiyaçlarını karşılayacak ve yaşamla bağdaşacak minimal sodyum düzeyidir. Vücut bazal sodyum düzeyi mineralokortikoid aktivite ile ilgilidir.

2. Ekstra vücut sodyumu: Bazal seviyenin üzerindeki sodyum'dur.

Son zamanlardaki çalışmalar hipertansiyon oluşumunda biriken sodyumun değil, sodyum atılımı için harekete geçen alternatif mekanizmaların sorumlu olabileceğini ortaya koymuştur. Hayvan modellerinde, yapılan çalışmalar natriüretik etkili, Oubain benzeri Na-K ATP az inhibitörü bir madenin esansiyel hipertansiyonda önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. (56, 57) Normal yollardan sodyum atılımının bozulduğu durumlarda bahsedilen Na-K ATP az inhibitörü natriürezi sağlamaya çalışır. İnhibisyon sonucu damar düz kas hücrelerinin elektrolit konsantrasyonları değişir, normal pressör ajanlara verilen damar cevabı şiddetlenir. Hücre sodyum transport sistemindeki bu bozukluk hücre içi kalsiyum düzeyinin de artmasına sebep olur ki yine bu olay da pressör ajanların damar üzerine olan etkisini güçlendirir.

## RENİN ANGIOTENSİN SİSTEMİ

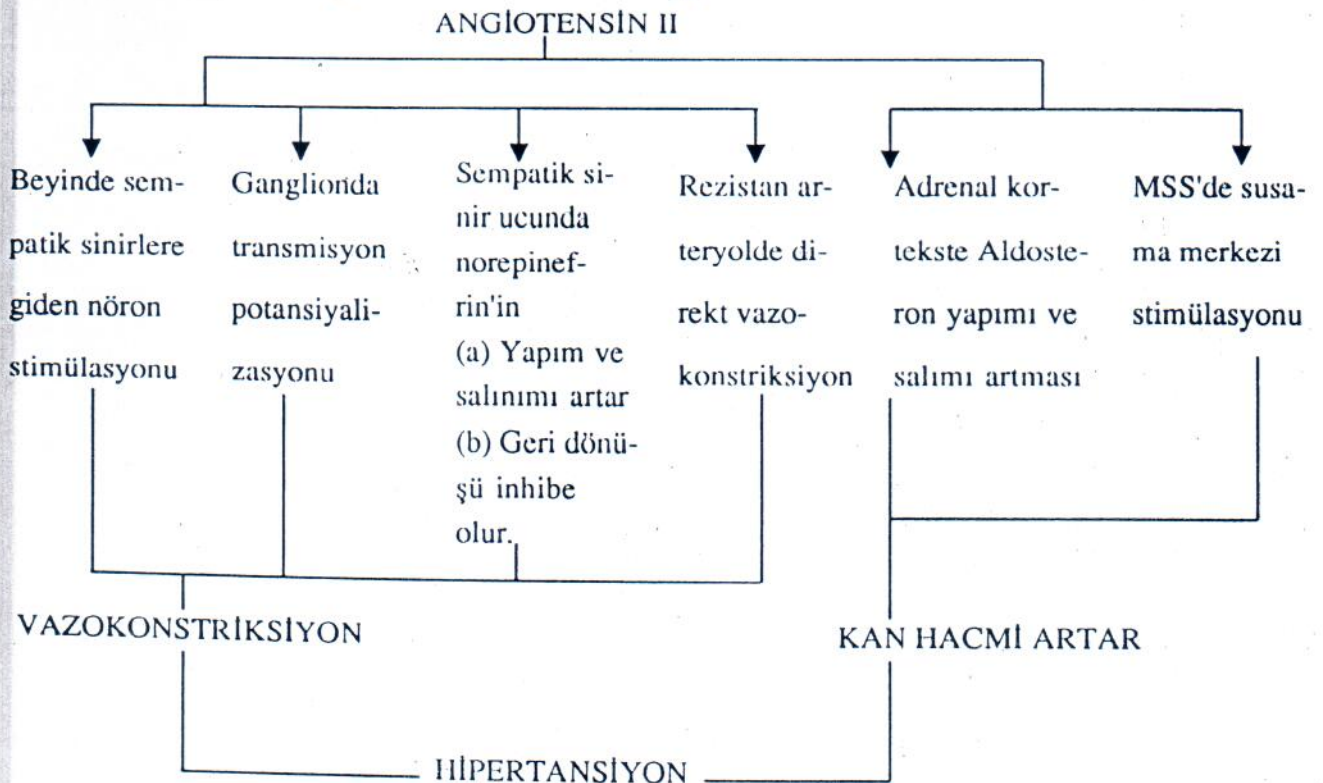
Çok önemli bir kardiovasküler düzenleme mekanizması olan bu sistem kan basıncı kontrolünde, tuz alımı-hipertansiyon ilişkisinde ve nöroendokrin mekanizmanın işleyişinde son derecede önemlidir.

Renin, değişik stimuluslara cevap olarak böbreğin juxta glomerular apareyinde sentezlenip salgılanan bir asit proteazdır. Salınımını kontrol eden mekanizmalar:

1. Renal arterdeki kan basıncı
2. Macula densa'ya ulaşan sodyum miktarıdır. Bu iki faktörün azalması renin salınımını uyarır.  $\beta$  adrenerjik agonistler renin salınımını uyarırken  $\beta$  blokerler ve santral  $\alpha_2$  agonistler salınımı baskılar. Angiotensin II direkt olarak renin salınımını inhibe ederken renal prostoglandinler salınımı stimüle ederler.

Dolaşıma salgılanan renin karaciğerde sentezlenen angiotensinogen'i etkileyerek angiotensin I'e dönüştürür. İnaktif olan angiotensin I konverting enzim tarafından çok güçlü bir vazokonstriktör olan ve adrenal bezinden aldosteron salgılanmasını uyararak angiotensin II'e çevrilir. Bu peptid böbrek üzerinde bir miktar sodyum tutucu etki gösterirken renin salınımını da baskılar. Bazı dokularda angiotensin II biyolojik aktif angiotensin III'e çevrilir.

Şekil 5. Angiotensin II'nin kan basıncı yükselmesine etkisi.



Renin angiotensin sistemi hipotansiyon ve volüm deplesyonu durumunda aktive olup, volüm artışı ve hipertansiyon durumunda baskılanır. Böbrek sodyum ilişkisine bağlı olarak, sodyum retansiyonu renin supresyonuna sebep olacağından vakaların çoğunda renin düzeyi beklenenin aksine normal kalır. (58)

Şekil 5'de angiotensin II'nin hipertansiyon oluşumuna ne şekilde etki ettiği gösterilmiştir.

### PROSTAGLANDİN SİSTEMİ - MEDULLİPİN

Araşidonik asitten sentezlenen prostoglandinler renal perfüzyon basıncı azalması, sinirsel uyarı, angiotensin, norepinefrin ve vazopressinden etkilenip renal vazodilatasyon meydana getirirler. Prostoglandinlerin değişik etkileri vardır, PG E<sub>2</sub> ve PG I<sub>2</sub>'nin vazodilatör etkisi endoperoksitlere ve tromboksan A<sub>2</sub>'nin vazokonstriktör etkisine ağır basmaktadır.

Deneysel olarak renal perfüzyon basıncının azalması renin ve prostoglandin salınımının artmasıyla sonuçlanır. Prostoglandin sentezindeki defektin renal rezistansı artırarak, sodyum atılımını azaltarak ve plazma renin aktivitesini baskılayarak düşük reninli esansiyel hipertansiyon oluşturduğu varsayılmaktadır. (59)

Renal antihipertansif endokrin sistemin etkileri üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir. Renal papilladaki renomedüller interstisyel hücreler medüllipin I'i salgılar, karaciğerde sitokrom P<sub>450</sub> tarafından medüllipin II'e çevrilir. Angiotensin II'e antagonist etkileri olan medullipinin fonksiyonları:

1. Vazodilatasyon
2. Sempatik sinir sistemi baskılanması
3. Diürez ve natriürez'dir. (60)

### ENDOTEL ORJİNLİ VAZOAKTİF MADDELER

Endotelin dolaşımına ilgili fonksiyonları şunlardır:

- Damar düz kas tonusunun ayarlanması,
- Hemostazın sağlanması
- Damar düz kas büyümesinin düzenlenmesi
- Hipertansiyon ve aterosklerozda hedef organ olar yer alması.

Endotel hücreleri birçok vazoaaktif maddenin sentezi ve salgılamasını sağlayabilirler. Bu vazoaaktif maddeler arasında prostasiklin, angiotensin II, endothelium derived relaxing factor (EDRF) ve endothelium derived constricting factor (EDCF) bulunur.

*Endothelium derived relaxing factor* (EDRF) Asetil kolin, bradikinin, serotonin trombin ve norepinefrin, endotelin yokluğunda konstriktör etki, mevcudiyetinde ise vazodilatör etki gösterir. EDRF Na-K ATP-az aktivatörü gibi etki yapar. Yine yapılan çalışmalar, endotelden salgılanan biokimyasal yapısı tam belirlenememiş konstriktör etkili maddeleri ortaya çıkarmıştır. Bu maddelerin birisi prostanoid yapıda, diğeri non prostanoid yapıdadır. Üçüncü madde ise 21 amin asitli peptid olan **endothelin**'dir. Endotelin diğeri endojen vazokonstriktörlerden bifazik basınç cevabı ve etki süresinin uzunluğu ile ayrılır. Bu maddenin volüm regülasyonu ve otoregülasyon sağlanmasında önemli bir mediatör olabileceği sanılmaktadır. (61) Endotelden salgılanan maddelerin oranının değişmesinin esansiyel hipertansiyon etyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

### KALSIYUM VE HİPERTANSİYON

Kalsiyum organizmada son derecede önemli rollere sahip bir iyondur. Kalp uyarı ve ileti sistemi, hormon sentezi ve salgılanması, nörotransmitter mekanizmalar, inflamatuvar olaylar ve hücre içi biokimyasal mekanizmalarda kalsiyum iyonu hayati derecede önemlidir.

Vücutta toplam kalsiyum konsantrasyonu 2.5 milimol'dur, bunun 0.8 mmol'u proteinlere bağlı, 1.3 mmolü serbest, 0.4 mmolü diğeri iyonlarla kompleks halindedir.

Değişik ajanlara bağlı stimülasyon sonucu hücre içinde meydana gelen serbest kalsiyum düzeyi değişimleri önemli bir "hücre içi mesaj ileti" biçimidir. Elektriksel ya da kimyasal stimulus sonucu kalsiyum kanalları yoluyla hücre içine giren kalsiyum  $10^{-5}$  M seviyesine ulaştığında kalmodulin'e bağlanarak myosin light chain kinase (MLCK) enzimini aktive eder. Neticede oluşan myosin fosforilasyonu sonucu aktomyozin kompleksi oluşmasıyla kontraksiyon meydana gelir. (62)

1960'lı yıllarda başlatılan çalışmalar kalsiyum kanal blokerlerinin antianginal etkilerinden başka önemli antihipertansif etkisinin de ortaya çıkarılmasını sağlamıştır.

Kronik hipertansiyonda periferik rezistans artışının önemli bir faktör olduğunun anlaşılması, klinik olarak hipertansiyonun yerleşmemiş olduğu dönemde bile bu bireylerin damar düz kas hücrelerindeki kalsiyum düzeylerinin artmış olduğunu gösterilmesi kalsiyumun hipertansiyon patogeneğinde çok önemli olduğunu kanıtlar. (63)

Intravenöz kalsiyum uygulamasının normotansiflerde ve hipertansiflerde, kan basıncında ve periferik rezistansta artışa yol açtığı bildirilmiştir. (64) Oral kalsiyum alımı ve hipertansiyon arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır, ancak yine de kalsiyumdan zengin beslenmenin hipotansif etkisi olduğunu düşünenlerin sayısı hiç de az değildir.

Yapılan hayvan çalışmalarında artmış kalsiyum alımının damar direncini ve kan basıncını düşürdüğü, tam tersine diyetle kalsiyum kısıtlamasının ise spontan hipertansif sıçanlarda vazokonstriksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Benzer sonuçlar insanlar için de bildirilmiştir. McCarron ve arkadaşları günlük 1 gram oral kalsiyum alımının orta dereceli hipertansiyonda 8 haftalık takipte kan basıncında belirgin düşüş saptadıklarını, normotansiflerde böyle bir etkinin görülmediğini bildirmişlerdir. (65)

Kalsiyumun antihipertansif etkisi tuza duyarlı düşük reninli esansiyel hipertansiyonda daha belirgindir. Tuza bağlı kalsiyum değişimlerinin parathormon ve  $(1.25 \text{ (OH)}_2 \text{ vit D})$  düzeylerini artırarak hipertansiyona eğilim meydana getirdiği düşünülmektedir. (66)

Yine sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalar kalsiyum alımının belirgin natriürece yol açtığını ortaya çıkarmıştır. Yine bu grupta kalsiyum alımının eritrosit Na-K ATP az aktivitesinde artışa sebep olarak hücre içi sodyum düzeyinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. (67)

Kalsiyumun tuza duyarlı şahıslarda aşağıdaki mekanizmalarla antihipertansif etki gösterdiği düşünülmektedir:

1. Natriüretik etki yaparak volüm azalması meydana getirerek,
2. Membran Na-K ATP az aktivitesinde artışa yol açarak hücre içi sodyum ve kalsiyum düzeyini azaltarak
3.  $1,25 \text{ (OH)}_2 \text{ - vit D}$  ve parathormon düzeylerini düşürerek hücre içi kalsiyum düzeyini azaltarak.

## PARATHORMON

Parathormon (PTH) 84 aminoasid içeren 9500 molekül ağırlıklı bir polipeptiddir. Biosentezi ve intrasellüler hücre yolları karışıktır. Salgılanması çok hızlı kontrol edilebilmesine karşın biosentezi o denli hızlı olamamaktadır. Salgılanma öncesinde, hücre içinde depolanma esnasında degradasyona uğrar, meydana gelen PTH parçaları da immunoreaktif özellikler gösterir ve aynı zamanda hormon regulasyonunda da rol oynar.

PTH, plasma kalsiyumu azalınca hızla paratiroid bezinden salgılanır, direkt olarak böbrek ve kemiğe indirekt olarak da barsağa etki eder, kalsiyum dengesi sağlanınca negatif feed back mekanizması ile salgılanması baskılanır. PTH'un en önemli salgılanma mekanizması ekstrasellüler iyonik kalsiyum düzeyidir.

Dolaşımında PTH heterojendir, 84 amino asidli Polipeptid formu yanında hormonun parçalanmış bölümleri de bulunur. Hormon parçalarının biyolojik olarak daha az etkili olduğu sanılmaktadır. PTH hipokalsemiyi aşağıdaki yollarla düzeltir:

1. Böbrekten kalsiyum tutulmasını artırarak,
2. Kemikten kalsiyum salınmasını artırarak,
3. İndirekt olarak vit D aracılığıyla intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırarak,
4. Plasma fosfat düzeyini azaltarak.

PTH böbrek üzerine etkilerini kalsiyum ve magnezyumun renal tubuler reabsorpsiyonunu, fosfatın ve bikarbonatın ekskresyonunu artırarak gösterir. Hormon hedef organın spesifik plazma membranına bağlanır, ikinci mesajcı olarak C-AMP'i kullandığı sanılmaktadır.

Parathormon ölçümü radioimmun assay yöntemi ile yapılmaktadır. Ancak kullanılan standart ve antisera farklılığı nedeniyle sonuçlar birbirini tutmamaktadır, son zamanlarda antisera olarak sentetik insan PTH'ı kullanılması farklılıkları azaltmıştır, ayrıca PTH'nın mid ve karboksi bölümlerinin ölçümü şaşırtıcı bir biçimde teşhis için faydalı neticeler vermektedir. (68)

Hiperparatiroidizmli hastalarda hipertansiyon insidansının yüksek olduğu bilinmektedir. (69) Renal parenkimal değişiklikler ve periferik damar direncinin artışı etyolojiden sorumlu tutulmaktadır. Yapılan geniş vak'a serili çalışmasında Daniel, hipertansif hasta-

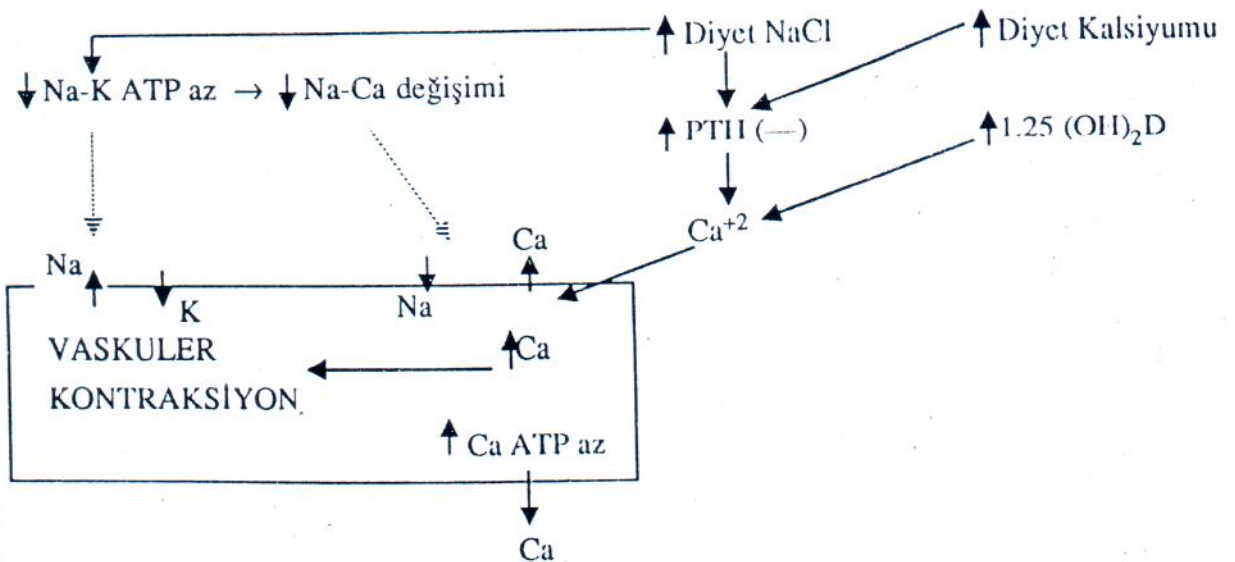
ların serum fosfat düzeylerinin normotansiflere nazaran daha düşük olduğunu bildirmiştir. PTH serum fosfatını düşürdüğünden, hiperparatiroidizmde hipertansiyonun PTH'un doku etkisiyle meydana geldiği düşünülmektedir.

Diğer taraftan tedavi edilmemiş hipertansiflerde ve sıçan modellerinde PTH düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Tuza duyarlı sıçanların tuzla oluşturulan hipertansiyon modellerinde PTH'un orta segmentine karşı gelişen antikor düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, PTH'un özellikle tuza duyarlı hipertansiyonda hücre içi kalsiyum düzeyini artırdığını ve hipertansiyon etyopatogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. (70)

Bir grup araştırmacı ise parathormonun vazodilatör ve hipotansif etki gösterdiğini bildirmişlerdir, ancak fizyolojik koşullarda bu etkiler gözlenememiştir. PTH'un yüksek dozlarda uygulanması belki de membran Ca-ATP az doymasına bağlı olabilir. Parathormon fizyolojik olarak bir kalsiyum ionoforudur ve vazokonstriktördür.

1.25 (OH)<sub>2</sub>-D'nin de hücre içi kalsiyum düzeyini artırarak hipertansif etki yaptığı bildirilmiştir.

PTH, kalsiyum, D vit ve sodyum ilişkisi Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Parathormon, D vitamini, Kalsiyum ve Sodyum ilişkisi.

## PARATIROID HİPERTANSİF FAKTÖR (PHF)

Seksenli yılların sonunda Kanadalı bilim adamı Pang tıp dünyasının ilgisini çeken yeni bir hipertansif faktör izole ettiklerini bildirdi. (71) Spontan hipertansif sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, plazmada doza bağlı vazokonstriktör etki gösteren bu maddenin etkisini muhtemelen kalsiyumun hücre içine girişini artırarak oluşturduğunu ortaya attı. (72) Spontan hipertansif sıçanlardan (SHR) elde ettikleri plazmayı normotansif sıçanlara enjekte eden Pang, bunlarda pressör ajanlara cevabın arttığını bildirmiştir. Ortaya atıldığı görüşü kanıtlamak için SHR'e paratiroidektomi uygulamış, normotansif sıçanlara da paratiroid transplante etmiş ve sonuçları değerlendirmiştir. Paratiroidektomi sonrası SHR'lerde ortalama kan basıncı düşmüş, plasmadan PHF kaybolmuş; paratiroid transplantasyonu uygulanan normotansif sıçanlarda ise ortalama arter basıncı yükselmiş, bir süre sonra plazmada PHF belirmiştir. (73)

Son olarak Pang, paratiroid novel hücrelerinin PHF ürettiğini elektron mikroskobu kullanarak tesbit ettiklerini bildirmiştir. (74)

## MATERYEL METOD

Bu çalışma Temmuz-Eylül 1991 tarihleri arasında SSK Göztepe Hastanesi Koroner Bakım Ünitesine akut myokard infarktüsü tanısıyla yatırılan, yaşları 34-71 arasında değişen ( $51.76 \pm 10.40$ ) 12'si erkek 8'i kadın 20 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların 10'u normotansif, diğer 10'u hipertansif idi. Akut dönemdeki adrenenjik stimülasyona bağlı hipertansiyonu ekarte etmek için anamnezinde esansiyel hipertansiyon bulunan hastalar çalışma kapsamına alındı.

Metabolik, endokrin, renal hastalığı olanlarla, Konjestif Kalp Yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. İki hasta myokard infarktüsü komplikasyonlarıyla kaydedildi.

Akut myokard infarktüsü tanısı ile koroner ünite yatışı yapılan hastaların fizik muayeneleri esnasında kan basınçları sağ koldan, yatar pozisyonda, üç kez ard arda civalı sfigmomanometre ile ölçüldü, ortalaması alındı. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure 1984 Report'a göre diastolik kan basıncı 90 mm Hg üzerinde olanlar hipertansif kabul edildi.

Hastalara ilk müdahaleleri yapıp semptomatik rahatlama sağlanmasından hemen sonra uygun bir perifer veninden 10 cc kan alındı. Santrifüje edilip serumu ayrılan örnek iki tüpe ayrıldı. Tüplerden biri PTH tayini için  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de muhafazaya alındı, diğer örnek biokimya tetkikleri için laboratuara gönderildi. Çalışma protokolü gereğince kalsiyum, magnezyum ve fosfat düzeyleri istendi. Hastanede yatışlarının yedinci günü aynı parametrelerin tekrar değerlendirilmesi için yeniden kan alındı. Serum elektrolit konsantrasyonları kan örneği alındığı gün tesbit edilip kaydedildi, ancak PTH düzeylerinin ölçümü için birinci ve yedinci gün alınan serum örneklerinin çalışma süresince biriktirilip bekletilmesi gerekti.

Çalışma sona erdiğinde biriktirilen serum örnekleri SSK Okmeydanı Nükleer Tıp Merkezine götürüldü. Burada çift antikor yönteminin kullanıldığı  $\text{I}^{125}$  radioimmünassay PTH-M kitiyle çalışıldı.  $\text{I}^{125}$  işaretli PTH-M aynı örnek için PTH-M ile yarışır, 18 saatlik bir inkübasyon döneminden sonra presipite olan antikor bağlı fraksiyon ölçülür, kalibrasyon eğrisinden örnek konsantrasyonu okunur.

Her iki grubun birinci ve yedinci gün PTH ve elektrolit düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması için t testi kullanıldı. İstatistiksel analizde aşağıdaki formüller kullanılmıştır:

## 1. Aritmetik ortalama

$$X = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

## 2. Standart hata

$$SH = \sqrt{\frac{(x - x_i)^2}{n - 1}}$$

## 3. Standart değer

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_{i1} - \bar{x}_1)^2 + \sum_{i=2}^n (x_{i2} - \bar{x}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \left( \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}$$

4. t testi : Grup ortalamaları arasındaki farkın önemli olup olmadığını anlamak için kullanılmıştır.

$$t = \frac{\bar{x}_1 \pm \bar{x}_2}{SD}$$

$\Sigma$  = Toplam

$X$  = Aritmetik ortalama

$X_i$  = Herhangi bir deneğin aldığı değer

$n$  = Denek sayısı

## BULGULAR

SSK Göztepe Hastanesi Koroner Ünitesinde akut myokard infarktüsü tanısıyla yatırılıp tedavi gören onu normotansif, onu hipertansif yirmi hastanın yatışlarının birinci ve yedinci günü serum parathormon, kalsiyum, magnezyum ve fosfat düzeyleri ve bunların istatistiksel karşılaştırılması aşağıda anlatılmıştır.

Her iki grubun biokimya tetkikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Her grubun birinci ve yedinci gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Yine her iki grubun elektrolit değerleri arasında da istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

Hipertansif grup altısı erkek dördü kadın, yaşları 34-68 arasında değişen ( $50.82 \pm 11.32$ ) 10 hastadan oluşmaktaydı. Bu hastaların 5'i inferior, 3'ü anteroseptal, 1'u posterior ve 1'i de yaygın anterior myokard infarktüsü tanısı almışlardı. Bu hastaların 3'üne yatışlarının ilk dört saati içinde trombolitik bir tedavi ajanı olan streptokinaz uygulandı. Sol kalp yetmezliği nedeniyle iki hastaya düşük doz kaptopril ve furasemide uygulandı.

Hastaların rutin biokimyasal tetkiklerinde diabet, karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği veya neoplazik bir hastalık bulgusuna rastlanmadı. Serum elektrolit düzeyleri arasında anormal bir değere rastlanmamıştır. Birinci güne ait ortalama serum parathormon konsantrasyonu normalden yüksek bulundu. ( $0.67 \pm 0.23$  ng/ml) PTH'un çalıştığımız yöntemle normali 0.1-0.3 ng/ml arasında değişmektedir. Yatışlarının yedinci gününe ait serum PTH ve elektrolit düzeyleri değerlendirilmesinde serum elektrolit konsantrasyonlarının tümü normal sınırlarda bulundu. 7. gün serum PTH ortalaması  $0.24 \pm 0.07$  ng/ml olarak düşük bulundu. ( $p < 0.05$ )

	Serum Parathormon		Kalsiyum		Magnezyum		Fosfat	
	1. GÜN	7. GÜN	1. GÜN	7. GÜN	1. GÜN	7. GÜN	1. GÜN	7. GÜN
Hasta 1	0.6	0.3	10.2	10.2	2.3	2.2	3.2	3.2
Hasta 2	0.4	0.2	10.1	10.2	2.1	2.0	3.6	3.4
Hasta 3	0.3	0.1	9.9	10.0	1.8	1.9	3.4	3.3
Hasta 4	0.4	0.3	10.3	10.2	2.2	2.3	3.2	3.2
Hasta 5	0.5	0.2	10.2	10.3	1.8	2.0	3.2	3.2
Hasta 6	0.4	0.3	10.3	10.2	2.2	2.4	3.4	3.3
Hasta 7	0.4	0.1	9.8	10.0	2.5	2.4	3.4	3.2
Hasta 8	0.5	0.1	9.8	9.9	2.3	2.4	3.8	3.6
Hasta 9	2.8	0.4	9.9	10.1	2.2	2.3	3.2	3.4
Hasta 10	0.4	0.3	10.3	10.2	1.9	2.1	3.4	3.3

**Tablo 6.** Hipertansif hastaların bulguları.

	Serum Parathormon		Kalsiyum		Magnezyum		Fosfat	
	1. GÜN	7. GÜN	1. GÜN	7. GÜN	1. GÜN	7. GÜN	1. GÜN	7. GÜN
Hasta 1	0.2	0.01	10.3	10.2	2.1	2.1	3.4	3.2
Hasta 2	0.07	0.2	9.9	10.1	2.0	2.0	3.2	3.4
Hasta 3	0.3	0.2	9.8	9.9	1.9	2.0	3.3	3.4
Hasta 4	0.1	0.1	9.9	9.8	1.8	1.9	3.2	3.3
Hasta 5	0.2	0.2	10.0	10.1	1.9	2.0	3.3	3.4
Hasta 6	0.1	0.01	10.2	10.3	2.0	2.1	3.6	3.2
Hasta 7	0.2	0.3	10.1	10.2	1.9	2.0	3.4	3.3
Hasta 8	0.3	0.2	10.0	10.1	2.1	2.0	3.4	3.4
Hasta 9	0.07	0.01	9.9	10.1	2.2	2.1	3.2	3.1
Hasta 10	0.4	0.3	10.1	10.2	1.9	2.0	3.5	3.4

**Tablo 7.** Normotansif hastaların bulguları.

Normotansif gurubu oluşturan 6'sı erkek 4'ü kadın 10 hastanın yaşları 36-71 arasında değişmekteydi. ( $56.04 \pm 10.61$ ) 4'ü akut inferior, 3'ü anteroseptal, 2'si inferolateral ve biri de yaygın anterior myokard infarktüsü tanısıyla koroner ünitesinde tedavi gören hastaların diabet, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer ve tiroid hastalığı ile konjestif kalp yetmezliği bulguları mevcut değildi.

Yatışların birinci gününe ait elektrolit ve parathormon düzeyleri normal sınırlar içinde bulundu. Yedinci gün tekrarlanan tetkiklerin sonuçları da fizyolojik sınırlar içindeydi. Birinci güne ait ortalama serum PTH düzeyi ( $0.194 \pm 0.03$  ng/ml), yedinci güne ait PTH düzeyi ise  $0.153 \pm 0.04$  ng/ml olarak saptandı.

Normotansif ve hipertansif grubun birinci ve yedinci gün ortalama PTH düzeylerinin istatistiksel analizinde t testi kullanıldı. Birinci güne ait PTH düzeyleri karşılaştırıldığında, hipertansif grup değerinin normotansif gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı. ( $p < 0.05$ )

Yedinci güne ait ortalama serum PTH düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı olarak hipertansif grup ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı. ( $p < 0.05$ )

(ng/ml)	1. GÜN	7. GÜN	
NORMOTANSİF GRUP PARATHORMON DÜZEYİ	$0.19 \pm 0.03$	$0.153 \pm 0.04$	$p > 0.05$
HİPERTANSİF GRUP PARATHORMON DÜZEYİ	$0.67 \pm 0.23$	$0.24 \pm 0.07$	$p < 0.05$
	$P < 0.05$	$P < 0.05$	

**Tablo 8.**

## TARTIŞMA

Hipertansiyon etyopatogenezini aydınlatmaya yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. Şu ana dek henüz hiçbir model etyopatolojiyi tek başına izah edememiştir. Ağırlık kazanmış olan görüş, esansiyel hipertansiyonun oluşumunda birçok faktörün bir arada, birbirini etkileyerek rol oynadığı şeklindedir.

Başlangıçta kan basıncı yüksekliğinin sadece bir bulgu olduğu düşünülürken bugün artık hipertansiyonun bir sendrom olduğu görüşü gündemdedir.

Araştırmacıların hipertansiyonla ilgili çalışmaları daha önceleri böbrekler ve adrenerjik sistem üzerinde yoğunlaşmış iken bugün artık anlaşılmıştır ki hipertansiyonla ilgili patofizyolojik hedefler kalsiyum metabolizmasının büyük önem taşıdığı periferik vasküler rezistans artışını açıklamaya yönelik olacaktır. (75) Kalsiyumun düz kas kasılmasındaki rolü çok iyi bilinmektedir, ayrıca periferik rezistans artışının artmış hücre içi kalsiyum düzeyiyle birlikte olduğunun anlaşılması araştırmacıların dikkatini bu yöne çekmiştir. (76)

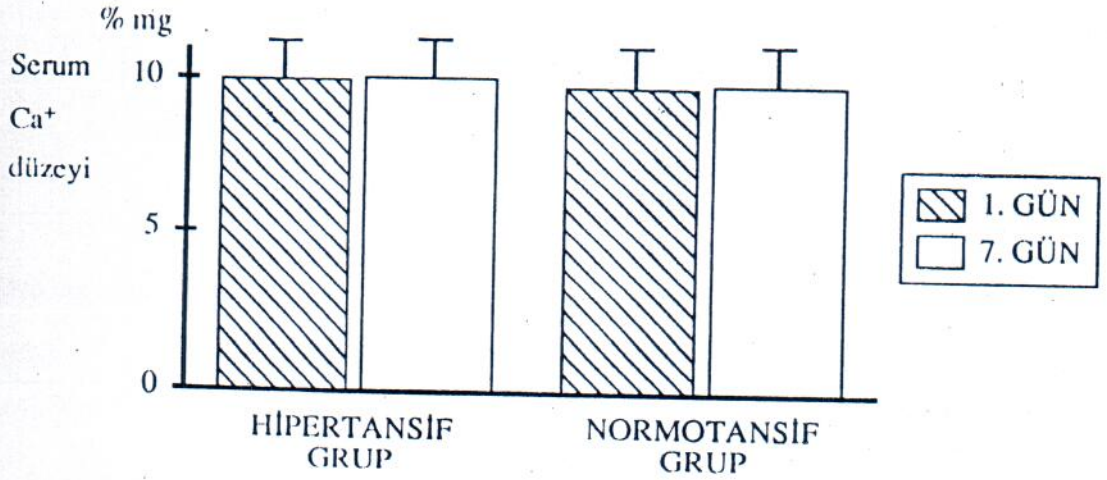
Kalsiyum alımı ile hipertansiyonun ilişkisine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sonucu çelişkilidir. NHANES I çalışması olarak da bilinen 1971 - 1974 yılları arasında McCarron ve arkadaşlarının Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Birliği adına gerçekleştirdikleri çalışmada alitle alınan kalsiyum miktarıyla hipertansiyon arasında ters bir ilişki olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. (77) Harlan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar bu görüşü destekler niteliktedir. (78) Gruchow ve arkadaşları zenci populasyonda yaptıkları çalışmada benzer bulgular ortaya koymuşlardır. Hipertansiyon ve diyetle alınan oral kalsiyum arasındaki negatif ilişki birçok merkezin yürüttüğü çalışmalar sonunda da tekrarlanmıştır. (79)

Fenstein yapılan çalışmaların güvenilirliği hakkındaki endişelerini belirtirken, diğer iyonların rolüne pek dikkat edilmediğini ve çalışma yapılan populasyon yeterince geniş olmadığını iddia etmiştir.

NHANES grubu tarafından yakınlarda sonlandırılan ikinci çalışma 40.000 kişi üzerinde yürütülmüştür. McCarron'un bulgularının aksine kan basıncı ile kalsiyum alımı arasında bir ilişki saptanamamıştır. (80)

Yine yapılan çalışmalarda, serum kalsiyum düzeyi ve kan basıncı arasında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Sayısı on bini aşan vak'a üzerinde yapılan çalışmalar total serum kalsiyumu ile sistolik-diastolik kan basıncındaki yükselme arasında pozitif bir ilişkinin varlığını ortaya koymuştur. (81) Strazzulo ve arkadaşları ise 55 hipertansif hasta üzerinde, normotansif grupla karşılaştırmalı çalışmalarında total serum kalsiyumu ile kan basıncı arasında bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. (82) McCarron ve arkadaşları ise hipertansif hastaların serum kalsiyum düzeylerinin normale nazaran daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. (77) Resnick ve arkadaşları ise düşük reninli hipertansiyonda düşük serum kalsiyumu bulunduğunu iddia etmişlerdir. (83)

Biz de, normotansif ve hipertansif hastalarımızın serum kalsiyum düzeylerini inceledik. Serum kalsiyum konsantrasyonları ile kan basıncı düzeyleri arasında belirgin bir ilişki saptanmadı.



Şekil 7. Her iki grubun 1. ve 7. gün serum kalsiyum düzeylerinin karşılaştırılması.

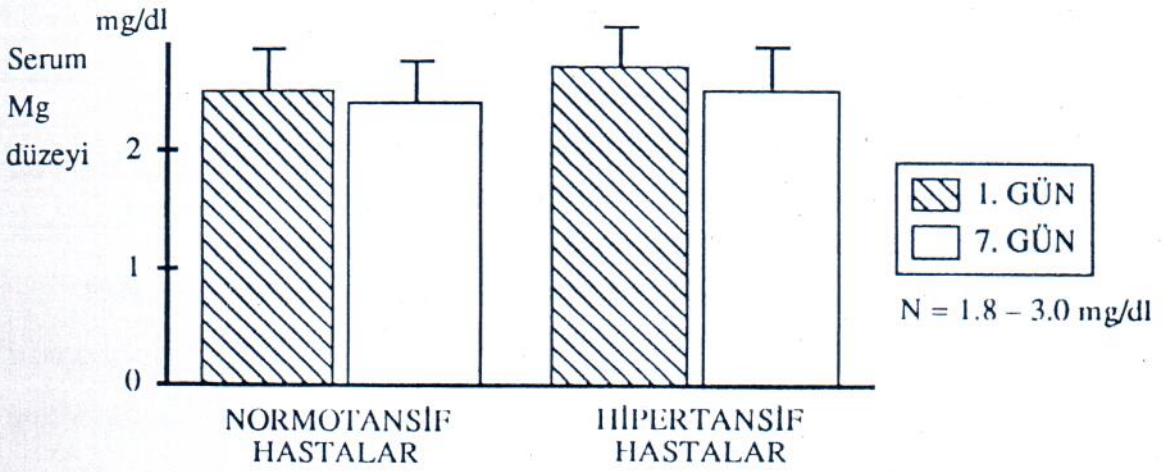
Yine hipertansiyon etyopatogenezinde rol oynaması muhtemel ikinci önemli hücre içi katyonu olan magnezyumla hipertansiyon ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Sangal ve arkadaşları serum magnezyum düzeyleri ile kan basıncı arasında negatif bir ilişkinin bulunduğunu bildirmişlerdir. (84) Yine aynı çalışmada üriner magnezyum düzeyi ile diastolik kan basıncı arasında negatif bir ilişki saptanmıştır.

Diğer taraftan NHANES I çalışmasının verilerine göre böyle bir korelasyon mevcut değildir. (78)

Pratikte gözlenen, özellikle preeklampsi ve eklampside magnezyum yüklemesinin kan basıncını düşürücü yönde etki gösterdiğiidir. Magnezyum bu etkisini muhtemelen:

- Kalsiyum'un hücre içine alınımını engelleyerek,
- Bunun sonucunda sitozolik kalsiyum düzeyini düşürüp, kontraktiletiyi azaltarak göstermektedir.

Sonuçlarımızı incelediğimizde serum magnezyum düzeyleri ile kan basıncı arasında bir korelasyon saptamadık. Sonuçlarımız NHANES I verilerine uymaktadır.

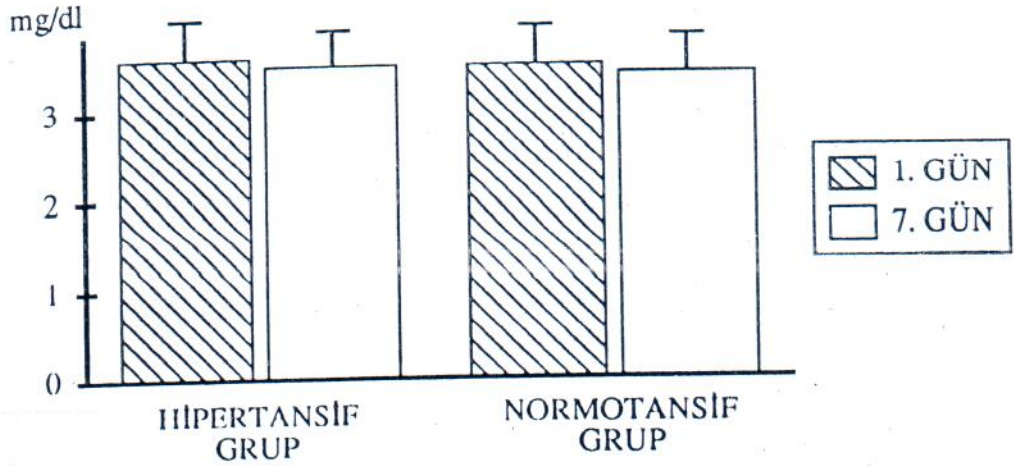


Şekil 8. Normotansif ve hipertansif hastalarının serum magnezyum düzeylerinin karşılaştırılması.

Yaptığımız çalışmanın biokimyasal parametrelerinden olan fosfat düzeyi de çalışma sonunda değerlendirildi. Fosfor, membran yapısı, transport ve enerji deposu fonksiyonlarıyla yakından ilişkili önemli bir anyondur. Fosforun absorpsiyonu D vitaminine, ekskresyonu da parathormona bağlıdır. Kalsiyum ve fosfor arasında dinamik bir denge mevcuttur.

Çalışmamızın neticesinde, her iki gruba ait birinci ve yedinci gün ortalama serum fosfat düzeyleri fizyolojik sınırlar içinde bulundu, gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Normal fosfat serum düzeyleri 3.0-4.5 mg/dl içindedir.

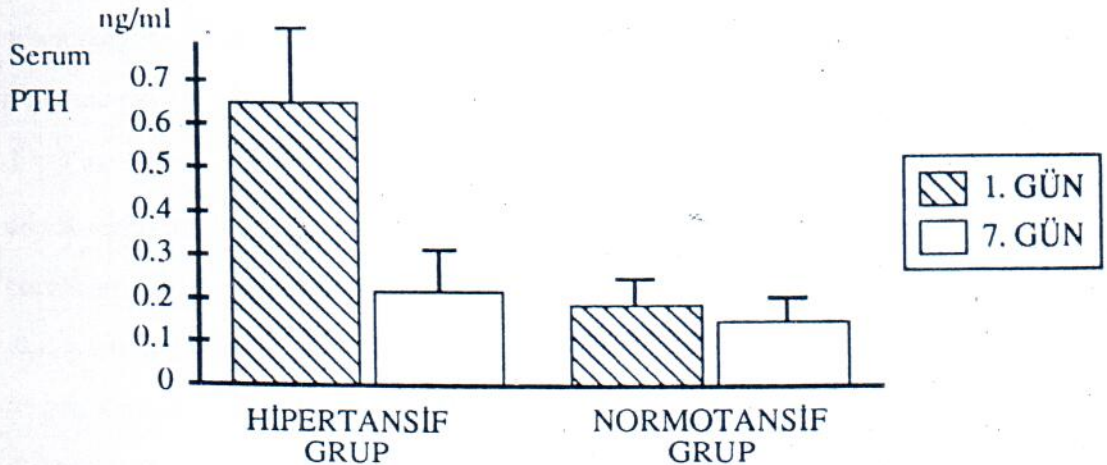


Şekil 9. Normotansif ve hipertansif grubun serum fosfat düzeylerinin karşılaştırılması.

Yaptığımız literatür taramasında, fosfat düzeyleri ile kan basıncı arasında önemli bir ilişki saptandığına dair yayınlara rastlamadık, bizim bulgularımız da literatürle uyusmaktadır.

Parathormon düzeylerinin değerlendirilmesi çalışmamızın en önemli kısmını oluşturmaktaydı. Yaptığımız istatistiksel analizlerde, normotansif hasta grubunun birinci ve yedinci gün serum parathormon düzeyi ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Hipertansif hasta grubunun birinci gün değeri ortalaması normal değerlerin üzerinde bulundu. Yine bu grubun yedinci güne ait serum PTH düzeyi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Şekilde her iki grubun PTH düzeylerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.



Şekil 9. Normotansif ve hipertansif hastaların parathormon düzeylerinin karşılaştırılması.

Hipertansif hastaların birinci güne ait serum parathormon düzeyi ortalaması belirgin olarak normalden yüksek bulunmuştur. Yedinci gün yapılan serum PTH ölçümlerinin ortalaması normal fizyolojik sınırlar içinde bulundu. Bulduğumuz neticeler, hipertansif dönemde parathormon yüksekliğinin, kan basıncı yükselmesinde etyolojik rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Klinik takip esnasında, tedavi nedeniyle kan basıncında normalizasyonun sağlandığı yedinci güne ait serum PTH ortalamasında belirgin olarak düşme saptandı.

Parathormonun hipertansiyon etyopatogenezinde rol oynuyor olabileceği, hiperparatiroidizmlili hastaların hipertansiyon insidansının yüksek olduğunun anlaşılmasından beri düşünülmekte ve üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Renal parenkimal değişmelerin hipertansiyona sebep olabileceği düşüncesine karşın, hiperparatiroidizmlili hastaların serum kreatinin düzeylerinin normal bulunması, parathormonun başka bir yoldan etyopatogenezden sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Young, McCarron ve Morris 1990 yılında yaptıkları çalışmada tedavi görmeyen esansiyel hipertansiyonlu hastaların serum parathormon ve  $1.25(OH)_2$  vit D seviyelerini normal hastalarinki ile karşılaştırmışlardır. 45'i erkek 32'si kadın 77 hastanın serum PTH düzeyleri immunochemuminometrik intakt molekül yöntemiyle ölçülmüştür. Yapılan değerlendirilmede, hipertansif erkek hastaların serum parathormon düzeyleri normalden %36 oranında yüksek bulunmuştur. Kadın hastaların serum PTH ve parathormon düzeyleri arasında benzer bir ilişki saptanmamıştır. (85)

Kolamiets ve arkadaşları hipertansif hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada intravenöz kalsiyum toleransını incelemişlerdir. Hipertansif hastalarda test sonrasında gözlenen hiperkalseminin eliminasyonunun normotansiflerden daha uzun sürdüğünü göstermişlerdir. Yine hipertansif grupta, böbrekler yoluyla kalsiyum ekskresyonunun normalden daha düşük olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar hipertansif hasta popülasyonu ortalama serum parathormon düzeyini normalden yüksek bulmuşlardır. Kalsiyum yüklemesi esnasında tüm hastalarda serum PTH seviyesinde düşme, kalsitonin seviyesinde ise artma saptanmıştır. Çalışmanın sonunda hipertansif hastaların paratiroid bezi aktivitesinin yüksek olduğu, dolayısıyla hipertansiyon etyopatogenezinde parathormonun çok önemli bir rolü olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.

Mc Carron ve Kolamiets'in yaptıkları çalışmaların sonuçları bizim bulgularımızla uygunluk göstermektedir. Ancak çalışmamızdaki hasta sayısının düşük olması bulgularımızın istatistiki değerini ve güvenilirliğini azalttığını düşünmekteyiz.

Parathormonun hipertansiyon etyolojisinde rol oynadığını hemen her araştırmacı kabul etmektedir. Ancak bir kısım araştırmacı parathormonun dışardan tatbikinin hipotansif etki yaptığına dikkat çekmişlerdir. Brin ve Tatrov spontan hipertansif sıçanlarda yaptıkları çalışmada intravenöz parathormon uygulamasının total periferik rezistansı düşürdüğünü bildirmişlerdir. Ancak angiotensin II'nin de beraber verildiği durumlarda, parathormonun hipotansif etkisi ortadan kalkmış, kan basıncındaki artış tek başına angiotensin II verilmişinden daha yüksek bir orana ulaşmıştır. Araştırmacılar parathormonun angiotensin II'nin etkisini artırıyor olabileceğini düşünmektedirler. (86)

Brickman ve Stern, parathormonun hipotansif etkisi olduğunu iddia etmişler, essansiyel hipertansiyonda vasküler düz kaslarda PTH'a karşı duyarsızlığın mevcudiyetinin etyolojik faktör olabileceğini bildirmişlerdir. (87)

Neuser, Schulte ve arkadaşları da kısa ve uzun dönem parathormon uyguladıkları sıçan deneyleri sonucunda, bu hormonun kan basıncını düşürücü yönde etki ettiğini bildirmişlerdir. (88)

Yang ve arkadaşları parathormonun parenteral uygulanmasıyla portal hipertansif sıçanlarda portal basınçta önemli düşme sağlandığını bildirmişlerdir. (89)

Parathormon ile birlikte kalsiyum regülasyonunda önemli rol oynayan  $1.25(OH)_2$  vit D de hücre içine kalsiyum girişini artırarak hipertansiyon oluşumunda rol oynamaktadır. Özellikle tuza duyarlı hipertansif sıçanlarda kalsiyumun diyetle azaltılması parathormon'la birlikte D vitamini artışına da yol açarak hipertansiyon etyolojisinde önemli bir faktör olmaktadır. (90) Bu grupta kalsiyumdan zengin diyetin, hem parathormon, hem de vit D düzeyini azaltarak kan basıncını düşürücü yönde etki gösterdiği iddia edilmektedir.

Parathormon düzeyleri, parathormonun hipertansiyonla ilgisi konularında yapılan çalışmalar birbiriyle çelişen sonuçlar vermektedir. Burada üzerinde durulması gereken nokta, dışarıdan verilen parathormonun hipotansiyona yol açarken nasıl olup da esansiyel hipertansiyonlu hastalarda serum PTH düzeyleri normalden yüksek olabildiğidir.

Bu sorunun açıklanması parathormonun fizyolojik koşullarda daha değişik etkileri olduğunun bilinmesiyle olabilmektedir. Düşük konsantrasyonlarda parathormon hücre

içene kalsiyum girişini artırırken yüksek dozlarda bu etki baskılanmaktadır. Vücutta hiçbir zaman deneysel şartlardaki konsantrasyonlara ulaşmayan parathormon, muhtemelen fizyolojik olarak vazokonstriktördür. Oral kalsiyum alımı belki de parathormonu suprese ederek birçok araştırma grubunun belirttiği hipotansif etkiyi oluşturmaktadır.

Genel bilgiler bölümünde, dolaşımında parathormonun intakt molekül formu yanında hormonal aktiviteye sahip parçaların da bulunduğunu açıklamıştık. Parathormon tayininde de çeşitli merkezlerde çeşitli yöntemlerin kullanıldığı çok iyi bilinmektedir. Geliştirilen radioimmün assay yöntemleri hormonun mid ve karboksi bölümlerine olduğu gibi büyük moleküle de hassas olabilmektedir. Mc Carron ve arkadaşları esansiyel hipertansiyonlu hastaların serum PTH düzeylerini saptarken hormonun orta segmentine duyarlı bir yöntem kullanmışlardır.

Biz de çalışmamızda parathormon tayini için benzer yöntem kullandık ve aynı yönde sonuçlara ulaştık. Literatürde rastladığımız değişik bulgular kullanılan yöntemin farklılığına bağlanabilir.

Her ne kadar Pang ve arkadaşları, spontan hipertansif sıçanlarda izole ettikleri paratiroid hipertansif faktörün parathormondan farklı olduğunu, parathormonun hipotansif etki gösterdiğini oysa paratiroid hipertansif faktörün periferik vasküler rezistansı artırdığını belirtmişlerse de, fizyolojik koşullarda parathormonun vazokonstriktör etki gösterdiği görüşü büyük bir araştırıcı grubu tarafından desteklenmektedir. Bizim çalışmamız tamamen fizyolojik koşulları yansıtmaktadır, myokard infarktüsü esnasında parathormon artışı olduğunu gösteren herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Zaten normotansif myokard infarktüsü hastaların serum parathormon düzeylerinde yükseklik gözlenmemesi görülmüşü desteklemektedir.

Bugün hipertansiyon hakkındaki bilgilerimiz 20 yıl öncesiyle kıyaslanmayacak ölçüde artmıştır. Kalmodulin'in gösterilmesi, endotel orijinli vazoaktif maddelerin bulunması, prostoglandinlerin düzenleyici rolünün anlaşılması ancak son yıllarda gerçekleşebilmiştir. tüm araştırmaların üzerinde anlaşıldığı konulardan biri olan esansiyel hipertansiyonun yerleştiği dönemdeki total periferik rezistans artışı görünürdeki en önemli patolojik bulgudur. Açıklanması beklenen konu total periferik rezistansın artışına sebep olduğu kabul edilen damar düz kas hücrelerindeki hücre içi kalsiyum artışının hangi mekanizmayla meydana geldiğidir.

Esansiyel hipertansiyonun etyopatogenezi kısa bir süre içinde aydınlatılacak gibi görülmektedir. Ancak en azından bu konuda yapılan çalışmaların ortak hedeflerinden biri belli olmuştur. Hücre içi kalsiyum artışına sebep olabilecek bilinen ve bilinmeyen mekanizmaları harekete geçiren tetik faktörün bulunabilmesi, bütün araştırmacıların en büyük ümididir.

Parathormon ve paratiroid hipertansif faktörle ilgili çalışmaların önemi esansiyel hipertansiyondaki tetik mekanizmanın paratiroid bezi aktivitesi ile yakın ilişki içinde olduğunu düşündürmesindedir.

## SONUÇLAR

10'u normotansif, 10'u hipertansif 20 myokard infarktüsülü hastanın serum parathormon ve elektrolit düzeylerinin incelendiği çalışmanın sonuçlarını şöyle sıralayabiliriz:

1. Normotansif ve hipertansif gruba ait hastaların serum elektrolit değerleriyle kan basınçları arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu sonuçlar, bize esansiyel hipertansiyonlu hastaların serum elektrolit konsantrasyonlarının normal fizyolojik değerler içinde yer aldığını, dolayısıyla etyopatogeneizde elektrolit dengesizliğinin önemli bir faktör olmadığını düşündürmüştür.

2. Hipertansif hastalarda saptadığımız serum parathormon düzeyi yüksekliği, esansiyel hipertansiyonda paratiroid bezi aktivitesi artışının etyopatogeneizde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir. Değişik modellerle açıklanmaya çalışılan, ancak henüz nasıl oluştuğu tam olarak izah edilemeyen total periferik rezistans artışı kalsiyum metabolizmasıyla yakın ilişki içindedir. Bütün araştırmacıların kabul ettiği sیتozolik kalsiyum miktarı artışının meydana gelişinde, hücre içine kalsiyum girişini sağlayarak rol oynayan parathormonun esansiyel hipertansiyon patogenezinde önemli bir tetik mekanizma olabileceği görüşündeyiz.

## ÖZET

Bu çalışma, akut myokard infarktüsü geçiren 10 normotansif ve 10 hipertansif hastanın serum parathormon ve elektrolit düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır. 6'sı erkek 4'ü kadın, yaşları 34-68 arasında değişen (ortalama  $50.82 \pm 11.32$ ) 10 hipertansif ve yine 6 erkek 4 kadın, yaşları 36-71 arasında değişen (ortalama  $56.04 \pm 10.61$ ) 10 normotansif hasta koroner bakım ünitesinde tedavi gördükleri süre içinde çalışmaya alındı. Yatışlarının birinci ve yedinci günü serum parathormon, kalsiyum, magnezyum ve fosfat düzeylerini saptamak için kan örneği alınan hastaların belirgin bir metabolik, endokrin, hepatikveya renal patolojileri yoktu.

Normotansif hastaların birinci ve yedinci gün parathormon ve elektrolit değerleri normal sınırlar içinde bulundu.

Hipertansif gruba ait sonuçların değerlendirilmesinde, birinci ve yedinci güne ait serum elektrolit düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Birinci güne ait ortalama PTH düzeyi belirgin olarak yüksek bulundu. Normotansif grubun birinci gün PTH ortalaması ile karşılaştırıldığında hipertansif grubun değeri anlamlı olarak yüksek bulundu. ( $p < 0.05$ ) Yedinci gün PTH ortalamaları karşılaştırıldığında yine hipertansif grup ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti.

Bu bulgular, paratiroid bezi aktivitesinin hipertansif hastalarda normotansif popülasyondan daha yüksek olduğunu göstermektedir. Sonuçlar parathormon aktivitesi artışının esansiyel hipertansiyon patogeneğinde önemli role sahip olduğunu düşündürmektedir.

## LİTERATÜR

1. Whelton PK: Blood pressure in adults and the elderly. In Bulpitt CJ (ed): Handbook of Hypertension. Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V., 1985
2. Steward IMG. Long term observations on high blood pressure presenting in fit young men. Lancet 1971; 2:355
3. Kannel WB, Wolf PA, et al: Systolic blood pressure, arterial rigidity and risk of stroke: The Framingham Study. JAMA 245:1225, 1981
4. Kannel WB, Gordon T, Schwarz MJ. Systolic versus diastolik blood pressure and the risk of coronary heart disease: the Fremingham study. Am J cardiol 27:335-346, 1871
5. Gittford RV: Geriatric hypertension. Chairman's compents on the NIH Working Group Report. Geriatrics 42 May: 1987, 45
6. Safar ME, Fernandes M: Introduction: The problem of the causes of hypertension. Michel safar et al (eds). Clinical Research in Essential Hypertension. New York. 1981 p.1
7. Fleckenstein A: Historical overview- The Calcium Channel of the heart. PM Vanhaute, R Pauletti, S Govoni (Eds) Calcium Antogonists Pharmacology and Clinical Research. Ann New York Acad. Sci 1988. 522:1
8. Pang PK: Parathyroid origin of a new hypertensive factor. Exp. Gerontol, 1990, 25(3-4) p 269-77
9. Ferguson JJ III Randal O: Systolic diastolic and combined hypertension: differences between groups. Arch Intern Med 146: 1089, 1986
10. Ekmekçi A: Hipertansiyon tedavisine patofizyolojik açıdan yaklaşım. Klinik gelişim 2: 105-109. 1988
11. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Risk and High Blood Pressure: An Epidemiological Approach to Describing Risk Associated with Blood Pressure Levels. Hypertension 7:641, 1985
12. The 1984 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 144: 1045, 1984
13. US Health and Nutrition Examination Survey 1971-1974 (1976): Advance data, vital health statistics. No.1, 18.10.76

14. Smirk FH (1944) Causal and basal pressures IV. Their relationship to the supplemental pressure with a note on statistical implications. *Br Heart J.* 6, 176-182
15. Perloff D, Sokolow M, and Cowan R (1983) The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA* 249, 2792-2798
16. American Heart Association (1980) Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers (Report of subcommittee of the postgraduate education committee) *Circulation* 62, Nov., 1145-A-1155 A
17. Wood JE et al (1971): Guidelines for the detection, diagnosis and management of hypertensive populations. *Circulation* 44, A-263-A-272
18. Gubner RS: Systolic hypertension: A pathogenic entity: Significance and therapeutic considerations. *Am J Cardiol* 9:773, 1962
19. de Swiet M: The epidemiology of hypertension in children. *Br Med Bull* 42: 172, 1986
20. Kaplan NM: *Clinical Hypertension*. Third ed. Williams and Wilkins 1982:2
21. Sowers JR: Hypertension in the Elderly *Am J Med* 82 (Suppl. 1B):1. 1987
22. Guyton AC: *Arterial Pressure and Hypertension*. WB Saunders Co., Philadelphia 1980
23. Gifford RW, Jr: Evaluation of the hypertensive patient with emphasis on detecting Curable Causes. *Milbank Mem Fund Q* 37 (2): 170, 1969
24. Warren DJ, Ferris TF: Renin secretion in renal hypertension. *Lancet* 1: 159, 1970
25. Acosta JH: Hypertension in chronic renal disease. *Kidney int* 22: 702, 1982
26. Chalmers JP, West MJ: The nervous system and the pathogenesis of essential hypertension. In Robertson JIS (ed): *Handbook of Hypertension: Clinical Aspects of Essential Hypertension*, pp 64-96. Amsterdam, Elsevier, 1983
27. Gross F: *Triangle* 23 (1984), 25
28. Kaplan NM: *Triangle* 23 (1984), 1
29. Danielson H, Karnerup HJ, Olsen S, Posborg V: Arterial hypertension in chronic glomerulonephritis: An analysis of 310 cases. *Clin Nephrol* 19 (6): 284, 1983
30. Brod J, Bahlman J, Cachovan M, et al: Mechanisms for the elevation of blood pressure in human renal disease: Preliminary report. *Hypertension* 4 (6): 839, 1982
31. Reid JL: Hypertension 1988: Present Challenges and futures strategies. *Hypertension* 1988; 6:3

32. Harrison EG, McCormack LJ: Pathogenic classification of renal arterial disease in renovasküler hypertension. *Mayo Clin Proc* 46: 161, 1971
33. Weidman P, Beretta Piccoli C, Steffen F et al: Hypertension in terminal renal failure. *Kidney int.* 9: 294, 1976
34. Rose HJ, Pruitt AW: Hypertension, hyperreninemi and a solitary renal cyst in an adolescent. *Am J Med* 61: 579, 1976
35. Sonda LP, Konnak JW, Diskno AC: Clinical aspects of nonvascular renal causes of hypertension. *Urol Radiol* 3: 257, 1982
36. Baruch D, Corvol P, Achenc-Gelas F et al: Diagnosis and treatment of renin secreting tumors: Report of three cases. *Hypertension* 6(5): 760, 1984
37. Gifford Rv Jr, Kvale WF, Maber FT et al: Clinical features, diagnosis and treatment of pheocromositoma: A review of 76 cases. *Mayo Clin Proc* 39: 281, 1964
38. Bravo EL, Tarazi RC, Fovad FM et al: Blood pressure regulation in pheocromositoma. *Hypertension (Suppl II)* 4:II-193, 1982
39. Sisson JC, Frager MS, Valk TW et al: Scintigraphic localization of pheocromositoma *N Engl J Med* 305: 12, 1981
40. Weinberger MJ, Grim CE, Hollifield SW et al: Primary aldosteronism: Diagnosis, localization and treatment. *Ann Intern Med* 90:386, 1976
41. Urbanic KC, George JM: Cushing's disease-18 years experience. *Medicine* 60 (1):14, 1981
42. Cressman M, Gifford R: Evaluation of Secondary Forms of Hypertension. *Parmley W (ed) Cardiology (vol 2) Philedelphia* 1989. 24:18-19
43. Sauto J, Ho K, Saruta T: Hypothroidism as a casue of hypertension. *Hypertension* 5:112, 1983
44. Abboud C, Giuliani E: Endocrines and the Heart. *Brandenburg R (ed) Cardiology (vol 2) Chicago* 1987. 55:1861-1862
45. Findling J, Tyrell B: Anterior Ditaitary Gland. *Greenspan F (ed) Basic and Clinical Cardiology. Middle East Edition. Lebanon* 1991. Chap 6:79-81
46. Rosenberg EB: The Carcinoid syndrome and hypertension. *Arch Intern Med* 121: 95, 1968
47. Harriet PD: Pathophysiology of systemic hypertension. *J Willis Hurst et al (Eds) The Heart 7<sup>th</sup> Ed. New York* 1990, 57:1140

48. Solcology M, Massie B: Heart and Great Vessels. Schroeder S, Krupp et al. (Eds) Current Medical biagnosies and Treatment. International Edition. Appleton Press. 1989, 8: 192-196
49. Miles W, Zipes D: Kardiovasküler hastalıklar. (editör) Ayhan Yalçın. Cecil Essentials of Medicine Türkçesi Alemdar Ofset 1989. 3:285-290
50. Dollery CT: Arterial Hypertension. In wyngaasden JB and Smith LH JR (eds): Cecil Textbook of Medicine 17<sup>th</sup> ed. Philedelphia, WB saunders Co. 1985 pp 266-280
51. Wallace Ag, and Waugh RA: Hypertension. In Smith LH Jr, and Thier SO (eds): Pathophysiology. 2<sup>nd</sup> ed. Philedelphia WB Saunders Co. 1985 pp 915-922
52. Özkan E, Deligönül U: Sistemik hipertansiyon ve hipertansif kalp hastalığı. Remzi Özcan (Ed) Kalp Hastalıkları. İstanbul Sanal Matbaacılık 1983. 33:581-598
53. Dustan HD: Personal viewson the mechanisms of hypertension. In Genest et al: Hypertension (2<sup>nd</sup> ed) pp 646-658. New York Mc Graw Hill. 1983
54. Williams G, Hollenberg N: Pathophysiology of Essential Hypertension Parmley et al W (eds) Cardiology vol 2 JB Lippincott Company Philadelphia 1989. 22:1-15
55. Fujita T, Henry WL, Bartter FC et al: Factors influencing blood pressure in salt sensitive patients with hypertension Am J Med 69: 334, 1990
56. Haddy FJ, Pamnani MB, Akera T et al: Depressed function of a oubain sensitive sodium potassium pump in volume expanded hypertension. Life Sq 24:2105, 1979
57. Porter GA: Chronology of the sodium hypothesis and hypertension. Ann Intern Med 98 (Part 2):720, 1983
58. Nalbantgil I: Angiotensin Konverting enzim inhibitörleri (ACE I) İstanbul Tunç Matbaacılık AŞ 1989 s.40-50
59. Vane JR: Inhibition of prostoglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs Nature 231:232-235, 1971
60. Muirhead EE, Daniels EG, Pike JE, Hinman JW. Renomedullary antihypertensive lipids and the prostoglandins. In: Bergstrom S, Samuelsson B, eds Prartoglandios. New York: Interscience, 1967; 183-196
61. Said SI, Vasoactive peptides: state of the art review. Hypertension 1983; 5(Suppl I):I-18-I-26
62. Ktetsinger R: Evaluation of the informational role of calcium eukaryotes RH Jasser-man (ed) Calcium Binding Proteins and Calcium Function New York, North Holland. 1977

63. McCall D, Walsh RA, Frohlich ED et al: Calcium entry blocking drugs: Mechanisms of action, experimental studies, and clinical uses. *Curr Probl Cardiol* 10:7, 1985
64. Vahhaytle RM:  $Ca^{++}$  antagonists and vascular diseases in, calcium antagonists-pharmacology and Clinical Research Ed: DM Vahhaultle et al. New York Acad. Sci 1988, 522:380
65. Mc Carron: Low serum concentrations of ionized calcium in patients with hypertension *N Eng J Med* 307:226, 1982
66. Sowers MR, Wallace RB, Lemice JH. The association of intalces of vit D and calcium with blood pressure among women. *Am J Clin Nutr* 1985; 42:135-142
67. Adeley S, Barret-Connor E, Suarez L. Dietary products, calcium, and blood pressure. *Am J Clin Nutr* 1983; 38:457-461
68. Christensson T, Hellstrom K, Wengle B: Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 137:1138, 1977
69. Lueg MC: Hypertension and hyperparatiroidism: A five year case review. *South Med J* 75(11) 1131, 1982
70. Kotchen TA, Ott CE et al: Calcium parathormon and vitamin D in the prehypertensive Dahl sensitive rat. *Am J Hypertens.* 1970 Aug. 3 (8 Pt 2) P 167S-170S
71. Pang PK, Kaneko T, Lewanczuk RZ: Parathyroid origin of a new hypertensive factor. *Exp Gerontol* 1990, 25(3-4), P 269-77
72. Lewanczuk RZ, Pang PK: Vascular and calcemic effects of plasma of spontaneously hypertensive rats. *Am J. Hypertens.* 1990 Aug. 3(8 Pt 2) P 189S-194S
73. Pang PK, Lewanczuk RZ: Parathyroid origin of a new circulating hypertensive factor in SHR. *Am J Hypertens.* 1989 Dec 2 (12 Pt 1) P 898-902
74. Kaneko T, Ohtani R, Lewanczuk RZ, Pang PK: A novel cell type in the parathyroid glands of spontan hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 1989 Jul 2 (7) P 549-52
75. Mangiarna EI, Wright GL, McCumbee WD: Effect of dietary calcium on in vitro aortic tissue responsiveness to a hypertensive factor. *Clin Exp Hypertens (A)* 1990 12 (7) P, 1255-79
76. McCarron DA, Morris CD: Blood pressure and nutrient intake in the United States *Science* 1984; 224:1393-1398

77. Mc Carron DA, Morris CD, Henry HJ, et al: Blood pressure response to oral calcium in person with mild to moderate hypertension: a randomized double blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 103:825, 1985
78. Harlan WR, Hull AL, Schmeuder RL, et al: Relationship of blood lead and blood pressure in the adolescent and adult population. *JAMA* 253:530, 1985
79. Morton II, Maxwell MD, et al: Cations and Hypertension. Ed. Froehlich (ed) *Essential Hypertension*. WB Saunders Co Vol 71, 5<sup>th</sup> edition. 20:859-869
80. Menely GR, Dahl LK: Electrolytes in hypertension. The effects of sodium chloride. *Med Clin North Am* 45: 27, 1961
81. Kromhout D, Bosschieter EB, Caulander CL: Potassium, Calcium, and alcohol intake and blood pressure: the Zutphen Study. *Am J Clin Nutr* 1985; 41:1299-1304
82. Harlan RW, et al: Blood Pressure and Calcium and Magnesium Intake. Laragh J and Brenner B. (eds.) *Hypertension*. New York Raven Press. 1990, p:229-231
83. Resnick LM, Laragh JH, Sealey JE, et al: Divalent cations in essential hypertension: relations between serum ionized calcium, magnesium and plasmarenin activity. *N Eng J Med* 309:888, 1983
84. Langford HG, Watson RL. Electrolytes, environment and blood pressure. *Clin Sci Mol Med* 1973; 45:1115-1135
85. Young EW, Mc Carron DA, Morris CD: Calcium Regulating hormones in essential hypertension. Importance of gender. *Am J Hypertens* 1990 Aug 3 (8 Pt 2) P 161S-166S
86. Brin VB, Tatrov AS: The effect of parathormone on the reactivity of the cardiovascular system to angiotensin. 2 in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Fiziol Zh SSSR*. 1990 Mar. 76 (3) : 345-50
87. Brickman AS, Stern N, Sowers JR: Circadian variations of catecholamines and blood pressure in patients with pseudohypoparathyroidism and hypertension. *Chronobiologia*, 1990 Jan-Mar. 17 (1) P 37-44
88. Neuser D. Schulte-Brinkmann R. Knorr A. Kazda S: Long-term hypotensive effect of parathyroid hormone in stroke prone. *Eur J Pharmacol*. 1990 Jul 17, 182 (3), p 569-71
89. Yang MC. Pang PK. Lay CS. Wu SL. Jan KM. Tsai VT. Kuo JS: Effect of parathyroid hormone on portal pressure in portal hypertensive rats. *Liver*. 1990 Feb 10 (1). P 11-6
90. Di Pette DJ, Greulich PE, Nickols GA, Graham GA, Green A, Cooper CW, Holland OB. Effect of dietary calcium supplementation on blood pressure and caldrotropic hormones in mineralocorticoid-salt hypertension. *J Hypertens*. 1990 Jun. 8 (6). P 515-20