

Hipertansiyon Patofizyolojisi

Doç. Dr. Erhan Babalık

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Özet

Esansiyel hipertansiyonluların pek çoğunda spesifik bir neden yoktur. Yüksek kan basıncı, artmış kalp debisi ve/veya artmış periferik dirence bağlı olarak ortaya çıktığına göre, bu iki hemodinamik parametreyi etkileyen bir veya daha fazla faktördeki bozukluklar kan basıncı yükselmesine neden olur. Bu bozuklukların tipi ve niceliği, hastalar arasında genellikle birbirinden farklıdır. Yüksek kan basıncının patofizyolojik mekanizmaları halen kesin olarak bilinmediğinden, tedavisi ampiriktir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, patofizyoloji

Abstract

No specific cause is present in most cases of essential hypertension. Since increased blood pressure is a product of a rise in cardiac output and/or peripheral resistance, abnormalities may be present in one or more factors that may effect these two hemodynamic parameters. Extent and type of abnormalities in these factors usually differ between patients. Because underlying pathophysiological mechanisms of high blood pressure is not exactly known, therapy of hypertension is still empiric.

Keywords: Hypertension, pathophysiology

Hipertansiyon, bir kan basıncı regülasyonu bozukluğudur. Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizma yoktur. Bu nedenle primer hipertansiyon olarak adlandırılır. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal gland arasındaki karmaşık etkileşimle sağlanır. Bu heterojenik hastalık durumunda farklı hipertansif kişilerde kan basıncı yükselmesine neden olan patofizyolojik mekanizmalar içinde farklı faktörlerin bir etkileşimi vardır. Bu etkileşim, kişinin kan basıncı fenotipine etki eden genetik bir altyapı (yatkınlık) üzerinde gerçekleşir. Bu genetik yatkınlık ise, kişinin kan basıncını düzenleyen ve kan basıncı üzerinde yükseltici veya

düşürücü etkileri olan birçok genin birbirine olan üstünlüğü veya çekinikliği ile belirlenir. Bu genetik altyapı üzerinde kişinin yaşam tarzı, sosyoekonomik durumu, çevresel faktörleri, demografik ve metabolik özelliklerini belirleyen birçok faktörün etkileşimiyle kan basıncı değişiklikleri belirlenir (2). Kan basıncını belirleyen hemodinamik parametreler kalp debisi ve periferik arteriyel direnç olduğuna göre, hipertansiyona neden olan faktörler bu ikisinden birinde veya her ikisinde artışa yol açmak suretiyle etki ederler. Yeni teşhis edilmiş özellikle genç hipertansiflerde kalp debisinin artmış olduğu hiperkinetik bir dolaşımın varlığı saptanabilir. Bu debi artışı 2 farklı mekanizmayla gerçekleşebilir; intravasküler hacim artışı (önyük) veya kalbin nöral uyarımının artmasına bağlı kontraktilitenin artması. Fakat her ne ka-

dar hastaların bazılarında hipertansiyonun başlangıç evrelerinde kalp debisi yüksek bulunsa da hipertansif hastaların tipik hemodinamik bulgusu, artmış periferik vasküler dirence eşlik eden normal kalp debisidir (3). Hipertansiyon oluşumunda rolü olan patofizyolojik faktörler arasında artmış sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi, sodyum tutan hormonların ve vazokonstriktör maddelerin aşırı üretimi, vazodilatör maddelerin yetersiz üretimi, renin üretimindeki dengelessizlikler, diyetle sodyumun fazla ve potasyumun az alınması, obezite, insülin direnci ve diyabet, damar hücre büyümesinde etkili faktörlerin aşırı üretimi sayılabilir.

Hipertansiyon için genetik yatkınlık

Hipertansiyon gelişiminde etkili olan birçok gen olmasına rağmen hipertansiyon için aile içi geçiş Mendel veya multifaktöryel kalıtım türlerine uymamaktadır (4). Ailesel hipertansiflerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan kan basıncı karşılaştırılması çalışmalarında kan bağı olan akrabalar arasında kan basıncı dağılımının ortalamalara uygun seyrettiği, yani yüksek kan basıncı olan bireylerin çocuklarının hipertansif olma eğili-

minde, düşük kan basıncı olan ebeveynlerin çocuklarının ise aynı oranda hipotansif olma eğiliminde oldukları saptanmıştır (2). Bu bulgular bir kişinin kan basıncına etki eden polijenik bir alt yapının varlığını desteklemektedir. Bununla birlikte hipertansiflerin küçük bir azınlığında Mendel kalıtımına uyan genetik bozukluklar vardır (Tablo 1) (5). Bu monojenik mutasyonların sayısı az olmakla birlikte, potansiyel olarak henüz bilinmeyen ve hipertansiyona yol açan başka mutasyonlar olabilir. Genetik çalışmalarda hipertansiyon gelişimi ile en güçlü ilişkisi olduğu bulunan genler renin-anjiyotensin sisteminin bileşenlerini ilgilendirmektedir. Bunlar anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin-II tip 1 reseptörü ve beta-2 adrenerjik reseptördür. Bu genetik bozuklukların ortak bir noktası; artmış tuz ve su tutulumu ile sonuçlanan kalıtsal bir renal disfonksiyonun varlığıdır (6). Bunlardan otozomal dominant geçişli Liddle sendromunda erken başlangıçlı ciddi hipertansiyon görülür. Hipokalemi bulunmasına rağmen serum aldosteron ve renin düzeyleri düşüktür. Distal tübüllerde epiteliyal sodyum kanalının beta alt ünitesi genindeki mutasyona bağlı olarak sürekli ve uygunsuz sodyum retansiyonu

Tablo 1. Mendel kalıtımı gösteren genetik hipertansiyon nedenleri

Kalıtsal Hastalık	Patogenez
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 arterioler stenoz
Liddle sendromu	Epiteliyal sodyum kanalı bozukluğu
Ailesel feokromasitoma	Katekolamin artışı
Polikistik böbrek hastalığı	Renin artışı, renal yetmezlik
Psödohipoaldosteronizm	Aldosteron reseptör eksikliği
Paragangliyoma	Katekolamin artışı
Arteriyel fibromusküler displazi	Renal arter stenozu, renin artışı

sonunda ciddi hipertansiyon gelişir, hastalar erken kalp yetersizliği ve serebral kanamalar nedeniyle erken yaşlarda kaybedilir.

Benzer olarak, gebelerde preeklampsiye yatkınlık yaratan bir lokus saptanmıştır (7).

Fetal dönemin erişkin hipertansiyonundaki rolü

Fetal beslenme yetersizliği sonucu düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin erişkin dönemde sistolik kan basınçlarının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (8). İntrauterin dönemde gelişme geriliğine bağlı nefrojenezde azalma sonucu, toplam nefron sayısı azalarak erişkin dönemde hipertansiyona neden olabilir (9). Bu bulgu, postmortem çalışmalarda, hipertansif hastaların nefron sayısının normotansiflerin yarısı kadar olduğunu gösterildiği çalışmalarda desteklenmektedir (10).

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu

Sempatik sinir sistemindeki aktivite artışı, hem hipertansiflerde ve hem de normotansif kişilerde kalp, böbrekler ve periferik damarlar üzerindeki etkileri yoluyla kalp debisi ve damar direncini artırarak ve sıvı retansiyonuna neden olarak kan basıncında yükselmelere yol açar. SSS uyarılmasının sonunda kalp hızında artış, periferik vazokonstriksiyon, adrenallerden norepinefrin salınımı ve kan basıncında artış gerçekleşir. Ayrıca damar düz kas hücrelerinde hipertrofi ve buna bağlı sertlik (kompliyans azalması) gelişmesine yol açar. SSS aktivasyonu ile renal efferent sempatik lifler de uyarılır, böylece renal kan akımında düşme ve renal vasküler dirençte artmayla sonuçlanan vazokonstriksiyona neden olur (11). Renal sempatik uyarılma doğrudan sodyum reabsorpsiyonu ve jukstaklomerüler aparatın renin salınımını uyarır. Bununla birlikte SSS'nin kan basıncının geçici ve kısa süreli kontrolünde önemli olduğu belirtilmiştir (12). Ancak zamanla SSS aktivasyonu giderek azalmakta ve hipertansiyonun uzun süreli varlığındaki rolü zayıflamaktadır. Artmış SSS aktivitesinin damar duvarında oluşturduğu

yapısal değişikliklerin (damar düz kas hücresi hipertrofisi ve buna bağlı kompliyans azalması) zamanla SSS'deki aktivitede azalma olmasına rağmen kan basıncı düzeyinin yüksek devam etmesine neden olduğu düşünülmektedir. SSS aktivasyon artışı, özellikle yeni tanı konmuş genç hipertansif kişilerde tanımlanmıştır (13). Artmış kalp hızı ve kalp debisiyle birlikte yüksek plazma norepinefrin düzeyleri özellikle bu hasta grubunda saptanmıştır. Bunlarda emosyonel ve fiziksel streslere kan basıncı yanıtı artmıştır ve bir kısmında beta adrenerejik uyarıya bağlı plazma renin seviyelerinde de artış vardır. Postganglionik sempatik sinir uçlarından salınan temel nörotransmitter norepinefrindir (NE) ve hipertansiflerin yaklaşık %30'unda kandaki NE düzeyi yükselmiştir (14). Bu bulgu özellikle 40 yaşın altındaki genç hastalarda belirgindir ve yaşla birlikte NE düzeyi azalır. Bu da SSS'deki aktivite artışının, hipertansiyonun süregelen olmasında değil de özellikle ortaya çıkmasında rolü olduğu görüşünü desteklemektedir. Ek olarak, hastaların bir kısmında baroreseptör duyarlılığındaki bir bozukluğun SSS aktivasyonuna artmış anormal yanıtı sorumlu olduğu ileri sürülmüş ve bazı hipertansif hastalarda saptanan kalp hızı değişkenliğindeki azalmadan bu mekanizma sorumlu tutulmuştur (15). SSS aktivitesindeki artışın emosyonel veya fiziksel bir stresle ilişkili olmadan doğrudan serebral kaynaklı bir patolojiden de ileri gelebileceği yönünde bulgular da vardır (16). SSS aktivitesinin hipertansiyon patogenezi içindeki spesifik rolünden ayrı olarak artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle de ilişkisi vardır (17). Sabahın erken saatlerinde alfa sempatik aktivitede ani bir artma meydana gelerek kan basıncında belirgin yükselmeler görülür. Kan basıncında yaşanan bu ani yükselmeler, günün bu saatlerinde kardiyovasküler risk artışına neden olur.

İnsülin direnci

İnsülin direnci, glikozun periferik dokularda, özellikle iskelet kaslarında kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bir bozukluktur

(18). Esansiyel hipertansiyonlularda insülin direnci sık görülür ve hipertansiyonla ilişkili toplam kardiyovasküler riskin artışıyla rol alır. Özellikle obez hipertansiflerin hemen tamamı, insülinin karaciğer tarafından alınımının azalması sonucu hiperinsülinemiktir. Prospektif gözlem çalışmalarında, açlık insülin düzeyi yüksek olanların kontrol grubuna göre ileride hipertansiyon gelişimi riskinin 2-3 kat arttığı saptanmıştır (19). Hipertansiflerde insülinin vazodilatör etkisi, insülin direnci ve artmış SSS aktivitesine bağlı olarak zayıflamıştır (20). İnsülin direnci ve hiperinsülineminin kan basıncı yükselmesine yol açmasıyla ilgili diğer patojenik mekanizmalar arasında; 1) diyetle alınan tuza kan basıncı duyarlılığının artışı, 2) renal tuz ve su tutulumunun artması, 3) hücre içinde sodyum ve kalsiyumun artması, 4) SSS aktivitesinin artması, 5) vazodilatör prostaglandinlerin azalması, 6) endotelin salınımının artması, 7) anjiyotensin-II'nin vazokonstriktör etkisinin ve aldosteron salınımını uyarıcı etkisinin artması, 8) damar düz kas hücresi büyüme faktörlerinin uyarılması sayılabilir (21). Bu patofizyolojik faktörler arasında endotele bağımlı vazodilatasyonun azalması, insülin direncine bağlı hipertansiyon patogenezinde belki de en önemli rolü oynamaktadır. Şöyle ki; normal kişilerde insülinin hem SSS aktivitesi artışı yoluyla vazopresör etkisi ve dolayısıyla kan basıncını artırıcı etkisi vardır ve hem de doğrudan vazodilatör etkisiyle kan basıncını düşürücü etkisi vardır. Bu zıt yönlü iki etkinin net sonucu, kan basıncında ya değişme olmaz ya da hafif bir azama olur. Ancak hipertansif hastalarda insülinin doğrudan vazodilatasyon yapıcı etkisinde azalma olduğundan, SSS uyarıcı etkisi yoluyla gerçekleşen kan basıncını artırıcı etkisi baskın hale gelir ve kan basıncı yükselir (22,23). Hiperinsülineminin hipertansiyona neden olduğunun diğer bir kanıtı da insülin duyarlılığını artıran ve insülin düzeyini düşüren biguanid metformin ve glitazon'ların kullanılmasıyla kan basıncında azalma görülmesidir (24). Sonuçta, bu patofizyolojik

yollar damar duvarında endotel hücresi ve düz kas hücresi çoğalması ve matriks artışıyla ortaya çıkan vasküler yanıtı neden olur (25). Genetik yatkınlığı olan hastaların damarlarında ve son organlarında hasar meydana gelir (26). Sekonder hipertansiyonu olanlarda ise altta yatan hastalık ne olursa olsun, hipertansiyonun insülin direncine yol açmadığı gösterilmiştir (27).

Artmış sodyum alımı

Sodyum alımının artması, su tutulumunun artışı ve kalp debisinin artışına yol açarak ve ayrıca renal fonksiyonları ve vasküler reaktiviteyi değiştirerek hipertansiyona neden olabilir (28). Batı tipi diyetlerde erişkinler günlük sodyum gereksiniminin birkaç misli; hipertansiyonu indüleyebilecek eşik değerin (60-120 mEq/gün) çok üstünde sodyum tüketmektedir. Bu yüksek dozda sodyum tüketenlerin hepsinde hipertansiyon gelişmemekte, ancak eşzamanlı olarak renal sodyum atılımında bir bozukluk olanlarda zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır. Yani sodyum alımının artması, hipertansiyon gelişiminde gerekli fakat tek başına yeterli olmayan bir faktördür. Burada önemli olan bir ayrıntı, sodyumun klorlu tuzunun (NaCl) hipertansiyona neden olduğu, sodyum bikarbonat veya askorbatın ise böyle bir etkisinin olmadığıdır (29). Batı tipi diyetin fazla sodyum içeriğine ek olarak düşük potasyum içeriği, sodyum fazlalığından gelen zararlı etkiyi artırmaktadır (30). Fazla sodyumun kan basıncı artırıcı etkisinden öte, başka zararlı etkileri üzerinde de durulmaktadır. Bunlar kan basıncı yükseltici etkisinden bağımsız olarak inme riskini artırması ve sol ventrikül hipertrofinin yol açması, hiperfiltrasyona bağlı renal fonksiyonların bozulmasıdır (31,32).

Renal sodyum tutulumu

Böbreklerden sodyumun gerialımının artışına yol açan birkaç patojenik yol vardır. Bunlardan birincisi; konjenital veya edinsel hastalıklar sonucunda nefron sayısı veya fonksiyonunda azalmaya bağlı olarak renal filtrasyon yüzeyinin

azalmasıdır. Buna göre konjenital nedenlere bağlı olarak (intrauterin büyüme geriliğine bağlı düşük doğum ağırlığı, konjenital oligonefropatide olduğu gibi) nefron sayısında azalmaya veya glomerülün filtrasyon yüzeyindeki azalmaya bağlı olarak böbreklerden sodyum ekskresyon miktarı azalmakta, kan basıncı yükselmekte, bu da bir kısır döngü neticesinde glomerüller hipertansiyon yoluyla sistemik hipertansiyonu indüklemektedir (33). Aynı mekanizma ilerleyici renal hastalıkla seyreden diyabetik ve başka birçok edinsel renal hastalıkta geçerlidir. Benzer olarak glomerüller kapiller membranı yüzey alanı azalmasıyla belirlenen filtrasyon yüzeyinin azalması da nefron sayısı normal olmasına rağmen hipertansiyona eğilim yaratabilir. Sodyum retansiyonuna neden olan ikinci mekanizma da basınç-natriürez ilişkisinin bozulmasıdır. Normal kişilerde kan basıncı yükseldiğinde, böbreklerden sodyum ve su atılımı artarak intravasküler hacim küçültülür ve böylece kan basıncı normale döner. Bu fenomene basınç natriürezi denir. Hipertansiflerde ise kan basıncı ile sodyum atılımı arasındaki bu ilişki bozulur, kan basıncının bu yolla regülasyonu gerçekleşmez (34). Hipertansiyonlu bir hastada kan basıncı diüretik olmayan bir ilaçla düşürüldüğünde, reaktif sodyum retansiyonu olur. Sodyum retansiyonuna neden olan üçüncü mekanizma da nefron heterojenitesi, yani böbreklerde afferent arteriyollerde vazokonstriksiyona veya intrensek bir daralmaya bağlı olarak iskemik nefron topluluklarının bulunması ve buna bağlı olarak renin salgısının homojenitesinin bozulmasıdır (35). İskemik nefronlardan tonik olarak salınan renin, normal nefronların adaptif sodyum ekskresyonunu engelleyerek sodyum retansiyonu ve kan basıncı yükselmesine neden olur. Membrana bağlı sodyum transportu bozuklukları da sodyum retansiyonu ile sonuçlanabilir. Böylece diyetle alınan sodyum miktarı arttığında, yukarıdaki mekanizmalar yoluyla sodyum atılımının belirgin derecede azalması ve buna bağlı intravasküler hacim artışı ve kan basıncı yükselmesi gerçekleşir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi (RAAS) hem hipertansif ve hem de normotansiflerde dolaşan kan hacmini ve kan basıncını düzenleyen en önemli mekanizmalardan biridir. Renin böbrekte jukstaglomerüler hücrelerden salınır ve karaciğerden plazmaya verilen anjiyotensinojenin anjiyotensin-I'e çevirilmesi reaksiyonunu katalize eder. Bu da anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin-II'ye yıkılır. RAAS'nin fizyolojik ve patolojik etkileri anjiyotensin-II (A-II) üzerinden gerçekleşir (36). A-II'nin AT1 ve AT2 olmak üzere 2 tip reseptörü vardır ve etkilerinin çoğu AT1 üzerinden olur. A-II'nin AT1 reseptörüne bağlanmasıyla periferik damarlarda vazokonstriksiyon, aldosteron sentez ve salınımı, renal tübüler sodyum gerialımı SSS aktivitesi ve vasopressin salınımı uyarılır, negatif geri besleme ile renin salınımı inhibe olur. Ayrıca AT-II, güçlü bir büyüme faktörü ve mitojen olup hücre ve matriks çoğalmasını uyarır. Kan basıncında yükselme olduğunda negatif geribesleme yoluyla jukstaglomerüler hücrelerden renin salgısı azalır. Bu nedenle esansiyel hipertansiyonu olanlarda bu inhibisyona bağlı olarak plazma renin düzeyinin düşük olması beklenir. Ancak hipertansiflerde plazma renin düzeyleri homojen olmayıp kan basıncı düzeyi ile orantılı değildir. Sadece %30'unda renin düzeyi düşük olup %50'sinde normal, %20'sinde ise yüksektir. Hipertansif hastalarda plazma renin düzeylerinin uygunsuz bir şekilde normal veya yüksek olmasını açıklayacak başlıca 2 mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi, nefron heterojenitesidir (*bkz.* renal sodyum tutulumu) (35). İskemik nefronlardan salınan renin plazma düzeyini farklı seviyelerde artırarak normal ya da yüksek plazma renin düzeylerine neden olur. İskemik nefronlardan salınan aşırı renin dolaşıma geçerek A-II oluşumuna yol açar. Sonuçta, hiperfiltrasyon yapan nefronlarda aşırı vazokonstriksiyon ve sodyum tutulumu gerçekleşerek hipertansiyon gelişir. Plazma renin düzeyinin hipertansiflerde normal olmasının diğer bir nedeni,

bu esansiyel hipertansifler arasında önemli bir oranda non-modülatör kişiler olmasıdır (37). Yani bu kişilerde sodyum kısıtlamasına yanıt olarak aldosteron salgılanması uyarılmaz. Ayrıca rezistans damarların A-II'ye olan duyarlılığında artış meydana geldiği ve renin ve A-II'nin düşük serum düzeylerinde bile kan basıncının yükselebileceği öne sürülmüştür.

Dolaşan kandaki RAAS'den ayrı olarak kalpte, kan damarlarında, beyinde ve adrenal kortekste lokal anjiyotensin-II üretimiyle sonuçlanan doku RAAS de tanımlanmıştır. Özellikle patolojik olaylarda lokal A-II üretimi ACE aktivitesinden bağımsız olarak alternatif yollarla oluşabilmektedir. Kalpte ve kan damarlarında A-II oluşumundan serin proteaz kimaz aktivitesi sorumlu tutulmaktadır (38). RAAS'nin bu dokular da da aktivitesini sürdürmesi, kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde henüz bilindiğinden daha yaygın bir rol aldığını düşündürmektedir.

Endotel disfonksiyonu

Endotel hücreleri, damar duvarındaki düz kas hücreleri üzerinde vazoaaktif dilatasyon ve konstriksiyon yapan birçok lokal parakrin etkili madde salgılayarak hipertansiyon patogenezinde aktif rol alır. Bunların içinde en güçlüleri nitrik oksit (NO) ve endotelindir.

Nitrik oksit

NO kısa etki süreli, yüksek penetrasyon özelliği olan bir gaz olup güçlü vazodilatör, trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe edici, damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü engelleyici etkileri vardır (39). Kan basıncı değişiklikleri, damar duvarındaki gerilim ve akıma bağlı mekanik değişiklikler (sheer stress) gibi birçok uyarana yanıt olarak endotel hücrelerinden salgılanır. Böylece bölgesel ve sistemik kan akımı ve kan basıncı regülasyonunda rol alır. Vazokonstriktör hormonlara yanıt olarak salgılanan bir vazodilatör maddedir ve normal kan basıncının sürdürülmesini sağlar (40). Ateroskleroza bağlı veya genetik olarak NO sentez veya salgılanma-

sındaki bir bozukluk, kişinin hipertansiyona olan yatkınlığını belirleyen önemli bir faktördür (41). NO, kan basıncını organların perfüzyonunu, onlara zarar vermeden sınırdan tutarak sağlayan dengeleyici bir maddedir. NO, insülin direnci olan kişilerde hipertansiyonun ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Kan basıncı farmakolojik olarak yükseltildiğinde, NO salgılanması uyarılır ve kan basıncındaki düşme ise NO salgılanmasını baskılar. NO'nun kan basıncını düzenleyici rolünü destekler biçimde, hayvanlara NO sentezini inhibe eden ilaçlar verildiğinde, hipertansiyonun ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu da kardiyovasküler sistemin kan akımı ve kan basıncı regülasyonunun sürekli NO bağımlı vazodilatör etkiyle çalıştığını düşündürmektedir. Hipertansif hastaların hipertansiyonun orijininin bağımsız olarak NO salgılanmasını uyaran birçok faktöre karşı azalmış vazodilatör yanıt gösterdiği saptanmıştır. NO'ya bağlı vazodilatör yanıtta azalma, anormal vasküler yeniden şekillenmeye ve kalıcı hasara yol açabilir.

Endotelin

Endotel hücrelerinden salgılanan ve düz kas hücrelerine ETA üzerinden etki ederek vazokonstriksiyona neden olan bir peptiddir (42). Bunun yanında, endotelin ETB reseptörüne bağlanarak prostasiklin ve NO üretimi yoluyla vazodilatasyon da yapabilir. Ciddi hipertansiyon oluşturulan hayvan modellerinde küçük damarların endotelinde endotelin üretiminin artmış bulunması, hipertansiyon patogenezinde endotelinin rolünü desteklemektedir. Endotelin üretimindeki artış, kan basıncı yükselmesinin yanında hipertansif kişilerde küçük damarlarda hipertrofik yeniden şekillenmenin oluşumundan da sorumlu tutulmaktadır. Ciddi hipertansiyonu olan Afrika kökenli Amerikalılarda endotel artışının ön planda olduğu rapor edilmiştir (43). Kombine ETA/B reseptör blokleri olan bosentanın esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (44). Bu da endotelinin kan basıncı yükselmesindeki rolünü gösteren önemli bir kanıttır.

Vasküler hipertrofi

Sodyum alımı fazlalığında ve renal sodyum tutulumuna ait bozukluklarda kan basıncı yükselmesine neden olan temel mekanizma, kalp debisindeki artıştır. Diğer birçok faktör ise temel olarak rezistans damarlarında vazokonstriksiyon ve hipertrofiye yol açarak periferik damar dirençteki artma yoluyla kan basıncı yükselmesine neden olur. Stres artışına bağlı SSS aktivitesinde artış, endotelin, A-II, hiperinsülinemi gibi birçok faktör, damar düz kas hücresinde tonüs artışı ve vazokonstriksiyona yol açabilir (45). Periferik direnç artışıyla sonlanan bu etkiler çapı 1 mm'den küçük olan distal arter ve arteriyollerde ortaya çıkmaktadır. Periferik direnç, düz kas hücresi kontraktilesi, damar duvarının esnekliği ve geometrik şekli ve dışı doğru basınç arasındaki karmaşık etkileşimle belirlenir (46). Örneğin, SSS aktivitesi arttığında vazokonstriksiyonla lümen çapı azalmakta ve artan lümen içi basınç damar düz kas hücrelerinin hipertrofisini uyarılmaktadır. Endotelin ve A-II gibi birçok medyatör periferik direnç artışı ile sonlanan bir süreci başlatan faktör olmakta, bu medyatörlerin etkisiyle ortaya çıkan vazokonstriksiyon ve hipertrofi ise periferik dirençteki artışın sürekliliğine neden olmaktadır. Bu mekanizma yavaş fakat ilerleyicidir ve sonuçta oluşan vasküler yapıdaki değişiklik (remodeling) nonspesifik olup başlatıcı mekanizma ne olursa olsun son patolojik yapı tüm esansiyel hipertansiyonlu hastalarda birbirine benzemektedir (47). Esansiyel hipertansiyonlu hastaların çoğunun plazmalarında geç dönemde bu nedenle vazokonstriktör hormonların düzeyleri normal bulunmaktadır. Erken dönemde ise bu hormonların düzeylerindeki çok az miktardaki artış bile hipertansiyonun başlangıcına neden olmakta, daha sonraki evrelerde ön plana geçen vasküler ve hemodinamik değişiklikler primer faktörün gizlenmesine yol açmaktadır.

Böylece kan basıncı yükselmesine neden olan temel genetik bozukluklarla birlikte patofizyolojik değişikliklere karşın diğer birçok faktör açıkça ortaya konamadığından, esansiyel hi-

pertansiyonun tedavisi etiyojolojiye yönelik değil, ampiriktir. Esansiyel hipertansiyonun patofizyolojik ve etiyojolojik temelinin daha iyi anlaşılması durumunda daha spesifik tedavi yöntemlerinin geliştirilebileceği açıktır.

Kaynaklar

1. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension: Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000;101:329-35.
2. Harrap SB. Genetics. In: Oparil S, Weber MA, eds. *Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999:ch.4.
3. Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992;72:231-300.
4. Hunt SC, Hopkins PN, Lalouel JM. Hypertension. In: King RA, Rotter JI, Motulsky AG, eds. *The Genetic basis of Common Diseases*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002. pp. 127-54.
5. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545.
6. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA): diagnosis, variability of phenotype and regulation of potassium homeostasis. *Steroids* 1995;60:48-51.
7. Arngimsson R, Siguroardottir S, Frigge ML, et al. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p 13. *Hum Molec Genet* 1999;8:1799.
8. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: A longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002;105:1088.
9. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: An inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:691.
10. Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:101.
11. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:76-97.
12. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW, et al. Arterial pressure regulation: Overriding dominance of the kidneys. *Am J Med* 1972;52:584-94.
13. Julius S, Schork MA. Predictors of hypertension. *Ann NY Acad Sci* 1978;304:38-58.
14. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1979-87.
15. Narkievicz K, Pesek CA, Kato M, et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998;32:1039-43.
16. Schobel HP, Frank H, Naraghi R, et al. Hypertension in patients with neurovascular compression is associated

- with increased central sympathetic flow. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:35.
17. Marfella R, Gualdiro P, Siniscalchi M, et al. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003;41:237.
 18. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure. *Hypertension* 1997;30:1144-9.
 19. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, et al. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertension* 1992;20:38-45.
 20. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, et al. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993;21:129-35.
 21. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. In: Kaplan NM, ed. *Clinical Hypertension*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994:47-108.
 22. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993;21:129-35.
 23. Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK, et al. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly versus young subjects. *Hypertension* 1997;29:700-5.
 24. Chen S, Noguchi Y, Izumida T, et al. A comparison of the hypotensive and hypoglycemic actions of an angiotensin converting enzyme inhibitor, an AT1 antagonist and troglitazone. *J Hypertension* 1996;14:1325-30.
 25. Stehouwer CDA, Lambert J, Donker AJM, Van Hinsbergh VWM. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997;34:55-68.
 26. Sowers JR, Sowers PS, Peuler JD. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in the development of hypertension and atherosclerosis. *J Lab Clin Med* 1994;123:647-52.
 27. Natali A, Galvan Q, Arzilli F, et al. Renovascular hypertension and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1996;26:556-63.
 28. Barba G, Cappuccio FP, Russo L, et al. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. *Hypertension* 1996;27:1160-4.
 29. Schorr U, Distler A, Sharma AM. Effect of sodium chloride and sodium bicarbonate rich mineral water on blood pressure and metabolic parameters in elderly normotensive individuals: a randomized double blind crossover trial. *J Hypertens* 1996;14:131-5.
 30. Geleijnse JM, Witteman JCM, den Breeijen JH, et al. Dietary electrolyte intake and blood pressure in older subjects: the Rotterdam study. *J Hypertens* 1996;14:737-41.
 31. Sasaki S, Zhang X-H, Kestelott H. Dietary sodium, potassium, saturated fat, alcohol and stroke mortality. *Stroke* 1995;26:783-9.
 32. Mac Gregor GA, Sever PS. Salt-overwhelming evidence but still no action: can a consensus be reached with the food industry. *Br Med J* 1996;312:1287-9.
 33. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oigonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994;23:171-5.
 34. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:633-9.
 35. Laragh JH. The renin system and four lines of hypertension research. *Hypertension* 1992;20:267-79.
 36. Googfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996;334:1649-54.
 37. Williams GH, Fisher NDL, Hunt SC, et al. Effects of gender and genotype on the fenotypic expression of nonmodulating essential hypertension. *Kidney Int* 2000;57:1404.
 38. Urata H, Boehm KD, Philip A, et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin-II forming chimase in the heart. *J Clin Invest* 1993;91:1269-81.
 39. Nava E, Luscher TF. Endothelium-derived vaso-active factors in hypertension: nitric oxide and endothelin. *J Hypertens* 1995;13 (suppl 2):S39-48.
 40. Higashi Y, Oshima T, Ozono R, et al. Effect of L-arginin infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999;12 (part 1):8-15.
 41. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med* 1999;107:479-87.
 42. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:356-63.
 43. Ergul S, Parish DC, Puett D, et al. Racial differences in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1996;28:652-5.
 44. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, et al. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *Bosentan Hypertension Investigators*. *N Engl J Med* 1998;338:784-90.
 45. Dzau VJ, Gibbons GH, Cooke JP, et al. Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials, and perspectives. *Circulation* 1993;87:705-19.
 46. Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension. *Hypertension* 1990;16:89-101.
 47. Lever Af, Harrap SB. Essential hypertension: a disorder of growth with origins in childhood? *J Hypertens* 1992;10:101-20.