

Bölüm 87

HİPERTANSİYON PATO FİZYOLOJİSİ

Sedat TAŞ¹

GİRİŞ

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. Birçok genetik ve çevresel faktörün etkileşim gösterdikleri kompleks, multifaktöriyel bir hastalıktır. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal gland arasındaki karmaşık etkileşimle sağlanır. Bu nedenle bu organların fizyolojik süreçlerindeki herhangi bir aksama aynı zamanda hipertansiyon patofizyolojisinin konusu olacaktır. Bu organlar hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunurken aynı zamanda hipertansiyonun hedefi de olurlar.

Toplumda görülen kan basıncı yüksekliğinin % 30-50'sinin genetik kökenli olduğu öngörülmektedir. Bu veri hipertansiyonun bir ölçüde genetik kökenli bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır (1). Kan basıncına etki eden çevresel faktörler genetik bir altyapı üzerinde etki gösterir. Kişinin kan basıncını düzenleyen genlerin birbirine göre baskınlığı ya da çekinikliği kişinin hipertansiyon hastalığına yatkınlığını belirler. Sanılanın aksine aile içi Mendelien geçiş hipertansiyonun çok az bir kısmına tekabül eder. Çoğu hipertansiyon vakası Mendel ve multifaktöriyel genetik geçişe uymaz. Biyolojik akrabalar, özellikle ikizler ve evlatlık çocuklardan elde edilen veriler genetik bir yatkınlığın hastalık üzerinde etkili olduğunu göstermiştir.

Aile içi çalışmalarda gerçekten de bir aile ferdinde hipertansiyon olmasının diğer aile fertlerinde de normal popülasyona göre hipertansiyon gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (2). 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 eğiliminde, düşük kan basıncı olan ebeveynlerin çocuklarının ise aynı oranda hipotansif olma eğiliminde oldukları saptanmıştır (3).

Temel olarak; kan basıncı = kalp debisi X periferik direnç formülü ile ifade edilir. Kalp debisinde ya da periferik dirençteki artış kan basıncını artırır. Esansiyel hipertansiyonu olan hastaların çoğunda periferik dirençteki artış sorumludur. Periferik dirençte artış olunca vücut dokuların perfüzyonunu sağlamak için arterial basıncı artırarak cevap verir.

Vasküler endotel:

Hipertansiyon patofizyolojisinde vasküler endotel önemli bir yer kaplar. Kan damarları vücudun en büyük organıdır ve bu organ kalp kası kitlesinin 5 katı kadar kas yapısına ve bir tenis kortunun 6 katı kadar alana sahiptir. Vasküler endotel, vasküler yapının sağlığını korur, damar duvarının geçirgenliğini düzenler ve vazokonstriktörler, enflamatuar / otoimmün mediatörler, oksidatif stres mediatörleri, prokoagulanlar ve büyüme faktörle-

¹ Uzman doktor, Manisa Şehir Hastanesi sedattas2000@yahoo.com

Obezite:

Obezite, çağımızın en önemli sağlık sorunlarından biridir. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 2016 verilerine göre 1,6 milyar erişkin fazla kilolu gruptadır ve bunların 600 milyon kadarı obez gruptadır. Obez erişkinlerin tüm nüfusa oranı % 13 olarak olarak belirlenmiştir. Beş yaş altındaki fazla kilolu ve obez çocukların sayısı 41 milyon olarak raporlanmıştır, adölesan çağda ise bu miktar 340 milyon olarak raporlanmıştır.

Enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizlik sonucu vücuttaki yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranla artmasına obezite denir. Obezitenin saptanmasında en çok kullanılan ve bilinen yöntem Beden Kitle İndeksi (BKİ)'dir. Hastalar BKİ değerlerine göre sınıflandırılır ve risk skalası oluşturulur.

$$\text{Beden Kitle İndeksi (BKİ)} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Boy}^2 \text{ (m)}^2}$$

Tablo-3: BKİ Değerlerine Göre Obezite Sınıflaması

BKİ	Obezite sınıfı	Risk sınıfı
20-25.9	Normal	
25-29.9	Fazla kilolu	Yüksek
30-34.9	Sınıf-1 Obezite	Yüksek
35-39.9	Sınıf-2 Obezite	Çok yüksek
>40	Morbid obezite	İleri derecede yüksek

Obezitede HT oluşumunda hiperinsülinemi ve insülin direnci önemli rol oynar. Obez hipertansiflerde insülin düzeyleri obez normotansiflere göre yüksek bulunmuştur. İnsülin direnci ve beraberdindeki hiperinsülineminin kan basıncında artışa neden olan mekanizmaları: Artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi, Artmış renal sodyum reabsorpsiyonu, Na/K adenozin trifosfataz aktivitesi azalması, Ca adenozin trifosfataz aktivitesi azalması, Na/H pompa aktivitesinin artması, Artmış RAS aktivitesi, Büyüme faktörlerinin stimülasyonu olarak sıralanabilir. Burda üstünde durulması gereken başlıklardan biri insülin direncidir. Dokulara, özellikle iskelet kaslarına glikoz sunumundaki bozulma ile giden metabolik bir bozukluktur. Doku düzeyinde insülin uyarılarına karşı cevapsızlık mevcuttur. Sedanter yaşam, yeme alışkanlıkları ve hazır yiyecekler bu durumun baş sorumlularıdır.

Çalışmaların gösterdiğine göre, hipertansif hastaların yarısı hiperinsülinemi ya da glikoz intoleransına sahiptir (14-15).

İnsülin kan basıncı regülasyonunda önemli bir role sahiptir. İnsülin endotelden nitrik oksit (NO) üretimini uyarır ve bunun aracılığı ile vazodilatasyon yapar ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder. Ayrıca böbreklerden sodyum geri emilimini arttırır (16). İnsülin rezistansı arttığı zaman, hiperinsülinemi olur ve yukarıdaki mekanizmalar bozulur. Bunun sonucunda damarda inflamasyon, vazokonstriksiyon, su ve sodyum tutulumu olur ve kan basıncı yükselir.

Obezite, inflamasyonu indükleyebilir. Bu yolla adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonu artar. Vüsdün bir bakteri ya da herhangi bir mikroorganizmayla invazyonu gibi adipoz dokuda da benzer enflamatuvar süreçler olur. Makrofajların aktiviteleri sonucu beyaz adipoz dokudan enflamatuvar sitokinler; tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-6 (IL-6), monosit atraktan protein-1 salınır (17). Bu sitokinler, adipoz dokuda kronik inflamasyonu uyarmakla kalmaz aynı zamanda insülin sinyallerini inhibe etme gibi sistemik etkiler de gösterirler. Hipertansiyon da bu inflamasyon süreçlerine cevaben gelişen bir durumdur.

Sonuç olarak, hipertansiyon fizyopatolojik olarak henüz aydınlatılamamış çok değişkenli bir denklem olmayı sürdürmektedir. Mevcut bilgilerimizle sempatik sinir sisteminin ve RAAS'nin hipertansiyon oluşumunda ve devamlılığında kilit rol oynadığını söyleyebiliriz. Bu sistemlerin dengesindeki bozulmanın direkt etkileri vasküler tonusta ve renal sodyum atılımında değişiklik olmasıdır. Tüm tedavi stratejileri de şu anki bilgiler ışığında sempatik sinir sistemi ve RAAS üzerine kurulmuştur. Hipertansiyon patofizyolojisi ile ilgili yeni bilgiler elde edildikçe tedavi stratejileri de buna paralel olarak güncellenecektir.

KAYNAKÇA

1. Majernick TG, Madden N, The JNC 7 hypertension guidelines. J Am Med Assoc 2003; 290:1314; (author reply) 1314-1315.
2. Setaro J, Black H, Refractory Hypertension. N Engl J Med 1992; 327: 534-547
3. 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.

4. Nava E, Luscher TF. Endothelium-derived vaso-active factors in hypertension: nitric oxide and endothelin. *J Hypertens* 1995;13 (suppl 2):S39-48
5. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS, et al. (2004) Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. See comment in PubMed Commons below *Circulation* 109: 613-619
6. Mulatero P, Verhovez A, Morello F, Veglio F (2007) Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. See comment in PubMed Commons below *ClinEndocrinol (Oxf)* 67: 324-334.
7. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A (2007) The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. See comment in PubMed Commons below *Pharmacol Rev* 59: 251-287.
8. Mitchell KD, Botros FT, Navar LG (2007) Intrarenal renin-angiotensin system and counteracting protective mechanisms in angiotensin II dependent hypertension. See comment in PubMed Commons below *ActaPhysiol Hung* 94: 31-48.
9. He FJ, Macgregor GA. Salt, blood pressure and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol.* 2007; 22: 298-305.
10. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV Jr et al. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med.* 1972 May; 52(5); 584-94
11. Machnic A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med.* 2009; 15; 545-552
12. Davies SJ, Ghahramani P, Jackson PR, et al. Panic disorder, anxiety and depression in resistant hypertension--a case-control study. *J Hypertens* 1997; 15:1077-1082
13. Falkner B, Onesti G, Hamstra B. Stress response characteristic of adolescent with high genetic risk for essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1981; 3:583-591
14. Zhou MS, Schulman IH, Zeng Q. Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: implications for cardiovascular disease. *Vasc Med.* 2012;17:330-341. doi: 10.1177/1358863X12450094
15. Lastra G, Dhuper S, Johnson MS, Sowers JR. Salt, aldosterone, and insulin resistance: impact on the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:577-584. doi: 10.1038/nrcardio.2010.123
16. Horita S, Seki G, Yamada H, Suzuki M, Koike K, Fujita T. Insulin resistance, obesity, hypertension, and renal sodium transport. *Int J Hypertens.* 2011;2011:391762
17. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117:175-184. doi: 10.1172/JCI29881