

HİPERTANSİYON TEDAVİSİNE PATO FİZYOLOJİK AÇIDAN YAKLAŞIM

* Prof. Dr. Ali EKMEKÇİ

TANSİYON NEDİR?

Kalp ve damarlar vucutta kapalı bir sistem oluşturur. Dokular oksijen ve gıda ihtiyacını bu sistem içinde dolaşan kandan sağlar. Kanın damar içindeki akışını kalbin düzenli şekilde atar damar (arter) içine kan pompalaması (sistol) ile sağlar. Kanın damarlar içinde dolaşabilmesi için bir basınca ihtiyaç vardır. Arterler içinde 2 farklı basınç (tansiyon) vardır.

1- Kalp istirahatte iken kanın arter duvarına yaptığı basınç (diyastolik tansiyon veya küçük tansiyon)

2- Kalbin kanı pompaladığı sırada kanın arter duvarına yaptığı basınç (sistolik tansiyon veya büyük tansiyon).

HİPERTANSİYON NEDİR?

Hipertansiyon, sistolik ve diyastolik tansiyonların birlikte veya ayrı ayrı normal tansiyon hudutları üzerinde devamlı bulunmasına denir.

Hipertansiyon hayati organlarda ciddi hasara neden olan ve yaşam süresini kısaltan major bir risk faktörüdür. Normal tansiyonun riski yoktur. Tansiyonun risk oluşturmağa başladığı hudut hipertansiyon olarak kabul edilmektedir.

İ.Ü. İst. Tıp Fak. Eski Öğretim Üyesi

Hipertansiyonun ilk tarifi Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından ancak 1973 te yapılabılmış, 90/140mm Hg normla, 95/160 mm Hg hipertansiyon, 90-95 / 140-160 mm Hg ise hudutta hipertansiyon olarak belirlenmiştir. Ancak bu limitlerin yüksek olduğu Brüksel çalışmaları sonucu anlaşıldıktan sonra hipertansiyon tekrar değerlendirilmeğe alınmış normal-hipertansiyon sınırı erişkin bir insanda 85/140 mm Hg olarak kabul edilmiştir. Anlaşıldığı kadarı ile bu limitte yüksektir.

HİERTANSİYON TÜRLERİ:

Hipertansiyon klinik olarak kabaca 2 gruba ayrılmaktadır. 1- Sekonder Hipertansiyon, 2- Primer veya Esansiyel Hipertansiyon.

1- SEKONDER HİPERTANSİYON: Sebebi bilinen ve çoğunlukla bir cerrahi girişimle giderilebilen hipertansiyon türüdür. Tüm hipertansiyon hastalarının yaklaşık % 10'u bu tür hastadır. Sekonder hipertansiyonun %90'ı böbrek kaynaklıdır. % 30'u "Renovasküler Hipertansiyon" ismi de verilen ve böbrek arter daralması sonucu gelişen hipertansiyondur. Bu darlık anjiyoplasti veya cerrahi girişim ile giderilirse hipertansiyon devamlı olarak ortadan kalkar ve hastanın hayat boyu ilaç alması gereği ortadan kalkar. Sekonder kaynaklı diğer hipertansiyonlara seyrek rastlanır. Ya aorta darlığına (Aorta Koarktasyonu) veya böbrek üstü bezinin tümörü veya hiperplazisi sonucu gelişir (Feokromositoma).

2- PRİMER VEYA ESANSİYEL HİPERTANSİYON: Tüm hipertansif hastaların %90'ı bu tür hipertansiyon hastasıdır. Sebebi kesin bilinemediği için esansiyel hipertansiyon ismi verilmiştir. Ailevi bir özellik gösterir. Çok kez 30-35 yaşların üzerinde gelişmeğe başlar. Bu hastaların ömür boyu antihipertansif ilaç kullanmaları gereklidir.

Hipertansiyon tedavisi; hipertansiyon hastası, antihipertansif ilaçlar ve hekim üçgeni içinde gerçekleşir. Bilindiği gibi hipertansiyon başta beyin, kalp ve böbreğin ve dahil oldukları sistemler ile başka bir çok presör mekanizmanın doğrudan ya da dolaylı katkıları ile oluşup gelişen dinamik bir sendromdur. Farklı bir çok faktörün etkisi ile bu mekanizmaların birisi veya diğeri veyahut bir kaçını ön plana çıkararak hastanın içinde bulunduğu patofizyolojik ortamda önemli değişmelere neden olur. Kısaca, patofizyolojik ortam hastadan hastaya hatta aynı hastada zaman süreci içinde veya bir çok faktörü etkisi ile önemli değişmelere uğrar.

Son kırk yıl içinde çok sayıda antihipertansif ilaç tedavi alanına girmiş bulunmaktadır. Bu ilaçların çoğu tek presör mekanizmaya yönelik etki yapmaktadır. Tek yönlü etkili bir ilaçla dinamizm gösteren bir hipertansif hastayı, uzun süre etkili şekilde tedavi etmek güçtür. Başlangıçta hasta için uygun ilaç seçimi yapılmış olsa dahi, ilacın bir süre sonra etkisiz kalacağı açıktır. Hipertansif hastalar bu nedenle yakından izlenmeli, değerlendirilmeli ve gereken ilaç değişikliği yapılmalıdır. Hipertansiyondan sorumlu mekanizmaların ve husule getirdikleri patofizyolojik değişikliklerin bilinmesi bu nedenle yalnız bilimsel değil tedaviyi yönlendirme açısından da önem kazanır. Çok yönlü etkili olan kombine tedavinin tek ilaç ile uygulanan tedaviden (monoterapi) daha iyi sonuç vereceği kesindir.

Hipertansiyon seyrinde gelişen ciddi ve hayati komplikasyonların nedeni patofizyolojik değişikliklerin sebebiyet verdiği yapısal bozukluklardır. Tedavinin amacı ise, hipertansiyon mortalite ve morbiditesini arttıran patofizyolojik ortamın düzeltilmesi, hastanın yaşam kalitesini bozmadan yüksek tansiyonun normal düzeyde devamını sağlamaktır.

Hipertansiyon seyrindeki dinamik gelişmenin en belirgin örneğini Esansiyel Hipertansiyonun (E.H.) doğal seyrinde görmek mümkündür.

ESANSİYEL HİPERTANSİYONUN DOĞAL SEYRİ:

EH.'un daha prehipertansif döneminde belirgin bir adrenerjik aktivite artması dikkati çeker. Bu hiperaktivite daha ziyade beta- adrenerjiktir. Şekil: 1. Beta-adrenerjik hiperaktivite:

- Kalp hızını ve kalp kontraktilitesini arttırarak ve kalbe venöz kan dönüşünü hızlandırarak (preload artması) kalp debisinin artmasına ve
- Renin - Angiotensin-Aldosteron (R-A-A) sisteminin devreye girmesini sağlayarak vazokonstriksiyona, sodyum-su retansiyonuna neden olur.

Plazma volümünün ve kalp debisinin artması ve vazokonstriksiyon hipertansiyonun oluşup gelişmesini sağlar. Bu nöral gelişme ile birlikte dolaşımda katekolaminlerin ve Angiotensin II (Ang. II) in arttığı saptanır. Bu dönemde Beta-Blokerlerin ve Diüretiklerin neden çok etkili oldukları kolayca anlaşılır. E.H. geliştikçe plazma volümü giderek azalır. Periferik Vasküler

Direnç (PVD) artar. E.H.nun idame döneminde adrenerjik aktivite daha çok alfa-adrenerjiktir,

Şekil:1. Beta-adnerjik aktivite geri planda kalır. Bu dönemde, parasempatik aktivitenin artmağa başlaması kalp hızının yavaşlamasına neden olur. Bu dönemde diüretik uygulanması, azalmış bulunan plazma volümünü ve kalb debisini daha çok azaltır. Bunun sonucu PVD ileri derecede artar. Doku ve hayati organların perfüzyonu ciddi şekilde bozulur.

Görülüyorki zaman süreci içinde hipertansiyonun patofizyolojik ortamını önemli derecede etkileyen NÖRAL, ENDOKRİN ve HEMODİNAMİK değişmeler husule gelmektedir. Antihipertansif tedavide hipertansiyonun yaşı mutlaka dikkate alınmalıdır.

Hipertansiyonda patognomonik olan patofizyolojik değişiklik "VAZOKONSTRİKSİYON" dur. Arteriyoler düzeydeki vazokonstriktif direnç artması diastolik basıncın artmasına neden olur. Vazokonstriksiyon kısmen organik kısmen de fonksiyonel olup reversibilite gösterir.

HİPERTANSİYON VE VAZOKONSTRİKSİYON:

Hipertansiyonda 2 tür vazokonstriksiyon (renine-bağımlı ve sodyuma bağımlı) dikkati çeker. Bu 2 vazokonstriksiyon arasında resiprokal bir dayanışma vardır, Şekil: 2. Diyet sodyumun azalması renin salgılanmasının artmasına neden olur (1). Renin salgılanmasının azalması halinde sodyum itrahi aksine artar. Bu karşılıklı etkileşme sodyum-potasyum arasındaki transport ilişkisi nedeni ile elektrolit dengesinin korunmasında ve normal ya da anormal kan basıncının devamını sağlamada hayati rol oynar.

1972'de E.H.'un birden fazla türünün bulunduğu Plazma Renin Aktivite (PRA) tayinleri ile saptanmış, PRA'si %30 hastada düşük, %20'sinde yüksek, %50'sinde ise normal düzeylerde bulunmuştur (2). Sodyum balansının PRA'si yüksek olanlarda (-), düşük olanlarda ise (+) olduğu saptanmıştır. Anlaşıldığı kadarı ile diastolik basınç yükselmesinde:

- Endojen renine - bağımlı olan ve antirenin tedaviye iyi cevap veren, PRA'si yüksek ve
- Diyet sodyumuna-bağımlı olan ve antisodyum tedaviye iyi cevap veren, PRA'si düşük

2 tür vazokonstriksiyon rol oynamaktadır (1). PRA'si yüksek Malign Hipertansiyon ve PRA'sı düşük Primer Aldosteronizm bu 2 tür hipertansiyonun tipik örnekleridir. Bu 2 tür hipertansiyonda patofizyolojik profil, vasküler sekellerin gelişme hızı ve tedavi şekilleri de farklılıklar gösterir,

TABLO:I

**PRA'sı YÜKSEK ve PRA'sı DÜŞÜK HİPERTANSİYON
TÜRLERİNDE PATOFİZYOLOJİK PROFİL,
VASKÜLER SEKELLERİN GELİŞME HIZI
VE TEDAVİ ŞEKİLLERİ:**

PATOFİZYOLOJİK PROFİL

YÜKSEK (PRA)

DÜŞÜK (PRA)

ÇOK YÜKSEK

TPVD

YÜKSEK

YÜKSEK

ALDOSTERON

DÜŞÜK-YÜKSEK

DÜŞÜK

PLAZMA VOLÜMÜ

YÜKSEK

DÜŞÜK

KALP DEBİSİ

YÜKSEK

YÜKSEK

KEMATOKRİT

DÜŞÜK

YÜKSEK

KAN ÜRESİ

DÜŞÜK

YÜKSEK

VİSKOZİTE

DÜŞÜK

DÜŞÜK

DOKU PERFÜZYONU

YÜKSEK

(+)

POSTURAL HİPOTANSİYON (-)

VASKÜLER ŞEKERLER

YÜKSEK (PRA)

DÜŞÜK (PRA)

(+)

SEREBROVASKÜLER ATAK

(-)

(+)

KARDİYOVASKÜLER ATAK

(-)

(+)

BÖBREK HASARI

(-)

(+)

RETİNOPATİ-ENSEFALOPATİ

(-)

TEDAVİ

| | | |
|-----|-------------------------|-----|
| (-) | DIÜRETİKLER | (+) |
| (-) | KALSİYUM-ANTAGONİSTLERİ | (+) |
| (-) | ALFA-BLOKERLER | (+) |
| (+) | BETA-BLOKERLER | (-) |
| (+) | ACE İNHİBİTÖRLERİ | (-) |

Çok güçlü bir vazokonstriktör olan Ang. II ile dengelenen PRA'si yüksek hipertansiyonda ağır vazokonstriksiyon gelişir. Renin sekresyonunun aşırı artışı "Basınç Natriüresis"ine dolayısı ile vucut sodyumunun azalmasına neden olur. Kan volümü ve kalp debisi azalır. Hematokrit, kan üresi ve kan viskozitesi artar. Postural hipotansiyon gelişir. Tuzun aşırı kısıtlanması ve/veya natriürezin artırılması (diüretik) vazokonstriksiyonun daha da ağırlaşmasına ve postural hipotansiyonun sıklıkla belirmesine neden olur. Ağır vazokonstriksiyon sonucu dokuların perfüzyonu bozulur. Hipertansiyon komplikasyonlarına muhtemelen bu nedenle sık rastlanır. Antirenin ilaçlar bu ağır tabloyu düzeltir (3). Renine-bağımlı bu hipertansiyon türünde Beta-Blokerler ve Angiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörleri çok etkilidir. (4). PRA'si düşük olan ve hipertansiyonu sodyuma bağımlı türe dönüşür (5).

PRA'Sİ DÜŞÜK HİPERTANSİYON:

PRA'si düşük hastalarda vazokonstriksiyon daha hafiftir. Hipertansiyon sodyum retansiyonu ile dengelenir. Plazma ve ekstrasellüler volüm artmıştır. Genel olarak mikrosirkülasyon ve doku perfüzyonu daha iyidir. Hipertansiyon komplikasyonlarına seyrek rastlanır. Postural hipotansiyon gelişmez. Hastalarda diüretikler, Kalsiyum-antagonist'leri ve Alfa-adrenerjik reseptör blokerleri çok etkilidir. PRA'si yüksek, renine - bağımlı hipertansif hastalar ise bu ilaçlara iyi cevap vermezler.

DENEYSEL VE KLİNİK KANITLAR:

DENEYSEL ÇALIŞMALAR: Goldblatt, deney hayvanlarında bu 2 tür hipertansiyonu geliştirmiştir. Çift böbrekli normal bir deney hayvanında bir

böbrek arter daraltılacak olursa, renine-bağımlı hipertansiyon gelişir (6). Tek böbrekli hipertansif hayvanlarda ise PRA'si normal veya düşük bulunur (7). Tek böbreğin arteri daraltılacak olursa glomerül filtrasyon hızı (GHF) azalır, sodyum itrah edilemez ve retansiyon gelişir. Vucut sodyumu artar. Renin salgılanması suprese olur.

Spontan Hipertansif Sıçanlar (SHR) insandaki düşük PRA'li hipertansiyonun deneysel hayvana modelidir. Bu hayvanlarda, henüz 1 haftalık iken tüz retansiyonu başlar ve ekstrasellüler sıvı artar. Tuz retansiyonu muhtemelen proksimal tubuluslarda Na/K-ATP'ase aktivitesinin artması ile ilgilidir. Bu dönemde aldosteron ve mineralokortikoid hormonlar da artmış bulunur. Atrinal Natriüretik Faktör (ANF)ün salgılanması bozulur. Sodyum retansiyonu gelişir.

KLİNİK ÇALIŞMALAR: Komplikasyon gelişmemiş E.H. da bu 2 tür vazokonstriksiyonun resiprokal etkileşmesi, hastalara tuz verilerek veya aşırı tuz kısıtlaması uygulayarak gösterilebilir (8). Normalde kan basıncının ani postural değişmelere uyumu renin salgılanması ile sağlanır. Bir hipertansif hastaya fazla tuz verilir, renin salgılanması ise propranolol ile bloke edilirse hastada ortostatik hipotansiyon gelişmez. Bu bulgu, ani postural değişmelere kan basınç uyumunun sodyuma bağlı vazokonstriksiyonun devreye girmesi ile dengelendiğini kanıtlar. Halbuki tüz alımı aşırı kısıtlanmış bir hipertansif hastada renin salgılanması propranolol ile bloke edilecek olursa ağır ortostatik hipotansiyon gelişir. Bunun nedeni, hastada her iki vazokonstriksiyon türünün devre dışı kalmasıdır.

Malign Hipertansiyonda, ACE inhibitörleri çok etkilidir (4). Bu hastalara tuz verilecek olursa, azalan plazma volümü artar. Hipertansiyon ağırlaşır. Renine-bağımlı vazokonstriksiyon sodyuma-bağımlı hale dönüşür. Bu durum da Furosemid ile düzeltilebilir.

Konjestif Kalp Yetmezliğinde, hipertansiyondaki patofizyolojik değişiklikleri geniş spektrumu ile saptamak mümkündür. Hastalarda PRA'si çok düşük düzeyler ile çok yüksek düzeyler arasında oynadığı izlenebilir. Kalp debisi azaldıkça, buna paralel olarak vazokonstriksiyon artar. Diüretik ve vazodilatatör uygulanırken ilaçlar kesilerek tuz yüklenmesi yapılırsa plazma volümü ve kalp debisinin artması yerine kilo artışı dikkati çeker. Bu da hastalarda sodyumun büyük oranda ekstrasellüler alanda biriktiğini gösterir

(9). Bu hastalarda renin sistemi çok duyarlıdır. Günde 4 g tuz dahi PRA'sini suprese etmeğe yeterlidir. Tuz, PRA'sinin aşırı düşmesine neden olur. Aldosteron sekresyonu ile 24 saatlik sodyum itrahi arasında da sıkı bir ilişki saptanır. Anlaşıldığı kadarı ile bu hastalarda sodyum itrahının ve balansının dengelenmesinde hem renin hem de aldosteron birlikte çalışmaktadır.

Enteresan olan nokta, PRA'si yüksek bulunan konjestif kalp yetmezliğinde ACE inhibitörlerinin sistemik ve pulmoner direnci dramatik bir şekilde azaltması; buna karşın PRA'si düşük, benzer derecede kalp yetmezliği bulunan hastalarda ise etkisiz kalmasıdır (10). PRA'si düşük hastalarda Kalsiyum-Antagonistlerinin, özellikle Nifedipine'in çok etki olduğu saptanmıştır. Bu bulgu da düşük renin düzeyli vazokonstriksiyon ile anormal kalsiyum transportu arasında yakın bir ilişkinin bulunduğunu gösterir.

Nefrotik Sendromda, PRA'si düşük veya yüksek bulunabilir (11). PRA'si düşük bulunanlarda ekstrasellüler volüm artar, GHF ise azalır. Bu bulgu sodyum retansiyonunun geliştiğini kanıtlar. PRA'si yüksek bulunan hastalarda böbrek fonksiyonları iyi ise, total vucut sodyumu ve kan volümü değişmez. Kısaca, nefrotik sendromda da 2 tip vazokonstriksiyon aktivitesini saptamak mümkündür.

HİPERTANSİYONDA DİĞER HORMONLARIN ETKİSİ:

SHR hayvanlarında başka hormonların da bazı sistemik ve böbrek içi hemodinamik değişikliklere neden oldukları gösterilmiştir.

ATRIYAL NATRİÜRETİK FAKTÖR (ANF): Atriyumlardan natriüretik etkili bir peptid'in salgılandığı bilinmektedir. ANF, bebek SHR'in atriyumlarında yüksek bulunmasına rağmen plazma konsantrasyonunun azalmış olduğu saptanmıştır (12). ANF salgılanmasındaki bozukluk sodyum retansiyonuna neden olur. ANF, renin salgılanmasını inhibe eder, PRA'sinin arttığı hallerde ise ANF salgılanması inhibe olur.

NATRİÜRETİK HORMON: Natriüretik hormon Na/K.ATP'ase yi inhibe eder, vazokonstriksiyona ve hipertansiyona neden olur. Aktif sodyum transportunu inhibe ettiği için hücre içi kalsiyumu artar. Natriüretik hormon renin salgılanmasını da inhibe eder. SHR deney hayvanlarının değişik yaşlarında, idrar ile itrah edilen ve tübüler Na/K.ATP'ase etkileyen digitalis'e benzer faktörlerin hipertansiyon ile ilişkisi yeterince aydınlatılmamıştır.

PARATIROID HORMON VE KATEKOLAMİNLER:

Paratiroidektomi, SHR deney hayvanlarında hipertansiyon düzeyinin azalmasına neden olur. Katekolaminlerin salgılanması ve uptake'i ise kalsiyuma bağımlılık gösterir. Paratiroid hormonun katekolamin düzeyini ve katekolaminlere duyarlılık derecesini etkilediği anlaşılmaktadır.

HİPERTANSİYON VE TUZ:

E.H.lu hastaların tuza duyarlılığı önemli farklılık gösterir. Hastaların yaklaşık yarısında tuza değişik derecelerde duyarlılık saptanır. Tuza duyarlı hastalarda proksimal tübüler sodyum reabsorbsiyonunun aşırı artmakta olduğu saptanmış ve ıtrah bozukluğunun böbrek dopamin mobilizasyonundaki yetersizlik ile ilgili olduğu belirlenmiştir (13). Böbrek bozukluğu gelişmemiş tuza duyarlı E.H. hastalarında tuz yüklemesi yapılırsa idrarla dopamin ıtrahı, tuza duyarlı olmayanların aksine belirgin azalır. Hastanın tansiyonu yükselir, kilosu artar. Tuz kısıtlanması halinde tansiyonları düşer.

Siyah ırkta, sıcak ve rutubetli iklime uyum sağlanabilmesi için muhtemelen renal dopamin mobilizasyonu azalmakta, sodyum retansiyonu husule gelmektedir. Kısaca, proksimal tubulus hücrelerinde:

- Noradrenalin ve Ang. II sodyum reabsorbsiyonunu arttırarak,
- Dopamin ve ANF ise sodyum ıtrahını arttırarak

sodyum transport denegesini sağlamaktadır.

SODYUM - KALSİYUM İLİŞKİSİ: E.H.'lu hastaların eritrosit (14) ve trombositlerinde (15) sitozolik kalsiyumun artmakta olduğu saptanmıştır. Serum iyonize kalsiyum düzeyleri ise, PRA'si ile doğrudan bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir. S.İyonize kalsiyumu PRA'si düşük olanlarda azalmış, PRA'si yüksek olanlarda ise artmış olduğu gösterilmiştir. PRA'si ile serum magnezyumu arasında ise ters bir ilişki bulunmaktadır. Primer Aldosteronizmde ve kronik böbrek hastalıklarında PRA'si düşük, s. iyonize kalsiyum düzeyleri ise azalmış bulunur. Tedavi ile kan basıncı kontrol altına alındığında ise serum kalsiyum düzeyi normale döner. Fazla tuz verilen tedavi görmemiş E.H.lu hastaların bir kısmında s. iyonize kalsiyumun azaldığı, D-vitamininin ise arttığı saptanmıştır. Tuzun düşük PRA'li vazokonstriksiyona neden olduğu da bilinmektedir. Bu bulgular diyet tuzunun kalsiyum metabolizmasını etkileyerek kan basıncını yükselttiğini göstermektedir.

Tuza duyarlı hastalarda tuz yüklemesi hücreye fazla kalsiyumun girmesine ve vazokonstriktör aktivitenin artmasına neden olur. Düşük PRA'si ve düşük serum kalsiyumu ile belirlenen patofizyolojik tablo, sodyum-volüme bağımlı hipertansiyonu karakterize etmektedir.

Sodyum-Kalsiyum ilişkisini kanıtlayan başka birçok bulguda vardır.

- Kalsiyumdan zengin besinler PRA'si düşük hipertansiyonda kan basıncını düşürür. PRA'si yüksek olanlarda ise etkilemez, hatta kan basıncını daha da yükseltir (16).
- Tuza duyarlı hipertansif hastalarda tuzun presör etkisi kalsiyumlu besinler ile önlenabilir (17).
- Kalsiyum-antagonistleri PRA'si düşük hipokalsemik hastalarda çok etkili PRA'si yüksek hiperkalsemik hastalarda ise etkisizdir.

Yakın zaman önce yapılan klinik çalışmalar, Kalsiyum-Antagonistlerinin serbest tuz rejimindeki hipertansif hastalarda çok etkili, tuz kısıtlaması uygulananlarda ise etkileri kaybettiği belirlenmiştir (18/). Kısaca, aşırı tuz kısıtlaması Kalsiyum-Antagonistlerinin etkisini azaltmaktadır.

HİPERTANSİYON PATOGENEZİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER:

Hipertansif hastalarda bir çok faktör patofizyolojik ortamın değişmesine neden olur, Tablo:2.

TABLO:2.

HİPERTANSİYON PATOFİZYOLOJİSİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

A- HASTAYA AİT FAKTÖRLER:

HASTANIN YAŞI

HİPERTANSİYONUN YAŞI

ŞİŞMANLIK

CİNS

IRK

HİPERTANSİYON KOMPLİKASYONLARI

B- ÇEVRE FAKTÖRLERİ:

TUZ, ELEKTROLİTLER

ALKOL

SİGARA

KULLANILAN İLAÇLAR

A- HASTAYA AİT FAKTÖRLER:

HASTANIN YAŞI:

Hastanın yaşı hipertansiyon patofizyolojini belirgin etkiler. Genç hipertansif hastalarda çok kez dinamik bir dolaşım vardır. Kalb hızı atım hacmi ve kalb debisi artmıştır. PVD çok kez normaldir. Plazma katekolaminleri ve renin düzeyleri sık olarak yükselmiş bulunur.

Yaşlı hipertansif hastalarda PVD giderek artar, kalp debisi azalmağa başlar. Arter duvar esnekliği azalır. Bu nedenle sistolik basınç, diastole kıyasla daha yüksek bulunur (19). Yaşla ilgili bu hemodinamik değişimler normotensif insanlarda da belirir. Yaşlı hipertansif hastalarda yaşın ve hipertansiyonun kardiyovasküler etkileri biri birine eklenir. PRA'si ile yaş ters bir ilişki gösterir (2). Bu nedenle genç hipertansif hastalar daha çok Beta-Blokerlere ve ACE inhibitörlerine yaşlı hastalar ise Diüretiklere, Alfa-adrenoseptör blokerlere ve Kalsiyum-Antagonistlerine daha iyi cevap verirler.

DIÜRETİKLER: Yaşlı hipertansif hastalarda hücre içi sodyumu, dolayısı ile kalsiyumu artar (20). Bu bulgu, neden yaşlı hipertansif hastalarda diüretiklerin ve Kalsiyum-antagonistlerinin çok daha etkili olduğunu açıklar. Diüretikler etkili olmalarına rağmen yaşlı hipertansif hastalar için uygun ilaçlar değildir. Çünkü diüretikler yaşlılarda kolaylıkla hipopotasemiye ve özellikle sol ventrikül hipertrofisi gelişmiş olanlarda, sık olarak ritm bozukluklarına neden olurlar (21).

Yaşlı hastalarda plazma volümü azalmıştır. Diüretikler plazma volümünü daha da azaltarak postural hipotansiyona, refleks taşikardiye, sempatik ve reninangiotensin sistemlerinin aktive olmasına neden olur. Hipopotasemi

önemli problem yaratır. Distritmiler ve ani ölüm sık gelişir. Diüretikler yaşlı hipertansif hastaların prognozunu da düzeltmez. Bu nedenlerle, yaşlı hastalarda PVD'de çok artmış olduğu için, tedavide öncelikle vazodilatatörler (Kalsiyum-Antagonistleri) tercih edilmelidir.

BETA-BLOKERLER: Beta-Blokerler 40 yaş altındaki hipertansif hastalarda %80, 40-60 yaş arasında %50, 60 yaş üzerinde ise %20 etkilidirler (22). Yaş ile Beta-Bloker tedavi arasında ters bir ilişki vardır.

Beta-Blokerlerin genç hipertansiflerde etkili bulunması, bu hastalarda çoğunlukla saptanan sempatik aktivite artmasına bağlı hiperdinamik durum ile ilgilidir. Beta-Blokerler PRA'si yüksek hastalarda çok etkilidirler.

ACE İNHİBİTÖRLERİ: Yaş ile ACE inhibitör tedaviye cevap ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. Ancak, bilindiği kadarı ile PRA'si ile ACE inhibitörlerine tedavi cevabı arasında ters bir ilişki vardır. Yaşlı hastaların çoğu ACE inhibitör tedaviye iyi cevap vermezler. Bu ilaçlar PRA'si normal veya düşük bulunan hastalarda çok daha etkilidirler. PRA'sinin tüm dokulardaki renin-angiotensin aktivitesini tam olarak yansıtmadığı da unutulmalıdır.

KALSİYUM-ANTAGONİSTLERİ: Bu ilaçlar PVD'i, doğrudan vazodilatatör etkileri ile, azaltan ilaçlardır. Yaşlı hipertansif hastalarda çok etkilidirler (23). Ancak, bu değişmez bir kural değildir. Yaşlılarda PVD çok artmış olduğu için bu ilaçların vazodilatatör etkisi yarar sağlar. Kalsiyum-antagonistlerinin etki şiddeti ile PRA'si arasında ters bir ilişki vardır. Düz kas hücrelerinde kalsiyum birikmesinin önemli patofizyolojik rol oynadığı açıkça anlaşılmaktadır. Kalsiyum-antagonistlerinin etkilerinde yaş ile ilgili nasıl bir gelişme husule geldiği halen kesin bilinmemektedir. Yaşlı hipertansif hastalarda kalsiyum-Antagonistleri ile Diüretikler yaklaşık eşit güçte etkilidirler.

Yaş ilerledikçe hipertansiyon ve yaştan sebep olduğu kardiyovasküler bozukluğun prevalansı artar. Tip II diyabet ve metabolik bir çok değişikliklere sık rastlanır. Diüretiklerin olumsuz etkileri diyabetin, metabolik bozuklukların ve ani ölüm riskinin artmasına neden olur. Bu hastalara Kalsiyum-antagonistleri verilmelidir. Küçük doz diüretiklerin tedavide sakıncalı olmadığı da belirlenmiştir.

ŞİŞMANLIK:

Şişmanlıkta vucut kitesinin artması, önemli hemodinamik ve fizyolojik değişikliklere neden olur. Plazma volümü artar, venöz dönüş ve kalp debisi artar, kan basıncı yükselir (24). Bu hemodinamik değişimler yanında helen daima yağ hücreleri çoğalır ve büyür, renin sisteminin aktivitesi ve dolaşımdaki katekolaminler artar. Fazla tuz alınması da buna eklenir. Böylece, adrenerjik sinir sisteminin aktivite artması R-A-A sistemi ve volüm kontrol mekanizmaları gibi bir çok presör sistem kan basınç yükselmesinde rol oynar.

CİNSİYET:

Hanımların mensturuel siklusunda ve oral kontraseptif kullanan hastalarda plazma volümü artar, hipertansiyon gelişebilir. PRA'si kadınlarda erkeklerden daha düşüktür (25). Bu nedenle, diüretiklere ve Kalsiyum antagonistlerine Beta-Blokerlerden daha iyi cevap verirler (26).

IRK:

Siyah ırk tuza daha duyarlıdır. Hipertansif siyahilerde plazma volümü beyazlara kıyasla artmış bulunur (27). Siyahiler sodyumu güç itirah ederler. Hipertansif siyahilerin beyazlardan en önemli ve değişmeyen farklı PRA'lerinin hemen daima düşük bulunması ve mutad tüm uyarıcı manevralarla (diüretik, ayakta durma) yükselmemesidir (25). Bu bulgu siyah ırktaki hipertansiyonun beyazlardan farklı bir mekanizma ile mi husule geldiği yoksa genetik bir özelliikle mi ilgili olduğu kesin aydınlatılamamıştır.

Siyah ırkta hipertansiyon yaş ilerledikçe, beyazlara kıyasla daha hızlı gelişmektedir (28). Derinin pigment derecesi ile kan basınç yükselmesi arasında sıkı bir ilişki vardır. Siyahilerin teri, beyazlardan daha hipotoniktir (29). Hipertansif siyahilerde, kan basıncı tuz verildikçe hızla yükselir. Bu değişiklikler muhtemelen siyahilerin sıcak ve nemli bir atmosfere uyumları için gereklidir.

Hipertansif hastalarda ırkla ilgili patofizyolojik farklar, antihipertansif tedaviye verdikleri cevap kadar iyi bilinmemektedir. Beyaz hipertansif hastalarda Beta-Blokerler siyahilere kıyasla çok daha etkilidir (30). Beyazlarda Beta-Blokerler ve Diüretikler benzer güçte antihipertansiftirler. Siyah ırkta Diüretikler çok etkilidir. Bu bulgular hipertansiyonun

idamesinde renin sisteminin beyazlarda, sodyum- volüm artmasının ise siyah ırkta ön planda rol oynadığını göstermektedir.

Hipertansif siyahilerde ACE inhibitörlerinin etkileri kısıtlıdır. Bu da siyah ırkta renin sisteminin genelde baskı altında bulunduğunu gösterir.

Kalsiyum-Antagonistlerinin ırka göre etki farkları yeterince araştırılmamıştır. Ancak, hipertansif siyahilerin Kalsiyum-Antagonistlerine diüretikler kadar iyi cevap verdikleri belirlenmiştir (31).

Hipertansiyon riski siyahilerde beyazlara kıyasla %37 daha yüksektir. Hipertansif siyahilerin böbrek yetmezliğine, kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlara eğilimi beyazlardan farklıdır. Bu hastalarda agresif tedaviye ve yaşam tarzının değiştirilme girişimlerine erken yaşlarda başlanmalıdır.

HİPERTANSİYON KOMPLİKASYONLARI VE HİPERTANSİYON TEDAVİSİ:

KARDİOVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR:

Hipertansiyon, kalbin iş yükünü arttırarak miyokard kitlesinin artmasına neden olur. Bu koruyucu mekanizma zamanla miyokard iskemisine ve miyokard fonksiyon bozukluğuna yol açar. Hipertrofi ve hipertansif vasküler komplikasyonların derecesi, hipertansiyonun süresi ve aşırı kan basınç yükselmesinin hızı ile doğrudan ilgilidir.

SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ (SVH): Antihipertansif tedavi hipertrofinin gerilemesini sağlar. Ventrikül kitlesinin artması kötü, artmış kitlenin gerilemesi ise iyi bir prognoz belirtisidir. Hipertrofinin belirmesinde yaş ve genetik meyil de önemli etkenlerdir.

Yaşlı hipertansif hastalarda miyokard kitlesi belirgin artmaz. Şişmanlarda, PVD ile birlikte kan volümünün artması hem konsantrik hem de eksantrik hipertrofinin belirmesine neden olur. Aşırı hipertrofi ve fonksiyon bozukluğu gelişmiş ise tedavisi zordur. SVH bağımsız bir risk faktörüdür.

KORONER KALB HASTALIĞI: Hipertansiyonda gelişen mikro ve makroanjyopati koroner kalb hastalığına neden olur. Miyokard kitlesinin artması da iskemiye ağırlaştırır. Hipertansif hastaların %30'unda asemptomatik koroner kalp hastalığı bulunur. Sessiz iskemiye ve ani ölümlere de daha sık rastlanır.

ANI ÖLÜM: EKG'de SVH bulguları saptanan hipertansif hastalarda ani ölüm oranı, diğer hastalardan 3.5 kez daha fazladır. Hastalara diüretik tedavi uygulanıyor ise ani ölüm riski daha da artar.

DİSRİTMİ: Hipertansif hastalarda SVH'si ve geçici ritm bozuklukları varsa, ani ölüm riski çok artar. Bu hastalar Beta-blokerler ve kalsiyum antagonistleri ile tedavi edilmelidirler.

BÖBREK KOMPLİKASYONLARI:

HİPERTANSİYON VE BÖBREK:

Yerleşmiş hipertansiyonda en patognomonik bulgu PVD'nin artmasıdır. EH.'da rutin olarak renal vasküler direnç artar ve hastaların %70'inde böbrek perfüzyonunun azalmasına neden olur. Hastalarda vazomotor aktivite arttığından aktif vazokonstriksiyonun gelişmesine ve böbrek kan akımının an be an değişmesine neden olur. Böbrek kan akımının azalması sonucu (GFH) azalır. Bu azalma, Glomerül Hidrostatik Basıncın (GHB) artması ile kompense edilir. GHB'in artabilmesi için, efferent arteriyollerde afferentlere kıyasla daha güçlü bir vazokonstriksiyonun gelişmesi gerekir. GHB'in uzun süre yüksek kalması, glomerül sklerozunun gelişmesine neden olur.

Tedavide rutin olarak ilk girişim tuzun kısıtlanmasıdır. Bu durumda böbrek kan akımı daha da azalır. Renin salgılanması artar. Renine-bağımlı vazokonstriksiyon gelişir. Renal vazokonstriksiyon sonucu GFH'ı azalır. Tedaviye diüretik te eklenirse, PRAsı reaktif olarak çok yükselir. R-A-A sistemi devreye girer. Bir süre sonra diüretik tedavi etkisiz kalır. Tedaviye Beta-Blokerler eklenirse renin salgılanması inhibe olur ve tedavi etkili olmaya başlar.

Spesifik olmayan vazodilatatörler (hydralazine, minoxidil, diazoxide) in böbrek üzerindeki etkileri birbirine benzer. Hepsi de tedavi etkenliği spesifik olmayan vazodilatatörlerin sodyum retansiyonu ve böbrek kan akımı üzerine etki dereceleri kişiden kişiye çok farklıdır.

Kalsiyum antagonistleri glomerülün hem afferent hem de efferent arteriyollerini dilate ederler. Böbrek kan akımını arttırırlar, diürez ve natriürez husule getirirler. ancak, GFH'ı azalmış organik böbrek damar bozukluğu gelişmiş hastalarda yeterli etki sağlayamazlar.

Bazı dopamin analogları belirgin renal vazodilatasyon husule getirirler. Son

zamanharda dopaminerjik bir çok ilaç üretilmiştir. Bunlar arasında alfa-glutaril L-dopa (Gludopa) böbrek için daha spesifik olanıdır.

İnsanda natriürez husule getirir. Renin salgılanmasını DA2 reseptörlerini uyararak inhibe ettiği için diüretiklerden çok daha avantajlıdır. Bu özelliği ile dopaminerjik ilaçların gelecekte diüretiklerin yerini alabileceği anlaşılmaktadır.

BÖBREK KOMPLİKASYONLARINDA ANTİHİPERTANSİF

TEDAVİ: Hipertansiyonun kontrol altına alınması böbrek komplikasyonlarının gelişmesini önler. Irk, yaş, genetik meyil, tip I diabet, belirgin ateroskleroz komplikasyonların seyrini etkiler.

Kronik böbrek yetmezliğinde renal dopamin mobilizasyonu husule gelmez, sodyum retansiyonu gelişir. Renin salgılanması suprese olur. Plazma volümü artar. Hipertansif hastaların çoğunda proteinüriye rastlanır. Böbrek kan akımı azalır, renal vasküler direnç artar. Böbrek hemodinamisinin bozulduğunu gösteren ilk bulgu olarak hiperürisemi gelişir. Bunu SVH'si izler.

Hipertansiyon zamanla glomerül içi hidrostatik basıncın (GHB) artmasına ve proteinüriye neden olur. Efferent arteriyollerde afferentlere kıyasla daha güçlü vazokonstriksiyon gelişirse GHB artar. GHB'ın uzun süre yüksek kalması glomerülü zedeler, glomerül sklerozuna neden olur. Antihipertansif tedavinin amacı yükselmiş bulunan GHB'ı optimal düzeye indirmek olmalıdır. Bu nedenle hem afferent hem de efferent arteriyoller vazokonstriksiyon giderilmelidir. Aksi halde, böbrek zedelenmesi giderek ağırlaşır. Benzer olay muhtemelen beyin, kalp ve retina kapillerlerinde de husule gelmektedir.

ACE inhibitörleri ve kalsiyum-Antagonistleri hem afferent hem de efferent arteriyolleri genişletirler. Reserpine ve thiazide'ler glomerül sklerozunu ve proteinüriye önleyemezler. Bu bulgu da her antihipertansif ilaçta gerçek tedavi güvencesinin bulunmadığını gösterir.

HASTANIN DİĞER KOMPLİKASYONLARI:

HİPERTANSİYON VE DİABET:

Diabetiklerde hemen daima yapısal bir böbrek bozukluğu bulunur. Ancak,

klirik nefropati bulgularına seyrek rastlanır. Tip I diabetiklerin %30-50'sinde progresif nefropati ve hipertansiyon gelişir. Diabetin belirmesinden kısa bir süre sonra GFH ve GHB artmağa başlar. Bunu böbrek hipertrofisi ve fonksiyon bozukluğu izler. İnsülin tedavisi GFH'nin normale dönmesini sağlar. Diabetiklerde nefropati mikroalbuminüri ile başlar. GFH ve GHB artması efferent/afferent arteriyoler basınç gradi entinin artması ile ilgilidir. GHB artmasından Ang. II sorumludur.

ACE inhibitörlerinin ve Kalsiyum-Antagonistlerinin böbrek kan akımını arttırdıkları ve nefropati gelişmesini önledikleri belirlenmiştir.

HİPERTANSİYON VE GEBELİK:

Oral kontraseptif kullanan hanımlarda renal dopamin ıtrahı azalır. Dopamin ıtrahının azalması halinde renin düzeyi artar. Oral kontreseptifler muhtemelen bu nedenle tuz-su retansiyonuna neden olurlar. Hipertansif gebelerde tuza duyarlı E.H. hastalarında rastlanan bir renal dopamin mobilizasyon bozukluğu dikkati çeker.

Normal bir gebelikte artan plazma volümünün ve kalp debisinin hipertansiyon husule getirmemesi için vazodilatatör olan prostaglandinlerin devreye girmesi gerekir. Gebelikte proteinürik hipertansiyonun gelişebilmesi için, mikrovasküler düzeyde optimal rölatif bir Thromboxane-A2 (Tx-A2)/ Prostacycline (PGI2) dengesinin korunması gerekir. Bu denge Tx-A2 lehine bozulacak olursa, plasentayı besleyen damarlar ziyadesi ile etkilenir. Plazenta perfüzyonu bozulur. Hipertansiyon ve albuminüri gelişir. Bu hastalarda aspirinin proteinüriye önlediği gösterilmiştir. aspirin, Tx-A2 sentezini inhibe ederek Tx-A2/PGI2 dengesini sağlar. Tekrarlayan toksemisi, hipertansiyonu, kollagen bir hastalığı ve arteriyoler duyarlılığı artmış bulunan kadınlarda, gebelik öncesi aspirin tedavisinden çok yararlı sonuçlar alınmıştır.

B- ÇEVRE FAKTÖRLERİ:

TUZ:

E.H. hastalarının %40-50'sinde tuz yüklemesinin adrenerjik sistem, Ang. II ve böbrek vasküler sistem cevabında bir değişme husule getirmediği saptanmıştır (32). Geri kalan hastalar tuza değişik derecelerde duyarlıdırlar (32). Bu hastalarda Diüretikler ve Kalsiyum-Antagonistleri çok etkilidirler.

Günde 60 mEq sodyum alanlarda hipertansiyona hemen hiç rastlanmaz. Bu insanlarda yaş ilerledikçe kan basıncı yükselmez. Hafif hipertansif hastaların %85'inde 75 mEq'dan az sodyum, hipertansiyonun normale dönmesini sağlar (33). Joint National Committee, hipertansif hastaların günde 100 mEq'dan az sodyum (5gr'dan az tuz) almalarını önermiştir. (34).

POTASYUM:

Kaya tuzunun deniz tuzundan daha az zararlı olduğu kanıtlanmıştır. Kaya tuzunda potasyum tuzları da bulunur.

Hipopotasemik hipertansiyon, diğer endokrin faktörler dışında, ekzojen nedenlerle sık olarak gelişir. Hastaların çoğu hipopotasemi yapan diüretik, laksatif gibi ilaçları sık olarak kullanırlar ve hekime söyleme gereğini de duymazlar.

DİĞER MİNERALLER:

Sodyum yerine potasyum ve kalsiyum verilmesi kan basıncının düşmesini sağlar. Bazı hipertansif hastalarda magnezyumun, yağdan fakir, suda eriyen lifli besinlerin kan basıncını düşürdüğü belirlenmiştir. Hipertansiyonda bazı tras minerallerin önemli rol oynadıkları da bilinmektedir (24).

ALKOL:

Günde 80 cc'den fazla alkol alınması kan basıncında yükselme eğilimini hızlandırır.

SİGARA:

Sigara için hipertansif hastalarda Malign Hipertansiyon sıklıkla belirir. Sigara hipertansiyon tedavisini zorlaştırır.

KULLANILAN İLAÇLAR:

Hipertansiyon tedavisinde kullanılanlarla diğer maksatlarla kullanılan ilaçlar ve birlikte kullanılan ilaçlar arasındaki interaksiyonlar hipertansif hastanın içinde bulunduğu patofizyolojik ortamda önemli değişmelere neden olur. Tedavide bu hususun da dikkate alınması gerekir.

SONUÇ OLARAK: Hipertansiyonda patofizyolojik ortam hastadan hastaya, hatta hipertansiyon seyrinde aynı hastada hemodinamik, endokrin ve sempatik sinir sistemi aktivitesi açılarından önemli değişmeler gösterir.

Hastaların patofizyolojik kondüsyonları, farklı bir çok faktörün (hipertansiyon yaşı, hastanın yaşı, cins ,ırk, hipertansiyon komplikasyonları, hipertansif hastanın diğer hastalıkları, hastaların antihipertansif tedavi ve/veya diğer hastalıkları için kullandıkları ilaçlar) etkileri ile belirgin değişmelere uğrar.

Antihipertansif tedavide amaç, yüksek kan basıncının normal düzeylerde tutmak, gelişen patofizyolojik değişiklikleri düzeltmek ve tedaviyi hastanın yaşam kalitesini bozmadan gerçekleştirmek olmalıdır.

KAYNAKLAR:

- 1- Laragh JH. et.al.: Renin angiotensin and aldosteron system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. Am J Med. 252: 633,1972
- 2- Brunner HR. et al.: Essential hypertension renin and aldosteron, heart attack and stroke. N Eng J Med. 286: 441.1972
- 3-- Case DD. et al.: Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system by an oral converting-enzym inhibitor (QS 14225, Captopril) in hypertensive patients. Prog Cardiovasc. Dis. 21:195, 1978
- 4- Brunner HR.: Hypertension in man. Exposure of the renin and sodium components using angiotensin II blockade. Circ Res. 34: suppl 1:35, 1974.
- 5- Bühler FR. et al.: Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive disease. N Eng J Med. 287: 1209,1972
- 6- Brunner HR. et al.: Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms. Science. 174:1344,1971
- 7- Garcas H. et al. : Angiotensin-sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats. Science, 180: 1369,1973
- 8- Morganti A. et al.: Role of the sympathetic nervous system in mediating the renin response to head up tilt. Their possible synergism in defending blood pressure against postural changes during sodium deprivation. Am J Cardiol. 43: 600,1979

9- Cody RJ et al.: Sodium and water balance in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest* 77: 1141,1986

10- Cody RJ et al.: Converting enzyme inhibition to identify and treat renin-mediated or sodium-volume related forms of increased peripheral resistance in hypertension and in congestive heart failure. *J Hypertension*, I: suppl: 77,1983

11- Meltzer JJ. et al.: Nephrotic syndrome: vasoconstrictive and hypervolemic forms suggested by renin profiling. *Ann Intern Med.* 91: 688,

12- Gutkowska J et al.: Atrial natriuretic factor in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 8 suppl:I/137.1986

13- Harvey J.N. Casson IF, Clayden A.D, Cope GF. Perkins CM,

Lee MR: A paradoxical fall in urine dopamine output when patients with essential hypertension are given added dietary salt. *Clin. Sci.* 1984 Jul; 67 (1): 83-8

14- Ekmekçi A. et al.: Relationship between red cell cationic contents and plasma renin activities in essential hypertension. IX World Congress of Cardiol. Booklet, 0326,1982

Erne P. et al. : Correlation of platelet calcium with blood pressure: effect of antihypertensive therapy. *N Eng. J Med.* 310:1084,1984

15- Resnick LM. et al.: Short and long-term oral calcium alters blood pressure in essential hypertension (abst) *Fed Proc.* 42:300,1983

16- Resnick LM.et al.: Alterations in calcium metabolism mediate dietary salt sensitivity in essential hypertension. *Trans Assoc Am Physicians.* 98:313,1985

17- Nickolson JP. et al.: The antihypertensive effects of verapamil at extremes of dietary sodium intake. *Ann Intern Med.* 1987

18- Simon AG et al.: Systolic hypertension: difference of mechanism according to age and possible application of treatment. *Eur Heart J.*, 3: suppl C. 65.1982

19- Davies RO. et al.: Enalapril world-wide experience. *Am J Med.* 77 suppl 2A: 23, 1984

- 20- Messerli FH. et al.: Hypertension and sudden death increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy *am J Med* 77: 18, 1984
- Brennan PJ et al.: Seasonal variation in arterial blood pressure *Br Med J.*: 285:919,1982
- 21- Frohlich ED.: Antihypertensive therapy: newer concepts and agents *Cardiology*, 72: 349,1985
- 22- Wright A. et al.: Bietary fiber and blood pressure. *Br. Med J.* 2:1541,1978
- 23- Kaplan NM. et al: The intravenous furosemide test: a simple way to evaluate renin responsivnes. *ann Intern Med.* 84: 639,1976
- "Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension. Principal results. *Br Med J.* 291:921,1985
- 24- Chrysant SG. et al.: Racial differences in pressure, volume and renin interrelationships in essential hypertension. *Hypertension I:* 136,1979
- 25- Stamler J, Stamler R. , Reidlinger WF., algera G. Roberts RM: *J Kmer Med Ass.* 235:2299,1976
- Dill, D.B., Wilson JW, and Nielsen, M.: Adaptations of white men and Negroes to prolonged work in humid heat. *Amer. J. Trop. Med* 21: 261-287 March 1941
- 26- Humphreys GS. and Delvin DG.: Ineffectiveness of propranolol in hypertensive jamaicans. *Br.Med J.*2:601,1968
- Frishman WH. et al.: Comparison of hydrochlerethiazide and sustained-release diltiazem for mild-to-moderate systemic hypertension *am J Cardiel.* 59: 615,1987
- 27- Frishman WH. et al.: Comparison of hydrochlorothiazide and sustained-release diltiazem for mild-te-moderate systemic hypertension *Am J Cardiel.* 59:615, 1987
- 28- Leonotti G. and Zanchetti A.: Renal effects of calcium antagonists in hypertensive patient. *J. Hypertens-3: suppl 3: suppl 3:S 537,1985*
- 29- The Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The 1980 roport of the Joint National Committee

on Detection, Evaluation and Treatment of High blood Pressure. Arch Intern Med, 140:1280,1980

30- The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The 1984 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med. 144: 1045, 1984