

DeneySEL Aort Koarktasyonunda Simpatetik Aktivite ve Hipertansiyon Oluşumu

Hayati ÖZKAN*

ÖZET

Aort koarktasyonundaki hipertansiyon ve simpatetik aktiviteye açıklık kazandırmak amacıyla on köpekte cerrahi yöntemle aort koarktasyonu oluşturuldu. Kontrol grubundaki beş köpekte ise aynı travma yapıldı fakat aort koarktasyonu oluşturulmadı. DeneySEL koarktasyonun hemodinamik etkinliğini belirlemek için köpeklerin aort basınçları ve plazma renin aktiviteleri üç ay süreyle izlendi. Üç ay sonunda köpeklerin tüm simpatetik ganglionları ve adrenal bezi çıkarılarak bu dokularda Tirozin Hidroksilaz ve Kolin Asetil Transferaz enzim aktiviteleri saptandı. Adrenal bez ve çöliak simpatetik ganglionlarda Kolin Asetil Transferaz enzimi aktivitesi deney grubu hayvanlarda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Diğer simpatetik ganglionların enzim aktivitelerinde kontrol ve deney grubu hayvanlar arasında anlamlı fark bulunmadı. DeneySEL aort koarktasyonunda adrenal bez ve çöliak simpatetik ganglionlar dışında belirgin simpatetik aktivasyon veya inhibisyon oluşmadığı sonucuna varıldı.

SUMMARY

Relation of Hypertension and Sympathetic Activity in Experimental Aortic Coarctation

Experimental aortic coarctation was created surgically in ten dogs to investigate the relationship between hypertension and sympathetic activity in aortic coarctation. In another group of five dogs all the procedures were repeated but coarctation was not created. Aortic pressures and plasma renin activity were measured for

* Yrd. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. GKDC Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

three month period to define the hemodynamic effect of the experimental coarctation. Three months later whole sympathetic ganglions and adrenal gland were removed and Thyrosin Hydroxylase and Cholin Acetyl Transferase enzyme activity were determined in these tissues. In experimental group Cholin Acetyl Transferase was found higher than the control group in coeliac ganglion and adrenal gland. Enzymatic activities were not different between the control and the experimental group in other sympathetic ganglions. We concluded that there was neither sympathetic activation nor inhibition other than coeliac and adrenal gland in experimental aortic coarctation.

Tedavi edilmeyen aort koarktasyonlu hastaların % 60-80'i 35-40 yaşına gelmeden hayatını kaybederler. Bu hastalarda ölüm nedeni, aort koarktasyonunun proksimalindeki arteryel hipertansiyon ve bunun komplikasyonlarıdır^{1,2,3}. Hastaların % 20-40'ında aort koarktasyonu onarıldıktan sonra hipertansiyon devam etmekte ve bu hastaların % 12'si kalp ve damar hastalıkları nedenleriyle normal yaşam sürelerinden daha erken ölmektedirler^{2,4,5,6,7}.

Proksimal aortta hipertansiyon oluşumuna ve bununla ilgili fizyopatolojik olaylara açıklık kazandırmak amacıyla birçok araştırma yapılmıştır. İlk araştırmacılar proksimal aortta mekanik etkenlerle hipertansiyon oluştuğunu ileri sürmüşlerdir⁸. Daha sonra aort koarktasyonunda renal hemodinaminin değiştiğini ve renin sekresyonunun arttığını ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır^{9,10}. Koarktasyonlu hastalarda renal perfüzyon basıncının düştüğü ve renin-angiotensin-aldosteron sistemini aktive ederek hipertansiyon oluşmasına neden olduğu ileri sürülmüştür^{11,12,13,14}. Diğer bir görüş ise hipertansiyon oluşmasının baroreseptörlerin yeniden ayarlanması ile ilgili olabileceği şeklindedir^{15,16,17}. Koarktasyonlu hastalarda adrenal bez fonksiyonlarının anormal olması ve bunun hipertansiyon ile ilgisi diğer bir araştırma konusu olmuştur¹⁸. Yine aort koarktasyonu olan kişilerde ameliyat öncesinde ve koarktasyon düzeldikten sonra simpatetik sinir sistemi aktivitesinin artmış olduğunu kanıtlayan bulgular vardır^{11,15,17,19,20}. Diğer yandan artmış simpatetik aktivite ile hipertansiyon arasında pozitif ilişki olduğu ileri sürülmektedir^{17,20}.

Bu çalışmada deneysel aort koarktasyonu oluşturulan köpeklerde simpatetik aktivite araştırıldı. Bu araştırma ile koarktasyonlu hastaların simpatetik-adrenal sistem aktivitesinde normale göre değişikliğin varlığı ve bu değişikliğin yaygın veya lokalize oluşunun açıklığı kavuşturulması amaçlandı. Bu sonuçlardan hareket edilerek yaşam süresini kısıtlayan ve ancak büyük cerrahi girişimlerle tedavi edilebilen aort koarktasyonundaki fizyopatolojik olaylara açıklık kazandırılmaya çalışıldı. Bu fizyopatolojik olaylar içerisinde hipertansiyon mortalite ve morbiditeye etki eden en önemli faktör olduğu için hipertansiyon oluşumu ve simpatetik aktivite ile ilgisi üzerinde duruldu. Simpatetik aktivite, hipertansiyon ve koarkta-

syon arasındaki ilişkiye açıklık kazandırılmaya çalışıldı.

Simpato-adrenal sistem aktivitesinin araştırılması için adrenal bezde ve simpatetik ganglionlardaki Kolin Asetil Transferaz (CAT) ve Tirozin Hidroksilaz (TOH) aktiviteleri saptandı. Bu iki enzimin uyarılması simpatetik aktivitenin indeksi olarak ele alındı.

Adrenalin ve noradrenalinin oluştuğu ana madde Tirozin'dir. Tirozin'in TOH enzimi ile hidroksilasyonu sonucu Deoksifenilalanin (DOPA), bunun dekarbonsilasyonu ile ise Dopamin oluşur. Dopamin'in oksidasyonu ile Noradrenalin, bunun metilasyonu ile ise Adrenalin oluşur²¹. Tirozin Hidroksilaz enzimi spesifik olarak yalnızca katekolaminerjik nöronlarda bulunur ve simpatetik ganglionlara gelen uyarılarda artış olduğu zaman aktivitesinde artış gösterir²². Enzim aktivitesindeki artışa yol açan faktör her ganglionun preganglionik liflerinden ulaştırılan bir faktördür. Bu faktörün nörotransmitter Asetilkolin olduğu ve enzim artışının nikotinik reseptörlerle sağlandığı gösterilmiştir^{22,23}. Preganglionik nöronda Kolin ve Asetil-CoA'dan Asetilkolin sentezini CAT enzimi katalize etmektedir. Deneysel çalışmalarda simpatetik aktivasyon yapan etkenlerin simpatetik ganglionlarda CAT enzimi miktarında artış yaptığı gösterilmiştir²⁴. Simpatetik uyarı sonucu yeni enzim proteini sentezlenir ve preganglionik sinir terminalinde CAT enzimi miktarında artış olur²⁴. Aynı şekilde postganglionik sinir hücresinde TOH enzimi aktivitesindeki artış da tamamen yeni enzim sentezi ile ilgilidir ve enzim molekülü miktarındaki artıştan kaynaklanır^{25,26,27}. Tirozin Hidroksilaz enzimi sentezindeki hızlanma simpatetik uyarı artışından 12-16 saat sonra başlar ve 18-24 saat sonra saptanabilir hale gelir²⁷. Kolin Asetil Transferaz enzimi aktivitesindeki artışın uyarı artışından 1-3 gün sonra maksimum seviyeye eriştiğini ve sonra giderek normale döndüğünü gösteren çalışmalar vardır²⁴. Bununla beraber CAT enzimi aktivitesinin artış süresi ve ne kadar süreyle yüksek aktiviteyle kaldığı tam olarak bilinmemektedir. Bu enzim aktivitesindeki artışın derecesi, uyarılma süresi ve uyarı sayısı ile doğru orantılıdır^{28,29}. Her ne kadar adrenal medulla ve simpatetik sinir sisteminin bir bütün olarak hareket ettiği ileri sürülmüşse de, simpatoadrenal sisteminin seçici olarak uyarılabildiğine ait elektrofizyolojik çalışmalara dayalı bulgular vardır²¹. Bütün bu bulgular doğrultusunda simpatetik ganglionlarda TOH ve CAT enzimlerinin aktivitesi doğrudan simpatetik aktivitenin göstergesidir ve bölgesel değişiklikler olabilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada ağırlıkları 18-20 kilogram olan onbeş köpek kullanıldı. Köpeklerin onu deney, beşi kontrol grubunu oluşturdu. Deney grubundaki köpeklerde cerrahi yöntemle aort koarktasyonu oluşturulurken kontrol grubundaki köpeklere aynı travma yapıldı ancak koarktasyon oluşturulmadı.

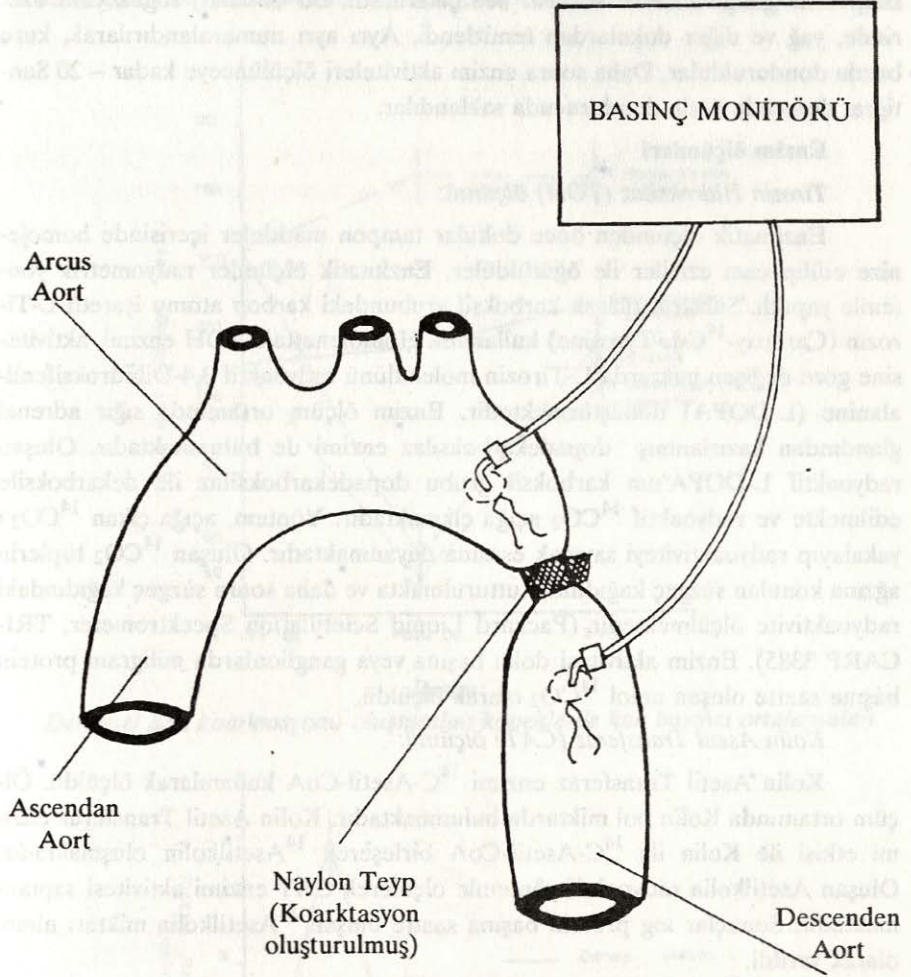
Koarktasyon oluşturulması

Sabah yiyeceği verilmeyerek a bırakılan ve ameliyattan yarım saat önce Xylazin 40 mg (Rompun 2 ml) intramüsküler verilerek premedikasyon yapılan köpekler ameliyat masasına alınarak göğüs temizliği yapıldı. İntravenöz kanülle 500 cc % 5 dekstrozun sudaki solüsyonu takıldı. Bu işlem yapılırken 2 cc venöz kan alındı, içinde Etilen Diamin Tetraasetik Asit (EDTA) bulunan tüplere konularak santrifüj edildi ve plazması ayrıldı. Plazmalar – 20 santigrat derecede dondurularak daha sonraki plazma renin aktivitesi (PRA) tetkiki için saklandı. Köpeklere 3 mg/kg nembutal intravenöz verilerek anestezi sağlandıktan sonra, endotrakeal entübasyon yapıldı. Oda havası Ambu Bag ile solutuldu. Köpeklere sol dördüncü interkostal aralıktan trakotomi yapıldı. Akciğer ne çekilerek sol subkalvian arterin aorttan ayrıldığı yerin 1 cm. distalinde, aort evre dokudan di-seke edilip naylon teyp ile askıya alındı. Askıya alınan yerin proksimalinde ve distalinde aort lümenine 18 G kateter yerleştirildi. Kateterler arteryel uzatma setleri ile transduchere bağlanıp aort içi kan basıncı lld. Sistolik, diastolik ve ortalama değerler kaydedildi. Ölçümler Hewlett-Packard Model 1280/C tipi transducher ve PETAŐ KMA 200 marka basınç monitor ile yapıldı. Daha sonra naylon teyp daraltılarak aortun bu bölgesinde yapay koarktasyon oluşturuldu. Daraltma işlemine koarktasyon distalindeki kateterden kaydedilen basınç grafiği pulsasyonsuz oluncaya veya sistolik basınç değeri 80 mmHg'nın altına ininceye kadar devam edildi. Yeterli daraltma sağlanınca naylon teyp kendi üzerine dikilerek uçları kesildi (Resim: 1). Oluşturulan yapay koarktasyonun proksimalinde ve distalindeki kan basıncı değerleri aort lümenine yerleştirilen kateterden llerek sistolik, diastolik ve ortalama değerleri kaydedildi. Kanama kontrolü yapıldıktan sonra plevral aralığa 28 no. toraks tüpü konularak toraks duvarı anatomisine uygun olarak kapatıldı.

Köpekler ameliyattan 30-60 dakika sonra anestezinin etkisinden ktılar. Yeterli spontan solunumları oluşunca endotrakeal tüpleri çıkarıldı. Plevral drenaj tüpleri ise ameliyattan 2-3 saat sonra çıkarıldı. Kontrol grubundaki köpeklerde de deney grubundaki köpeklere yapılan işlemlerin aynısı yapıldı ancak naylon teyp aort etrafına konduktan sonra daraltılmadan (koarktasyon oluşturulmadan) bırakıldı.

Bütün hayvanlara ameliyat süresince 500 cc % 5 dekstrozun sudaki solüsyonu verildi. Ameliyattan sonra intravenöz kateter çıkarıldı. Ameliyattan 12 saat sonra ağızdan beslenmeye başlanılarak günlük kafeslerine alındılar.

Köpeklerin hepsinden ameliyat sonrası birinci, nc, beşinci ve onbeşinci günler ile nc ayın sonunda venöz kan alındı. Bu kanlar ameliyat öncesi dönemde olduğu gibi EDTA'lı tüplere konularak santrifüj edildi ve plazmaları ayrılarak Plazma Renin Aktivitesi (PRA) tetkiki için derin dondurucuda saklandılar.



Resim: 1

Deneysel aort koarktasyonunun oluşturulması şematik olarak görülmektedir.

Hafif yara enfeksiyonu dışında köpeklerde önemli bir komplikasyon olmadı. Antibiyotik olarak ameliyat sonrası ilk beş gün, 1 g/gün sefaperazon intravenöz olarak verildi.

Hayvanlar üç ay süreyle daha önce yaşadıkları kafeslerde saklandılar ve normal günlük besin maddeleri ile beslendiler. Üç ay sonra, ilk ameliyatta olduğu şekilde ameliyata hazırlandılar. Torakotomi yapıldı, koarktasyonun proksimalinde ve distalindeki, kontrol grubunda naylon teypin proksimalinde ve distalindeki, aort içi kan basıncı ölçüldü. Daha sonra hayvanlar kanatılarak öldürül-

düer. Boyun, karın ve göğüsleri açılarak simpatetik zincir, çöliak ve mezenterik simpatetik ganglionlar ve adrenal bez çıkarıldı. Bu dokular, soğuk cam üzerinde, yağ ve diğer dokulardan temizlendi. Ayrı ayrı numaralandırılarak, kuru buzda donduruldular. Daha sonra enzim aktiviteleri ölçülünceye kadar - 20 Santigrat derecede derin dondurucuda saklandılar.

Enzim ölçümleri

Tirozin Hidroksilaz (TOH) ölçümü:

Enzimatik ölçümden önce dokular tampon maddeler içerisinde homojenize edilip cam eziciler ile öğütüldüler. Enzimatik ölçümler radyometrik yöntemle yapıldı. Substrat olarak karboksil grubundaki karbon atomu işaretli L-Tirozin (Carboxy-¹⁴C-L-Tyrosine) kullanıldı. Homojenattaki TOH enzimi, aktivitesine göre değişen miktarda L-Tirozin molekülünü radyoaktif 3,4-Dihidroksifenilalanine (L-DOPA) dönüştürmektedir. Enzim ölçüm ortamında sığır adrenal glandından hazırlanmış dopadekarboksilaz enzimi de bulunmaktadır. Oluşan radyoaktif L-DOPA'nın karboksil grubu dopadekarboksilaz ile dekarboksile edilmekte ve radyoaktif ¹⁴CO₂ açığa çıkmaktadır. Yöntem, açığa çıkan ¹⁴CO₂'i yakalayıp radyoaktiviteyi saymak esasına dayanmaktadır. Oluşan ¹⁴CO₂ tüplerin ağzına konulan süzgeç kağıdında tutturulmakta ve daha sonra süzgeç kağıdındaki radyoaktivite ölçülmektedir (Packard Liquid Scintillation Spektrometer, TRICARP 3385). Enzim aktivitesi doku başına veya ganglionlarda miligram protein başına saatte oluşan nmol ¹⁴CO₂ olarak ölçüldü.

Kolin Asetil Transferaz (CAT) ölçümü:

Kolin Asetil Transferaz enzimi ¹⁴C-Asetil-CoA kullanılarak ölçüldü. Ölçüm ortamında Kolin bol miktarda bulunmaktadır. Kolin Asetil Transferaz enzimi etkisi ile Kolin ile ¹⁴C-Asetil-CoA birleşerek ¹⁴Asetilkolin oluşmaktadır. Oluşan Asetilkolin radyoaktif yöntemle ölçülerek CAT enzimi aktivitesi saptanmaktadır. Sonuçlar mg protein başına saatte oluşan ¹⁴Asetilkolin miktarı nmol olarak verildi.

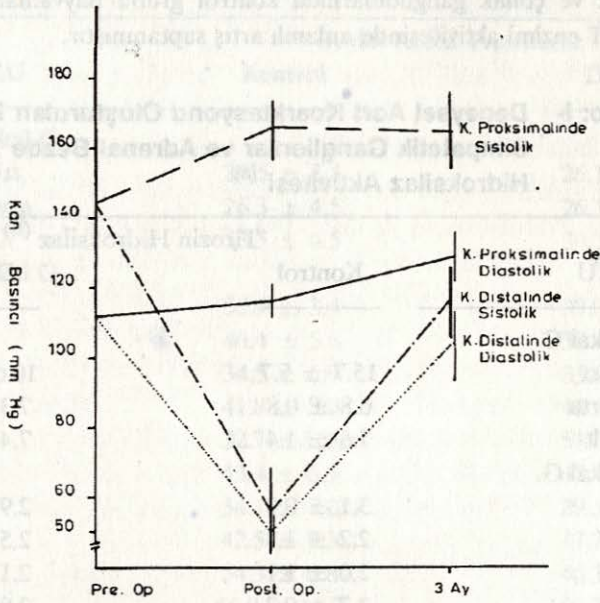
Plazma Renin Aktivitesi (PRA) ölçümü:

Çalışmada PRA Radioimmünassay tekniği ile I¹³¹ işaretlenmiş Angiotensin-I kullanılarak ölçüldü (CIS kitleri kullanıldı). Ölçüm sonuçları oluşan Angiotensin -I miktarı ng/ml/saat olarak verildi.

BULGULAR

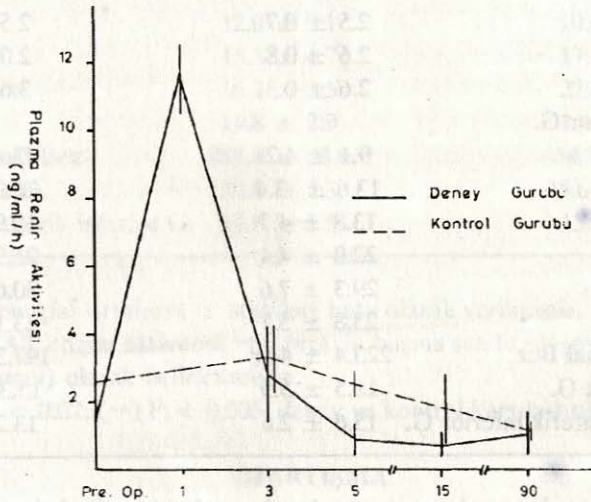
Deneyisel aort koarktasyonu oluşturulan köpeklerde kan basıncı değişimi Resim: 2'de görülmektedir. Deney ve kontrol grubundaki ortalama PRA değişimi ise Resim: 3'de grafiksel olarak gösterilmiştir. Deney hayvanlarında ameliyat sonrası birinci günde PRA'de belirgin bir yükselme saptanması oluştu-

gulan koarktasyonun belirgin hemodinamik değişiklik yaptığını göstermektedir. Kontrol grubu hayvanların PRA'de belirgin bir değişme saptanmamıştır.



Resim: 2

Deneysel aort koarktasyonu oluşturulan köpeklerde kan basıncı ortalamaları



Resim: 3

Aort koarktasyonu oluşturulan ve kontrol grubu köpeklerde plazma renin aktiviteleri ortalamaları

Deney ve kontrol grubu hayvanların simpatetik ganglionlarındaki TOH ve CAT enzim aktiviteleri Tablo I ve II'de görülmektedir. Deney grubu hayvanların adrenal bez ve çöliak ganglionlarında kontrol grubu hayvanlarla karşılaştırıldığında CAT enzimi aktivitesinde anlamlı artış saptanmıştır.

Tablo I- Deneysel Aort Koarktasyonu Oluşturulan Köpeklerde Simpatetik Ganglionlar ve Adrenal Bezde Tirozin Hidroksilaz Aktivitesi ^(a)

DOKU	Tirozin Hidroksilaz ^(b)	
	Kontrol	Deney
Servikal G.		
Üst	15.7 ± 5.7	10.6 ± 4.3
Orta	6.8 ± 0.8	7.3 ± 0.8
Alt	7.6 ± 1.4	7.4 ± 1.9
Torakal G.		
1	3.1 ± 0.0	2.9 ± 0.3
2	2.2 ± 1.3	2.5 ± 0.4
3	2.0 ± 1.1	2.1 ± 0.4
4	3.7 ± 0.7	2.8 ± 0.5
5	2.1 ± 0.4	2.7 ± 0.9
6	2.4 ± 0.2	3.3 ± 0.7
7	-	2.4 ± 0.2
8	2.5 ± 0.7	2.5 ± 0.6
9	2.6 ± 0.8	2.0 ± 0.3
10	2.6 ± 0.3	3.6 ± 0.6
Lomber G.		
1	9.1 ± 4.2	13.4 ± 2.3
2	13.6 ± 3.4	12.9 ± 2.2
3	13.8 ± 4.7	10.9 ± 3.2
4	22.0 ± 4.4	25.9 ± 3.7
5	29.3 ± 7.6	30.6 ± 5.5
6	23.8 ± 5.1	23.1 ± 3.1
Adrenal Bez	223.4 ± 44.8	197.3 ± 32.9
Çöliak G.	16.5 ± 5.5	15.3 ± 5.8
Mezenterik inferior G.	15.6 ± 2.6	13.2 ± 3.2

(a) Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

(b) TOH enzim aktivitesi, mg. protein başına saatte oluşan ¹⁴CO₂ (nmol) olarak belirlenmiştir.

Tablo: II- Deneysel Aort Koarktasyonu Oluşturulan Köpeklerde Simpatetik Ganglionlar ve Adrenal Bezde Kolin Asetil Transferaz Aktivitesi ^(a)

DOKU	Kolin Asetil Transferaz ^(b)	
	Kontrol	Deney
Servikal G.		
Üst	34.5 ± 5.4	26.1 ± 4.3
Orta	26.3 ± 4.5	26.1 ± 5.7
Alt	33.5 ± 6.5	30.2 ± 1.6
Torakal G.		
1	50.9 ± 3.4	39.0 ± 3.3
2	46.4 ± 5.6	38.4 ± 4.1
3	34.5 ± 6.9	35.9 ± 3.6
4	41.8 ± 5.0	41.9 ± 5.2
5	32.7 ± 8.5	51.5 ± 5.0
6	43.4 ± 6.3	47.7 ± 4.4
7	34.4 ± 7.2	29.5 ± 4.7
8	42.5 ± 7.3	37.7 ± 6.2
9	54.3 ± 6.8	46.3 ± 6.7
10	56.8 ± 11.2	50.7 ± 6.7
Lomber G.		
1	13.9 ± 5.4	13.4 ± 3.1
2	9.3 ± 1.3	10.2 ± 1.8
3	12.0 ± 3.1	10.6 ± 1.3
4	15.3 ± 4.7	17.4 ± 3.3
5	16.2 ± 3.5	22.6 ± 2.7
6	14.8 ± 2.9	16.9 ± 2.2
Adrenal Bez	288.8 ± 33.0	414.7 ± 29.1*
Çöliak G.	10.6 ± 1.3	25.6 ± 2.6**
Mezenterik inferior G.	14.8 ± 1.5	15.1 ± 3.0

(a) Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

(b) CAT enzim aktivitesi, mg. protein başına saatte oluşan ¹⁴Asetilkolin (nmol) olarak belirlenmiştir.

(*) P < 0.02; (**) P < 0.005, deney ve kontrol karşılaştırıldığında,

TARTIŞMA

Aort koarktasyonunun oluşturduğu en önemli hemodinamik değişiklik, proksimal aorttaki hipertansiyondur. Koarktasyon nedeniyle kan akımına karşı direnç arttığı için hipertansiyonun sadece mekanik bir olay olduğu ilk düşünüşte

anamlı görülmektedir^{2,30,31}. Yaptığımız deneysel çalışmada da koarktasyon oluşturulmasından hemen sonra proksimal aortta hipertansiyon gelişmesi bu düşüncesini desteklemektedir (Şekil: 2). Fakat aort koarktasyonunda proksimal aorttaki kan basıncı ve kardiyak output önündeki dirençle açıklanamayacak kadar yüksektir^{2,30}. Ayrıca, koarktasyonun distalindeki kan basıncı bazen o yaş için beklenenden daha yüksek bulunabilir². Bu nedenlerle hipertansiyon oluşması için mekanik etkenlerden başka faktörlerin bulunması gerekir.

Aort koarktasyonunda baroreseptörlerin yüksek bir seviyeye ayarlandığı "Baroreceptor resetting" Sealy ve ark.¹⁵ tarafından ileri sürülmüştür. Ancak, baroreseptörlerin yüksek bir seviyeye ayarlanabilmesi için hipertansiyon oluşturacak başlatıcı bir etkenin olması gerekir. Çünkü, baroreseptörler başka bir nedenle oluşmuş hipertansiyona uyum sağlarlar ve bunu devam ettirirler³². Diğer taraftan aort koarktasyonunda ameliyat sonrası dönemde yüksek kan basıncının kalıcı olması baroreseptörler ile açıklanabilir^{17,33,34,35}. Yüksek kan basıncına uyum sağlamış baroreseptörler, koarktasyonun düzeltilmesi ve kan basıncının düşmesi ile aktive olabilir ve simpatetik sistemi aktive ederek kan basıncını yükseltebilirler^{13,17,19,36}. Bununla beraber uzun süre içerisinde baroreseptörlerin bu düşük basınca uyum sağlamaları gerekir^{32,36}.

Deney hayvanlarında koarktasyon oluşturulduktan sonra, diastolik kan basıncının zamanla yükselmesi mekanik olmaktan çok intravasküler volümün artması ile açıklanabilir. Bu da renin-angiotensin-aldesteron sisteminin aktivasyonu ve sıvı retansiyonu ile oluşur^{9,15,37,38}. Koarktasyonlu hastalarda yapılan renin-angiotensin aktivitesi araştırmaları birbiriyle uyum göstermemektedirler. İstirahat halindeki koarktasyonlu hastaların PRA'leri ile normal kişilerinki arasında önemli bir fark bulunmamıştır^{13,39}. Ancak, üç saat veya daha uzun süre ayakta durmak, tuz kısıtlaması veya diüretik kullanılması ile renin sekresyonu aktive edilince, koarktasyonlu hastaların PRA'nin normal kişilere göre çok daha fazla arttığı saptanmıştır^{11,13,14}.

Bu amaçla Alpert ve ark.¹³ aort koarktasyonu bulunan hastalarda renin-angiotensin aktivitesini araştırmışlardır. Yaptıkları araştırmada renin-angiotensin sisteminin koarktasyonlu hastalarda aktive olduğunu, aldesteron sekresyonunun ve plazma volümünün arttığını göstermişler fakat hipertansiyon ile ilgisini ortaya koyamamışlardır. Parker ve ark.⁴⁰ ise, koarktasyonlu hastalarda PRA'ni, Saralasin infüzyonu ile angiotensin blokajını ve idrarda katekolamin sekresyonunu araştırmış ve araştırma yapılan sekiz çocukta renin-angiotensin sisteminin bilinenden çok daha aktif rol oynadıklarını, paradoksal hipertansiyonda etken olduklarını ileri sürmüşlerdir. Warren ve ark.¹⁴ koarktasyonlu hastalarda PRA'nin artmasının simpatetik aktivasyonun bir sonucu olduğunu ve artmış renin-angiotensin aktivitesinin koarktasyonlu hastaların hipertansiyonunda primer rolü oynamadığını ileri sürmektedirler.

Yaptığımız deneysel çalışmada koarktasyon oluşturulmasından sonraki ilk günde PRA'nın artması renal perfüzyonun düşmesine bağlıdır. Bu dönemde simpatetik artışı olup olmadığını bilmemekteyiz.

Birçok araştırma yapılmasına rağmen aort koarktasyonunda simpatetik aktivitenin rolünün ne olduğu belirlenmemiştir. Yine simpatetik aktivite ile hipertansiyon arasında bir ilişki bulunup bulunmadığı açıklığa kavuşmamıştır.

Aort koarktasyonu bulunan hastalarda simpatetik aktivite artışı olabileceğini ilk kez Goodal ve Sealy¹⁵ ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar koarktasyonlu hastalarda ameliyat sonrası dönemde adrenalin ve noradrenalin sekresyonunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu olayın ameliyat sonrası proksimal aortta kan basıncının düşmesi ile baroreseptörlerin aktive olması ve simpatetik aktiviteyi artırması sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aort koarktasyonunun onarılmasından sonra hastalarda simpatetik aktivite ve özellikle noradrenalin sekresyonunun artmış olduğunu saptayan Verska ve ark.¹¹ simpatetik aktivite artışı olan bazı hastalarda paradoksal hipertansiyon oluştuğunu açıklamışlardır. Soğuk basınç testi "Cold pressor test" uygulayarak simpatetik aktiviteyi araştıran Rocchini ve ark.¹¹, koarktasyon ameliyatı sonrası ilk 24 saatte simpatetik sistemin aktive olduğunu ileri sürmektedirler.

Benedict ve ark.²⁰, koarktasyonun onarılmasından önce ve sonra katekolamin ve dopamin betahidroksilaz (DBH) aktivitesini araştırmışlardır. Bu araştırmacılar koarktasyonun onarılmasından sonra noradrenalin seviyesinin yüksek olduğunu, bunun hipertansiyon ile uyumlu olduğunu ve altı ay süreyle devam ettiğini göstermişlerdir. Ameliyat sonrası hipertansiyondan noradrenalin sekresyonunun sorumlu olduğunu ve baroreseptörlerin bu reflekse aracılık ettiğini ileri sürmüşlerdir.

Bu araştırmalardan da anlaşılacağı gibi, koarktasyonlu hastalarda araştırmaların bir kısmında ameliyat öncesi¹⁷, bir kısmında ise ameliyat sonrası^{15,17,20} simpatetik aktivite yüksek bulunmuştur. Fakat bu araştırmalarda kanda ve idrarda katekolamin seviyesi ölçülmüş^{15,20}, "Cold pressor test"¹⁹ veya "Phentolamin infüzyonuna cevap"¹⁷ gibi indirekt yoldan simpatetik aktivite araştırılmıştır. Bu değerlendirme yöntemleri birçok faktörden etkilenir ve kısa zaman aralıklarında çok değişken sonuçlar verebilir²¹. Bu nedenle güvenilirlikleri azdır. Diğer yandan simpatetik ganglionlarda Tirozin Hidroksilaz ve Kolin Asetil Transferaz enzim aktivitelerinin ölçülmesi simpatetik aktivite hakkında daha doğru ve bölgesel uyarlama olup olmadığı konusunda ayırıcı bilgi verir^{21,22,24,28,29}.

Aort koarktasyonundaki hemodinamik değişikliklere açıklık kazandırmak amacıyla Whitlow ve ark.¹⁷ deneysel aort koarktasyonu oluşturdukları köpeklerde bölgesel simpatetik aktivite değişikliklerini araştırmışlardır. Araştırma sonucunda köpeklerde koarktasyon oluşturulduktan sonra plazma noradrenalin

seviyesinin düşük olduğunu, koarktasyonun proksimalindeki vasküler yatakta simpatetik tonusun düşük, koarktasyonun distalindeki vasküler yatakta ise yüksek olduğunu saptamışlardır.

Yaptığımız çalışmada üç ay süren koarktasyon döneminden sonra deney hayvanlarının simpatetik ganglionlarında ve adrenal bezde TOH enzimi aktivitesi normal bulunmuştur (Tablo: I). Simpatetik sistemde belirgin aktivasyon veya inhibisyon bulunmaması aort koarktasyonunda simpatetik sistemde bölgesel simpatetik aktivasyon değişiklikleri olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Fakat, CAT enziminin adrenal bez ve çöliak ganglionlarda artmış olması preganglionik simpatetik nöronların uyarıldığı fakat postsinaptik nöronun uyarılmadığı ve tam bir simpatetik aktivasyon yapmadığı şeklinde yorumlanabilir (Tablo: II). Diğer taraftan koarktasyon oluşturulmasından sonra, koarktasyonun distalindeki organlarda simpatetik aktivite artışı olup daha sonra normale dönmüş olabilir. Bununla beraber simpatetik ganglionlarda TOH enzimi daha erken normale dönmüş fakat CAT enzimi uzun süre aktif kalmış olabilir.

Sonuç olarak deneysel aort koarktasyonu oluşturulan köpeklerde üç ay sonra belirgin simpatetik aktivasyon veya inhibisyon olmadığını söyleyebiliriz. Aort koarktasyonu bulunan hastalarda koarktasyonun onarılmasından sonra görülen simpatetik aktivasyon ameliyat sonrası dönemdeki hemodinamik değişikliklere bağlı olabilir. Deney hayvanlarında koarktasyonun onarılmasından sonra yapılacak bir çalışma simpatetik aktivasyonun önemini daha iyi belirleyecektir.

KAYNAKLAR

1. REIFENSTEIN, G.H., LEVINE, S.A., GROSS, R.E.: Coarctation of the aorta. *Am. Heart. J.* 33:146, 1974.
2. BÖKE, E.: Aort koarktasyonu: In: *Kalp hastalıkları ve cerrahisi* (ed. Bozer, A.Y.) Ayyıldız matbaası, Ankara, 1985, p. 201.
3. UĞRAK, G., YALAV, E., AKALIN, H., AKAY, H., YAVUZER, Ş.: Aort koarktasyonu. *Ankara Üniv. Tıp Fak. Mecmuası*, 2:956, 1980.
4. NANTON, M.A., OLLEY, P.M.: Residual hypertension after coarctectomy in children. *Am J Cardiol*, 37:769, 1976.
5. MARON, B.J., PUMPHRIES, J.O., ROWE, R.D.: Prognosis of surgically corrected coarctation of the aorta: A 20 year postoperative appraisal. *Circulation*, 47:119, 1973.
6. SIMON, A.B. ZLOTO, A.E.: Coarctation of the aorta: Longitudinal assessment of operated patients. *Circulation*, 49:175, 1974.

7. NARBAY, D., DURAN, E., İŞIKLAR, H., KAMALI, S.D., TATAR, H., ÖZKAN, H., ÖZTÜRK, Ö.Y.: Erişkin aort koarktasyonunda peç plasti sonuçları. *Uludağ Üniv. Tıp Fak. Dergisi*, 1-2-3:31, 1986.
8. GUPTA, T.C., WIGGERS, C.J.: Basic hemodynamic changes produced by aortic coarctation of different degrees. *Circulation*, 3:17, 1951.
9. PAGE, I.H.: The effect of chronic constriction of the aorta on arterial blood pressure in dogs: An attempt to produce coarctation of the aorta. *Am. Heart J.*, 19:218, 1940.
10. SCOOT, H.W., BAHNSON, H.T.: Evidence for renal factor in the hypertension of experimental coarctation of the aorta. *Surgery*, 30:206, 1951.
11. VERSKA, J.J., DE QUATTRO, V., WOOLLEY, M.M.: Coarctation of the aorta. The abdominal pain syndrome and paradoxical hypertension. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 58:746, 1969.
12. BAHNSON, H.T.: Coarctation of the aorta: In: *Gibbon's Surgery of the Chest* (ed. Sabiston D.C., Spencer, F.C.) W.B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto 1983, p. 940.
13. ALPERT, B.S., BRAIN, H.H.: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive children with coarctation of the aorta. *Am. J. Cardiol.*, 43:828, 1979.
14. WARREN, D.J., SIMITH, R.S., NAIK, R.B.: Inappropriate renin secretion and abnormal cardiovascular reflexes in coarctation of the aorta. *Br. Heart J.* 45:733, 1981.
15. GOODAL, M., SEALY, W.C.: Increased sympathetic nerve activity following resection of coarctation of the thoracic aorta. *Circulation*, 39:345, 1969.
16. KRIEGER, E.M.: Time course of baroreceptor resetting in acute hypertension. *Am. J. Physiol.* 281:486, 1970.
17. WHITLOW, P.L., KATHOLI, R.E.: Neurohumoral mechanisms in acute aortic coarctation in conscious and anesthetized dogs. *Am. J. Physiol.* 13:H614, 1983.
18. SROUJI, M.N., TRUSLER, G.A.: Paradoxical hypertension and the abdominal pain syndrome following resection of coarctation of the aorta. *Can. Med. Assoc. J.*, 92:412, 1965.
19. ROCCHINI, A.P., ROSENTHAL, A.: Pathogenesis of paradoxical hypertension after coarctation resection. *Circulation*, 54:382, 1976.
20. BENEDICT, C.R., PHIL, D.: Changes in plasma catecholamines and dopamine beta hydroxylase after corrective surgery for coarctation of the aorta. *Circulation*, 57:598, 1978.

21. ULUS, İ.H., WURTMAN, R.J.: Selective response of rat peripheral sympathetic nervous system to various stimuli. *J. Physiol*, 295:518, 1979.
22. THOENEN, H.: Trans-synaptic enzyme induction. *Life Sciences*, 14:223, 1974.
23. HANBAUER, I., COSTA, E.: Induction of tyrosine hydroxylase in the superior cervical ganglia of rats: Opposite influence of muscarinic and nicotinic receptor agonist. *Neuropharmacology*, 15:85, 1976.
24. OESCH, F.: Trans-synaptic induction of choline acetyltransferase in the preganglionic neuron of the peripheral sympathetic nervous system. *J. Pharm. Experiment. Therap.* 188:440, 1974.
25. JOH, T.H., GEGHMAN, C., REIS, O.: Immunochemical demonstration of increased accumulation of tyrosine hydroxylase protein in sympathetic ganglia and adrenal medulla elicited by reserpine. *Proc. Nat. Aced. Sci. USA*, 70:2767, 1973.
26. HOELDTEKE, R., LLOYD, T., KAUFMAN, S.: An immunochemical study of the induction of tyrosine hydroxylase in rat adrenal glands. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 57:1045, 1974.
27. CHUANG, D.M., COSTA, E.: Biosynthesis of tyrosine hydroxylase in rat adrenal medulla after exposure to cold. *Proc. Nat. Aced. Sci. USA*, 71:4570, 1974.
28. THOENEN, H., MUELLER, R.A., AXELROD, J.: Increased tyrosine hydroxylase activity after drug induced alteration of sympathetic transmission. *Nature*, 221:1264, 1969.
29. ZIGMOND, R., CHALAZONITIS, A.: Long term effects of preganglionic nerve stimulation on tyrosine hydroxylase activity in the rat superior cervical ganglion. *Brain Res.*, 164:137, 1979.
30. WALDHAUSEN, J.A., PARR, G.V.S.: Coarctation of the aorta: In: *Thoracic and cardiovascular surgery* (ed. Glenn, W.W.L.) Appleton-Century-Crofts Co. Connecticut, 1983, p. 813.
31. SOKOLOW, M., MC ILROY, M.B.: Systemic hypertension: In: *Clinical cardiology* (ed. Sokolow M., Mc Ilroy, M.B.) Lange, California, 1981, p. 215.
32. GUYTON, A.C.: The autonomic nervous system and vegetative functions of hypothalamus: In: *Medical physiology* (ed. Guyton, A.C.) W.B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1971, p. 686.
33. İŞIKLAR, H., YÜKSEL, Ö., PEKTAŞ, O., NARBAY, R.D., KAMALI, S.D., EKİCİ, E., BALTACIOĞLU, T., COŞKUN, M.: Aort koarktasyonunda hipotermi, peç plasti ve paradoksik hipertansiyon. *GATA Bülteni*

22:745, 1980.

34. JAMES, F.W., KAPLAN, S.: Systolic hypertension during submaximal exercise after correction of coarctation of aorta. Circulation (Suppl-II), 49-50:27, 1974.
35. NANTON, M.A., OLLEY, P.M.: Residual hypertension after coarctectomy in children. Am J. Cardiol, 52:112, 1983.
36. BEEKMAN, R.H., KATZ, B.P., MOOREHEAD-STEFFENS, C., ROCCHINI, A.P.: Altered baroreceptor function in children with systolic hypertension after coarctation repair. Am J. Cardiol, 52:112, 1983.
37. HOLLANDER, W., MADOFF, I.: Aggravation of atherosclerosis by hypertension in a subhuman primate model with coarctation of the aorta. Circ. Res. (Supp II), 38:63, 1979.
38. GÜRLER, Ç.: Aort koarktasyonuna bağlı hipertansiyonda renal etkenlerin rolü. GATA Bülteni, 22:657, 1980.
39. MARKIEWICZ, A., WOJCZUK, D.: Plasma renin activity in coarctation of aorta before and after surgery. Br. Heart J., 37:721, 1975.
40. PARKER, F.B., STREETEN, D.H.P.: Hypertensive mechanisms in coarctation of the aorta. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 80:568, 1980.

Yrd. Doç. Dr. Hayati ÖZKAN
U.Ü. Tıp Fakültesi
Göğüs Kalp Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı
BURSA

SUMMARY

Thyroid Gland Moduler by Tc^{99m} and I^{131} Scintigraphy
and US. Neurology, Medicine, Surgery and Accounting, Volume

Thyroid gland moduler by Tc^{99m} and I^{131} Scintigraphy
and US. Neurology, Medicine, Surgery and Accounting, Volume

Thyroid Gland Moduler by Tc^{99m} and I^{131} Scintigraphy
and US. Neurology, Medicine, Surgery and Accounting, Volume