

ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA MENTAL ARİTMETİK STRES TEST

Uzm. Dr. Emrullah DEMİREL, Prof. Dr. Gültac ÖZBAY

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Edirne

Anahtar Kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, Mental aritmetik Stres Test.

ÖZET

Esansiyel hipertansiyon (EHT) patogenesinde emosyonel streslerin etkisini araştırmak amacıyla bu çalışma yapılmıştır. EHT'nun en sık görüldüğü yaş dilimi ile koroner kalb hastalıklarının (KKH) görülmeye yaşının aynı ve hipertansiyonun (HT) KKH için risk faktörü oluşu nedeniyle çalışma ortalama (ort) yaşıları 45-55 yaş dilimi arasında olan 44 EHT lu (grup A), 22 salt KKH li (angina pektoralı) (grup B), 20 EHT + KKH li (grup C), 22 sağlıklı kontrolda (grup D) gerçekleştirildi. 4 gruba da Mental Aritmetik Stres Test (MAST), İzometrik Handgrip Test (IHT), Cold Pressor Test (CPT), Master Testi (MT) uygulandı.

Tüm gruplarda MAST'a ort sistolik basınç (SB), diyastolik basınç (DB), ortalama arter basıncı (OAB) yanıtları statik stres testi olan IHT ve CPT den daha fazla oldu. Grup A da tüm basınç değişiklikleri özellikle SB artışıları en fazla belirgindi. Tüm gruplarda MAST ile meydana gelen kalb hızı artışı diğer statik stres testleri ve dinamik stres testi olan MT ile meydana gelen değişim arasında yer aldı.

Grup A'nın MAST a diğer statik stres testlerinden daha belirgin hemodinamik yanıtlar verdiği, özellikle SB artılarının bu test ile daha belirgin ortaya çıktığı görüлerek, emosyonel streslerin periferik direnci artırarak EHT patogenezinde önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir.

SUMMARY

THE MENTAL ARITHMETIC STRESS TEST IN ESSENTIAL HYPERTENSION

Key Words: Essential hypertension, mental arithmetic stress test.

The aim of this study was to investigate the effect of emotional stresses in pathogenesis of essential hypertension (EHT). Because the age incidence for both EHT and coronary vascular disease (CVD) are more or less the same and also hypertension (HT) is the principal risk factor for the CVD, we divided our cases aged 45-55 in to 4 groups which accomplished that 44 cases with EHT in group A, 22 with CVD complaining of angina pectoris in group B, 20 with EHT and CVD in group C and 22 with no complaints being healthy in group D.

Mental Arithmetic Stress test (MAST) Isometric Handgrip Stress Test (IHT), Cold Pressure Test (CPT) and Master Test (MT) were applied to each case in 4 groups.

In all groups increasing values of mean systolic pressure (SP), diastolic pressure (DP), mean arterial pressure (MAP) as a response to the applied tests were more notable in the MAST rather than the other static tests.

All pressure changes especially the increase of DB were obvious in the group A. In all groups, increase in heart rates (HR) resulted from MAST were replaced between that of the other static stress testes and MT which is a dynamic stress test.

The hemodynamic responses of group A to the MAST were more prominent than in all others and especially the increase of DB were more significant. According to these observations we can conclude that emotional stresses but increasing the periferic resistance play an important role in the pathogenesis of EHT.

GİRİŞ

Sempatik aktivasyon artışının kan basıncı yüksekliğinin başlamasında ve devamında büyük etkisi vardır (1). Kardiyo-vasküler (KV) sistem psikolojik stresslere çok duyarlıdır. Bu tür uzun süreli streslerin kalbin işini, yükünü ve vasküler reaktiviteyi artırarak KV hastalıkların oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir. Burada psikolojik streslerin yanı sıra kişilik yapısının da etkisinin olduğu ve bu tür uyaramlara karşı bireyde oluşan psikolojik duygular arasındaki çatışmanın ana bozukluk olduğunda inanılır (2). Bizde bu temele dayanarak esansiyel hipertansiyon (EHT) patogenezinde emosyonel streslerin etkisini araştırmak amacıyla bu çalışmayı yaptık.

MATERIAL VE METOD

Ekim 1988 ve Temmuz 1989 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Hipertansiyon Polikliniğine başvuran, yaşıları 40–55 yaş diliminde olan, 108 bireyde olmak üzere, 3 ayrı hasta grubu ve kontrol grubunda bu çalışma gerçekleştirildi.

Grup A da Angina yakınmaları olmayan, hafif ve orta derecede hipertansiyonlu, ortalama (ort) yaşı 50 ± 9 yıl olan 18 erkek, 26 kadın olmak üzere 34 olgu vardı.

Grup B de Angina yakınmalı, ort yaşı 48 ± 7 yıl olan 7 si erkek, 15 i kadın 22 olgu vardı.

Grup C de 6 si erkek, 14 ü kadın olmak üzere ort yaşı 52 ± 8 yıl olan orta derecede hipertansiyonlu ve angina yakınmali 20 olgu vardı.

Grup D de ort yaşı 49 ± 11 yıl olan, angina yakınmasız, normotensif sağlıklı 13 ü kadın, 9 u erkek olan 22 birey vardı.

Olguların hiçbirinin EKG lerinde iskemi ve hipertrofi belirtileri yoktu. Sinüzal ritmli idiler. Tüm olgularda kalp yetmezliği, vasküler kalp hastalığı, periferik arter hastalığı olmamalarına ve β bloker, diüretik, kardiyak glikozid, Ca antagonistleri ve nitrit gibi vazodilatör ilaç almamalarına özen gösterildi.

Tüm olgulara birinci gün MT ve CPT (4) ikinci gün MAST ve IHT (5) yapıldı. MT angina yakınması olmayan ve iskemik EKG değişiklikleri göstermeyen salt HT'u olan hastaların bu durumunu doğrulamak amacıyla seçici test olarak kullanıldı. Hastaların test öncesi sfigmomanometre ile oskültuar yöntemle arteriyel kan basınçları ölçüldü. Korotkoff I sistolik basınç, Korotkoff V diyastolik basınç olarak (mmHg) kabul edildi. 12 derivasyonlu standart yüzey EKG leri 25 mm / s hızla çekildi. Kalp hızı EKG den hesaplandı. Aynı işlemler test bitiminde 3. ve 5. dakikalarda tekrarlandı.

Testler sırasında veya sonrasında EKG de 1 mm veya daha fazla horizontal veya down sloping 80 ms süreli ST çökmesi veya 2 mm veya daha fazla ST yükselmesi ve T (—)liği, istirahatte olmayıp, eforla gelen sık ventriküler erken atım gösterenler stress testi (+) olarak değerlendirildiler.

Çeşitli kaynaklardan (6, 7, 8, 9, 01, 11, 12, 13) yararlanılarak ve Fakültemiz Psikoloğuna danışarak özgün bir mental test protokolü geliştirildi. Buna göre bireylerin sosyal ve eğitim düzeyleri göz önüne alınarak iki tip test protokolü (Tip A, Tip B) hazırlandı. Her iki tip testte de 30 adet soru vardı. Bu sorular Tip A da 3 basamaklı bir sayıdan tek basamaklı bir sayının çıkarılması (235–8 gibi), Tip B de 4 basamaklı bir sayıdan 2 basamaklı bir sayının çıkarılması (2397–29) şeklinde olup, 5 dakika içinde yanıtlanması gereki.

Entellektüel düzeyi düşük 3 hasta MAST'ı tamamlayamadığından çalışma kapsamı dışına çıkarıldı. MAST, IHT ve CPT sırasında hiçbir hasta göğüs ağrısı tanımlanmadı. Ancak MT uygulamasında B ve C grubundan birer hasta göğüs ağrısından yakındı ise de, bu ağrı egzersiz sonrası ortaya çıktıgı için testi tamamlamalarına engel olmadı.

Bulgular Student t ve χ^2 testi ile değerlendirildi. $P \leq 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo1 de grup A ile grup D'nin MAST, IHT, CPT ve MT testleri öncesi ve sonrası ort. sistolik (SB), diyastolik (DB), ort arter basıncının (OAB) değerleri ve anlamlılık dereceleri görülmektedir.

Tablo 1. Hipertansiyonlu (A) grub ile kontrol (D) grubunun Mental Aritmetik strestest (MAST), İzometrik Handgrip (İHT), Soğuk uyarı (CPT) ve Master Çift Basamak test (MT) öncesi (TÖ), test sonrası (TS) sistolik basınç (SB), diyastolik basınç (DB), basınç farkları (ΔP) ortalama arter basıncı (OAB) ve P değerleri görülmektedir.

Test	Grup	SB mm Hg				DB mm HG				Ort A B mm Hg			
		TÖ	TS	ΔT	P	TÖ	TS	ΔP	P	TÖ	TS	ΔP	P
MAST	A n=44	158 $\pm 20,2$	177 $\pm 25,3$	19 ± 13	<0,001	96 ± 13	106 $\pm 13,4$	9,8 $\pm 6,9$	<0,001	117 $\pm 13,7$	130 $\pm 16,3$	13,1 ± 8	<0,001
	D n=22	115 $\pm 14,8$	120 $\pm 12,5$	5,2 $\pm 7,1$		75 $\pm 12,5$	76 $\pm 11,7$	1,4 $\pm 5,3$		88 $\pm 12,5$	91 $\pm 10,7$	2,2 $\pm 4,6$	
IHT	A	161 $\pm 22,8$	176 ± 24	14,5 $\pm 12,5$	<0,001	98 $\pm 13,7$	101 $\pm 13,8$	4 $\pm 5,5$	<0,05	118 $\pm 14,8$	126 $\pm 15,5$	7,6 $\pm 6,1$	<0,001
	D	115 $\pm 14,8$	116 $\pm 12,5$	0,9 $\pm 6,6$		76 $\pm 7,6$	73 $\pm 13,2$	0 $\pm 7,7$		89 $\pm 7,5$	88 $\pm 10,9$	1,5 $\pm 4,5$	
CPT	A	158 $\pm 20,8$	168 $\pm 22,1$	10,1 $\pm 11,5$	<0,001	97 $\pm 11,4$	101 $\pm 10,7$	4,3 $\pm 5,7$	<0,05	117 $\pm 13,1$	124 $\pm 12,8$	6,3 $\pm 6,8$	<0,01
	D	115 $\pm 10,5$	117 $\pm 11,7$	1,6 $\pm 5,7$		76 $\pm 10,1$	77 $\pm 8,3$	0,9 $\pm 5,8$		89 $\pm 9,6$	90 $\pm 8,5$	1 $\pm 4,4$	
MT	A	152 $\pm 21,8$	195 $\pm 28,4$	43,2 $\pm 19,4$	<0,01	95 $\pm 3,8$	98 ± 16	3,5 $\pm 6,3$	<0,001	114 $\pm 15,2$	130 $\pm 16,2$	16,5 $\pm 9,4$	<0,001
	D	116 $\pm 12,7$	144 $\pm 23,4$	28 $\pm 23,2$		74 ± 11	71 $\pm 12,8$	2,7 $\pm 5,8$		88 $\pm 10,6$	95 $\pm 14,6$	7 $\pm 9,1$	

Tablo 2 de grup A ve grup D nin her 4 test öncesi ve sonrasındaki ort kalp hızı (HR) değerleri ve farkları ve anlamlılık dereceleri görülmektedir.

Grup A nin MAST ve IHT ile saptanan kan basıncı değişikliklerini ve kalp hızı artışını kıyasladığımızda ort SB ve ort kalp hızı (HR) artışı MAST ile IHT arasında anlamlı fark göstermedi. Ort DB ve ort OAB artışı MAST te IHT dekinden anlamlı fazla idi ($P<0.001$, $P<0.001$).

Tablo 2. Hipertansiyonlu (A) grub ile kontrol (D) grubunun MAST, IHT, CPT ve MT'leri öncesi ve sonrası ort. kalp hızı değerleri ve farkları (ΔHR) ve anlamlılıkları görülmektedir.

TEST	Grup	Kalp hızı sayı / dak.		ΔHR	P
		TÖ	TS		
MAST	A	78±13.6	82±13.7	4 ± 6.2	>0.05
	D	77±10.6	81±12.6	4.2±7.9	
IHT	A	78±12.9	81±14.2	3 ± 5	>0.05
	D	76± 9.3	78±10.9	1.9± 4.5	
CPT	A	79±13.3	80±13.6	0.8± 3.9	<0.01
	D	80±11.7	78±10.8	-2.8 ± 5.8	
MT	A	78±12.2	111±22.3	33 ± 16	>0.05
	D	74±11.6	108±15.6	34 ± 14.9	

MAST ile CPT kıyaslandığında ort SB, DB, OAB ve ort HR artışı MAST te anlamlı fazla idi ($P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.01$).

MAST MT ile kıyaslandığında MT de ort SB ve ort HR anlamlı fazla idi ($P<0.001$, $P<0.001$). Ort. DB artışı ise MAST de anlamlı fazla idi ($P<0.001$). Ort OAB artışı iki test arasında belirgin fark göstermedi.

Tablo 3 te grup B ve C nin MAST, IHT, CPT, MT ler öncesi ve sonrası ort SB, DB, OAB ve bunların farklarının ort değerleri ve bunlar ile grup D nin ort değerleri arasındaki farklarının anlamlılık dereceleri görülmektedir.

Tablo 4 te grup B ve C nin her 4 test öncesi ve sonrası ort HR değerleri ve farklarının ort değerleri grup D değerlerine göre anlamlılıkları görülmektedir.

Grup B de MAST ile IHT kıyaslandığında ort. SB, DB artışı iki test arasında anlamlı fark göstermedi. Ort OAB ve ort HR artışı MAST de anlamlı fazla bulundu ($P<0.05$, $P<0.01$).

Tablo 3. Salt koroner yetmezlikli (B) grubu ve koroner yetmezliği + hipertansiyon (C) grubunun MAST, İHT, CPT ve MT'leri öncesi ve sonrası SB, DB, OAB ve basınç farkları değerleri ve anlamlılıkları görülmektedir.

P* tablo 1'de gösterilen kontrol grubu (D) grubu ile arasındaki anlamlılık değerleridir.

Test	Grup	SB mmHg				DB mmHg				Ort AB mmHg			
		TÖ	TS	△ P	P*	TÖ	TS	△P	P*	TÖ	TS	△P	P*
MAST	B	121	130	8,6	>0,05	77	82	5,4	>0,05	91	98	6,5	<0,05
		± 16,9	± 14,6	± 10,5		± 8,5	± 8,8	± 8,2		± 9,7	± 10	± 7,7	
İHT	B	125	129	3,6	>0,05	78	80	1,4	>0,05	93	96	2,1	<0,01
		± 15,6	± 15,4	± 6		± 11,2	± 11,4	± 5,2		± 13,6	± 11,3	± 4	
CPT	B	120	125	5	>0,05	77	76	- 1,1	>0,05	91	92	0,9	>0,05
		± 11,1	± 16	± 7,7		± 9,5	± 13,6	± 12,6		± 8,9	± 13,3	± 5,7	
MT	B	120	155	35	>0,05	78	78	0	>0,05	91	104	12	>0,05
		± 15,9	± 27,7	± 24,3		14	± 13,6	± 7,7		± 13,6	± 15,2	± 12,1	
MAST	C	145	160	14	<0,01	94	99	4,8	<0,05	111	119	9,3	<0,001
		± 16,4	± 23,7	± 10,3		± 13,3	± 14,4	± 5,1		± 13,2	± 16,1	± 6,3	
İHT	C	138	153	15	<0,001	87	89	1,7	>0,05	104	110	6,1	<0,001
		± 23,8	± 28,9	± 11,4		± 16	± 17,8	± 4,7		± 17,2	± 19,4	± 5,7	
CPT	C	151	155	4	>0,05	94	96	2,5	>0,05	113	115	2,8	>0,05
		± 26,7	± 23,3	± 8,6		± 16	± 16,1	± 9,1		± 18,1	± 15,6	± 7,1	
MT	C	150	169	24	>0,05	95	97	2	<0,05	112	122	9,3	>0,05
		± 28,5	± 27,1	± 18,2		± 14,6	± 13,6	± 7,5		± 21,1	± 16,7	± 8,5	

Tablo 4. Salt koroner yetmezlikli (B) grup ve koroner yetmezliği + hipertansiyon (C) grubunun MAST, IHT, CPT ve MT'leri öncesi ve sonrası ort. kalp hızı değerleri, farkları (ΔHR) ve anımlılıkları görülmektedir.

TEST	Grubo	Kalp Hızı sayı / dak.		ΔHR	P*
		TÖ	TS		
MAST	B	73±10.7	83±15.6	9 ± 8.9	>0.05
IHT	B	77±10.4	80±12.1	4 ± 4	>0.05
CPT	B	76± 9.9	76±11.5	0.5± 2.7	>0.02
MT	B	82±14.5	107±24.8	25 ± 19.6	>0.05
MAST	C	75±10.1	80±11.7	4.7± 6.4	>0.05
IHT	C	77±11.1	81±13.1	4.2±6.7	>0.05
CPT	C	79±11.9	77±11.9	-2.6 ± 4.9	>0.05
MT	C	76±11.4	104±20.6	28 ± 18	>0.05

P* değerleri kontrol (D) grubuna göre bildirilmiştir.

MAST ile CPT kıyaslandığında ort SB artışı iki test arasında anımlı fark göstermedi. Ort DB, OAB ve HR artışı MAST de daha fazla idi ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$).

MAST ile MT kıyaslandığında ort SB, DB ve HR artışı MT de anımlı fazla idi ($P<0.001$, $P<0.05$, $P<0.001$). Ort OAB ise iki test arasında anımlı fark göstermedi.

Grup C nin her 4 test sonrası elde edilen kan basıncı ve kalp hızı artışları grup A ve B ile elde edilen değerler arasında yer almıştır (Tablo 4).

Grup D de MAST ve IHT kıyaslandığında ort SB, OAB anımlı farklılık gösterdi ($P<0.05$, $P<0.05$). Ort DB artışı ve HR farklı bulunmadı.

MAST ile CPT kıyaslandığında ort SB, OAB ve DB artışları farklı bulundu. Ort HR hızı artışı MAST ta daha fazla idi ($P<0.01$).

MAST ile MT kıyaslandığında ort SB, DB, OAB ve HR artışları MT de anımlı derecede fazla bulundu ($P<0.001$, $P<0.05$, $P<0.05$, $P<0.001$).

MAST ile EKG değişiklikleri grup A da gerek grup D ve gerekse grup C ve B ye kıyasla anımlı değişimler göstermedi. Ancak diğer stres testleri ile grup C ve D de koroner yetmezliği yararına anımlı fazla bulundu ($P<0.05$).

TARTIŞMA

Hipertansiyon insidensinin toplumda 45 yaştan sonra birden artışı, aynı yaştan itibaren koroner arter hastalıkları insidensinin de buna paralellik göstermesi ve hipertansiyonun koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörü oluşu nedeniyle çalışma aynı yaşı diliminde olan 3 ayrı grupta yapıldı. Fiziksel, izometrik ve dinamik stres testlerinin koroner arter hastalığının tanısındaki rolü tartışılamaz. Psişik streslerin koroner arter hastalığı için risk faktörü oluşu kişinin psikolojik tiplemesi ile koroner arter hastalıkları insidensi arasındaki ilişki ile gösterilmiştir. Ne var ki etyoloji ve patogenezi bilinmeyen hipertansiyon ile psikolojik stressler arasındaki ilişki tam açılığa kavuşmamıştır.

Çalışmamızda hipertansiyonlu grupta diğer gruplara kıyasla MAST ile SB, DB ve OAB artışları daha fazla olmuştu. SB ve OAB artışları Rozansky ve ark (14) ve Greenstadt ve ark'nın (15) buldukları artışlardan fazla idi. DB ve kalp hızı artışları ise sözü geçen araştırmacıların sonuçlarından daha düşüktü. MAST ile elde edilen SB, DB ve OAB değişiklikleri CPT dekinden daha fazla olmakla birlikte IHT ile kıyaslandığında OAB ve DB artışları belirgin farklı idi, kalp hızındaki değişiklikler belirgin farklılık göstermemiştir. Bu diğer araştırmacıların bulguları ile uyumludur (4, 15, 16).

Dinamik test olan MT de tüm grplarda gerek kalp hızı, gerek SB in belirgin artışları yanında, yalnız hipertansiyonlu grupta DB ta anlamlı artış saptandı. Aslında MT angina anemnezi vermeyen ve iskemik EKG değişiklikleri göstermeyen salt HT u olan hastaların bu durumunu doğrulamak amacıyla seçici test olarak kullanıldı. Dinamik testlerde artan kalp debisi kalp hızının artışı ile sağlanırken, periferik direnç azalarak periferik perfüzyon arttırlır (17). İzometrik egzersizle oluşan kas gerginliği ve soğuk uyarı adrenjerik aktiviteyi artırrarak periferik damarlarda ve koroner arterlerde vazokonstrüksyon yapar.

Leblanc ve ark (8) mental test sırasında norepinefrin (NE) ve epinefrin (E) salgılandığını, NE'in kan basıncını, E nin ise kalp hızını artırdığını, NE nin sinir uçlarından salgılanmasıyla etkisini kısa süre göstermesine karşılık, E nin ise adrenal medulladan salgılanıp, kana geçtikten sonra hedef organ üzerinde etkisini gösterdiğini bildirmektedir. Diğerleri de (7) mental testin katekolamin artışı ile periferik vazokonstrüksyon yaparak art yükü artırdığını, fakat kalp hızını fazla etkilemediğini bildirmiştir. Bazıları ise (14) mental stres sırasında kortizol salgılanmasının da etkili olabileceğini ileri sürmüştür.

Koroner yetmezlikli grupta hipertansiyonlu gruba kıyasla kan basıncı ve kalp hızı artışlarının daha az oluşu bu grubun miyokard performansının bozuk oluşuna, hipertansiyonda ise kan basıncı ve kalp hızı artışının fazla oluşu sistemik damarların reaktivitesinin artmasına bağlıdır. MAST ile kan basıncı artışının kalp hızı artışından daha fazla oluşu E den çok NE artışı ile olabilir. Bu görüşümüzü destekleyen (5, 18) ve desteklemeyenler (19) vardır. Grossman ve ark (20) EHT lularda IHT ile MAST'tekinden daha fazla kan basıncı ve periferik direncin artmasını IHT ile NE, MAST ile yalnız E salgılanmasına bağlamaktadır. Leblanc (8) ise periferik direncin soğuk uyarı ile mental streslerdekinden daha fazla artışını NE salgılanmasının artmasına, mental stresle nabız sayısının daha fazla artışını ise E artısına bağlamışlardır.

Akerstedt ve ark ise (21) mental stresle idrar ve kan E düzeylerini NE düzeylerinden daha fazla bularak, mental stres sırasında adrenal aktivitenin artmış olduğunu göstermiştir.

Dimsdale (19) ise soğuk uyarı testi ile yalnız NE artmasına karşılık, mental testle hem NE, hem E salgılanmasının arttığını, bu teste karşı adrenal glandın daha duyarlı olduğunu bildirmiştir. NE kan basıncını arttıarak refleks bradikardi yapar. MAST sırasında NE ve E konsantrasyon farklılıklarını salgılanma özelliklerine de bağlı olabilir. Bazıları (15) ise EHT da mental stresse katekolamin salgılanma yanıtının aile anemnezi olanlarda daha belirgin olduğunu ileri sürmektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre MAST'in statik testler arasında yer alabileceğini, hipertansiyonlu hastaların mental stres uyarısıyla katekolamin artmasına koroner yetersizliği olan hastalar ve sağlıklı bireylere kıyasla daha şiddetli vazokonstriksiyonla yanıt verdiklerini ve bunların damar çeperinin katekolaminlere daha duyarlı olduğunu düşünüyoruz. Hafif hipertansiyonlarda veya hipertansiyona yatkın bireylerde MAST'in diğer statik testlerden daha duyarlı bir provakasyon testi olarak kullanılabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Goldstein DS.** *Plasma catecholamines and essential hypertension: An analytical review.* Hypertension 5: 86-103. 1983.
- Plozzo LB, Poldinger W.** *Psychosomatic disorders in general practice.* F Hoffmann La Roche Co. Limited Company, Basle Switzerland, 1985 p: 77-113.
- Master AM, Rosenfeld I.** *Criteria for the application of the "two step" exercise test.* JAMA. 178:283, 1961 In: Onat A: Efor testi: Elektrokardiyografi ve Teşhisindeki Yeri, Matbaa Teknisyenleri Basım evi İstanbul. 1968, S: 322.

4. Jones RI, Lahiri A, Cashman PMM, Dore C, Raftery EB. *Left Ventricular function during isometric handgrip and cold stress in normal subjects.* Br Heart J 55: 246-252, 1986.
5. Haissly JC, Messin R, Degre S, Vandermoten P, Demaret B, Denolin H. *Comparative response to isometric (static) and dynamic exercise tests in coronary disease.* Am J Cardiol 33: 791-796, 1974.
6. Atterhög JH, Eliasson K, Hjemdahl P. *Sympathoadrenal and cardiovascular responses to mental stress, isometric handgrip and cold pressor test in asymptomatic young men with primary T wave abnormalities in the electrocardiogram.* Br Heart J 46: 311-319, 1981.
7. Barry J, Selwyn AP, Nabel EG et al. *Frequency of ST segment depression produced by mental stress in stable angina pectoris from coronary artery disease.* Am J Cardiol 61: 989-993, 1988.
8. Deanfield JE, Kensett M, Wilson RA et al. *Silent myocardial ischemia due to mental stress.* Lancet 3: 1001-1005, 1984.
9. Leblanc J, Côte J, Jobin M, Labrie A. *Plasma catecholamines and cardiovascular responses to cold and mental activity.* J Appl Physiol 47 (6): 1207-1211, 1979.
10. Mazzuero G, Goldangelo F, Zotti AM, Bortolotti G, Tavazzi L. *Effects of propranolol atenolol and chlordesmethildiazepam on response to mental stress in patients with recent myocardial infarction.* Clin Cardiol 10: 293-302, 1987.
11. Specchia G, De Servi S, Falcone C et al. *Mental arithmetic stress testing in CAD.* Am Heart J 108: 56-63, 1984.
12. Turner JR, Morgan RK, Hewitt JK, Carroll D, Sims J, Kelly K. *Graded mental arithmetic as a psychological stressor.* Psychophysiology 22: 261-267, 1985.
13. Wechsler D. *Manual for Wechsler adult intelligence scale.* New York Psychological Corporation, 1955.
14. Rozanski A, Bairey CN, Krantz DS et al. *Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease.* N. Eng J Med 318: 1055-1061, 1988.
15. Greenstadt L, Yang L, Shapiro D. *Caffeine, mental stress and risk for hypertension: A cross-cultural replication.* Psychosomatic Medicine 50: 15-22, 1988.
16. Chaney RH, Eyman RK. *Blood pressure at rest and during maximal dynamic and isometric exercise as predictors of systemic hypertension.* Am J Cardiol 62: 1058-1061, 1988.
17. Furtuin NJ, Weis JL. *Exercise stress testing.* Circulation 56: 699-712, 1977.
18. Taggart P, Carruthers M, Somerville W. *Electrocardiogram, plasma catecholamines and lipid and their modification by propranolol when speaking before an audience.* Lancet 2: 341-346, 1973.
19. Dimsdale JE, Moss J. *Plasma catecholamines in stress and exercise.* JAMA 243: 340-341, 1980.
20. Grossman E, Oren S, Gravaglia GE, Schmieder R, Messerli FH. *Disparate hemodynamic and sympathoadrenergic responses to isometric and mental stress in essential hypertension.* Am J Cardiol 64: 42-44, 1989.
21. Akerstedt T, Gillberg M, Hjemdahl P et al. *Comparison of urinary and plasma catecholamine responses to mental stress.* Acta Physiol Scand 117: 19-26, 1983.

DIAZEPAM VE VERAPAMIL'İN HİPOKSİK STRESLE OLUŞAN KONVULSİYON VE ÖLÜMLERİ GECİKTİRİCİ ETKİLERİ

Dr. Ahmet ULUGÖL*, Dr. Ç. Hakan KARADAĞ*, Prof. Dr. İsmet DÖKMECİ*

ÖZET

Hipoksik stresle oluşan konvulsiyon ve ölümler üzerine benzodiazepinlerin ve Ca^{++} kanal blokörlerinin etkinliği ile aralarındaki etkileşim incelendi. Diazepam ve verapamil tek başına kullanıldıklarında konvulsiyon ve ölüm süresini geciktirdiler. Birlikte kullanıldıklarında ise ya aralarındaki potansiyalizasyon nedeniyle, ya da benzodiazepinlerin Ca^{++} kanallarını bloke edici etkilerinden farklı diğer etki mekanizmalarına bağlı olarak bu gecikme süresini daha fazla artırıldı.

SUMMARY

PROTECTIVE EFFECT OF DIAZEPAM AND VERAPAMIL IN HYPOXIC STRESS-INDUCED CONVULSION AND DEATH

The effects of benzodiazepines and Ca^{++} channel blockers in hypoxic stress-induced convulsion and death have been investigated. Diazepam and verapamil, when administrated solely, prolonged the latencies for convulsion and death due to hypoxia. When used together, either because of potentiation, or due to the mechanisms of action of benzodiazepines other than blocking Ca^{++} channels, the latencies in this group were more prolonged than the other groups.

Key Words: Hypoxic stress, diazepam, verapamil

Anahtar Kelimeler: Hipoksik stres, diazepam, verapamil

GİRİŞ

Stres ve bunun sonucu ortaya çıkan davranışsal değişikliklerde birçok biyokimyasal ve fizyolojik mekanizmalar rol oynamaktadır (1, 2, 3). Bu mekanizmalardan belki de en önemlisi olan benzodiazepin-GABA iyonosor kompleksine etkiyen benzodiazepinlerin anti-stres (4, 5) ve anti-konvulsif (6, 7) etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Ca^{++} kanal blokörlerinin de anti-stres (8) ve anti-konvulsif (9) etkileri vardır. Ayrıca, benzodiazepinler Ca^{++} kanallarını bloke edebilmektedirler (10, 11). Çalışmamızda, hipoksik stresle oluşan konvulsiyon ve ölümleri geciktirici etkide benzodiazepinlerin ve Ca^{++} kanal blokörlerinin etkinliklerini ve birbirleriyle etkileşimlerini araştırmayı amaçladık.

ARAÇ VE YÖNTEM

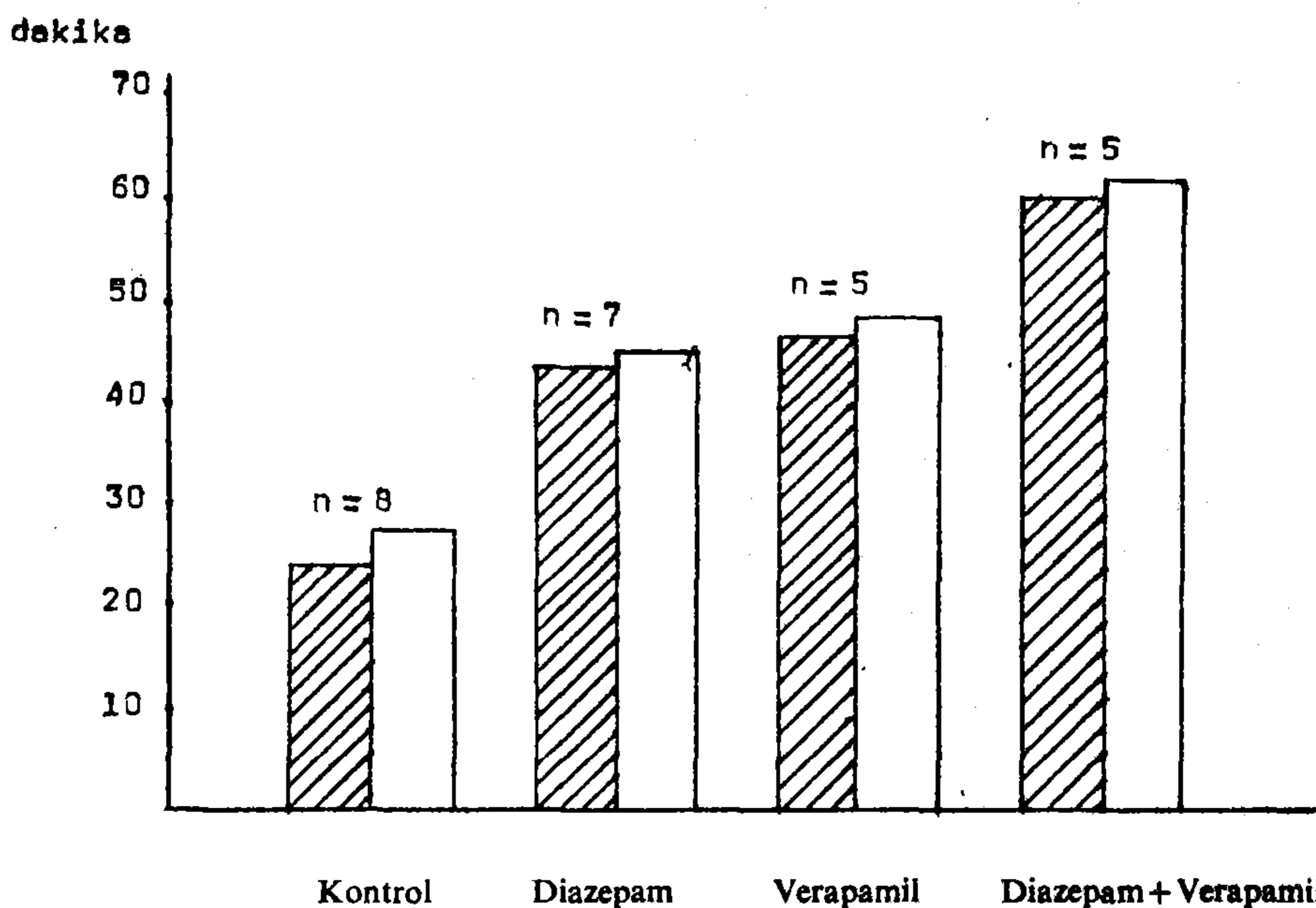
Deneylerimizde her iki cinsten 24-30 g. ağırlığında toplam 30 fındık faresi (Wistar) kullanıldı. Stres oluşumunda yaş faktörünün rolü göz önüne

* T.U. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

alınarak denekler 4 aylık hayvanlardan seçildi (12). Denekler 300 ml. hacmindeki cam kavanozlara konularak hipoksik stres altında tutuldular. Hava girişini tamamen önlemek amacıyla kavanozların kapakları sıkıca kapatıldıktan sonra bantlarla yapıştırıldı. Diazepam 200 mg / kg, verapamil 400 mg / kg dozunda deneyden 15 dk. önce, birlikte kullanıldıklarında ise verapamil diazepam'dan 15 dk. önce intraperitoneal olarak verildi. Sonuçlar Bhargava'nın (13) tarif ettiği şekilde değerlendirildi. İstatistiksel analiz "student's t" testi ile yapıldı.

BULGULAR

Hipoksik stres altında tutulan deneylerde belli bir süre sonra solunum sayısında artış, tremorlar, konvulsiyonlar ve sonunda ölüm gözlandı. Kontrol grubu denekler 24.44 ± 0.99 dk. sonra konvulsiyon geçirip, 27.01 ± 1.28 dk. sonunda öldüler. Diazepam ve verapamil verilen deneklerin konvulsiyon geçirme süreleri sırasıyla 43.58 ± 2.03 ve 46.87 ± 1.98 dk., ölüm süreleri ise 45.68 ± 1.93 ve 48.58 ± 1.85 dk. idi. Diazepam ile verapamil birlikte kullanıldıklarında denekler 60.00 ± 1.08 dk. sonra konvulsiyon geçirdiler ve 61.61 ± 0.96 dk. sonunda öldüler (Şekil 1).



Şekil 1. Kontrol grubu, diazepam, verapamil ve diazepam + verapamil verilen deneklerde gözlenen konvulsiyon ve ölüm süreleri.

◻ : Ölüm

▨ : Konvulsiyon

Diazepam, verapamil ve diazepam + verapamil verilen grupların hipoksik stresle konvulsiyon ve ölüm oluşturma süreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). İlaç verilen gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında, diazepam ve verapamil verilen gruplar arasındaki konvulsiyon ve ölüm oluşturma sürelerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Diazepam ve verapamil verilen grupların konvulsiyon ve ölüm oluşturma süreleri diazepam + verapamil verilen grupta karşılaştırıldığında ise aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

TARTIŞMA

Benzodiazepinlerin hipoksik stresle oluşan konvulsiyon ve ölümleri geciktirdiği aynı metodla gösterilmiştir (14). Beyinde hipoksiye karşı etkili olduğu bilinen (15, 16) Ca^{++} kanal blokörlerinin de aynı etkiyi göstermesi beklenebilir. Deneylerimizde Ca^{++} kanal blokörlü verapamil'in hipoksik stresle oluşan konvulsiyon ve ölümleri anlamlı bir şekilde geciktirdiğini gösterdik.

Benzodiazepinlerin Ca^{++} kanallarını bloke ettiği bilinmektedir (10, 11). Ca^{++} kanalları verapamil ile bloke edildikten sonra diazepam verildiğinde hipoksik stresle oluşan konvulsiyon ve ölümleri geciktirici etki süresi, tek başına diazepam ya da verapamil kullanıldığında ortaya çıkan gecikme süresinden anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Bu durum ya diazepam ile verapamil arasında bir potansiyalizasyon olduğunu, ya da benzodiazepinlerin Ca^{++} kanallarını bloke edici etkilerinin yanında diğer etki mekanizmalarının da rol oynayabileceğini göstermektedir. Diazepam ile verapamil'in tek başına verilmeleri ile, birlikte kullanılmalari arasındaki anlamlı farklılığa benzodiazepinlerin noradrenerjik ve serotonerjik tonusu azaltmaları (17) ya da adenosin uptake'ini inhibe ederek adenosin birikimine yol açmalarının (18) neden olduğu düşünülebilir. Ancak, hipoksik stresle oluşan konvulsiyon ve ölümlerin etki mekanizmasının tam olarak aydınlanabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Bhargava K.P., Gupta G.P., Gupta M.B.: Central GABAergic mechanism in stress-induced gastric ulceration. Brit J Pharmacol, 84: 619-623 1985.
2. Murley J.E., Levis A.S., Silvis S.E.: Endogenous opiates and stress ulceration. Life Sci., 31: 693-699 1982.
3. File S.E., Pearce J.B.: Benzodiazepine reduces gastric ulcers induced in rats by stress. Brit J Pharmacol, 74: 593-599 1981.

4. Kunchandy J., Kulkarni S.K.: *Involvement of central type benzodiazepine and GABA A receptor in the protective effect of benzodiazepines in stress-induced gastric ulcers in rats.* Arch Int Pharmacodyn, 285: 129-136 1987.
5. Ulugöl A., Karadağ Ç.H., Kadaifçı R., Dökmeci G., Dökmeci İ.: *Değişik antiülser ilaçların streslere bağlı olarak oluşan gastrik lezyona etkileri.* Uludağ Univ. Tıp Fak. Dergisi, 17 (suppl. 21) 37 1990.
6. Albertson T.E., Stark L.G., Joy R.M.: *The effects of doxapram, diazepam, phenobarbital and pentylenetetrazole on suprathreshold and threshold stimulations in amygdaloid kindled rats.* Neuropharmacology, 22: 245-248 1983.
7. Wise R.A., Chinerman J.: *Effects of diazepam and phenobarbital on electrically-induced amygdaloid seizures and seizure development.* Expl Neurol, 45: 355-363 1974.
8. Ogle C.W., Cho C.H., Tong M.C., Koo M.W.L.: *The influence of verapamil on the gastric effects of stress in rats.* Europ J Pharmacol, 112:399-404 1985.
9. Popoli P., Pezzola A., Carolis A.S.: *Effects of Calcium Antagonist Nimodipine on Pentylenetetrazole-Induced Seizures in Rats and Rabbits.* Arch Int Pharmacodyn, 292:58-67 1988.
10. Taft W.C., Delorenzo J.C.: *Micromolar affinity benzodiazepine receptors regulate voltage-sensitive calcium channel in nerve terminal preparations.* Proc Nat Acad Sci., 81: 3118-3122 1984.
11. Rampe D., Triggle D.J.: *Benzodiazepine and calcium channel function.* Trends Pharmacol Sci., 7: 461-464 1986.
12. Ohno T., Uramoto H., Masuda Y., Kubota H., Ishihara T.: *Influence of aging on stress ulcer formation in rats.* Scand J Gastroenterol, 24 (suppl. 162) 95-99 1989.
13. Bhargava K.P.: *Antistress activity of Indian medicinal plants.* XIX Annual Conference Indian Pharmacological Society, Abstr. 2 1986.
14. Kunchandy J., Kulkarni S.K.: *Hypoxic stress-induced convulsion and death: protective effect of α_2 adrenoceptor and benzodiazepine receptor agonists and To 5-4864.* Arch Int Pharmacodyn, 292:35-44 1988.
15. Wauquier A.: *Brain protective properties of etomidate and flunarizine.* J Cerebr Blood Flow Metab, 2 (suppl. 1) S53-S56 1982.
16. Wauquier A., Fransen J., Clincke G., Ashtion D., Edmonds H.L.: *Calcium entry blockers as cerebral protecting agents.* In: Godfraind TH, Vanhoutte P., Govoni S., Paoletti R. (Eds.) Calcium Entry Blockers and Tissue Protection, Raven Press, New York 1985, pp. 163-172.
17. Kayaalp S.O.: *Tıbbi Farmakoloji.* Feryal Matbaası, Cilt 2., 1990, s. 1821.
18. Morgan P.F., Stone T.W.: *Inhibition by benzodiazepines and betacarbolines of brief synaptosomal accumulation of H-adenosine.* Biochem Pharmacol, 35: 1760-1762 1986.