

T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ TANI PRİMER HİPERTANSİF HASTALARDA OKSİDATİF  
DNA HASARI GÖSTERGESİ OLAN 8-HİDROKSİ-2'-  
DEOKSİGUANOZİN (8-OHdG) DÜZEYLERİ VE ANGIOTENSİN II  
(AT1) RESEPTOR ANTAGONİSTİ  
OLMESARTAN TEDAVİSİNİN  
8-OHdG ÜZERİNE AKUT ETKİSİ

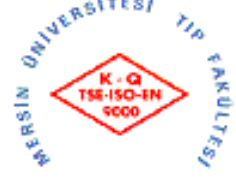
Dr. Mahmut ŞEYHANLI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ahmet A. KIYKIM

MERSİN 2008



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ TANI PRİMER HİPERTANSİF HASTALARDA OKSİDATİF  
DNA HASARI GÖSTERGESİ OLAN 8-HİDROKSİ-2'-  
DEOKSİGUANOZİN (8-OHdG) DÜZEYLERİ VE  
ANGIOTENSİN II (AT1) RESEPTOR ANTAGONİSTİ  
OLMESARTAN TEDAVİSİNİN  
8-OHdG ÜZERİNE AKUT ETKİSİ

Dr. Mahmut ŞEYHANLI  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Ahmet A. KIYKIM

MERSİN 2008

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında yardımını esirgemeyen tez danışmanım ve uzmanlık eğitimimin her basamağında örnek aldığım çok değerli hocam Doç Dr Ahmet KIYKIM'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kamuran Konca olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Biyokimyasal değerlendirmede bana yardımcı olan Doç. Dr Burak ÇİMEN'e, istatistiksel değerlendirmede bilgilerinden yararlandığım Doç. Dr. Bahar TAŐDELEN'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme teşekkür ederim

**Dr. Mahmut ŞEYHANLI**

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	5
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b>	6
<b>GİRİŞ ve AMAÇ</b>	7
<b>GENEL BİLGİLER</b>	8
Hipertansiyon	8
Tanım ve epidemiyoloji	8
Sınıflama	9
Total Kardiyovasküler veya Global Risk Anlayışı	9
Tanısal Yaklaşım	12
Patogenez	13
Tedavi	14
Farmakolojik olmayan tedavi	15
Farmakolojik tedavi	15
Plasebo kontrollü çalışma sonuçları	16
Kan basıncını düşürme derecesiyle ilgili çalışma sonuçları	16
Karşılaştırmalı randomize çalışma sonuçları	16
Sublinik organ hasarlanma sonlu klinik çalışma sonuçları	17
Antihipertansif ilaçlar ve pleitropik etkiler	18
Oksidatif stres	19
Serbest radikaller	20
Serbest radikal reaksiyonları	21
Reaktif oksijen türleri	21
Süper oksit radikali	21
Hidrojen peroksit	21
Hidroksil radikali	22
Reaktif nitrojen türleri	22
Nitrit oksit	22
Antioksidan sistemler	23

Hücre içi antioksidan sistemler	23
SOD	23
CAT	23
Glutasyon peroksidaz	23
Glutasyon redüktaz	24
Glutasyon	24
Membranda konumlanmış antioksidan sistem	25
Hücre Dışı antioksidan sistemler	25
Oksidatif stresin artış mekanizması	26
Serbest radikal üretim kaynakları	26
Serbest radikallerin vücuttaki etkileri	26
Serbest radikallerin lipitlere etkisi	26
Serbest radikallerin proteinlere etkisi	27
Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisi	27
Serbest radikallerin DNA'ya etkisi	27
Hipertansiyon, Oksidatif stres ve endotel hasarlanma ilişkisi	28
Kardiyovasküler Risk Faktörleri Oksidatif Stresi Nasıl Arttırır	28
Oksidatif stres Endotel Hasarına Nasıl Yol Açar	29
Oksidatif stres ve DNA Hasarı	31
8-OHdG	32
8-OHdG Düzeyinin Artışı	33
Antioksidan Kullanımı ve 8-OHdG	34
8-OHdG Düzeyi Ölçüm Yöntemleri	34
Antioksidan Tedavi Yaklaşımları ve Klinik Yararları	35
Antioksidan Koruma Çalışmalarında Hayal Kırıklığı ve Nedenleri	36
RAS ve Oksidatif stres	37
<b>GEREÇ ve YÖNTEMLER</b>	39
<b>BULGULAR</b>	42
<b>TARTIŞMA</b>	45
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	52

<b>KAYNAKLAR</b>	53
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	67
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	68
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b>	69

## ÖZET

Organizmada oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan lehine bozulması sonucu oksidatif stres (OS) meydana gelir. OS, özellikle kardiyovasküler risk faktörlerine (KVERF) bağlı, birçok hastalık ve bozukluğun patogenezindeki en önemli ortak yollardandır. OS; molekülleri, makromolekülleri ve DNA'yı hasara uğratar. Antihipertansif ilaçların, kan basıncını düşürmenin yanı sıra faydalı başka etkileri de olduğu gözlenmektedir. Ancak oksidatif DNA hasarı (ODH) üzerine olan etkileri en az bilinendir. 8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) iyi bir ODH göstergesidir.

Çalışmanın amacı; yeni tanı, tedavi almayan, OS açısından düşük riskli primer hipertansiyon (HT)'li hastalarda, **1)** ODH durumunu 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyi ile belirlemek ve kontrol grubu ile karşılaştırmak, **2)** 8-OHdG düzeyi ile ilişkili faktörleri belirlemek, **3)** Bir Anjiyotensin II antagonisti olan olmesartan tedavisinin oksidatif DNA hasarı göstergesi 8-OHdG düzeyi üzerine olan akut etkisini ortaya koymaktır.

Çalışmaya, kan basıncı yüksekliği dışında ek KVERF bulunmayan primer HT'li 29 hasta (H) (Kadın/Erkek: 20/9, Yaş: 43±10) ile yaş ve cinsiyet uyumu gözetilerek KVERF'si olmayan 20 normotansif birey (NB) alındı. Sigara içen ve OS için bilinen risk faktörü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın başında her 2 grupta ve 4 haftalık olmesartan tedavisi sonunda H grubunda; vücut kitle indeksi ile lipid profili, ürik asid, c-reaktif protein, idrar tetkiki, mikroalbuminüri, elektrokardiyografi, ekokardiyografi verileri ile kanda 8-OHdG düzeyleri elde edildi.

H grubunda serum 8-OHdG düzeyi KG'ye göre anlamlı derecede yüksek idi (5.7±1.0 ve 3.8±0.7, p<0.0001). H grubunda olmesartan tedavisi sonrası 8-OHdG düzeylerinde azalma anlamlı derecede azalma gözlemlendi (4.9±0.7, P<0.001). H ve KG grubunda, değerlendirilen parametrelerden yalnızca ekokardiyografik sol ventrikül kitle indeksi ile serum 8-OHdG arasında pozitif korelasyon (p<0.05, r=0.28) saptandı. Diğerleri ile anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Sonuçta; primer HT tanılı, tedavi almamış hastalarda oksidan DNA hasarı göstergesi yüksektir. Olmesartan, akut ve kan basıncından bağımsız olarak bu göstergede azalma sağlamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Primer hipertansiyon, Oksidatif stres, 8-OHdG, Olmesartan

## ABSTRACT

As a result of the disrupt in favour of oxidant in which the oxidant and antioxidant are in balance in the organism, oxidative stress (OS) occurs. OS is the most important common pathway in the pathogenesis of various disease and disorders especially which are related with the cardiovascular risk factors. OS damages macromolecules and DNA. Antihypertensive agents may exert well-known beneficial effects in addition to blood pressure lowering. To date, little is known about the effects of antihypertensives on the oxidative DNA damage (ODD). 8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) is the reliable marker for ODD.

The aims of the study, in patients with newly diagnosed untreated primary hypertension (PHT); **1)** to determine the ODD with using 8-OHdG level and to compare with normotensive healthy persons, **2)** to investigate the acute effect of olmesartan on 8-OHdG levels, and **3)** to determine the factors related with 8-OHdG level.

For the study we enrolled 29 patients with PHT (20 female and 9 male, age range:  $43 \pm 10$ ) who do not have prominent risk factor for OS, and age and sex-matched 20 normotensive healthy person. Smokers and patients with known risk factors for OS were excluded. At the beginning and at the end of the study; body mass index, fasting plasma glucose, uric acid, creatinine, liver transaminases, CRP, creatinine clearance, microalbuminuria, electrocardiography, left ventricular mass index (LVMI) by echocardiography, and 8-OHdG levels are obtained. Then, patients treated with olmesartan 20 to 40 mg/day for 4 weeks. After treatment, all measurements were obtained again in patients.

Baseline and after treatment, mean levels of 8-OHdG ( $5.7 \pm 1.0$  and  $4.9 \pm 0.7$ , respectively) in patients were significantly higher than control group ( $3.8 \pm 0.7$ ) ( $p < 0.0001$ ). In all individuals, there was a positive correlation between LVMI and serum 8-OHdG levels in the evaluated parameters ( $p < 0.05$ ,  $r = 0.28$ ). Significant correlation between others were not observed.

In conclusion, ODD higher in low OS profile hypertensive patients than normotensive persons and olmesartan improves this course independently.

**Key words:** Primer hypertension, Oxidative stress, 8-OHdG, Olmesartan



## GİRİŞ VE AMAÇ

Oksidatif stres (OS), artmış serbest radikal (SR) ve reaktif oksijen türevleri (ROT) oluşumu ve/veya azalmış antioksidan (AO) savunma mekanizmaları sonucu ortaya çıkan, biyolojik makromoleküller üzerinde hasar oluşturan, normal metabolizma ve fizyolojik süreci bozan patobiyolojik bir durumdur. OS' nin gelişiminden vücuttaki aerob metabolizma sonucu oluşan ve yüksek düzeylere ulaşan ROT'lar sorumludur. Bu moleküller yüksek doku afinitesine sahiptir. Normal fizyolojik şartlarda, oluşan serbest oksijen radikalleri ve peroksitler enzimatik ve/veya enzimatik olmayan etkin antioksidan sistemler tarafından dengelenir. Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimler, ROT'ları oksijen ve suya dönüştürür<sup>1</sup>. Enzimatik olmayan AO sistemler; vitamin E, vitamin C, glutatyon, çinko, bakır ve demir gibi eser elementlerden oluşur<sup>2-4</sup>. Oksidan maddeler; hücre membranını, genetik materyali, enzimatik yolları ve bağ dokusunu hasarlandırarak çeşitli hastalıkların patogenezinde rol alırlar. Bu hasarlanmaların gelişimi oksidanlar ile AO'lar arasındaki dengeyle ilişkilidir. Dengenin oksidan maddeler yönünde bozulması OS olarak tanımlanmakta olup; HT, ateroskleroz, kalp yetmezliği ve kanser gibi birçok hastalık patogenezinde ve normal yaşlanma sürecinde rolü olduğu düşünülmektedir<sup>5,6</sup>. Son yıllardaki çalışmalar, protein ve lipitler dışında, nükleer ve mitokondrial DNA (deoksiribonükleik asit)'nin da OS'den etkilendiğini göstermektedir. Bu durumu en iyi yansıtan belirteç 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)'dir<sup>7</sup>.

Hipertansif hastalarda OS varlığı gösterilmiş bir antite olmasına rağmen neden sonuç ilişkisi halen net olarak açıklanamamıştır<sup>8</sup>. Özellikle renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktivitesi ile OS son derece sıkı bir ilişki içindedir. Anjiyotensin II (All) OS'yi körükleyen bir molekül olarak öne çıkmaktadır. All AT1 reseptör blokerlerinin (ARB) oksidatif DNA hasarı ile ilintileri ayrıntılı olarak çalışılmamıştır.

Çalışmanın amacı; OS ile ilgili bilinen bir risk faktörü olmayan, AO tedavi almayan ve yeni tanı almış primer HT'li hastalarda oksidatif DNA hasarı göstergesi olan 8-OHdG düzeyinin belirlenmesi ve normotansif bireylerle karşılaştırılması ile bir ARB olan olmesartan tedavisinin 8-OHdG üzerine olan akut etkisinin araştırılmasıdır.

## GENEL BİLGİLER

### Hipertansiyon

#### Tanım ve Epidemiyoloji

Hipertansiyon (HT), ilk kez 19. yüzyılda kullanılmış bir terimdir. Önceleri kronik böbrek hastalığı olanlardaki arter basıncı yükselmesi olarak tanımlanmış, ancak sonraki yıllarda başka sorunu olmayan sağlıklı insanlarda da görülebildiği belirlenmiştir. HT, izole bir insan tipi ya da ırkının değil tüm insanlarda görülebilen bir sorundur. HT, kardiyovasküler yararı olan kan basıncı düzeyi olarak tanımlanabilir ve  $(\text{Kalp debisi [Atım volümü} \times \text{Atım sayısı]} \times \text{Total periferik direnç})$  formülü ile ifade edilir<sup>9</sup>. Genetik, sosyoekonomik ve çevresel faktörler bu değişkenleri etkileyerek kan basıncı düzeyini ve seyrini şekillendirir. Günümüz kılavuzlarına göre, normal ve anormal kabul edilen kan basıncı değerleri Tablo-1'de sunulmuştur. Primer HT, tek ve kesin bir nedeni olmayan yüksek kan basıncı olarak tanımlanır. Tüm HT nedenlerinin yaklaşık %95'inden sorumludur ve insidansı yaşın ilerlemesi ile birlikte keskin bir şekilde artar<sup>10</sup>.

**Tablo-1:** Kan basıncının güncel sınıflaması (ESH/ESC, 2007\*)

Sınıf	Sistolik KB (mmHg)		Diyastolik KB (mmHg)
Optimal	<120	Ve	<80
Normal	120-129	Ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	Ve/veya	85-89
Evre-1 HT**	140-159	Veya	90-99
Evre-2 HT	160-179	Veya	100-109
Evre-2 HT	≥180	Veya	≥110
İzole Sistolik HT	≥140	Ve	<90

\*: Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. J Hypertens 2007;25(6): 1105-87.

\*\*HT: Hipertansiyon

Ülkemizde primer HT prevalansı, %31.8 olarak saptanmıştır ve yaşla birlikte görülme sıklığı doğrusal olarak artmaktadır<sup>11</sup>. Tüm dünyada erkeklerde kan basıncının daha yüksek olduğu bildirilmesine karşın ülkemiz verilerinde kadınlarda HT sıklığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir<sup>11</sup>.

Ülkemizde HT'nin en yüksek oranda bulunduğu bölge İç Anadolu bölgesidir. Bu kadar sık karşılaşılan bir sorun olmasına karşın ülkemizde (%8)

ve tüm dünyada kontrol edilebilen hastalık oranı oldukça düşüktür<sup>11</sup>. Diğer ülkelerden bildirilen verilerde de HT sıklığı ülkemiz verileriyle benzerlikler göstermektedir<sup>12</sup>.

Yüksek kan basıncı; beyin, kalp, göz, böbrek ve arter yatağını hedef alan, bu doku ve organlarla ilgili çok değişik spektrumda hastalık ve bozukluğa yol açan ve çoğunlukla belirti vermeyen bir patofizyolojik süreçtir. Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), HT'yi dünya çapındaki bir numaralı ölüm nedeni olarak belirtmektedir<sup>13</sup>.

Sistolik kan basıncının diyastolik kan basıncından daha önemli olduğunun saptanması, metabolik sendrom sürecinin daha doğru tanımlanması, bazı sekonder HT tiplerinin genetik geçiş özelliklerinin tam olarak ortaya konması, vasküler kontrolde söz sahibi yeni molekül ve yapıların keşfi, evde kan basıncı ölçümünün öneminin anlaşılması, kan basıncı ölçümü yapan cihazların standardizasyonu ve yaygınlaştırılması, antihipertansif aşı tedavi girişimlerinin başlaması ve antihipertansif ilaçların keşfedilen diğer yararlı etkinlikleri (pleiotropik etkiler) son yıllarda HT alanında kaydedilen önemli gelişmelerdir.

### **Sınıflama**

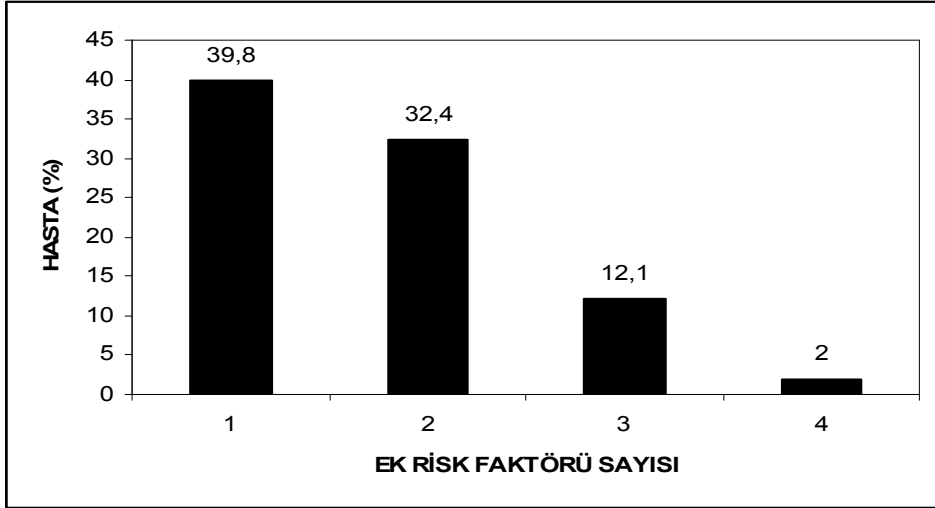
HT'nin sınıflaması çok değişik kriterler (kan basıncı düzeyine, etyolojisine, hedef organ hasarı bulunup bulunmamasına, seyrine, kontrol edilebilirliğine, global kardiyovasküler risk profiline göre, vb.) göz önüne alınarak yapılabilir. Ancak son dekattaki HT konusunda yayınlanmış kılavuzların hemen tamamının kan basıncının sayısal değerini önemseydiği ve bunu baz aldığı görülmektedir<sup>12</sup>.

Standard ve kalibrasyonu düzenli yapılan bir sfigmomanometre kullanılarak, eğitim almış bir sağlık personeli ya da eğitilmiş hastanın kendisi tarafından yapılan kan basıncı ölçümü ile bu değerleri elde etme temel kuraldır. Günümüz kılavuzlarına göre normal ve anormal kan basıncı değerleri ve sınıflamaları Tablo-1'de sunulmuştur<sup>12</sup>.

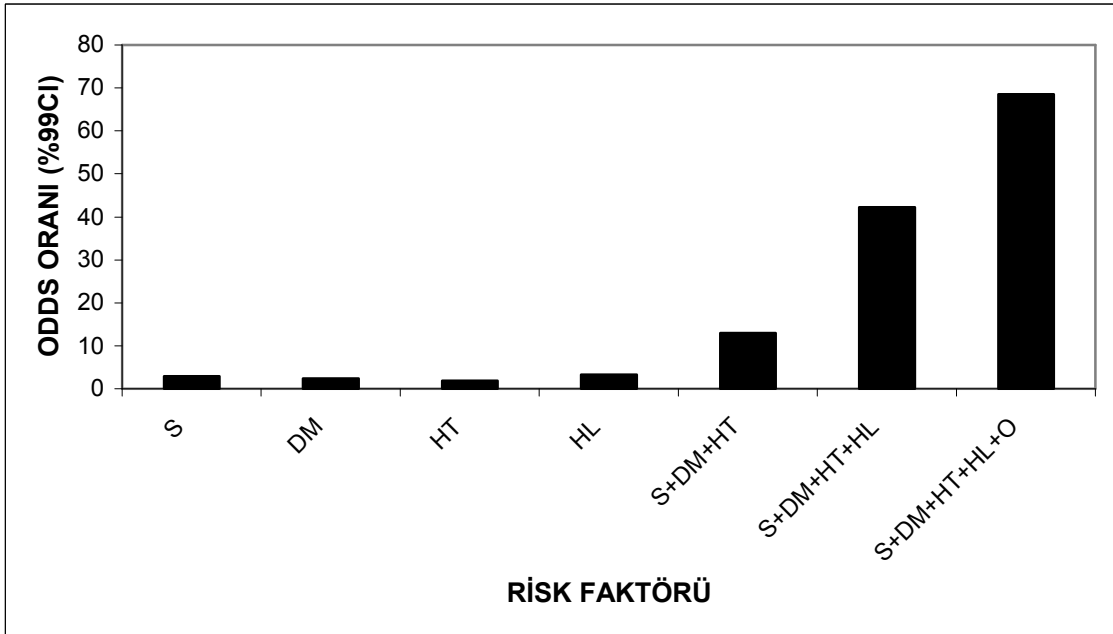
### **Total Kardiyovasküler veya Global Risk Anlayışı:**

HT'nin bir kardiyovasküler risk faktörü olarak önemi bilinmektedir. Kan basıncı yüksekliği derecesinin de kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlarla ilintisi çok iyi bilinmektedir. Bununla birlikte HT tanısı alan hastaların yalnızca çok az bir kısmında izole kan basıncı yüksekliği mevcuttur (bkz. Şekil-1). Oysa hastaların birçoğunda prognozu etkileyen, eşlik eden yandaş kardiyovasküler

risk faktörleri ve diğer klinik durumların bulunduğu görülür<sup>12</sup> (bkz. Tablo-2). Risk faktörü varlığı ne kadar çoksa risk de geometrik olarak artmaktadır<sup>14,15</sup> (bkz. Şekil-2). Bu nedenle, özellikle 2003 yılından bu yana, HT'nin salt kan basıncı yüksekliği olarak ele alınmaması, toplam kardiyovasküler riskin saptanması ve topluca bu riskler konusunda hedef noktaya ulaşılması gerektiği anlayışı (global risk yönetimi) ağırlık kazanmaktadır<sup>12</sup>.



**Şekil-1:** Hipertansiyon tanısı alan hastalarda kan basıncı yüksekliğine eşlik eden risk faktörü sayısı (Hastaların yalnızca %13.8'inde izole kan basıncı yüksekliği mevcut).



**Şekil-2:** Kardiyovasküler risk faktörü varlığı ve ortaya çıkardığı zarar oranları (S: Sigara, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, O: Obesite).

Klinik uygulama bakımından bu anlayışın önündeki en önemli bariyer, bu riskler ve eşlik eden diğer klinik durumların bazılarının saptanma veya izlenmesinde karşılaşılan olanaksızlıklar veya değerlendirmedeki yanılğı paylarıdır.

**Tablo-2:** Hipertansiyona eşlik eden ve prognozu etkileyen diğer risk faktörleri ve klinik durumlar.

<b>Risk Faktörleri</b>
Sistolik ve diyastolik KB
Yaşlılarda nabız basıncı değeri
Yaş (E*>55, K**>65)
Sigara
Dislipidemi*
Açlık plazma glukozu >102-125 mg/dl
Bozulmuş glukoz tolerans testi
Abdominal obezite (E>102 cm, K>88 cm)
Aile erken Kardiyovasküler hastalık öyküsü (E<55, K<65)
<b>Diyabetes Mellitus (DM)</b>
Açlık kan şekeri >126 mg/dl veya
Tokluk kan şekeri >198 mg/dl
<b>Subklinik Hedef Organ Hasarı</b>
Elektrokardiyogramda Sol ventrikül hipertrofisi bulgusu
Ekokardiyografide SVH bulgusu
KIMK <sup>1</sup> >0.9 mm. veya plak varlığı
Karotid/Femoral nabız dalgası hızı >12 m/sn
Ayak bileği/Kol kan basıncı indeksi <0.9
Plazma kreatinin değerinde hafif yükselme olması
Kreatinin klirensi <60 ml/dak
Mikroalbuminüri (30-300 mg/gün)
<b>Saptanmış Kalp ve Damar Hastalığı veya Böbrek Hastalığı</b>
Serebral vasküler olay (İskemik inme, geçici iskemik atak, hemoraji)
Kalp hastalığı (Koroner arter hastalığı, koroner revaskülarizasyon, kalp yetmezliği)
Böbrek hastalığı (Böbrek yetmezliği, mikroalbuminüri, diyabetik nefropati)
İlerlemiş retinopati (hemoraji-eksuda, papil ödem)
Periferik arter hastalığı

\*E: Erkek, \*\*K: Kadın,

\*Total kolesterol>190 mg/dl veya LDL>115 mg/dl veya HDL düşüklüğü (E: <40 mg/dl, K: <46 mg/dl) veya Trigliserid >150 mg/dl,

<sup>1</sup>KIMK: Karotis intima-media kalınlığı,

Ülkemizdeki hipertansif hastalarda, kan basıncı yüksekliğine eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri ve sıklıkları da Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından 2003 yılında gerçekleştirilen Türk Hipertansiyon

Prevalans Çalışması'nda belirlenmiştir. Tüm hipertansif hastaların; vücut kitle indeksi ortalaması yüksekliği (29.6 kg/m<sup>2</sup>), %12'sinde açlık kan şekerinde yükseklik, %32'sinde LDL (low-density lipoprotein) düzeyinde yükseklik, %45'inde HDL (high-density lipoprotein) düzeyinde düşüklük, %24'ünde trigliserid düzeyinde yükseklik, %36.1'inde kreatinin klirensinde düşüklük (<90 ml/dak) ve %27.4'ünde mikroalbuminüri gibi ek risk faktörlerinin bulunduğu saptanmıştır<sup>11</sup>. Ancak bu çalışmada birden fazla risk faktörünün aynı anda hastaların ne kadarında bulunduğu belirtilmemiştir.

Tüm bu veriler, hipertansif hastaların karmaşık bir bozukluk ağının pençesinde olduğunu göstermekte ve yalnızca kan basıncının sayısal değerlerinin düzeltilmeye çalışılmasıyla yetinen çabaların eksik olacağını ipuçlarını vermektedir.

### **Tanısal Yaklaşım**

Temel amaç; KB değerlerinden emin olunmasıdır. Eğer kan basıncı yüksek ise etyolojik faktör bulunup bulunmadığının ivedilikle değerlendirilmesi, eşlik eden diğer risk faktörleri ve klinik durumların saptanıp ortaya konması diğer temel amaçlardır.

Yaklaşımında, iyi bir anamnez ve fizik inceleme birinci ve en değerli basamaktır. Standard kan basıncı ölçümü işlemi (doğru kişi tarafından, doğru araçlar kullanılarak, doğru ölçüm yapmak) ikinci ve bir diğer önemli basamaktır. Her ne kadar kişisel gözlemlere dayansa da ülkemizde, gerek KB ölçümü yapanların bu konuya yaklaşımları gerekse ölçüm yapılırken kullanılan araçların niteliğine verilen önem üzerinde titizlikle durulması ve kalitesinin yükseltilmesi gereken durumlardır. Yakın zamanda varılan noktalardan biri de evde hasta tarafından "standard" cihaz kullanılarak yapılan ölçümlerin prognozu görmede daha da etkin olabileceği görüşüdür<sup>16</sup>. Kan basıncı ölçüm cihazlarının standardı temsil edip etmediği ile ilgili güncel bilgiler [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org) internet adresinde izlenebilir durumdadır. Ne yazık ki, 1930'lu yıllarda batılı ülkelerde başlatılan kan basıncı ölçüm cihazı standardizasyon ve kalibrasyon faaliyeti mantığı ülkemizde henüz yerleşmemiştir. Bu durumun yalnızca toplam kalite yönetimini benimseyen birkaç sağlık kuruluşunda önemsendiği görülmektedir. Ülkemizde ilgili bakanlıkların bu konuda herhangi bir tedbir almadıkları görülmektedir. Acı olan bir diğer durum ise HT konusunda uzman niteliği kazanan birçok hekimde bu mantığın oluşmadığının gözlemlenmesidir.

Tanısal yaklaşımda, bir sonraki basamak ise; hastanın, uygun laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerini maliyet gözetimi de yaparak kullanıp kan basıncı yüksekliğinin nedenleri ve sonuçları ile ilgili veri toplamaktır.

Elde edilen veriler ışığında, hastada kan basıncı yüksekliğine eşlik eden diğer tüm risk faktörlerinin de belirlenmesinden sonra sorunun çözümüne geçilmelidir.

### **Patogenez**

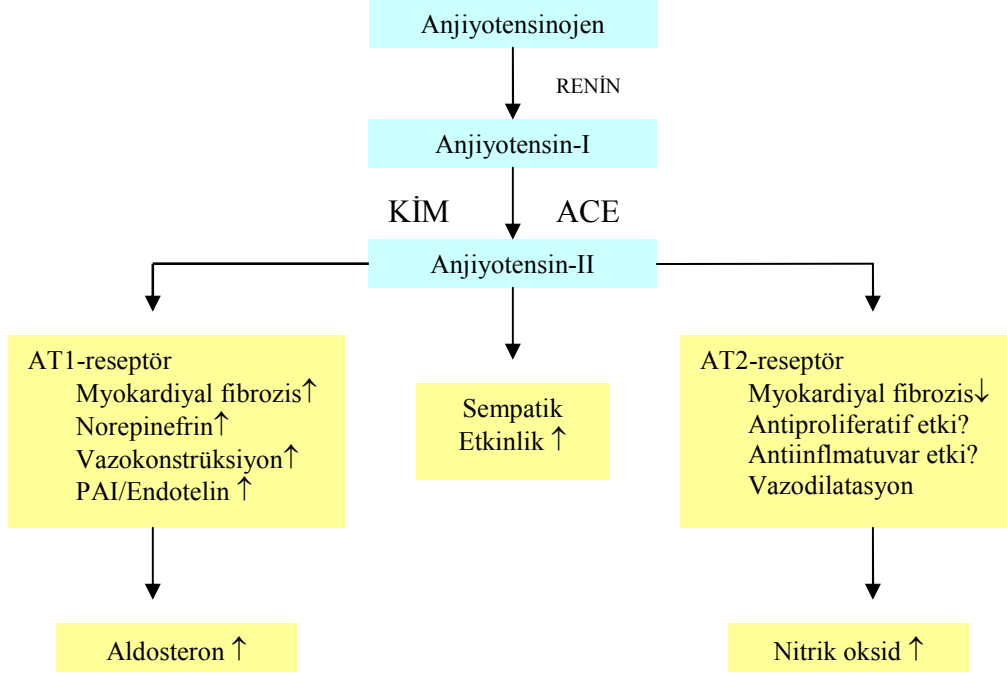
Arteriyel KB, kalp debisi (atım sayısıxatım hacmi) ile periferik damar direncinin çarpımına eşittir. Bu yapılardan herhangi birini ya da ikisini birden arttıran bir neden KB'yi yükseltir. Birçok genetik (monogeneik ve poligeneik), çevresel (sosyal sorunlar, tuz, obezite vb.), hormonal ve hücre içi yapı KB üzerine etkilidir.

KB'nin yükselmesi kadar yüksekliğinin idame etmesi de önemlidir. KB'yi yükselten ve bu yüksekliği idame ettiren en önemli mekanizma renal mekanizmalardır. Guyton tarafından hipotezi oluşturulan bu mekanizmanın etkinliğini kanıtlayan birçok deneysel ve klinik çalışma bulunmaktadır<sup>17</sup>. Ayrıca sekonder HT nedenlerinin büyük kısmı böbrek kaynaklı olduğu da belgelenmiştir.

Son iki dekatta HT patogenezini ve tedavisinde en çok çalışılan ve en çok bilgi sahibi olunan konulardan biri de renin angiotensin sistemi (RAS)'dir. Sistemin aktifleşmesi, gerek dolaşımda gerekse değişik derecelerde olmak üzere lokal olarak dokularda meydana gelebilmektedir. Aktifleşmenin son ürünlerinden en önemlisi anjiyotensin II (All)'dir. All yakın zamana kadar yalnızca KB üzerine olan etkileri ile dikkat çekerken, günümüzde fizyolojik ve patobiyolojik birçok süreçte olumlu ve/veya olumsuz etkileri olduğu gösterilen bir moleküldür (bkz. Şekil-3). All'nin dolaşımda ve kalp-damar yatağında oluşumu daha çok ACE ile gerçekleşirken doku düzeyinde kimaz enzim sistemlerinin ağırlık kazandığı düşünülmektedir.

Olumsuz etkilerinin çoğunu (KB yükselmesi, hücre çoğalması, damar düz kası proliferasyonu, inflamatuvar sitokin salınımı, oksidatif stres v.b.) All tip-1 (AT1) reseptörleri aracılığıyla gösterir. Günümüz modern antihipertansif tedavi yaklaşımının temel direklerinden biri, RAS ve All etkinliğini normaleştirmeye

yönelik kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve AII reseptör blokerleridir (ARB).



**Şekil-3:** Renin-anjiyotensin sisteminin kalp-damar yatağı ve kan basıncı üzerine olan etkilerinin basitleştirilmiş diyagramı (ACE: Anjiyotensin “converting” enzim)

### Tedavi

HT tarihi, tedavi öncesi (1967) ve tedavi sonrası olarak iki ana bölümde incelenebilir. Tedavi öncesi dönemde, 20 yıl kadar izlenen bir hipertansif hastanın; yaklaşık 15 yıllık bir asemptomatik dönemden sonra komplikasyonlarının ortaya çıktığı, komplikasyon sonrası ortalama yaşam süresinin 5 yıl civarında olduğu ve birçok hastanın kardiyovasküler nedenlerle bu 5 yılın sonunda yaşama veda ettiği gözlenmiştir.

Antihipertansif tedavinin amacı HT'ye bağlanabilen sorunların ortaya çıkardığı morbidite ve mortaliteyi önlemektir. Antihipertansif tedavi hedefi her ne kadar Tablo-1'den de çıkartılabilse de bu rakamların birebir her hastaya uygulanması ile ilgili güçlükler birçok klinisyen tanık olmuştur. Bu nedendir ki semptomsuz en düşük KB'nin hedeflenmesi doğru bir yaklaşım gibi görünmektedir. Dolayısıyla hedef bireyseldir.



Tedavi yaklaşımında, Tablo-2’de gösterilen, HT’ye eşlik eden ve eşlik ettiğinde hedef organ hasarlandırma oranını geometrik olarak çoğaltabilen diğer kişisel risk faktörlerinin de ortaya konması ve düzeltilmesi tedavi hedefleri arasındadır<sup>12</sup>.

Klinik çalışmalar ve meta analizler antihipertansif tedavi yaklaşımlarının yararlarını göstermiştir. 1972’den bu yana tedavi ile koroner arter hastalığı sıklığında %46 ve inmede %58 düşme elde edilirken son dönem böbrek yetmezliğinde bir azalma gözlenmemiştir. Tedavi planlanmasında; altta yatan sorunun düzeltilmesi, yaşam koşullarının düzeltilmesi, diyet tedavisi, ilaç tedavisi ve alternatif yaklaşımlardan yararlanılmaktadır.

### **Farmakolojik olmayan tedavi**

HT’si olan herhangi bir yaştaki hastanın tedavisinde ilk basamak sorunu ortaya çıkartan nedenleri bulup ortadan kaldırmak olmalıdır (sekonder HT nedenleri). Sonraki basamak ise beslenme ve yaşam koşullarının düzeltilmesidir. Beslenmede fark yaratan en önemli iki girişim, az tuzlu yeme<sup>12,18</sup> ve dengeli beslenirken kilo vermektir<sup>12</sup>. Kişinin özelliklerine uygun olarak sebze, meyve ve az yağlı besin tüketimi önerilir<sup>19</sup>. Yaşam koşullarının düzeltilmesinde ise alkol ve sigara tüketimine son vermek, düzenli ritmik egzersiz, hobi edinme ve çalışma koşullarının değiştirilmesi sayılabilir<sup>12</sup>.

### **Farmakolojik tedavi**

Etkinliği klinik çalışmalar ile gösterilmiş (kanıta dayalı) farmakolojik ajanlar, güncel bilgiler ışığında, tedavide kullanılabilir. Ana ilaç sınıfları tablo-3’te gösterilmiştir.

**Tablo-3:** Günümüzde hipertansiyonun farmakolojik tedavisinde kullanılan major antihipertansif ilaç sınıfları.

---

Beta blokerler
Alfa blokerler
Kalsiyum kanal blokerleri
Anjiotensin “converting” (dönüştürücü) enzim inhibitörleri
Anjiyotensin II Tip-1 reseptör blokerleri
Diüretikler
Direkt Vazodilatörler
Santral etkili sempatotolitikler
Araştırma safhasında olan ilaçlar

---

Modern HT tedavisinde farmakolojik ajan seçimi ve kullanımında iki temel konuya dikkat edilmelidir: spesifik endikasyon kavramı (öncelikli tercih edilmesi gereken ilaçlar) ve kişinin tedaviden zarar görmemesi (yan etki izlemi). İlaçların klinik faydaları ile ilgili veriler, yapılan çalışmaların sürelerinin insan ömrüyle kıyaslandığında çok kısa olması nedeniyle kısıtlıdır.

Günümüzde daha uzun soluklu çalışmalar planlanmakta ve yürütülmektedir (bkz. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) . Bununla birlikte; KB'yi düşürmenin etkisine ve tedavi sürecinde kullanılan ilaç sınıfları arasındaki farklılıklara ilişkin çalışmalar meta-analizlerle değerlendirilmiş ve sonuçlarına aşağıda değinilmiştir.

### **Plasebo Kontrollü Çalışma Sonuçları**

Bu çalışmaların temel sonuçları şu şekilde sıralanabilir: 1) Her ne kadar tüm nedenlerden ölümleri çok az etkilese de kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi anlamlı düzeyde azaltır, 2) Bu fayda, ileri yaştaki ve hatta izole sistolik hipertansiyonu olanlarda da görülmektedir, 3) Yine bu fayda, uygun tedavi verildiğinde; ırk, etnik grup, coğrafi faktörler ve cinsiyet farkı gözetmeksizin görülebilmektedir, 4) Sayısal olarak ifade edilmesi gerekirse, antihipertansif tedavi ölüme neden olmayan inme gelişimini %30-40, koroner olaylar ve kalp yetmezliği gelişimini %20 düzeyinde azaltabilmektedir<sup>12</sup>.

### **Kan Basıncını Düşürme Derecesiyle İlgili Çalışma Sonuçları**

Sınırlı sayıda çalışma vardır. En önemli bilgi HOT (Hypertension Optimal Treatment) çalışmasında elde edilmiştir<sup>20</sup>. Özellikle DM'li hastalarda olmak üzere KB'yi agresiv düşürmenin kardiyovasküler komplikasyonları önlemede daha iyi sonuç verdiği düşünülmektedir. Ancak bireyselleştirilmiş hedefleme stratejilerinin benimsenmesi, J-eğrisi fenomeninin unutulmaması ve "semptomatik olmayan" en düşük KB'nin hedeflenmesinin daha sağlıklı olacağı unutulmamalıdır.

### **Karşılaştırmalı Randomize Çalışma Sonuçları**

Bu konuda elde edilen veriler çoğunlukla BPLTT (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists') meta-analizinden gelmektedir<sup>19</sup>. Çalışmaların tümünü değerlendiren meta-regresyon analizleri ilaç sınıfından çok elde edilen KB düşüklüğünün önemine işaret etmektedir<sup>12,21,22</sup>

## **Subklinik Organ Hasarlanma Sonlu Klinik Çalışma Sonuçları**

Subklinik hasarlanma, klinik olaylardan daha önce ortaya çıkan değişiklikler ve sonuçlardır. Bu durumu yansıtan bazı laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri vardır (bkz. tablo-2). İşte bu subklinik değişikliklerin ortaya çıkışını denetleyerek gerçekleştirilen çalışmalar başlıktaki sınıfa dahildir.

Kalpde sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gelişimi tipik bir subklinik organ hasarlanma tipidir. Yapılan randomize çalışmalarda hangi antihipertansif kullanılırsa kullanılsın KB'yi düşürmelerinin SVH gelişimi veya düzelmesinde etkin olduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>. Bununla birlikte hipertansif hastaların kalbinde SVH ile paralel olarak gelişen myokardiyal fibrozisin, sol atriyal dilatasyonun ve atriyal fibrilasyon eşiğinin geriletilmesinde RAS blokajı yapan ilaçların (ACEİ ve ARB) diğer sınıflardan daha üstün olduğu gösterilmiştir<sup>23-26</sup>. Antihipertansif tedavinin damar yatağındaki subklinik hasarlanma göstergeleri (bkz. tablo-2) üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda ise yine esas olanın KB'yi düşürmek olduğu, kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ve ACEİ'lerin hafif bir üstünlüğü görülsede bunun ciddi bir fark yaratmadığı ileri sürülmektedir<sup>12</sup>.

Antihipertansif tedavinin beyin ve bilişsel sistem üzerindeki etkileri ile ilgili çalışma sayısı azdır. Bununla birlikte bu çalışmaları değerlendiren bir meta analiz çalışma, tedavinin olumlu etkileri olduğunu ileri sürmüştür<sup>27</sup>. Antihipertansif ajanları bu açıdan karşılaştıran ve "kanıt" niteliği taşıyan ciddi bir çalışma yoktur. Yapılan tek plasebo kontrollü çalışmada ise, bir KKB olan nitrendipinin bilişsel işlev üzerindeki etkisinin plasebodan daha olumlu olduğu gösterilmiştir<sup>28</sup>.

Antihipertansif ajanların böbrek fonksiyonları ve hastalıkları üzerine olan etkinlikleri çok sayıda ciddi çalışma ile irdelenmiştir. Bu çalışmalarda değişik nedenlere bağlı (DM, diyabetik nefropati, diyabetik olmayan nefropatiler, polikistik böbrek hastalığı, basit HT vb.) böbrek hasarlanması olan hastalarla yapılan ve değişik hedef noktaların belirlendiği (mikroalbuminüri, klinik proteinüri, glomerüler filtrasyon hızında azalma, son dönem böbrek yetmezliğine ulaşma vb.) çalışmalarda antihipertansif tedavinin olumlu ya da olumsuz etkileri incelenmiş ve dökümanite edilmiştir. KB ne kadar düşürülürse renal sonlanım noktalarına o denli faydası olduğunu ileri süren tek çalışma MDRD (Modification on Diet in Renal Disease study) çalışmasıdır<sup>29</sup>. Mevcut güncel kılavuzlarda bu çalışma kanıt gösterilerek KB'nin agresiv bir şekilde

düşürülmesi önerilmektedir. Ancak yakın zaman kadar yapılan diğer çalışmalarda KB'nin agresiv düşürülmesinin faydalarına işaret eden bir bulgu elde edilememiştir. Kullanılan antihipertansif ilaç sınıflarının bu konuda fark yaratıp yaratmadığı ile ilgili yapılan çalışmalarda ise RAS blokajı yapan sınıfların öne çıktığı görülmektedir<sup>30-32</sup>. Bu etki özellikle proteinüri bazlı çalışmalarda sivrilmektedir. Bazı çalışmalarda RAS blokajı yapan ajan kombinasyonlarının etkinliğinin monoterapiden daha üstün olduğu ileri sürülse de<sup>33</sup> yan etki sıklığının daha da artma riski olduğuna dikkat çekilmiştir. RAS blokajı yapan ajanlar yanında, tek çalışmada (SYST-EUR trial)<sup>34</sup>, bir KKB olan nitrendipinin böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkisinin plasebodan daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında RAS blokajı yapan ajanların bir başka üstünlüğü de yeni DM gelişim oranını diğer sınıflara göre daha üstün bir şekilde düşürüyor olmalarıdır<sup>35,36</sup>.

Günümüzde yukarıda anılan sublinik hasarlanma tiplerinden daha erken ortaya çıkan hasarlanma tipleri ortaya konmaya çalışılmaktadır. Böylece; tedavi stratejileri daha erken planlanabilecek, tedavi yanıtı hasta daha az zarar görmüşken belirlenebilecek, dolayısı ile zaman kazanılmış olacaktır.

Sonuç olarak, öncelikli amaç, hangi ilaç kullanılırsa kullanılsın, hedeflenen KB değerine ulaşmaktır. Çoğu hastada tek bir sınıf antihipertansif ile bu sonuca varılamamaktadır. Kombinasyon tedavisi, özellikle de yukarıda belirtilen özel durumlarda daha üstün olan ajanların tercih edildiği en gerçekçi yaklaşımdır. Bunun yanında her ne kadar ülkemizde yapılmasa da etkinlikten sonra ikinci sırada irdelenen maliyet konusunun hatırdan tutulması da ayrı bir önem taşımaktadır. Antihipertansif ilaç tercihinde bir başka etmen pleiotropik etkidir<sup>37</sup>. Pleiotropik etki ile kan basıncına olan etkileri dışındaki süreçlere etkileri kastedilmektedir.

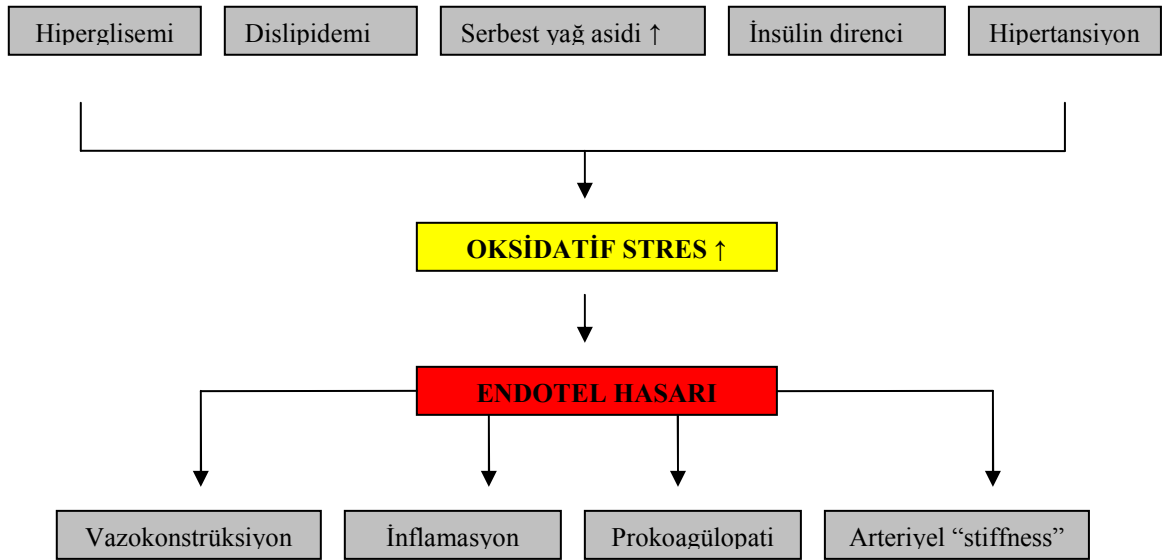
### **Antihipertansif İlaçlar ve Pleiotropik Etkiler**

KB'yi düşürmenin yararları ile ilgili çalışmalar yukarıda sunulmuştu. Bu yararlar rağmen kardiyovasküler riski sınırlamak mümkün olamamaktadır. Bunun nedeni, çoğu zaman yüksek KB'ye diğer risklerin eşlik etmesidir (dislipidemi, obesite, sigara, insülin direnci, glukoz intoleransı vb.). Bu durum HT'ye bir sendrom olarak yaklaşılmasını mümkün kılmaktadır.

Bu riskler belli bir noktada, ortak yolakla kalp ve damar hasarlanmasına yol açıyor olabilirler. Birçok araştırmacıya göre OS tarafından oluşturulan

endotel hasarı bu ortak yollardan biridir<sup>38</sup> (bkz. Şekil-4). Eğer bu tür ortak yollar ortaya konabilirse yolların engellenmesi ile birçok risk faktörünün belli bir noktada hasarlandırıcı etkinliğinin durdurulması mümkün olabilecektir.

Antihipertansif ilaçların üretilme ve birincil kullanım amaçları (kan basıncını düşürmek) dışında, zaman içerisinde belirlenen diğer yararlı etkilerine pleiotropik etkiler denebilir. Diyabetojenik eğilimin azalması, antiinflamatuvar özellik, antioksidan özellik, ürikozürük etkinlik, antiproteinürik etkinlik, myokardiyal yapı üzerindeki değişiklikler, endotel fonksiyonunda düzelme, antiaritmik özellik saptanmış pleiotropik etkilerden bazılarıdır. Buradan yola çıkılarak bazı antihipertansif ilaç sınıflarının (ACEİ, ARB vb.) kan basıncının düşürülmesi yanısıra ek riskler ve OS'ye olan olumlu katkıları nedeniyle fark yaratabilecekleri düşünülmeye başlanmıştır.



**Şekil-4:** Endotel hasarlanmasında risk faktörlerinin kullandığı ortak yolak OS'dir.

### **Oksidatif Stres (OS)**

OS; herhangi bir nedenle oksidan üretiminde artış ve/veya AO mekanizmalarda (bkz. Tablo-4) yetersizlik nedeniyle aradaki bu dengenin bozulması sonucunda birçok biyolojik makromolekülün (karbonhidrat, lipid, protein, DNA) oksidize olması ve bunun sonucu oluşan doku hasarı olarak tanımlanabilir<sup>37</sup>.

ROT'lar ve reaktif nitrojen türleri (RNT) birçok aerobik hücrede oluşagelen ve normal biyolojik fonksiyonlar için gerekli olan moleküllerdir<sup>40</sup>.

ROT ve RNT'ler; üretim hızlarına, aktivitelerine ve savunma sistemine bağlı olarak farklı derecelerde OS oluştururlar.

Günümüzde, OS ile birçok hastalık patogenezi (KVS hastalıkları, DM, kanser, yaşlanma vb.) arasında ilişki kurulabilmektedir. OS, tüm hücrelerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler oluşturarak hasara neden olabilirken belli başlı hedefleri; doymamış yağ asitleri, karbonhidratlar, protein ve nükleik asitlerdir<sup>41</sup>.

**Tablo-4:** İnsan organizmasındaki oksidan ve antioksidan sistemler

---

<b>OKSİDAN MOLEKÜLLER</b>
<b>Reaktif O<sub>2</sub> Türleri</b>
Süperoksit radikali (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> )
Hidrojen peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Hidroksil radikali (OH <sup>-</sup> )
<b>Reaktif Nitrojen Türleri</b>
Nitrik oksit (NO)
Azot dioksit (NO <sub>2</sub> )
NO <sup>-</sup>
<b>ANTIOKSİDAN SİSTEMLER</b>
<b>İntraselüler antioksidan sistem</b>
Süperoksit dizmutaz
Katalaz
Glutasyon Peroksidaz
Glutasyon redüktaz
Glutasyon
<b>Membran antioksan sistemi</b>
Vitamin E
Koenzim Q
B-karoten
<b>Ekstraselüler Antioksidanlar</b>
Askorbik asit
Transferin
Laktoferrin
Haptoglobilin
Hemopeksin
Albümin
Seruloplazmin
Bilirübin
Mukus
Ürik asit
Glukoz

---

### **Serbest Radikaller (SR)**

Radikal terimi kökenini Latince *radicalis* kelimesinden alır ve “kökü olan” anlamına gelir. SR terimi yirminci yüzyıl başlarında kullanılmaya başlanmış ve

biyolojik reaksiyonlarda SR'in spontan ya da enzimatik mekanizmalarla ara ürün olarak tek elektron transferlerinde rol aldığı belirtilmiştir. SR; paylaşılmamış bir veya birden fazla elektrona sahip molekül veya atomlar olup, paylaşılmamış elektronun üzerinde olduğu oksijen molekülleridir<sup>42</sup>.

### **SR reaksiyonları**

Oksijen radikalleri (OR) içinde süperoksit radikali ( $O_2^-$ ), oksijenin bir elektron almasıyla oluşan ilk ürün olup, en kolay ve en fazla oluşan SR dir . SR'lerin oluşumu sıklıkla  $O_2^-$  birikimine bağlıdır.  $O_2^-$  radikalinin ana kaynağı ise mitokondriyal elektron transport zinciridir (METS)<sup>42</sup>.

Normal şartlarda oluşan bu radikaller bir dizi reaksiyonlarla organizmadan uzaklaştırılır. Bu reaksiyonlar spontan olabileceği gibi süperoksit dizmutaz (SOD) tarafında katalize edilebilir ve sonucunda hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) oluşur. Oluşan  $H_2O_2$  katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ile suya dönüştürülür.

OR içinde en fazla reaktif olanı hidroksil ( $OH^-$ ) radikali olup organizmada bu radikale karşı SOD, CAT ve GSH-Px gibi bir antioksidan savunma mekanizması yoktur<sup>43</sup>.

### **Reaktif Oksijen Türleri (ROT)**

Oksijen 8 atom numaralı karasız bir element olup doğada ( $O_2$ ) şeklinde bulunur. Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir ve bu orbitallerden herhangi birindeki elektron bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya karşı yöne döndüğünde "singlet oksijen" oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron eklenirse "oksijen radikali" oluşur.

### **Süperoksit radikali ( $O_2^-$ )**

Hemen hemen tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur ve kendisi direk zarar vermez ama OS'ye yol açabilen bir dizi reaksiyonu tetikleyebilir. Bu radikal anyonun asıl önemi,  $H_2O_2$  kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır.

### **Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )**

Biyolojik sistemlerde  $H_2O_2$ 'nin asıl üretimi  $O_2^-$ 'nin dismutasyonu ile olur. İki süperoksit molekülü süperoksidin dismutasyonu reaksiyonunda iki proton alarak  $H_2O_2$  ve  $O_2$  oluşturur. Bu reaksiyon ya spontan gelişir yada SOD enzimi tarafından katalizlenir.  $H_2O_2$ , bir serbest radikal olmadığı halde serbest radikal

biyokimyasında geçiş metalleri varlığında fenton reaksiyonunda ve süperoksit radikali varlığında Haber-Weiss reaksiyonunda rol aldığı için önemli rol oynar. Bu reaksiyonlar sonucunda en zarar verici serbest oksijen radikali olan  $\text{OH}^-$  oluşur.

### **Hidroksil radikali ( $\text{OH}^-$ )**

Bu oksijen radikali son derece güçlü reaktif bir oksijen radikalidir. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşabileceği gibi radyasyona maruz kalındığında hücre içerisindeki su tarafından da oluşturulabilir<sup>44</sup>.  $\text{OH}^-$ ; başta lipid, protein ve nükleik asit olmak üzere hemen hemen tüm hücrel moleküllele reaksiyona girer. DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak kırılmalara neden olur, bu hasarların koruyucu sistemler tarafından onarılamayacağı zamanda mutasyonlar veya hücre ölümleri meydana gelebilir<sup>45</sup>.

### **Reaktif Nitrojen Türleri (RNT) : ( $\text{NO}$ , $\text{NO}_2$ , $\text{NO}^-$ )**

#### **Nitrik oksit ( $\text{NO}$ )**

$\text{NO}$  hem fizyolojik hemde patofizyolojik olaylarda rol oynayan önemli bir serbest radikaldir. Ancak diğer radikallerden farklı olarak düşük dozlarda fizyolojik olarak çok önemli faydaları vardır<sup>46</sup>. İnsanlarda vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli bir role sahip olan bu bileşik endotel hücrelerde oluşturulan önemli bir vazodilatördür.  $\text{NO}$  sentezi L-arjininden ve oksijenden  $\text{NO}$  sentaz ( $\text{NOS}$ ) enzimiyle sağlanır.  $\text{NOS}$ ; sinir dokusunda, vasküler endotelde, trombositlerde ve diğer dokularda bulunur.  $\text{NOS}$ 'un nöronal  $\text{NOS}$  (tipI  $\text{nNOS}$ ), endotelyal  $\text{NOS}$  (tipIII  $\text{eNOS}$ )ve indüklenebilir  $\text{NOS}$  (TipII  **$\text{iNOS}$** ) olmak üzere 3 ayrı izoformu bulunur.  $\text{eNOS}$ : daha çok böbreklerde bulunur ve nitrik oksit üretimini arttırarak vasküler düz kas hücrelerinin relaksasyonundan sorumludur.

Üretilen  $\text{NO}$ 'nun oksidatif etkileride vardır. **a)** Fe-S proteinlerindeki demirin yerine geçerek demiri serbest bırakır ve fenton reaksiyonunu stimüle ederek karsinogenezde rol alabilir **b)** süper oksit radikaliyle reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturabilir ve böylece nitrik oksitin fizyolojik etkisi inhibe edilip oksidatif etkisi ortaya çıkar. Peroksinitrit, nitrik oksit toksisitesinin başlıca sorumlusudur. Peroksinitritin proteinlere doğrudan zararlı etkisi vardır ve azot dioksit, hidroksil radikali gibi toksik ürünlere dönüşür.



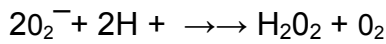
## **Antioksidan Sistemler**

Hücre ve dokular radikal ürünlerini ve reaksiyonlarını inhibe edebilecek bir sisteme sahiptir. ROT oluşumunu ve zararlı etkilerini önleyen bu sisteme AO savunma sistemleri bu sistemde rol oynayan enzim yada diğer maddelere ise AO'lar denir<sup>47</sup>. AO savunma; **a)** ROT'larla etkileşip onları tutma ya da başka bir zayıf moleküle çevirme (toplayıcı etki) (antioksidan enzimler, mukus), **b)** ROT'larla etkileşip aktivitesini azaltma (bastırıcı etki) (vitaminler), **c)** ROT'larla etkileşip onları bağlayarak (zincir kırıcı etki), **d)** ROT'ların yapmış olduğu hasarın onarılması (onarıcı etki) gibi etkilerle dört ayrı şekilde kendini gösterebilir. AO savunma sistemleri; Hücre içi, membranda konumlanmış olanlar ve hücre dışı olanlar olarak sınıflandırılabilir.

### **Hücre içi AO sistem**

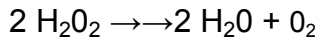
#### **SOD**

AO savunmanın ilk basamağını oluşturan bu enzim  $O_2^-$ 'yi, hidrojen peroksit ve  $O_2$ 'ye dönüşümü sağlayarak AO etki gösterir. İnsanda iki izomeri bulunmaktadır. Bunlardan Cu-Zn SOD (genel olarak hücrede sık bulunan tip) sitoplazmada bulunurken Mn SOD mitokondride bulunur. SOD aktivitesi yüksek oksijen kullanımı olan hücrelerde yüksektir ve genel olarak fagosite edilmiş bakterilerin detoksifikasyonundan sorumludur. Aşağıdaki reaksiyonu katalizler.



#### **CAT**

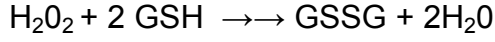
Esas olarak peroksizomlarda ve daha az olarak sitoplazma ve mitokondride bulunan ve yapısında 4 adet hem proteini içeren bu hemoprotein enzim, Aşağıdaki reaksiyonu katalizler.



#### **Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)**

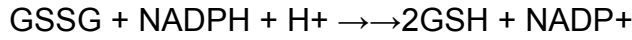
Bu enzim sitoplazmada bulunur ve 4 selenyum atomu içerir ve hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Fosfolipid hidroperoksit glutasyon peroksidaz, membrana bağlı en önemli antioksidan olan E vitamini

eksiliğinde membranı koruyucu görev üstlenir. GSH-Px eritrositlerdeki oksidatif strese karşı olan en etkili antioksidandır. Aşağıdaki reaksiyonu katalizler.



### Glutasyon redüktaz (GSSGR)

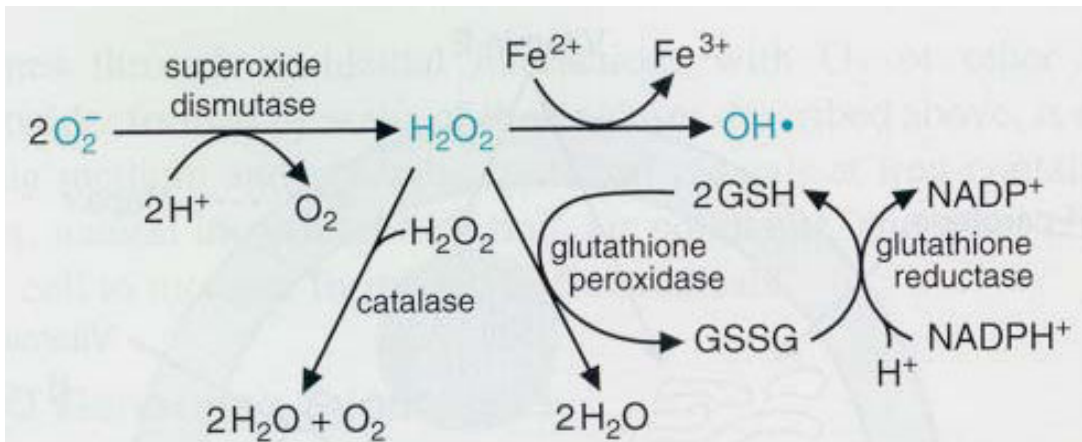
GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyon'a dönüşümü sağlar. Reaksiyon için NADPH'ya ihtiyaç vardır<sup>48</sup>. Aşağıdaki reaksiyonu katalizler.



### Glutasyon (GSH)

GSH karaciğerde sentez edilen, SR'ler ve peroksitlerle reaksiyona girerek oksidatif hasarı önleyen, içinde; glisin, sistein ve glutamik asit içeren bir tripeptittir<sup>48</sup>. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünü engeller ve ayrıca aminoasitlerin membranlardan transportunu da sağlar<sup>48</sup>. Diğer selüler AO enzim olan sitokrom oksidaz, mitokondriyal elektron transport zincirinde üretilen reaktif oksijen metabolitlerini bloke ederek salınımını engeller<sup>49</sup>.

Hücre içi antioksidan moleküller, enzimler ve katalize ettikleri reaksiyonlar şekil-5'de özetlenmiştir.



Şekil-5: hücre içi AO savunma sisteminin genel enzimatik reaksiyonları

## Membranda Konumlanmış Antioksidan Sistem

Hücre membranları hücre içi ortamdaki farklı olarak lipitlerde çözünen ve enzimlerle yok edilmeyen radikaller üretir. Başta  $\alpha$ -tokoferol (Vit-E) olmak üzere,  $\beta$ -karoten, ubiquinal bileşikleri ve koenzim Q temel membran AO'larıdır. Ubiquinal, düşük dansiteli lipoproteinlerde mikrodüzeyde bulunur ve onların oksidasyonunu önler.  $\beta$ -karoten oldukça aktif radikal toplayıcısıdır ve aktivitesi ortamdaki oksijen konsantrasyonuna bağlıdır<sup>50</sup>. Vit-E membran lipid tabakaları arasında oldukça etkili bir AO'dur ve membran lipitlerinde çözünerek peroksidasyon zincirini kırar<sup>51</sup>. Koenzim Q, mitokondriyal enerji metabolizmasında görev alan bir AO'dur.

## Hücre Dışı Antioksidan Sistemler

Vücut sıvıları ve organik ürünler AO enzimlerin hiçbirini içermezler. Transferin, haptoglobulin, laktoferrin, albumin, seruloplazmin, bilirubin, ürik asit ve glukoz bilinen temel ekstraselüler AO'lardır<sup>52</sup> (bkz. Tablo-5). Hücreler arası ortamda üretilen SR'lerin demir ve bakır gibi katalizör metal iyonlarıyla karşılaşmasının önlenmesi ekstraselüler AO savunmanın temel yoludur. Örneğin transferin 1-3 demir iyonu bağlayarak bu karşılaşmayı önler<sup>53</sup>. Laktoferrin, hemoglobin, miyoglobin hemopeksin ve albumin hemen hemen aynı işlevi gösterirler. Laktoferrin nötrofillerde radikal oluşumunu önleyen bir ajan olarak gösterilmiştir<sup>54</sup>. Seruloplazmin bakırı bağlarken glukoz, urat, ve bilirubin ortamdaki radikalleri temizlemeye yardımcı olurlar.

**Tablo-5:** Hücre dışı antioksidan moleküller ve etkinlikleri

Antioksidan	Etkileri
Askorbik asit	Hidroksil radikal giderici ve tokoferolü indirgeyici antioksidan vitamin.
Transferin	Serbest demiri bağlayarak fenton reaksiyonunu önler.
Laktoferrin	Düşük PH'lı ortamda demir iyonunu bağlar.
Haptoglobulin	Hemoglobin bağlayarak hem'in salınmasını önler.
Hemopeksin	Ortamdaki serbest hem proteinlerini bağlayarak oksidasyonu inhibe eder
Albumin	Hem proteinini ve bakır iyonlarını bağlar
Seruloplazmin	Süperoksit radikalini nötralize eder ve bakır iyonlarını bağlar
Bilirubin	Önemli bir peroksit radikali toplayıcısıdır
Mukus	Hidroksil radikali toplayıcısı olarak etki eder
Ürik asit	Genelde metal bağlayıcıdır ama değişik radikalleride toplar
Glukoz	Hidroksil radikal giderici antioksidan olarak görev yapar

## **OS Artışının Mekanizmaları**

SR türlerinin oluşumu; enflamasyon, iyonize radyasyon, yaşlanma, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı, ozon ve azot dioksit, kimyasal maddeler, ilaçlar ve Ksantin oksidaz (KO) gibi bazı enzimatik uyarıların etkisiyle artar. KO, hipoksantin ve ksantin gibi oksijen radikali oluşturan sistemler hidrojen peroksit aracılığıyla etki gösterirler<sup>55,56</sup>.

### **SR Üretim Kaynakları:**

Hücredeki normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda ara ürün olarak SR'ler oluşabilir. Bu SR'lerin moleküler oksijenle etkileşmesi sonrasında ise toksik olan serbest oksijen radikali (OR) açığa çıkabilir.

- a) Hücrelerde en büyük OR kaynağı mitokondriyal elektron transport sistemi (METS) dir.
- b) Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda membrana bağlı sitokromların oksidasyonundan kaynaklanan SR üretimi
- c) Oksidan enzimlerin reaksiyonları : Glikojen oksidaz, NADH oksidaz, NADPH oksidaz, ve Ksantin oksidaz. Ksantin oksidaz hasarlanmamış dokuda bir dehidrogenaz olarak görev yapar. Bu enzim hipoksantin ksantine ve ksantinin ürik aside dönüşmesinde moleküler oksijen kullanmakta ve bu moleküler oksijen, hidrojen perokside indirgenmektedir<sup>57-58</sup>.
- d) Araşidonik asit metabolizmasında önemli bir ROT kaynağıdır<sup>59</sup>.
- e) Aldehit oksidaz, dihidroorotat dehidrogenaz, flavoprotein dehidrogenaz, aminoasit oksidaz, ve triftofan dioksijenaz gibi enzimlerde SR oluşumuna neden olabilirler
- f) Geçiş metalleri reaksiyonlarında elektron alışverişi sırasında sonuç olarak hidroksil radikali ( $\text{OH}^\ominus$ ) oluşabilir.
- g) Aktive olmuş makrofaj, nötrofil ve eozonofillerde fagositik reaksiyon sonrası SR'ler oluşabilir<sup>59</sup>.
- l) Bazı yabancı toksik maddeler SR üretimini artırırlar<sup>60</sup>.

### **SR'lerin Vücuttaki Etkileri**

#### **SR'lerin Lipitlere Etkisi**

SR'lerin en önemli etkisi lipitler üzerinedir. Lipit peroksidasyonu doymamış yağ asitlerinin SR'lerle reaksiyonu ile yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlarken primer radikal

(OH<sup>-</sup>)'dir<sup>60</sup>. O<sub>2</sub><sup>-</sup> ve hidroksil radikali hücrel lipit peroksidasyonunu başlatır ve sonuç olarak membran permeabilitesini arttırarak hücre hasarına neden olur (non enzimatik lipit peroksidasyonu). Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelir. MDA lipit peroksidasyonun derecesiyle iyi korelasyon gösterdiği için iyi bir gösterge olabilir.

### **SR'lerin Proteinlere Etkisi**

Proteinler SR'lere karşı poliansatüre yağ asitlerinden daha az hassastırlar. Proteinlerin SR harabiyetinden etkilenme derecesi amino asit dizilimine bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler SR'lerden kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur. Oksidatif protein hasarı, protein karbonil (PCO) düzeylerindeki artış<sup>61</sup> ve protein tiol düzeylerindeki azalma<sup>62</sup> ile karakterizedir. Oksidatif protein hasarı sonucunda protein yapısında meydana gelen değişiklikler; agregasyon ile fragmentasyonda artış, sekonder ve tersiyer yapının değişikliğe uğraması olarak sıralanabilir<sup>63</sup>. Bu değişiklikler sonucunda proteolize yatkınlık ve normal fonksiyonda azalma meydana gelir<sup>64</sup>.

### **SR'lerin Karbonhidratlara Etkisi**

SR'lerin karbonhidratlara etkisiyle çeşitli ürünler meydana gelir ve bunlar, çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. DM ve DM komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psöriyazis, romatoid artrit, Behçet hastalığı, çeşitli deri ve göz hastalıkları, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, AO savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hallerde SR artışının sebep mi yoksa sonuçmu olduğu tam olarak bilinmemektedir. Monosakkaritlerin otooksidasyonu ile hidrojen peroksit, peroksitler, okzoaldehitler oluşurlar. Bunlar patolojik kronik hastalıkların süreçlerinde önemlidirler<sup>65</sup>.

### **SR'lerin DNA'ya Etkisi**

ROS ve RNT ile oluşan DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal yollarla oluşmaktadır<sup>64</sup>. Farklı ROT'lar farklı yollardan DNA hasarına yol açabilirler. Örneğin O<sub>2</sub><sup>-</sup> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hiçbir zaman bazlarla reaksiyona girmez. Ancak OH<sup>-</sup>radikali DNA'daki dört bazdan herhangi birine bağlanarak farklı reaktif ürünlerin oluşmasında rol alabilmektedir<sup>67</sup>. OH<sup>-</sup>radikali pürin bazları ile

reaksiyona girerek pürin radikallerini oluşturur<sup>68</sup>. Bu pürin radikalleri dehidrasyona uğrayarak okside pürin radikallerini oluşturabilir. C8-OH-pürin radikallerinin oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında 8-OH-pürinler oluşur. 8-OH-guanin çok yaygın olarak meydana gelen bir baz hasarı ürünü olduğundan oksidatif DNA hasarının ölçülmesinde hasar göstergesi olarak kullanılmaktadır ve çoğunlukla 8-OH-deoksi guanozin nükleoziti şeklinde ölçülmektedir<sup>69</sup>. Baz ve şeker radikallerin reaksiyonu sonrasında değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları meydana gelebilir. Oksidatif DNA hasarı denilen bu tip hasarlar sonrasında yaşlanma, mutasyonlar ve kanserler ortaya çıkabilir<sup>70</sup>.

### **HT, OS ve Endotel Hasarlanma İlişkisi**

Endotel, damar duvarı ile kan akımı arasında yer alan tek katlı yassı hücrelerden oluşan fonksiyonel bir bariyer olarak tanımlanan, bir yapıdır. Bu yapı koagülasyon kontrolü, fibrinolizis, vasküler tonus, büyüme ve immün sistemde önemli roller üstlenir<sup>71</sup>. Bu yapı vazodilatatör ve vazokonstriktif özelliğe sahip bazı vazoaktif maddeleri salgılayarak vasküler tonusu ayarlamaktadır. L- Arjinin'den endotelial NO sentaz (eNOS) yardımıyla sentezlenen endotel kökenli NO hem endotel bağımlı vazodilatasyonu oluşturmada hem de sağlıklı endotele ait diğer koruyucu fizyolojik özelliklerin düzenlenmesinde rol almaktadır<sup>72</sup>.

Daha önce de belirtildiği gibi tüm kardiyovasküler risk faktörlerinin hedefi olan endotelin hasarlanmasında ortak yolak oksidatif strestir. Oksidan stres, yukarıda belirtilen patofizyolojik süreçlerle endotelin normal fonksiyon görmesini engellemekte, başlangıçta fonksiyonel, ileriki dönemde de yapısal hasarlanmalar oluşturmaktadır.

### **Kardiyovasküler Risk Faktörleri Oksidatif Stresi Nasıl Arttırır?**

Yukarıda kardiyovasküler risk faktörlerinin endotel hasarı oluştururken kullandıkları ortak yolağın OS olduğu belirtilmişti. Dislipideminin akut<sup>73</sup> ve kronik süreçte oksidatif stresi körüklediği gösterilmiştir. Hiperkolesterolemili hayvanların idrarlarında oksidatif stres göstergesi olan SR'ler ve F2-izoprostanların arttığı bulunmuştur<sup>74</sup>. İnsanlarda da yüksek kolesterolün araşidonik asid metabolizmasını arttırdığı bunun da NAD(P)H oksidaz aktivitesiyle ilişkili bulunduğu saptanmıştır<sup>75</sup>.

Birçok HT türünde (All aracılı HT, Dahl-tuza duyarlı HT, kurşunun indüklediği HT, obezite ilişkili HT, aldosteronun provake ettiği HT, NO sentaz inhibitörü aracılı HT vb.) damar OS'nin arttığı saptanmıştır<sup>8</sup>.

KB değerlerindeki yükselmenin azalmış AO kapasiteyle doğrusal ilişki içinde olduğu gösterilmiştir<sup>76</sup>. Deneysel modellerde, KB'de yükselmenin, RAS'tan bağımsız olarak, damar süperoksid yapımını arttırabileceği ileri sürülmüştür<sup>77</sup>. Buna ek olarak RAS aktivitesi ve All oluşumunun artışıyla birlikte OS'nin artış gösterdiği de belirlenmiştir<sup>78</sup>. İnsanlarda yapılan çalışmalarda da yüksek KB, RAS ve OS ilişkisi gösterilmiştir ve deneysel modellerle paraleldir<sup>79</sup>. Artan OS'nin endotel kaynaklı NO salınımında azalmalara yol açtığı ve dengeyi bozduğu belirlenmiştir. Yakın zamanda, HT ve OS ilişkisi üzerine yazılan bir derlemede HT'nin mi OS'den yoksa OS'nin mi HT'den kaynaklandığının bilinmediği belirtilmiştir<sup>8</sup>. Ayrıca oksidatif DNA hasarı ile KB arasındaki ilişki ile ilgili oldukça sınırlı bilgi bulunmaktadır.

DM'li hastalarda OS göstergelerinin arttığı ve oral hioglisemik ajan kullanımıyla kan şekerinin düşürülmesinin AO aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir. Glukoz normal düzeyde iken AO bir moleküldür. Aksine yüksek kan şekeri; sorbitol mekanizması ile, protein kinaz C aktivasyonu ile, heksozamin metabolizması ile, alfa-ketoaldehid artışı ile, oksidatif fosforilasyonu ve glikasyon reaksiyonlarının tetiklenmesiyle ROT oluşumunu dolayısı ile OS'yi artırır<sup>80,81</sup>

### **OS Endotel Hasarına Nasıl Yol Açar?**

Hücresele düzeyde ciddi miktarda üretilen OR'lerin yol açtığı toksik etkiler vücuttaki AO savunma sistemiyle yok edilmeye çalışılır. AO savunmanın yetersiz kaldığı durumlarda ortaya çıkan OS'nin temel hedeflerinden biri endotel dokusudur.

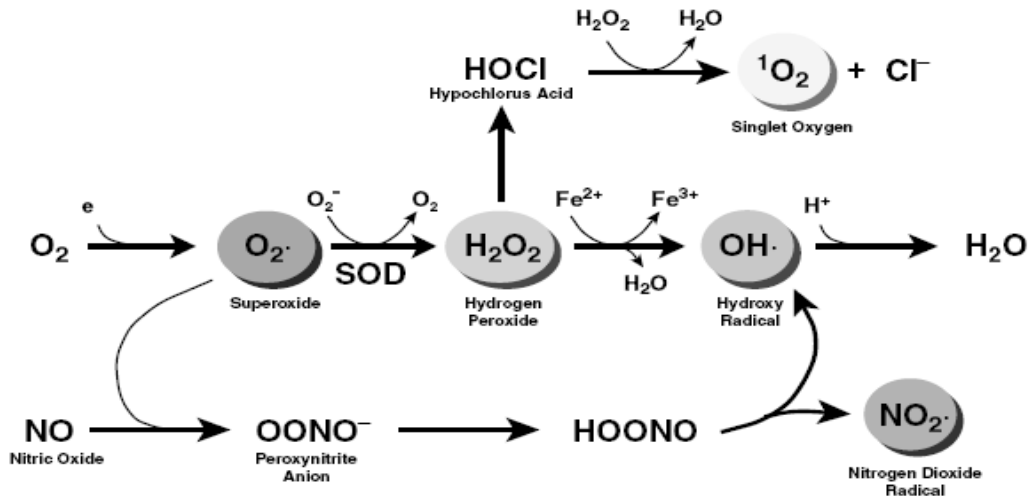
Endotel damar duvarı ile kan arasındaki temel bariyerdir ve vasküler tonus, trombosit adezyonu, inflamasyon, fibrinoliz ve vasküler proliferasyonu düzenleyen lokal medyatörler sağlayarak vasküler homeostazı korur. Herhangi bir nedenle endotel fonksiyonunun bozulması kardiyovasküler risk oluşturur<sup>71</sup>. Bu açıdan, hem hücre dışı hem de hücre içi oksidan madde artışı ile endotel hücreleri koruyucu fenotiplerini kaybetmekle kalmaz bazı proinflamatuvar moleküller sentezler<sup>82</sup>. Bu proinflamatuvar moleküller; vasküler hücre adezyon

molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve monosit kemotaktik protein-1'dir.

Sonuçta damar yatağında; adezyon molekülü ekspresyonu, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu, endotelde apoptozis, lipidlerin oksidasyonu (okside LDL), proteolitik matriks metalloproteinazların (MMP) aktivasyonu ve vazomotor aktivitede değişiklikler gibi bozukluklar gerçekleşir.

HT'de gözlenen vasküler tonus artışının temelde endotel tarafından salgılanan vazodilatatör ve vazokonstriktör mediyatörler arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı öne sürülmüştür<sup>83</sup>. HT endotel ilişkisinde üzerinde en çok yoğunlaşılacak endotel kökenli NO, vasküler tonusu ve kan basıncını düzenlemenin yanı sıra, uyarılması düz kasın gevşemesini sağlamakta, trombositlerin endotele adezyonu ve agregasyonunu inhibe etmekte ve düz kasın proliferasyonunu baskılamaktadır<sup>84-85</sup>.

ROT'lar damar yatağında NO yıkımını hızlandırır (bkz. Şekil-6). NO ve süperoksit tepkimeye girerek oldukça toksik bir bileşik olan NO<sub>3</sub>'ü oluşturur. Bu bileşik, ortamdan proton kazanıp peroksinitröz aside dönüşür. Yüksek konsantrasyonda ise, endotel hücre sitoplazması ile kan arasındaki gradient, peroksinitröz asidin difüzyonunu kolaylaştırır. Bu olay sırasında hidroksil ve nitrojen dioksit radikalleri ile beraber nitronyum iyonu da oluşur. Bu radikaller çok kuvvetli oksidan maddelerdir.



**Şekil-6:** Süperoksitler ve nitrik oksid (NO) yollarının kesişmesi ve nitrik oksidin süperoksitde olan afinite yolu (Süperoksit SOD ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye dönüşür ve bu molekül de katalaz ile temizlenir. Ancak 2 molekül süperoksit ile NO'nun reaksiyona girme hızı bu süreçten daha hızlıdır. Süperoksit NO'yu peroksinitrite çevirir ve etkisizleştirir. Böylece süperoksit oluşumu arttığı oranda etkisizleştirdiği NO oranı da artar.



Sonuçta, disfonksiyonel endotelden karmaşık tepkimeler sonucunda OS'nin majör bileşenleri olan süperoksid, peroksinitröz asid, nitrojen dioksid, hidroksil ve nitronyum iyonları sentezlenir.

Hiperkolesterolemik hayvanlarda eNOS aktivitesi normalden vazoinaktif nitrojen oksitlerindeki (nitrit ve nitratlar) artışın bu mekanizmayla açıklanabileceği speküle edilmektedir<sup>86</sup>. ROT'ların NO yıkımını arttırması, okside olmuş nitrojen artıklarını arttırmasının; hipertansif, sigaraya maruz bırakılmış veya kalp yetmezliği olan hayvan modellerinde de geçerli olduğu ortaya konmuştur<sup>87</sup>. Lipid radikalleri, okside LDL (low density lipoprotein) ve hidroksil de NO ile reaksiyona giren ve tüketimini hızlandıran oksidasyon radikallerindedir<sup>87</sup>.

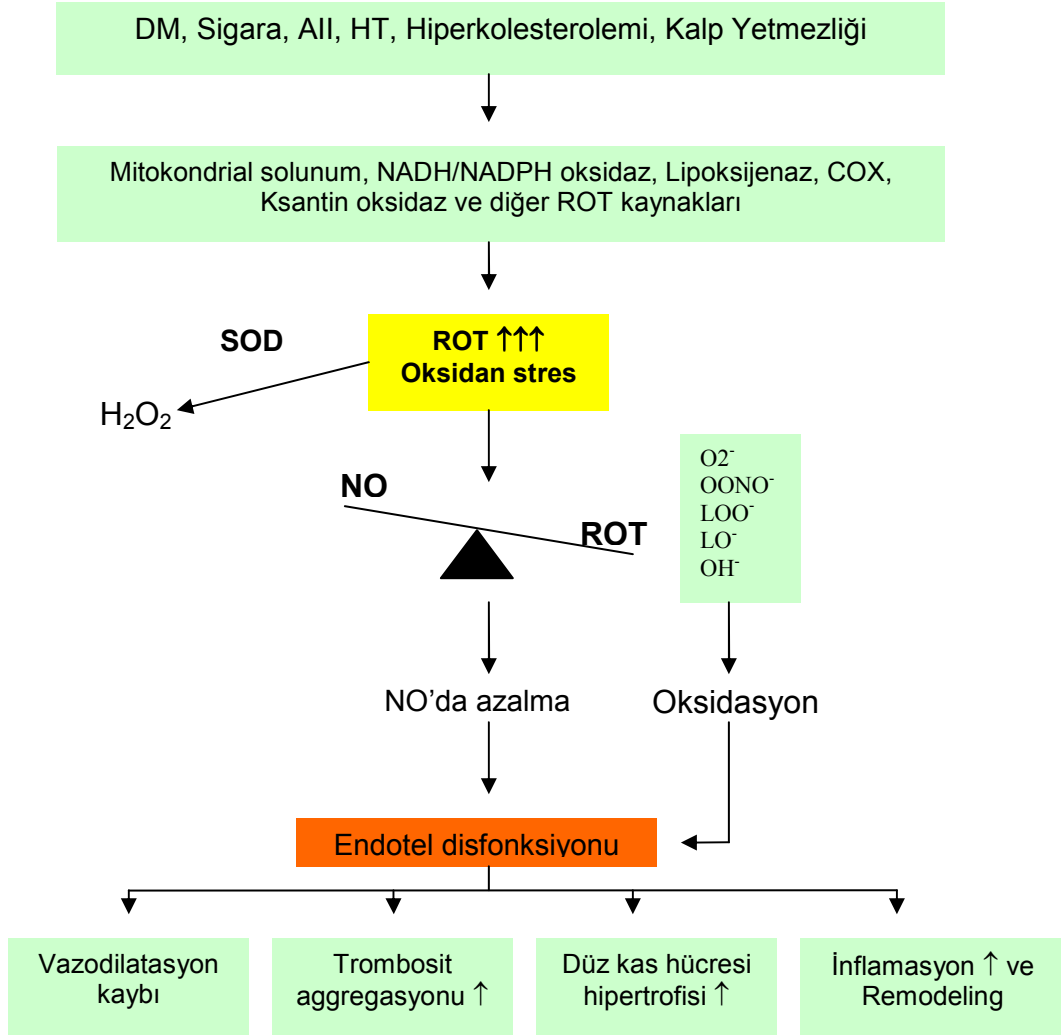
Damar yatağındaki ROT'ların kaynağı; araşidonik asit metabolizmasındaki lipoksijenaz ve siklooksijenaz enzim sistemleri, mitokondrial solunum, sitokrom p450, ksantin oksidaz, NADH/NADPH oksidazlar, peroksidazlar ve diğer hemoproteinlerdir. Bunlardan KO aktivitesi gama-interferon tarafından indüklenmektedir. KO inhibitörlerinin kullanımı ile damarda SR yapımında azalma olduğu gösterilmiştir. Hiperkolesterolemili insanlarda KO inhibitörü (okspürinol) kullanımı ile damar gevşeme yeteneğinde artış saptanmasının bunun bir sonucu olabileceği düşünülmektedir<sup>85</sup>. NADH/NADPH oksidaz sistemi ise All, trombin, PDGF (platelet derived growth factor) ve tümör büyüme faktörleri tarafından uyarıldığı gösterilmiştir. All aracılı HT gelişiminde temel unsurlardan biri olduğu düşünülmektedir<sup>87</sup>. Yine DM'li ve hiperkolesterolemili hastalarda bu enzim sisteminin aktivite kazandığı gösterilmiştir.

OS sonucu oluşan endotel hasarı (bkz. Şekil-7), kardiyovasküler sistemde NO'nun biyoyararlanımını azaltır ve damarlarda vazokonstriksiyona yol açarak KB'nin yükselmesine neden olur.

### **OS ve DNA Hasarı**

ROT, DNA'da; baz ve şeker değişiklikleri, tek ve çift zincir kırıkları, DNA-protein çapraz bağlanması, abazik bölgeler gibi sorunlara yol açtığı gösterilmiştir. Ortaya çıkan bu değişiklikler; mutasyon, kanser gelişimi ve yaşlanmaya neden olmaktadır. DNA'da OS sonucu oluşan ilk lezyon dal kırıklarıdır. Bu dal kırıkları DNA onarım sırasında nükleazlar tarafından da oluşturulabilir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda oksidatif DNA hasarı

göstergesi olarak sıklıkla baz hasarları analiz edilmiştir. Bakır iyonları DNA 'da daha çok guanin ve sitozinden zengin bölgelerde bulunduğu için oksidatif strese en fazla maruz kalan baz bunlardır. Günümüzde bir çok oksidatif baz hasar ürünü tanımlanmış olup bunlar içinde en iyi tanımlanmış olanı 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)'dir<sup>29</sup>.



**Şekil-7:** Damar yatağındaki oksidatif stres kaynakları ve sonuçları (COX: sikloksijenaz, ROT: reaktif oksijen türleri, NO: nitrik oksit, SOD: süperoksit dismutaz, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: hidrojen peroksit)

### 8-OHdG

ROT'un DNA'da yaptığı 20'nin üzerindeki oksidatif baz hasar ürününden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en yüksek olanıdır<sup>88</sup>. Guanin, DNA yapısındaki en düşük iyonizasyon özelliği ile serbest radikal etkilerine en açık

molekül olarak göze çarpar. 8-OHdG, guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşan modifiye bir bazdır. 8-OHdG, DNA replikasyonu sırasında GC'den AT'ye dönüşüme neden olduğundan mutasyon eğilimini arttırır. ROT üretimini arttıran tüm etkenler oksidatif DNA hasarlanmasını da arttırabilmektedir. Oksijen tüketiminin en yüksek olduğu dokularda 8-OHdG düzeyinin de doğrusal biçimde arttığı gösterilmiştir<sup>89</sup>. Bu ilişki neden 8-OHdG düzeylerinin en yüksek oranda böbrek dokusunda bulunduğunu da açıklayabilir<sup>90</sup>. 8-OHdG, birçok çalışmada tek başına oksidatif DNA hasarı göstergesi olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda diğer oksidatif belirleyicilerle birlikte de çalışılmıştır<sup>93</sup>.

### **8-OHdG Düzeyinin Artışı**

Normal şartlarda, insan dokularındaki 8-OHdG ve diğer okside baz oluşumu ile bunların onarım hızı, kişiden kişiye değişmekle birlikte, neredeyse birbirine eşittir<sup>92</sup>. İnsan DNA'sında oluşan lezyonların yarı ömrü 8-60 dakika olup pirimidin lezyonlarının tamir süresi dha kısadır. Yaşa bağlı olarak bu yarılanma ömründe artış gözlenir. Bunun en muhtemel nedeni antioksidan enzim aktivitelerindeki azalmayla birlikte tamir mekanizmalarındaki yetersizliktir<sup>90</sup>. Antioksidan mekanizmaların yetersiz kaldığı ya da bu moleküllerin oluşumunu hızlandıran oksidatif stres nedenlerinin ağır bastığı durumlarda onarılamayacak çoklukta okside baz oluşur ve bunlar bozulmuş DNA ürünlerine neden olarak hastalık sürecine katkıda bulunur.

Yaşa bağlı olarak, özellikle barsak, karaciğer ve böbrek dokusundaki DNA 8-OHdG düzeyinde artış görülür<sup>90</sup>. Bu durumun yaşla birlikte artan; tümör, dejeneratif hasarlanma tipleri ve organ fonksiyon kapasitelerinde azalma gibi sorunlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Oksijen radikali üreten etkenlerin ve kanserojen meddelerin (benzen, aflatoksin vb.), in vitro veya in vivo ortamda, deoksiguanozinden 8-OHdG oluşumunu hızlandırabildiği gösterilmiştir<sup>93,94,95</sup>. Sigara içimi, oksidatif DNA hasarını başlı başına arttıran bir etkendir<sup>96</sup>. Hava kirliliği, içerdiği ozon, nitrojen oksitler, aldehydler ve metaller nedeniyle, maruz kalma süresiyle doğrusal biçimde 8-OHdG düzeyini arttırdığı saptanmıştır<sup>88</sup>. Varikoseli olan kişilerde idrar 8-OHdG düzeyinin arttığı ve bunun infertiliteyle yakın bağlantısı olduğu ileri sürülmüştür<sup>97</sup>. Ayrıca, diyabetik mikro ve makrovasküler komplikasyon gelişimi ve ilerlemesinde<sup>98</sup>, hemodiyaliz hastalarında akkiz renal kistlerden renal cell karsinoma gelişiminde, güneşin

zararlı ışınlarının neden olduğu melanoma veya non-melanomatöz deri hasarlanmalarında, asbestin mezotelyoma geliştirmesinde, *Helicobacter pylori*'nin olası karsinogenetik özelliklerinden<sup>99</sup> bakır zehirlenmesinde görülebilen karsinogenetik değişikliklerden, miyokard infarktüsünde gözlenen reperfüzyon hasarı patofizyolojisinde ve atopik dermatitte görülen deri değişikliklerinde 8-OHdG'nin rolü olduğu düşünölmektedir<sup>100</sup>. Öte yandan, bazı araştırmacılar yaşlanma ve sigara ya da alkol kullanımı ile bu birikim arasında ilişki olmadığını ileri sürmektedir<sup>101</sup>. Ayrıca; Parkinson hastalığı, meme kanseri, böbrek taş hastalığı, hepatoselöler kanser, sepsis, inflamatuvar barsak hastalığı, periodontit, romatoid artrit ve depresyon gibi birçok sorunda oksidatif DNA hasarı geliştiği gösterilmiştir. Dahası, bazılarında bu durumun etyolojide rol oynayabileceğini düşöndüren verilere de sahip olunmuştur. Bu yüzden 8-OHdG, oksidatif DNA baz hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir<sup>29</sup>.

#### **Antioksidan Kullanımı ve 8-OHdG:**

Deneysel hayvan modellerinde, antioksidan girişimlerle 8-OHdG düzeylerinde azalma göröldüğü saptanmıştır. Bunlardan bazıları; koenzim Q10, vitamin-E, vitamin-C, selenyum, beta karoten ve bazı diyetsel flavonoidlerdir<sup>102-105</sup>. Bununla birlikte aerobik egzersizin 8-OHdG düzeylerine etkisi olmadığı gösterilmiştir<sup>103</sup>. Bazı antihipertansif ajanların da, son yayınlarda, oksidatif DNA hasarı göstergesi olan 8-OHdG düzeyini azaltmaktadır.

#### **8-OHdG Düzeyi Ölçüm Yöntemleri:**

İlk kez 1986 yılında okside olmuş DNA ürünleri düzeyi ölçümleri gerçekteştirilmiştir<sup>106</sup>. Günümüzde; hücre, doku, kan, idrar ve diğer vücut sıvılarında 8-OHdG veya diğer okside DNA bazı düzeyi ölçen birçok yöntem geliştirilmiştir<sup>100</sup>.

Gaz kromotoğrafi/Mass spektrofotometri (GK/MS), GK/MS-“selected ion monitoring”, Likid kromotoğrafi/Mass spektrofotometri, Yüksek Basınçlı Likid Kromatoğrafi-Elektrokimyasal Dedektör ölçümleri, monklonal veya poliklonal antikor kullanılarak yapılan immünoafinite yöntemleri, immünhistokimyasal yöntemler ve ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ölçüm için kullanılan yöntemlerden bazılarıdır. European Standarts Comittee for Oxidative DNA Damage (ESCODD) bu yöntemleri standardize etmeye çalışan bir kuruluş olarak görev yapmaktadır. Ancak, halihazırda ESCODD tarafından ortaya konmuş net bir metodoloji yoktur.

## **Antioksidan Tedavi Yaklaşımları ve Klinik Yararları**

Endotel disfonksiyonu olan ve/veya hipertansif hastalarda uygulanan AO yaklaşımlar şunlardır; NAD(P)H oksidaz inhibisyonu, RAS inhibisyonu, beta bloker tedavi (nebivolol), KO inhibisyonu, vitaminler ve diyetel AO girişimler (vitamin-C, -E, polifenoller, alfa-lipoik asit, koenzim-Q, folik asid, alfa tokoferol), SOD mimetikler, L-arginin verilmesi, KKB (azelnidipin), genetik transfer girişimleri<sup>107</sup>.

Statinler ve bazı yerlilerin antiinflamatuvar olarak kullandıkları apocynin, PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)- $\alpha$  (lipid düşürücü fibrat deriveleri) ve PPAR- $\gamma$  aktivatörlerinin (antidiyabetik tiyazolidinedionlar) NADPH oksidaz sistemini baskılayarak ROT'ları azalttığı, NO metabolizmasını normalleştirdiği, AO sistemleri güçlendirdiği gösterilmiştir<sup>88</sup>. All'nin potent bir ROT üreticisi olduğu tartışılmıştı. Anjiyotensin II, NAD(P)H oksidazı aktive ederek süperoksit anyonunu ( $O_2^-$ ) artırmakta bu da NO'nun koruyucu etkisini azaltmaktadır. ACEİ ve ARB'lerin değişik derecelerde NADPH oksidaz enzimi sistemini baskılayabildikleri, ROT düzeylerini azaltabildikleri gösterilmiştir. Ancak bu yaklaşımın oksidatif DNA hasarı üzerine olan etkileri konusunda oldukça az objektif veri bulunmaktadır<sup>107</sup>. Üçüncü jenerasyon beta blokerler olan nebivolol ve karvedilolün NOS III'ü aktiveleştirerek NO metabolizmasını ve düzeylerini normalleştirebildiği düşünülmektedir<sup>107</sup>.

KO inhibitörü olan allopurinolün tip 2 DM'li, kalp yetmezlikli ve sigara içen hastalarda oksidan endotel fonksiyonlarında iyileşme sağladığı belirtilmektedir. Bunun yanında oksipürinol ile ilgili faz-II ve faz-III çalışmalar sürmektedir<sup>107</sup>.

Bazı epidemiyolojik verilerde hücre membranı antioksidan sistemlerinden olan AO vitamin kullanımının artırılmasının kardiyovasküler riski azalttığı gözlemlenmiştir. Bazı hayvan deneylerinde, vitamin-C ve vitamin-E NOS'u aktiveleştirip NADPH oksidazı baskıladığı gösterilmiş olmasına karşın insanlarda prospektif randomize çalışmalarda bu etkinin tam tersi izlenmiştir<sup>107,108</sup>. Kırmızı şarapta bulunan polifenollerin NO salınımını arttırdığı gösterilmiştir.

NO sentez hammaddesi L-arginin desteği ile ilgili yapılan çalışmalar birçok eksiklikler içermektedir. Yapılan çalışmalarda; faydalı, etkisiz ya da zararlı olduğuna dair sonuçlar vardır. Bu nedenle sonuçların kapsamlı ve eksiksiz çalışmalarla geliştirilmesi gerekmektedir<sup>109</sup>.

NO yapımının en önemli kofaktörlerinden olan tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>) okside olduğunda eNOS çalışmaz. İntrarteriyel BH<sub>4</sub> uygulamasının tek çalışmada NO salınımını arttırarak endotel fonksiyonunda iyileşme sağladığı gözlenmiştir<sup>110</sup>.

Bazı membranı geçebilen SOD mimetik ajanların OS'yi azaltabildiği gösterilmiş olmasına karşın fikir veren yeterli klinik çalışma yapılmamıştır.

Yeni bir dihidropiridin grubu KKB olan azelnidipin All aracılı damar düz kası etkilerini sürpriz bir şekilde baskılayabildiği gösterilmiştir. Bunun yanında NADPH oksidazı ve lipid peroksidasyonunu baskılamakta ve OS'yi azaltmaktadır<sup>107</sup>.

Gen transfer çalışmalarında öne çıkan girişim adenoviral vektörlerle taşınan NOS tip III enzimi ile ilgili olanlardır. Bunun yanında NADPH oksidaz inhibe edici peptid ve SOD gen transfer çalışmaları da ilgi çekicidir ve etkin olabileceği yolunda veriler elde edilmiştir. Ancak bunlar henüz son derece ilkel durumdadır. İnsan çalışması yoktur<sup>107</sup>.

### **Antioksidan Koruma Çalışmalarında Hayal Kırıklığı ve Nedenleri**

Bazı geniş çaplı prospektif randomize klinik çalışmalarda AO yaklaşımın faydası gösterilememiştir. Bunun potansiyel nedenleri; kullanılan antioksidan ve dozları, çalışmaya alınan hasta özellikleri ve çalışma dizaynı ile ilgilidir. Çoğunda, AO doz rejimleri ve süresi yetersiz gözükmemektedir. Örneğin oral yolla alınan AO ajanların hücre içi oksidanlara ulaşamadığı bilinmektedir. Dahası, AO vitaminler hipertansif damar hasarında daha büyük payı olan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi nötralize edememektedir. Bir diğer örnek, AO ajanlar ROT yapımını baskılayamaz, sadece "çöpçülük" yaparak onları etkisiz hale getirir. Bu nedenle teorik olarak ROT yapımını azaltacak AO ajanların daha etkili olacağı düşünülebilir<sup>124</sup> Hasta seçimi ile ilgili olarak da bu çalışmalara alınan hastaların önemli düzeylerde kardiyovasküler hastalığı olduğu görülmektedir. Dolayısı ile bu hastalarda OS'nin oluşturduğu hasarlanmaların çoğu zaten geri dönüşümsüzdür. Bir fayda beklenilmemesi gerekir. Ayrıca bu hastaların birçoğu intrinsik AO özellik taşıyan aspirin kullandıklarından ek kullanılan AO ajanların etkinliği düşecektir. Hastalarda ROT düzey ölçümlerinin yapılmaması da ayrı bir handikaptır. Eğer ROT düzeyleri düşük hastalarda AO kullanılırsa etkinliği de düşük olacaktır<sup>124</sup>. Günümüzde antioksidanların spesifik olarak HT üzerindeki etkinliğini inceleyen

geniş çaplı bir çalışma yoktur. Gerçekten OS özelliği olan kohortlarda AO ajanların klinik etkinliğini ortaya koyan çalışmalara gereksinim vardır.

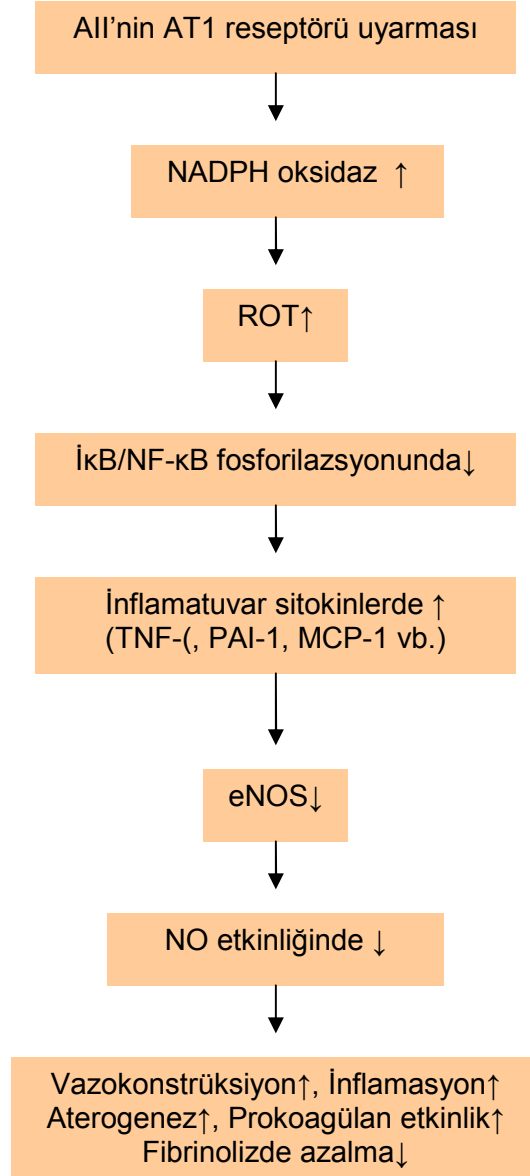
### **RAS ve OS**

RAS; 100 yıldan daha uzun zamandır bilinen, her geçen gün yeni bilgilerin ve müdahale sonuçlarının elde edildiği, kan basıncı ve vücut sıvı dengesinde en etkin hormonal sistemdir. All, endotel yapısı ve fonksiyonlarını kontrol eden vazoaktif moleküller ve büyüme faktörleri arasındaki dengeyi olumsuz yönde bozar. Bunun en tipik örneği All'nin NO sentez ve salınımını azaltmasıdır<sup>38</sup>. Ayrıca All'nin; endotel hücresinde, damar düz kas hücrelerinde, adventisya tabakası fibroblastlarında ve mezengiyal hücrelerde NADH/NADPH oksidaz enzim sistemini aktive ederek ROT düzeyini arttırdığı ve endotel hasarlanmasına yol açtığı gösterilmiştir. (bkz.Şekil-8) Temel etki NAD(P)H oksidaz gen (p22phox) indüksiyonudur<sup>111</sup>. Özellikle kan şekeri yüksekliği ile birlikte All'nin anormal yüksekliği OS'yi additif olarak yükseltmektedir<sup>112</sup>. All NO yapımını azaltarak kan basıncı üzerindeki arttırıcı etkinliğini de kolaylaştırmaktadır.

Bu mekanistik teoriye müdahale edildiğinde durumun tersine dönüp dönmediği de araştırılmıştır. ACEİ veya ARB verildiğinde NO etkinliğinde artış ve ROT düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir<sup>113</sup>.

Sonuç olarak, All OS'yi arttırmaktadır. Buna ilaveten All oluşumunu azaltan veya AT1 reseptör blokerleri kullanımı ile bu durum tersine dönmektedir. Ancak günümüze kadar OS'nin değişik parametreleri ile RAS ve inhibitörlerinin ilişkisi çalışılmış olmasına karşın oksidatif DNA hasarı belirteçlerinin kullanıldığı oldukça az sayıda çalışma vardır. Bunların ise hemen tamamı kandesartan sileksetil molekülü ile ilişkilidir. Kandesartanın OS'nin klasik parametreleri yanında oksidatif DNA hasarı belirteci olan 8-OHdG'yi de azalttığı hipertansif hastalarda yakın zamanda gösterilmiştir<sup>114</sup>.

Bu çalışmada; yeni tanı almış PHT hastalarına ek olarak, ek kardiyovasküler risk faktörü az olan (sigara içmeyen, obez olmayan, hiperlipidemisi olmayan vb.) ve daha önce antihipertansif ve AO tedavi almamış hastalarda oksidan DNA hasarının durumu, bu hasarın olmesartan tedavisi sonrası akut dönemde nasıl değiştiği ile birlikte ilişkili faktörler ortaya konmaya çalışılmıştır.



**Şekil-8:** All'nin oksidatif stresi artırma mekanizması ve sonuçları (All: Anjiyotensin II, ROT: Reaktif oksijen türleri, İκB: İnhibitör κB, NF-κB: Nükleer faktör-κB, TNF: Tümör nekroz edici faktör, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör faktör-1, MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1, eNOS: endotelial nitrik oksid sentaz, NO: Nitrik oksid)



## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Hastalar ve Kontrol Grubu: Demografik Yapı

Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan B.30.2.MEÜ.0.01.00.06/59 sayılı onay yazısı alındı. Çalışmaya alınan tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışmada hasta ve kontrol grubu olarak iki grup ile gerçekleştirildi.

Hasta grubuna, 2006-2008 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniklerine müracaat eden, yeni tanı almış ve henüz tedaviye başlanmamış ESC/ESH 2007 HT kılavuz kriterlerine göre evre I veya daha yüksek primer HT tanısı alan hastalar dahil edildi.

Kontrol grubu ise; özellikleri iyi bilinen, hastane personeli, normotansif 20 bireyden oluşturuldu.

Sekonder hipertansiyonu olanlar, sigara ve alkol (kılavuzlarda belirtilen eşğin üzerinde) kullananlar, periferik arter hastalığı, koroner ve serebral arter hastalığı olanlar, kronik inflamatuvar hastalığı olanlar (romatoid artrit, ciddi periodontit, vaskülitik sendromlar, ankilozan spondilit vb.), metabolik hastalık veya bozukluğu olanlar (gut, diyabetes mellitus, hiperlipidemi), benign veya malign neoplazisi olanlar, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar (taş hastalığı dahil), glomerüler filtrasyon hızı <90 ml/dak olanlar, daha önce antihipertansif almışlar ve halen almakta olanlar, antioksidan vitamin veya ilaç almakta olanlar ile son 10 gün içinde non-steroid antiinflamatuvar ilaç alanlar çalışma dışı bırakıldı.

### Yöntem:

Hasta ve kontrol gruplarının; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sistolik, diyastolik ve nabız basınçları kaydedildi. Tüm bireylerde, çalışma başlangıcında; kan sayımları, spot idrar tetkikleri, C-reaktif protein (CRP), mikroalbuminüri, glomerüler filtrasyon hızı (kreatinin klirensi ile), serum kreatinin düzeyi, açlık kan şekeri, HbA1c, ürik asid düzeyi, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri, elektrokardiyogram, transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül kitle indeksi ölçümü ve serum 8-OHdG düzeyi tetkik edildi.

Yalnızca hasta grubuna 4 hafta süre ile olmesartan tedavisi uygulandı. Hedef kan basıncına ulaşılamayan hastalarda 2 hafta sonra doz 40 mg/gün'e

çıkarılmıştır. Çalışmada olmesartan kullanımının tercih edilmesinin nedeni, bu molekülün oksidatif DNA hasarı üzerine etkisi ile ilgili bir veri bulunmayışıdır.

Hasta grubuna, çalışma başlangıcında yapılan EKO dışındaki tüm testler, 4 haftalık tedavi sonunda tekrarlanmıştır. Sonuçlar kaydedildi.

### **Kan Basıncı Ölçümleri**

Tüm hasta ve kontrol grubunda, çalışma başlangıcında, çalışma süresince ve çalışma sonunda kan basıncı değerlendirmeleri yapılırken evde, standart kan basıncı ölçüm cihazları tarafından elde edilen, kan basıncı ölçümleri esas alınmıştır. Ölçümlerde, Avrupa Hipertansiyon Topluluğu ve Amerikan Kalp Birliği tarafından onaylanan “Microlife BP 3AS1-2 koldan ölçüm yapan dijital kan basıncı ölçer” ve “Omron M6 Comfort dijital koldan ölçüm yapan kan basıncı ölçer” kullanılmıştır. Tüm kan basıncı değerlendirme aşamalarında (tanı, tedavi yetersizliği, çalışma sonu) aşamasında 3 gün günde en az 3 kez ölçülen kan basıncı değerlerinin ortalaması alınmıştır.

### **Laboratuvar Testleri**

Kan sayımı (Sysmex XT 2000i, Kobe, Japan) ile ölçüldü.

Kan biyokimyası (serum kreatinin, albumin, ürik asid, elektrolitler, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, karaciğer enzimleri, açlık kan şekeri), HbA1c, CRP, mikroalbuminüri, (Roche Cobas Integra 800 Chemistry Analyzer, Switzerland) ile ölçüldü.

ESH (Alifax 1THL, Hungary) ile ölçüldü.

Basit idrar tetkiki (Urisys 2400/UF100, Japan) ile ölçüldü.

Glomerüler filtrasyon hızı, 24 saatlik idrarlarda hacim, idrar kreatinin ve serum kreatinin değerleri eş zamanlı ölçülerek kreatinin klirensi formülü ile hesaplandı.

### **Görüntüleme Yöntemleri**

EKG (Hewlett-Packard, MA, USA) ile çekildi.

EKO (Philips HD11XE, Netherland) ile yapıldı.

Renal Doppler USG (Siemens Sonoline Versa Plus, Germany) ile yapıldı.

### **8-OHdG Ölçümü**

Hastalar belli aralıklarla seçildiği için serumları ayrıştırıldı ve -20 derecede saklandı. 8-OHdG ölçümü hastaların serumunda analite spesifik monoklonal antikörlerin kullanıldığı (BIOXYTECH 8-OHdG EIA Kit, CA, USA) yarışmalı ELISA yöntemi kullanılarak (Organon Tecnica 500 S, Holland)

gerçekleştirildi. Tüm işlemler oda ısısında aşağıda verilen basamaklar takip edilerek gerçekleştirildi:

1. 8-OHdG monoklonal antikolar, örnek ve standartlar 8-OHdG kaplı kuyucuklara pipetlendi ve 37 °C'de 1 saat boyunca inkübe edildi. Örnek ve standartlarda mevcut olan 8-OHdG, 8-OHdG monoklonal antikolarla bağlanmak için kuyucuklarda kaplı 8-OHdG ile yarışmaya girer. Bu aşamada numunede yüksek miktarda 8-OHdG varlığı durumunda 8-OHdG monoklonal antikolarla kuyucuklarda kaplı 8-OHdG bağlanma oranı azalır.
2. Yıkama aşamasında kuyucuklarda kaplı 8-OHdG ile bağlanan antikor kompleksi kalırken bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı.
3. 8-OHdG monoklonal antikolarla bağlanma özgüllüğüne sahip enzim işaretli sekonder antikolar eklendi ve 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.
4. İkinci yıkama aşamasında komplekse bağlanmayan enzim işaretli sekonder antikolar uzaklaştırıldı.
5. Kuyucuklarda mevcut antikor miktarıyla orantılı olarak reaksiyon oluşturabilen renk reaktifi eklendi.
6. Stop solüsyonu ile renk reaksiyonu sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda oluşan rengin şiddeti 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda okutuldu. Absorbanslar eş zamanlı olarak çalışılan standart eğri kullanılarak değerlendirildi ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

#### **İstatistiksel Yöntem:**

Verilerin karşılaştırılmasında istatistiksel analiz olarak cinsiyet, sigara, ürik asit, VKİ, SKB, DKB ve NB kullanıldı ve bu analizlerde  $p < 0,05$  ise sonuçlar anlamlı kabul edildi. Analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows Release 11.5.1, Standard Version paket programı kullanıldı.

Gruplar arası farklılık verilerin dağılımı göz önünde bulundurularak parametrik independent t- testi veya Manny Whitney U testi ile, gruplar içi farklılıklar ise Paired t-test veya Wilcoxon Signed-rank testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

### Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Veriler

Hasta grubu 29 hastadan kontrol grubu bireyleri ise yaş ve cinsiyet özellikleri hasta grubu ile uyumlu 20 sağlıklı, normotansif bireyden oluştu. Çalışma başlangıcında hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler, temel kardiyovasküler risk faktörü değerleri ve OS ile ilintili veriler Tablo-6'da özetlenmiştir.

### Temel Bulgu:

Hasta grubunda hem bazal hem de tedavi sonundaki 8-OHdG değerleri kontrol grubu değerlerinden daha yüksekti. Hasta grubunda tedavi sonrası serum 8-OHdG değerlerinde anlamlı düşme (%14) sağlanmasına ( $p<0.001$ ) rağmen sağlıklı normotansif bireylerin serum seviyesine inmemiştir ( $p<0.001$ ) (bkz. Tablo-7).

### Diğer Bulgular:

Hasta grubunda; SKB, DKB, NB, LDL ve bazal 8-OHdG değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek idi (bkz. Tablo-6). Hasta ve kontrol grubunda karaciğer enzimleri ve kanama pıhtılaşma parametreleri normal sınırlarda idi ve aralarında anlamlı fark yoktu.

Hastalara ait tedavi öncesindeki ve tedavi sonundaki anlamlı fark gösteren bazı parametreler Tablo-7'de sunulmuştur. Hastaların; kan sayımları, spot idrar tetkikleri, C-reaktif protein (CRP), mikroalbuminüri, glomerüler filtrasyon hızı (kreatinin klirensi ile), serum kreatinin düzeyi, açlık kan şekeri, HbA1c, ürik asid düzeyi, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid değerlerinde tedavi öncesinde ve sonrasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Hasta grubu, HT tedavi endikasyonu gösterdiğinden tüm hastalara olmesartan 20 mg/gün başlandı. 10 gün sonra kan basıncı düzeyi kontrolüne göre 9 hastada doz 40 mg/gün'e çıkıldı. Bir aylık tedavi sonunda hastaların 8 tanesinde (%27.5) kan basıncı kontrolünün sağlanamadığı (maksimum SKB: 152 mmHg) diğerlerinde (%72.5) ise hedef kan basıncı değerlerine ulaştığı gözlemlendi. Bu yanıt oranı literatürdeki olmesartan monoterapisi ile ilgili verilerle uyumlu idi<sup>115</sup>. Tedavi yan etkisi nedeniyle ilaç kesilmesi veya semptomatik kontrolsüz kan basıncı nedeniyle çalışma dışı bırakılan hasta söz konusu olmamıştır.

Cinsiyetler arasında yapılan karşılaştırmada, bazal 8-OHdG değerleri arasında anlamlı fark olmamasına rağmen kadınlarda hafif yüksek olduğu saptandı (p:0.658).

**Tablo-6:** Çalışma başlangıcında, gruplara ait demografik özellikler ve oksidatif stres açısından önemli laboratuvar test verileri

Parametre	Hasta	Kontrol	P
Yaş (yıl)	43.7± 10.7	39.8±11.4	AD
Cinsiyet (K/E) (n)	20/9	13/7	AD
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.4±4.2	26.2±2.6	AD
SKB (evde, ortalama) (mmHg)	151.7±8.5	110.7±8.2*	<0.001
DKB (evde, ortalama) (mmHg)	93.3±7.7	68.7±7.3*	<0.001
NB (evde, ortalama) (mmHg)	58.2±9.3	35.2±4.4*	<0.001
Hemoglobin (gr/dl)	14.2±0.5	13.9±0.5	AD
Kreatinin klirensi (ml/dak)	102.4±6.1	106.5±10.4	AD
Mikroalbuminüri (mg/gün)	11.2±5.5	9.6±3.5	AD
CRP (mg/dl)	0.30±0.08	0.25±0.10	AD
Açlık kan şekeri (mg/dl)	82.1±7.1	87.8±9.2	AD
Ürik asid (mg/dl)	5.0±1.5	5.2±1.0	AD
LDL (mg/dl)	117.3±37.3	106.9±25.2*	<0.05
HDL (mg/dl)	43.5±8.6	46.1±11.2	AD
SVKİ (gr/m <sup>2</sup> )	86.9±8.0	83.4±9.8	AD
8-OHdG (ng/ml)	5.7±1.0	3.8±0.7*	<0.0001

K: Kadın, E: Erkek

VKİ: Vücut Kitle İndeksi (Ağırlık (kg)/[Boy (m)]<sup>2</sup>)

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, NB: Nabız basıncı

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi

8-OHdG: 8-OHdG: 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin,

AD: Anlamlı değil

**Tablo-7:** Hasta grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonunda anlamlı değişiklik gösteren parametreler ve değerleri (ortalama ± standart sapma)

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonu	P
SKB (mmHg)	151.7±8.5	137.8±8.5	<0.001
DKB (mmHg)	93.3±7.7	82.0±6.0	<0.001
NB (mmHg)	58.2±9.3	55.8±9.3	<0.001
8-OHdG (ng/ml)	5.7±1.0	4.9±0.7	<0.001

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, NB: Nabız basıncı, 8-OHdG: 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, AD: Anlamlı değil.

Hasta grubundaki hem bazal serum 8-OHdG düzeyleri hem de tedavi sonrasında saptanan serum 8-OHdG düzeyleri ile ilişkili olabilecek faktörler gözden geçirildi. Sonuçta, sol ventrikül kitle indeksi ile 8-OHdG düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Vücut kitle indeksi ile 8-OHdG düzeyleri arasında anlamlı olmayan bir pozitif korelasyon söz konusu idi.

Oksidatif stres ile ilintisi saptanmış ölçütlerden; ürik asid, lipid parametre düzeyleri ile ilginç olarak sistolik, diyastolik ve nabız basıncı düzeyleri ile 8-OHdG düzeyi arasında tedavi öncesi veya sonrası anlamlı bir ilişki saptanmadı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada; yeni tanı almış, henüz tedavi edilmemiş, ek kardiyovasküler risk faktörü taşımayan oldukça seçme primer HT tanılı hastada Oksidatif DNA hasarı göstergesi 8-OHdG düzeyi çalışıldı, bu gösterge normotansif KVRF taşımayan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Sonrasında 4 haftalık bir ARB olan olmesartan ile tedavi edilen hasta grubunda bu göstergenin nasıl etkilendiği ve normal gruba erişip erişmediği gözlemlendi. Bu çalışmanın orijinal özellikleri; çalışma yalnızca kan basıncı yüksekliği olan ve ek KVRF taşımayan bir hasta grubunda oksidatif DNA hasarı göstergesinin ilk kez çalışılması, RAS blokajı yapan ve bir ARB grubu antihipertansifin oksidatif DNA hasarı göstergesine etkisinin böyle bir grupta ilk kez çalışılması ve bu etkinin hiçbir KVRF taşımayan normal bireylerle kıyaslanmasıdır.

Olmesartan medoxomil, son üretilen ARB'dir. Olmesartanın bu çalışmada tercih edilmesinin nedeni bu molekülün oksidatif DNA hasarı üzerine etkisi ile ilgili bir klinik çalışma olmayışıdır. Olmesartan, diğer ARB'lerle kıyaslandığında (losartan, irbesartan, kandesartan, valsartan) antihipertansif etkinlik bakımından eşdeğer bir ajandır ve günde tek doz ile 24 saat boyunca, kan basıncını hedef düzeylerde tutar<sup>115</sup>. Olmesartan T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından primer hipertansiyon tedavisinde endike olduğu ruhsatlandırılan bir moleküldür. Olmesartanın deneysel çalışmalarda pleiotropik etkisi (kan basıncını düşürücü etkisi dışındaki olumlu etkiler) olduğuna dair, özellikle Japon araştırmacılar tarafından, son bir yıl içinde güçlü veriler elde edilmeye başlanmıştır. Alkolik olmayan steatohepatitte düzelme sağladığı<sup>116</sup> subtotal nefrektomize modellerde glomerüler hasarlanma sürecini yavaşlattığı<sup>117</sup> hipoksinin indüklediği sol ventrikül remodelinginde olumlu değişiklik sağladığı<sup>118</sup> hemodiyaliz hastalarında albumin oksidasyonunu azalttığı<sup>119</sup> elde edilen veriler arasındadır ve birçoğu oksidatif stresi azaltmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte insandaki hastalık süreçlerine pleiotropik katkısı bilinmemektedir. Olmesartan, bu nedenle çalışmamızda tercih edilmiştir.

Primer HT'li birçok hasta beraberinde birçok KVRF'yi de bünyesinde barındırmaktadır. Kan basıncı yüksekliği de dahil tüm KVRF'nin damar ve endotel hasarı oluştururken OS'yi ortak yolak olarak kullandıkları düşünülmektedir<sup>38</sup>. Bu güne kadar izole kan basıncı yüksekliği olan, başka risk

faktörü bulunmayan hastalarda oksidatif DNA hasarı göstergesi çalışılmamıştır. Literatürde, aynı gruba ait iki çalışmada, izole kan basıncı yüksekliği olan hastalarda lipid peroksidasyon göstergeleri incelenmiş ve kontrol grubundan farksız olarak normal sınırlarda olduğu belirlenmiştir. Bu durumun da HT'nin erken evrelerinde OS'nin ön planda olmadığını düşündüğü öne sürülmüştür<sup>120,121</sup>. Buna karşın, Redon ve arkadaşları, tedavi almamış hipertansiflerde oksidatif DNA hasarı göstergesi olan 8-oxo-deoksiguanozin düzeyinin normotansif bireylere göre artmış olduğunu saptamışlardır<sup>122</sup>. Bu çalışmada da Redon ve arkadaşları, ilk kez, yeni tanı izole kan basıncı yüksekliği bulunan kişilerde bir başka oksidatif DNA hasarı göstergesi 8-OHdG'nin artmış olduğunu saptamıştır.

Son 10 yılda ROT'ların kardiyovasküler hastalık gelişimine olan katkısı konusunda çok yoğun çalışılmıştır. ROT'lar geniş bir molekül kitlesini ifade eder ve kardiyovasküler sistemde; hücre büyüme ve farklılaşmasında, hücre dışı matriks yapım ve yıkımında, NO inaktivasyonunda ve birçok kinaz sisteminin aktivasyonunda rol oynar<sup>123</sup>. Bu etkinliklerin hemen hepsi HT patogenezinde rol oynayan süreçlerdir.

Hipertansiflerde periferik mononükleer hücrelerdeki ROT çöpçülerinin azalması fosfolipid ve DNA hasarına yol açmaktadır. Birçok çalışmada, eş zamanlı bakılan, lipid peroksidasyon ürünleri ile genomik veya mitokondriyal DNA hasarı göstergelerinin birbirine paralel olarak yüksek bulunması, ROT'ların birçok farklı molekülü birlikte etkilediğini göstermektedir<sup>122-124</sup>. Hidroksil, peroksinitrit ve hipoklorit DNA hasarlanmasında baş rol oynayan ROT'lardır. DNA'sı hasarlanan damar hücrelerinde, hücre siklusu ve çoğalmasında görev alan birçok anahtar stres-cevap gen ekspresyonunda değişiklik olmakta ve hızlı bir yaşlanma fenotipi ortaya çıkmaktadır<sup>122,125</sup>. Klinik çalışmalar; primer HT, renovasküler HT, malign HT ve preeklampsi tablolarında ROT üretimi ve düzeylerinde artış olduğunu ortaya koymuştur.

Antihipertansif ajanların OS üzerine olan etkileri son 10 yıldır etkin olarak araştırılmaktadır. İlk yapılan çalışmalarda OS üzerine olan etkiler incelenirken; lipid peroksidasyon göstergeleri, serum antioksidan enzim düzey ölçümleri ve AO eser element ölçümleri yapılmıştır<sup>126</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise; antihipertansiflerin, OS ile ilişkili endotel hasarı üzerine olan etkilerinin kan basıncı düşmesi ile mi yoksa spesifik etkileri sonucu mu geliştiği konuları



açıklanmaya çalışılmıştır<sup>127</sup>. Bunun yanında, oksidatif DNA hasarı üzerine olan etkilerine ilgi de son 2-3 yılda yoğunlaşmıştır. Son olarak, bu çalışmalar, giderek daha özel hasta gruplarında<sup>127,128</sup> ve daha özel moleküllerle gerçekleştirilmeye başlanmıştır<sup>129,130</sup>. Çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, genel olarak gözden geçirildiğinde, RAS inhibisyonu yapan antihipertansiflerin diğer ajanlardan daha etkin olarak OS göstergelerini olumlu yönde değiştirdiği göze çarpmaktadır. İn vitro AO özelliği olan bazı grupların (doksazosin, amlodipin, metorolol vb.) klinik AO etkinliği gözlenememiştir<sup>126</sup>.

RAS; embriyonik gelişimde, matur birçok doku ve organda fizyolojik ve patobiyolojik süreçlerin gelişiminde, sıvı ve elektrolit fizyolojisinde, son olarak da HT'nin patofizyolojik temelinde, dolayısıyla tedavi stratejilerinde önemli bir sistemdir. RAS aktivasyonu NADP(H) oksidaz aktivitesinin ve ROT üretiminin bir mediyatörü gibidir<sup>131,132</sup>. All'nin indüklediği hipertansif modellerde ROT artışı saptanmıştır<sup>133</sup>. İlaveten, All infüzyonunun hipertansiflerde normotansiflere göre daha yüksek oranda ROT oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir<sup>134</sup>. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ARB ve ACEİ grubu antihipertansiflerin kan basıncını düşürmeleri yanı sıra ROT üretimi ve NADP(H) oksidaz aktivitesini de baskılamaları bunu desteklemektedir<sup>135,136</sup>.

RAS ve All ilişkili ROT artışında anahtar rol NADP(H) oksidaz enzimi subüniti ve aktivitesinde artış olmasıdır<sup>137</sup>. NADP(H) oksidaz inhibitörü kullanımının All ilişkili ROT artışını engellediğinin gösterilmesi bu tezi güçlendirmiştir<sup>138</sup>. Bu girişimle, aynı zamanda All ilişkili kan basıncı yükselmesini de engellediğinden OS ve HT ilişkisinde ciddi bir kanıt da elde edilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, NADP(H) oksidaz enzimi Nox-1 izoformu genetik müdahale ile ortadan kaldırılan sıçanlarda All'ye verilen pressör yanıtta ciddi azalma saptanmıştır<sup>139</sup>. Bununla birlikte All aracılı damar düz kası hipertrofisinde artışın olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, kardiyovasküler hasarlanmada ROT'ların payı olmakla birlikte farklı yolların da süreçte yer aldığını düşündürmektedir<sup>139</sup>.

Yukarıdaki çalışmaların çoğunun, hep dışarıdan farmakolojik dozlarda verilen All kullanılarak gerçekleştirildiği görülmektedir. Endojen RAS ve All ile OS ilişkisi de az sayıda çalışmada araştırılmıştır. İki böbrek, bir klip renovasküler HT modelinde (RAS'ın aktif olduğu bir model) NADP(H) oksidaz ilişkili ROT üretiminde ve kan basıncında paralel artışlar saptanmıştır<sup>140</sup>.

Dahl farelerinde oluşturulan tuza duyarlı HT tipinde (RAS'ın aktif olduğu) tedavi amaçlı verilen ARB'nin (kandesartan) aort duvarındaki ROT düzeyini azalttığı gösterilmiştir<sup>141</sup>. Aynı araştırmacılar 3 yıl sonra yaptıkları bir çalışmada, aynı modelde NADP(H) oksidaz inhibitörü verilerek de aortadaki ROT düzeyinin düşürülebileceğini belirlemiştir<sup>142</sup>. İlginç olarak her 2 çalışmada da sistolik kan basıncında düşme gözlenmemiştir<sup>141,142</sup>. Takaya ve arkadaşları, deneysel hayvan modelinde, telmisartanın, kan basıncını düşürmeksizin, NADPH oksidaz enzim aktivitesini %60 azalttığını göstermiştir<sup>143</sup>.

All'nin etkin olmadığı HT tiplerinde de ROT'larla ilgili önemli veriler elde edilmiştir. Spontan hipertansif ratlar ve DOCA tuz duyarlı hipertansif ratlarda ET-1 ilişkili ROT artışı olduğu gösterilmiştir<sup>144</sup>. Sıçanlarda insan ET-1 ekspresyonunun artmasının kan basıncından bağımsız olarak endotel disfonksiyonu ortaya çıkardığı ve bunun büyük olasılıkla NADP(H) oksidaz enzim aktivitesindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>145</sup>.

Tüm bu veriler birlikte ele alındığında RAS, OS ve HT gelişiminden sorumlu diğer etmenler arasındaki ilişkinin ne kadar karmaşık olduğu göze çarpmaktadır. Ancak konuyla ilgili hemen tüm verilerin deneysel modellerde elde edildiğinin, insandaki süreçlerin bu modellerle ne kadar benzeştiğinin bilinmediğinin altını çizmemiz gerekmektedir.

İnsanda, özellikle tedavi edilmemiş hipertansiflerde, yukarıda bahsedilen birkaç çalışma dışında; RAS, OS ve kan basıncı ilişkisi, tedaviye yanıtı ve bu yanıtı belirleyen faktörler çok iyi bilinmemektedir.

Çalışmamızda, çok özel ve tedavi almamış bir hipertansif hasta grubunda bir ARB olan olmesartanın oksidatif DNA hasarı üzerine olan etkinliği ve ilişkili faktörler araştırılmıştır. ARB'lerden; telmisartan, kandesartan, losartan ve olmesartan ile ilgili oldukça az sayıda deneysel ve klinik çalışma mevcuttur. Koh ve arkadaşları hafif-orta dereceli HT'si olan hastalarda; randomize, çift kör, çaprazlamalı, plasebo ve kandesartanın karşılaştırıldığı 2 aylık çalışmalarında kandesartanın plazma malondialdehid düzeyini azalttığını, ön kol arteriyel vazodilatasyon kapasitesini %29 arttırdığını gözlemlemişlerdir<sup>146</sup>. Bu durumu kandesartanın kan basıncını düşürücü etkisi dışında, pleiotropik etki, olarak rapor etmişlerdir. Aslam ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında valsartan ve amlodipini karşılaştırdıkları 6 haftalık çift kör, çaprazlamalı çalışmalarında valsartanın plazma 8-OHdG düzeyini %19 azalttığını göstermişlerdir<sup>147</sup>. Yine

araştırmacılar bu bulgu ile, hemodiyaliz hastalarında ARB'lerin oksidatif DNA hasarını azalttığı sonucunu çıkarmışlardır. Bu çalışmanın handikapı; birçok sorunu bünyesinde barındıran (primer hastalık farkı, kronik inflamasyon dereceleri farklı, kardiyovasküler etkilenmişlik oranları farklı hastalar) ve karmaşık bir tedavi stratejisi uygulanan hemodiyaliz hastalarında bu bulgunun değerinin ne olduğu tartışmalıdır. Kandesartanın oksidatif DNA hasarı üzerine olan etkisi ile ilgili tek çalışma vardır ve bu yıl içerisinde yayınlanmıştır. 12 aylık bu çalışmada primer hipertansiflerde, idrar 8-OHdG düzeyini azalttığı, NO biyoyararlanımını arttırdığı gösterilmiştir<sup>147</sup>.

Losartan, OS zerindeki etkisi en çok gözlemlenmiş ARB'lere dendir. Ancak oksidatif DNA hasarına ilişkin tek alışma, 2008 Nisan ayında yayınlanmış ve İnan'lı böbrek nakilli hastalarda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, 8 haftalık tedavi sonunda losartanın oksidatif DNA hasarı göstergesi olan 8-OHdG'yi azalttığı ancak bu etkinin anjiyotensin TT genotipinde daha belirgin olduğu belirlenmiştir. Yazarlar bu bulguya dayanarak ARB'lerin OS göstergeleri üzerindeki etkisinde RAS polimorfizminin söz sahibi olduğuna kanaat getirmişlerdir<sup>148</sup>.

Başka bir ARB olan İrbesartan ile yapılmış çalışmalar özellikle diyabetik hipertansif hasta gruplarında gerçekleştirilmiş olup, OS göstergelerinde azalma elde edildiği yönündedir<sup>149,150</sup>.

İnsanlarda; hiçbir hipertansif durumda; İrbesartan, telmisartan ve olmesartan ile yapılmış oksidatif DNA hasarı çalışması yoktur. Çalışmamız bu anlamda bir ilktir. Diğer moleküllerle yapılmış çalışmalar ise KVRF sayısı yüksek, heterojen, hipertansif hedef organ hasarı olan hastalarda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza OS açısından kan basıncı ykseklėđi dışında bir risk taşımayan hastalar dahil edilmiştir ve bu kadar spesifik ve OS açısından minimum risk altındaki hasta grubunda bile oksidatif DNA hasarı göstergesi olan 8-OHdG yüksek bulunmuştur. Bu bulgu Redon ve arkadaşlarının bulguları ile paralel olmasına karşın, Cracowsky ve arkadaşlarının bulgularının aksinedir. Bu bulgunun nedeninin ne olduğunu hasta grubumuzda ortaya koymak mümkün değerildir. Yani kan basıncı ykseklėđinden kaynaklanan bir OS artışı mı mevcuttur yoksa OS artışı olduğundan mı kan basıncı yüksektir, kestirilemez. Mevcut hasar göstergesi ile ilişkili durumlara bakıldığında hastalarda yalnızca SVKİ ile bir paralellik olduğu saptanmıştır. Hasta grubunun SVKİ her ne kadar

normal sınırlarda olsa ve kontrol grubuyla aralarında anlamlı fark olmasa da SVKİ daha yüksek hastalarda 8-OHdG düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Literatürde oksidatif DNA hasarı ve myokard kitlesi ile ilgili kuran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte kalp yetmezliği gibi ileri myokard hasarı olan hastalarda hem serumda hem de myokard dokusunda 8-OHdG düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu bulguya dayanarak, hipertansif hastalarda erken dönemde varolan oksidatif DNA hasarının uzunca bir süreç sonrası vasküler ve myokardiyal hasar gelişiminde söz sahibi olabileceği speküle edilebilir. Çünkü yapılan bir çalışmada 8-OHdG'nin sol ventrikül remodelingi için iyi bir belirleyici olduğu düşünülmektedir<sup>151,152</sup>. Ancak bu konuda, neden-sonuç ilişkisi çıkarılabilecek longitüdünel çalışmalara gereksinim vardır.

Bunun yanında kadın hastalarda istatistiksel anlamı olmamakla birlikte 8-OHdG düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Cinsiyet ve 8-OHdG düzeyi arasındaki ilişki birçok durumda değerlendirilmiştir. Örneğin Fanconi anemisi olan bayanlarda erkeklerden daha yüksek 8-OHdG düzeyine rastlanmış ve bunlardaki kromozomal anormalliklerin daha yüksek oranda olduğu belirlenmiştir<sup>151</sup>. Bununla birlikte çalışmaların bütününe bakıldığında net bir cinsiyet etkisi gözlenmemiştir.

Çalışmada ilginç olarak yaşla 8-OHdG düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. Literatürdeki bilgilerde genelde yaşlanma ile oksidatif DNA hasarının arttığı ifade edilmektedir. Bununla birlikte yaşlanma sonucu bazı dokularda (karaciğer, böbrek ve bağırsak) 8-OHdG artarken bazılarında değişmediği (beyin ve testis) de gösterilmiştir<sup>153</sup>. Bazı araştırmacılar ise yaşla dokularda oksidatif DNA hasarının değişmediğini savunmaktadırlar. Yine hem kontrol grubunda hem de hasta grubunda (tedavi öncesi ve tedavi sonrası), açlık kan şekeri, ürik asid, CRP gibi moleküllerin, normal aralıkta da olsalar, düzeyleri ile 8-OHdG düzeyi arasında paralellik saptanmamıştır<sup>154</sup>.

Çalışmamızda 4 haftalık olmesartan tedavisi sonrasında 8-OHdG düzeyinde bir azalma sağlanmış olsa bile düzeyinin normotansif kontrol grubu düzeylerine ulaşmadığı gözlenmiştir. 8-OHdG düzeyinin yarılanma ömrü ile ilgili net bir veri literatürde yoktur. Ancak bir çalışmada düzeyini yükselten bir uyarının kesilmesini takiben 48 saat sonra normal düzeye ulaştığı gözlenmiştir. Buna mukabil, uyarı verilemeye devam edildiğinde seviyesinin sürekli yüksek kaldığı gözlemlenmiştir<sup>154</sup>. Çalışmamızda 8-OHdG'nin 4 hafta sonra azalmasına

rağmen yüksekliğini korumasının kronik bir OS varlığına işaret ettiği düşünülebilir. Bu öyle bir durum ki spesifik bir All AT1-reseptör antagonisti olan olmesartan tedavisi sonrası da devam etmektedir. Buradan mevcut oksidatif DNA hasarının All blokajıyla kısmen baskılanmasının All dışı etkenleri işaret ettiği sonucu çıkarılabilir.

Kan basıncı ile 8-OHdG birlikte değerlendirildiğinde; ne çalışma başında, ne tedavi sonunda, ne kan basıncı kontrolü sağlananlar ile sağlanamayan hasta subgruplarında, ne de kontrol grubunda sistolik, diyastolik ve nabız basıncının 8-OHdG düzeyleri ile ilintisiz olduğu gözlenmiştir. Bir başka deyişle olmesartan kan basıncından bağımsız olarak 8-OHdG düzeylerini %14 oranında düşürmüştür. Olmesartan 20 mg/gün ile çalışmayı tamamlayan hastalar ile 40 mg/gün ile tamamlayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada serum 8-OHdG düzeyleri açısından bir fark bulunamamıştır. Dolayısı ile doz artırımı ile, oksidatif DNA hasarı açısından, ek fayda sağlanamamaktadır. Bu durum hasta grubumuzda, kan basıncı düzeyi, antihipertansif tedavi ve oksidatif DNA hasarı ilişkisinin sanılandan daha karmaşık olduğunu düşündürmektedir. Literatürde buna paralel veriler vardır<sup>143</sup>.

Çalışmamızın sınırlı yanları ise; hasta sayısının nispeten az oluşu, oksidatif stres belirleyicisi olarak yalnızca 8-OHdG'nin ölçülmesi, antioksidan durumun değerlendirilmemesi, ambulatuvar kan basıncı ölçümünün kullanılmamasıdır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Yeni tanı almış, henüz tedavi edilmemiş, kan basıncı yüksekliği dışında ek kardiyovasküler risk taşımayan primer arteriyel hipertansiyon sorunu olan hastalar normotansif risksiz hastalar ile karşılaştırıldığında oksidatif DNA hasarı göstergesi olan 8-OHdG düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.
2. Kadınlarda istatistiksel anlamı olmamasına karşın 8-OHdG düzeyinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.
3. Sistolik, diyastolik ya da nabız basıncı ile oksidatif DNA hasarı düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır.
4. Olmesartan kan basıncı düzeyinden bağımsız olarak oksidatif DNA hasarını azaltmaktadır. Bu etki pleiotropik etki olarak değerlendirilebilir. Benzer kan basıncı düşmesi sağlayan, bunun yanında oksidatif DNA hasarı üzerine olumlu etkisi olmayan moleküllere göre üstün özellik olarak kabul edilebilir.
5. Olmesartan tedavisi sonrası oksidatif DNA hasarı azalmış olsa da normal kişilerin sahip olduğu düzeye inmediği belirlenmiştir.
6. Oksidatif DNA hasarının normal seviyelerde olan sol ventrikül kitle indeksi ile paralellik göstermesi subklinik bir myokard hasarı göstergesi olabilir. Bu açıdan longitudinal çalışmalar yapılması gerekir.
7. Hasta sayısının az olması nedeniyle, saptanan sonuçları etkileyebilir.
8. Olmesartanın bu etkinin spesifik başka hasta gruplarında da, özellikle RAS aktivitesinin üst düzeylerde olduğu, malign hipertansiyon, renovasküler hipertansiyon gibi durumlarda, incelenmesi gerekir.
9. Daha uzun süreli çalışmalarla bu kısa dönemde elde edilen sonuçların sürüp sürmediğinin ve klinik sonuçlara katkısının, daha büyük hasta grupları içeren çalışmalar ile ortaya konması gerekir.
10. Antihipertansif tedavinin sınırlı faydası nedeniyle, özellikle hasta gruplarında elde edilen bu tür pleiotropik etkiler ve dereceleri, ilaç tercihini kolaylaştıracak klinik faydayı da arttıracaktır.

## KAYNAKLAR

- 1- Frei B. Reactive oxygen species and antioksidant vitamins: mechanisms of action. Am J Med 1994; 97(3A): 5-13.
- 2- Hopkins J, Tudhope GR. Glutathione peroxidase in human red cells in health and disease. Br J Haematol 1973; 25: 563-575.
- 3- Neve J. Methods in determination of selenium states. J Trace Element Electrolytes Health Dis 1991; 5: 1-17.
- 4- Alcock NW. Trace elements in: Kaplan LA, Pesce AJ; Clinical chemistry, 3rd edition; 1996; 746.
- 5- Sies H. Oxidative stress: introductory remarks In: Sies, H; Oxidative stress. Orlando, FL: Academic Press; 1985: 1.
- 6- Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N Engl Med 1997; 337: 408-416.
- 7- Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxidative derived species. FEBS letters 1991; 281: 9-19.
- 8- Grossman E. Diabetes Care 2008; 31(2): 185-9.
- 9- Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 6th Edition Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Norman M. Kaplan Chapter 28 941-972.
- 10- Crawford Kardiyoloji 1. Baskı 2. Cilt, Michael H Crawford, John P DiMarco, Bölüm 3: Hipertansif Kalp Hastalığı; 1-11.
- 11- Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, et al. for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey in 2003. J Hypertens 2005 ; 23: 1817-23.
- 12- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. J Hypertens 2007; 25(6): 1105-87.
- 13- Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Lancet 2008; 371: 1513-18.
- 14- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Lancet 2004; 364: 937-52.

- 15- Mancia G. Total cardiovascular risk: a new treatment concept. *J Hypertens* 2006; 24(2): 17-24.
- 16- Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe et al. American Society Of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008; 52(1): 10-29.
- 17- Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, et al. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346(12): 913-23.
- 18- Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885.
- 19- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
- 20- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
- 21- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
- 22- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951-958.
- 23- Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, et al. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004; 110: 552-557.
- 24- Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, et al. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004; 44: 61-66.



- 25- Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712-719.
- 26- Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. *J Hypertens* 2006; 24: 3.
- 27- Birns J, Morris R, Donaldson N, et al. The effects of blood pressure reduction on cognitive function. *J Hypertens* 2006; 24 :1907-1914.
- 28- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al; Systolic Hypertension in Europe Investigators. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046-2052.
- 29- Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al. Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2426-2439.
- 30- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
- 31- Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, et al. HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 936-942.
- 32- Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351:1941-1951.
- 33- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148(1): 30-48.
- 34- Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001; 19: 511-519.

- 35- The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002; 288: 2981-2997.
- 36- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-2031.
- 37- Weintraub HS, Basile J. The Pleiotropic Effects of Antihypertensive Agents. South Med J 2008: 9.
- 38- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated. Circulation 2006; 114: 2850 -2870.
- 39- Sies H. Oxidants and antioxidants. Exp Physiol 1997; 82: 291-295.
- 40- Jaques L, Goy J, Rozensztajn L. et al: Lipid peroxidation and protective enzymes during myocardial infarction. Chim Acta 1989; 196 : 119-26.
- 41- Dypbukt JM, Ankarcrona M, Burkitt M, et al. Different prooxidant levels stimulate growth, trigger apoptosis or produce necrosis of insulin secreting RINm5F cells. J Biol Chem 1994; 269 : 30553-60.
- 42- Saugstad O. Neonatal oxygen radical disease. Rec Adv Ped 1992; 6 : 173-87.
- 43- Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury I. Free Radical Chemistry. J Clinical Toxicology 1993; 49(4): 481-93.
- 44- Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, et al. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. Circulation 2000; 101: 1653-59.
- 45- Totter JR. Proc. Natl Acad Sci U.S.A. 1980; 77: 1763 -7.
- 46- Arıcıoğlu A. Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı. 1994; 2(3): 139 242.
- 47- Akkuş İ. (1995) Serbest Radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza yayınları.
- 48- Halliwell B. Murcia M.A, Chirico S, et al. Free radicals and antioxidants in food and in vivo: what they do and how they work: critical review. Food Sci And Nutrit 1995; 35: 7-20.

- 49- Gutteridge J.M. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819-28.
- 50- Stadtman E.R. Oxidation of free aminoacids and aminoacids residues in protein by radiolysis and metal catalyzed reactions. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 797-821.
- 51- Maddipati K.R. Marnet L.J. Characterization of the major hydroperoxide reducing activity of human plasma: purification and properties of a selenium-dependent glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1987; 262: 393-403.
- 52- Venditti P. Balestrieri M. Di Meo, et al. T. Effect of thyroidstate on lipid peroxidation, antioxidant defences and susceptibility to oxidative stress in rat tissue. *J Endocrinol* 1997; 155: 151-157.
- 53- Gutteridge J.M. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819-28.
- 54- Gutteridge J.M.C, Peterson S.K. Segal A.W, et al. Inhibition of lipid peroxidation by the iron binding protein lactoferrin. *Biochem J* 1981; 199: 259-6.
- 55- Schiffrin EL, Park JB, Pu Q. Effect of crossing overhypertensive patients from a beta blocker to anangiotensin receptor antagonist on resistance arterystructure and on endothelial function. *J Hypertens* 2002; 20; 71-78.
- 56- Simic MG. *Carcinogenesis* 1994; 54: 1918-23.
- 57- Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. *Free radical in molecular biology. J Aging and disease* 1984; 65(24): 53-66.
- 58- Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, et al. *J Cancer Res* 1994; 54(6): 12-15.
- 59- Ball S, Weindruch R, Walford L. Antioxidants and immun response. *J Free radicals, Aging and Dejenervative Diseases* 1986; 427-456.
- 60- Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids I, and The Oxidative Stress Study Group: Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *J Respir Crit Care Med* 1997; 156(26): 341-347.
- 61- Evans P, Lyras L, Halliwell B. Measurement of protein carbonyls in human brain tissue. *Methods Enzymol* 1999; 300: 145-156.

- 62- Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol* 1994; 233: 381-385.
- 63- Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, et al. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem* 1992; 286(35): 607-11.
- 64- Butterfield DA, Koppal T, Howard B, et al. Structural and functional changes in proteins induced by free radical-mediated oxidative stress and protective action of the antioxidants N-tert-butyl-alpha-phenylnitron and vitamin E. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 854: 448-462.
- 65- Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance *J Free Radical Res* 1992; 16: 75 -87.
- 66- Horwood E. Epe B. *DNA and Free Radicals*. Chichester 1993; 41-65.
- 67- Steenken S. Purine bases, nucleosides, and nucleotides: aqueous solution redox chemistry and transformation reactions of their radical cations and e- and OH adducts. *J Chem Rev* 1989; 89(24): 503 -520.
- 68- Totter JR. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1980; 77: 1763 -7.
- 69- Dizdaroglu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. *Mutat Res* 1992; 75: 331-342.
- 70- Weiseger R.A.(1986) *Oxygen Radicals and ischemic tissue injury*. *Gastroenterology*; 90: 494- 496.
- 71- Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, et al. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *The new england journal of medicine* 1998: 339; 346-347
- 72- Landmesser U, Harrison DG, Drexler H. Oxidant stress a major cause of reduced endothelial nitric oxide availability in cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 62; 9-13.
- 73- Devaraj S, Wang-Polagruto J, Polagruto J, et al. High-fat, energy-dense, fast-food-style breakfast results in an increase in oxidative stress in metabolic syndrome. *Metabolism* 2008 Jun; 57: 867-70.
- 74- Davi G, Alessandrini P, Mezzetti A, et al. In vivo formation of 8-epi prostaglandin F2a is increased in hypercholesterolemia. *Vasc Biol* 1997; 17: 3230–3235.

- 75- Sanguigni V, Pignatelli P, Caccese D, et al. Increased superoxide anion production by platelets in hypercholesterolemic patients, *Thromb Haemost* 2002; 87: 796-801.
- 76- Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W. Relationship between oxidative stress and essential hypertension. *Hypertens Res* 2007; 30: 1159-67.
- 77- Beswick R.A, Dorrance A.M. Leite R, et al. NADH/NADPH oxidase and enhanced superoxide production in the mineralocorticoid hypertensive rat, *Hypertension* 2001; 38: 1107-1111.
- 78- Berry C, Hamilton C.A, Brosnan M.J, et al. Investigation into the sources of superoxide in human blood vessels: angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries, *Circulation* 2000; 101: 2206-2212.
- 79- Germano G, Sanguigni V, Pignatelli P, et al. Enhanced platelet release of superoxide anion in systemic hypertension: role of AT1 receptors, *J Hypertens* 2004; 22: 1151-1156.
- 80- Robertson, R. P. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *J Biol Chem* 2004; 279: 42351-4.
- 81- Robertson R, Zhou H, Zhang T, et al. Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes. *Cell Biochem Biophys* 2007; 48: 139-46.
- 82- Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J* 2003; 79: 195-200.
- 83- Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res* 1999; 85: 753-66.
- 84- Malinski T. Understanding nitric oxide physiology in the heart: A nanomedical approach. *Am J Cardiol* 2005; 96: 13-24.
- 85- Cohen RA, Plane F, Najibi S, et al. Nitric oxide is the mediator of both endothelium dependent relaxation and hyperpolarization of the rabbit carotid artery. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997; 94: 4193-98.
- 86- Minor RL Jr, Myers PR, Guerra R Jr, Bates JN, Harrison DG. Diet induced atherosclerosis increases the release of nitrogen oxides from rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990; 86: 2109 -2116.

- 87- Hua Cai and Harrison D.G. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-844.
- 88- Calderon GL, Wen-wang L, Zhang YJ. et al. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a major mutagenic oxidative DNA lesion, and DNA strand breaks in nasal respiratory epithelium of children exposed to urban pollution. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 469-74.
- 89- Helbock HJ, Beckman KB, Shigenaga MK. DNA oxidation matters; The HPLC electrochemical detection assay of 8-oxo-deoxyguanosine and 8-oxo-guanine. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 288-93.
- 90- Shigenaga MK, Ames BN. Assay for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; A biomarker of in vivo oxidative DNA damage. *Free Radic Biol&Med* 1991; 10: 211-6.
- 91- Orhan H, Van Holland B, Krab B, et al. Evaluation of a multi-parameter biomarker set for oxidative damage in man: increased urinary excretion of lipid, protein and DNA oxidation products after one hour of exercise. *Free Radic Res* 2004; 38: 1269-79.
- 92- Cadet J, d'Ham C, Douki T, et al. Facts and artifacts in the measurement of oxidative base damage to DNA. *Free Radic Res* 1998; 29: 541-50.
- 93- Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation Research* 1997; 387: 147-63.
- 94- Buthbumrung N, Mahidol C, Navasumrit P, et al. Oxidative DNA damage and influence of genetic polymorphisms among urban and rural schoolchildren exposed to benzene. *Chem Biol Interact* 2008; 172: 185-94.
- 95- Peng T, Li LQ, Peng MH, et al. Evaluation of oxidative stress in a group of adolescents exposed to a high level of aflatoxin B1--a multi-center and multi-biomarker study. *Carcinogenesis* 2007; 28: 2347-54.
- 96- Chen HI, Liou SH, Ho SF, et al. Oxidative DNA damage estimated by plasma 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG): influence of 4, 4'-methylenebis (2-chloroaniline) exposure and smoking. *J Occup Health* 2007; 49(5): 389-98.

- 97- Ishikawa T, Fujioka H, Ishimura T, et al. Increased testicular 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in patients with varicocele. *BJU Int* 2007; 100(4): 863-6.
- 98- Dong QY, Cui Y, Chen L, et al. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine levels in diabetic retinopathy patients. *Eur J Ophthalmol* 2008;18(1): 94-8.
- 99- Futagami S, Hiratsuka T, Shindo T, et al. Expression of apurinic/aprimidinic endonuclease-1 (APE-1) in H. pylori-associated gastritis, gastric adenoma, and gastric cancer. *Helicobacter* 2008; 13: 209-18.
- 100- Yokuş B, Çakır DÜ. İnvivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri; 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002; 22: 535-543.
- 101- Hirano T, Yamaguchi R, Asami S, et al. 8-Hydroxyguanine levels in nuclear DNA and its repair activity in rat organs associated with age. *The Journal of Gerontology* 1996; 51: 303-8.
- 102- Kunitomo M, Yamaguchi Y, Kagota S, et al. Beneficial effect of coenzyme Q10 on increased oxidative and nitrative stress and inflammation and individual metabolic components developing in a rat model of metabolic syndrome. *J Pharmacol Sci* 2008; 107(2): 128-37.
- 103- Bloomer RJ, Goldfarb AH, McKenzie MJ. Oxidative stress response to aerobic exercise: comparison of antioxidant supplements. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 1098-105.
- 104- Lee BM, Lee SK, Kim HS. Inhibition of oxidative DNA damage, 8-OHdG, and carbonyl contents in smokers treated with antioxidants. *Cancer Lett* 1998; 132: 219-27.
- 105- Lee CY, Hsu YC, Wang JY, et al. Chemopreventive effect of selenium and Chinese medicinal herbs on N-nitrosobis(2-oxopropyl) amine-induced hepatocellular carcinoma in Syrian hamsters. *Liver Int* 2008; 28(6): 841-55.
- 106- Floyd RA, Watson J, Wong PK. Hydroxyl free radical adduct of deoxyguanosine: sensitive detection and mechanism of formation. *Free Radical Res Commun* 1986; 1: 163-72.

- 107- Rojas A, Figueroa H, Re L, et al. Oxidative Stress at the Vascular Wall. Mechanistic and Pharmacological Aspects. Arch Med Res 2006; 37: 436-448.
- 108- Salonen RM, Nyyssonen K, Kaikkonen J. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study Circulation 2003; 107: 947-953.
- 109- Böger RH. L-Arginine therapy in cardiovascular pathologies: beneficial or dangerous? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008; 11: 55-61.
- 110- Heitzer T, Krohn K, Albers S, et al. Tetrahydrobiopterin improves endothelium-dependent vasodilation by increasing nitric oxide activity in patients with Type II diabetes mellitus. Diabetologia 2000; 43: 1435-8.
- 111- Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, et al. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. J Hum Hypertens 2007; 21: 20 - 7.
- 112- Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. Circulation 2004; 110: 1507-1512.
- 113- Schulman IH, Zhou M-S, Raji L. Nitric oxide, angiotensin II, and reactive oxygen species in hypertension and atherosclerosis. Curr Hypertens Rep 2005; 7: 61- 7.
- 114- Ono H, Minatoguchi S, Watanabe K, et al. Candesartan decreases carotid intima-media thickness by enhancing nitric oxide and decreasing oxidative stress in patients with hypertension. Hypertens Res 2008; 31(2): 271-9.
- 115- HR Brunner, Olmesartan medoxomil: Current status of its use in monotherapy. Vascular Health and Risk Management 2006; 2: 327-340.
- 116- Kurita S, Takamura T, Ota T, et al. Olmesartan ameliorates a dietary rat model of non-alcoholic steatohepatitis through its pleiotropic effects. Eur J Pharmacol 2008; 588(2-3) : 316-24.



- 117- Fujimoto S, Satoh M, Horike H. Olmesartan ameliorates progressive glomerular injury in subtotal nephrectomized rats through suppression of superoxide production. *Hypertens Res* 2008; 31: 305-13.
- 118- Yamashita C, Hayashi T, Mori T, et al. Angiotensin II receptor blocker reduces oxidative stress and attenuates hypoxia-induced left ventricular remodeling in apolipoprotein E-knockout mice. *Hypertens Res* 2007; 30(12): 1219-30.
- 119- Kadowaki D, Anraku M, Tasaki Y, et al. Effect of olmesartan on oxidative stress in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2007; 30: 395-402.
- 120- Cracowski JL, Baguet JP, Ormezzano O, et al. Lipid peroxidation is not increased in patients with untreated mild to moderate hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 286-288.
- 121- Ormezzano O, Cracowski JL, Baguet JP, et al. Oxidative stress and baroreflex sensitivity in healthy subjects and patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 2004; 18(7): 517-21.
- 122- Redon J, Oliva MR, Tormos C, et al. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1096-101.
- 123- Griending KK, Sorescu D, Lassegue B, et al. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. *Vasc Biol* 2000; 20: 2175-83.
- 124- Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension* 2004 Sep; 44(3): 248-52.
- 125- Pryor WA, Squadrito GL. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am J Physiol* 1995; 268: 699-722.
- 126- Baykal Y, Yilmaz MI, Celik T, et al. Effects of antihypertensive agents, alpha receptor blockers, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers, on oxidative stress. *J Hypertens* 2003 Jun; 21: 1207-11.

- 127- Aslam S. Cardiovascular disease in dialysis patients: do some antihypertensive drugs have specific antioxidant effects or is it just blood pressure reduction? Does antioxidant treatment reduce the risk for cardiovascular disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17(1): 99-105.
- 128- Polizio AH, Balestrasse KB, Yannarelli GG, et al. Angiotensin II regulates cardiac hypertrophy via oxidative stress but not antioxidant enzyme activities in experimental renovascular hypertension. *Hypertens Res* 2008; 31(2): 325-34.
- 129- Wagenfeld L, Himpel O, Galambos P, et al. Protective effects of nebivolol on oxygen free radical-induced vasoconstrictions in vitro. *Med Sci Monit* 2008; 14: 109-112.
- 130- Hirooka Y, Kimura Y, Sagara Y, et al. Effects of valsartan or amlodipine on endothelial function and oxidative stress after one year follow-up in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30(3): 267-76.
- 131- Lassegue B, Clempus RE. Vascular NAD(P)H oxidases: specific features, expression and regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: 277-297.
- 132- Toyz RM. Reactive oxygen species in vascular biology: role in arterial hypertension. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2003; 91-106.
- 133- Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/-NAD(P)H oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996; 97: 1916-23.
- 134- Fortuno A, Oliván S, Beloqui O, et al. Association of increased phagocytic NAD(P)H oxidase-dependent superoxide production with diminished nitric oxide generation in essential hypertension. *J Hypertens* 2004; 22: 2169-75.
- 135- Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, et al. AT1 receptor blocker added to ACE inhibitor provides at advanced stage of hypertensive diastolic heart failure. *Hypertension* 2004; 43: 686-691.

- 136- Yao EH, Fukuda N, Matsumoto T, et al. Losartan improves the impaired function of endothelial progenitor cells in hypertension via an antioxidant effect. *Hypertens Res* 2007; 30(11): 1119-28.
- 137- Fukui T, Ishizaka N, Rajagopalan S, et al. p22phox mRNA expression and NAD(P)H oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats. *Circ Res* 1997; 80: 45-51.
- 138- Rey FE, Cifuentes ME, Kiarash A, et al. competitive inhibitor of NAD(P)H oxidase assembly attenuates vascular O<sub>2</sub>( $\cdot$ ) and systolic blood pressure in mice. *Circ Res* 2001; 89: 408-14.
- 139- Matsuno K, Yamada H, Iwata K, et al. Nox1 is involved in angiotensin II-mediated hypertension: a study in Nox1-deficient mice. *Circulation* 2005; 112: 2677-85.
- 140- Jung O, Schreiber JG, Geiger H, et al. gp91phox-containing NAD(P)H oxidase mediates endothelial dysfunction in renovascular hypertension. *Circulation* 2004;109: 1795-801.
- 141- Zhou MS, Adam AG, Jaimes EA, et al. In salt-sensitive hypertension, increased superoxide production is linked to functional upregulation of angiotensin. *Hypertension* 2003;42:945-51.
- 142- Zhou MS, Hernandez Schulman I, Pagano PJ, et al. Reduced NAD(P)H oxidase in low renin hypertension: link among angiotensin II, atherogenesis, and blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 81-6.
- 143- Takaya T, Kawashima S, Shinohara M, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker telmisartan suppresses superoxide production and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2006; 186(2): 402-10.
- 144- Li L, Fink GD, Watts SW, et al. Endothelin-1 increases vascular superoxide via endothelin(A)- NAD(P)H oxidase pathway in low-renin hypertension. *Circulation* 2003; 107: 1053-8.
- 145- Amiri F, Virdis A, Neves MF, et al. Endothelium-restricted overexpression of human endothelin-1 causes vascular remodeling and endothelial dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 2233-40.
- 146- Koh KK, Ahn JY, Han SH, et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 905-10.

- 147- Aslam S, Santha T, Leone A, et al. Effects of amlodipine and valsartan on oxidative stress and plasma methylarginines in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Kidney Intm* 2006; 70: 2109-15.
- 148- Ghorbanihaghjo A, Veisi P, Argani H, et al. Prevention of DNA damage in renal transplantation by losartan and enalapril: the role of renin-angiotensin system polymorphisms. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12(1): 65-73.
- 149- Chiarelli F, Di Marzio D, Santilli F, et al. Effects of irbesartan on intracellular antioxidant enzyme expression and activity in dolescents and young adults with early diabetic angiopathy. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1690-7.
- 150- Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, et al. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 111(19): 2518-24.
- 151- Watanabe E, Matsuda N, Shiga T, et al. Significance of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2006; 12(7): 527-32.
- 152- Kono Y, Nakamura K, Kimura H, et al. Elevated levels of oxidative DNA damage in serum and myocardium of patients with heart failure. *Circ J* 2006; 70(8): 1001-5.
- 153- Pagano G, Degan P, d'Ischia M, et al. Gender- and age-related distinctions for the in vivo prooxidant state in Fanconi anaemia patients. *Carcinogenesis* 2004; 25(10): 1899-909.
- 154- Kondo K, Watanabe A, Akiyama H, et al. The metabolisms of agaritine, a mushroom hydrazine in mice. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(3): 854-62.

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>sayfa</b>
<b>Tablo-1:</b> Kan basıncının güncel sınıflaması	<b>8</b>
<b>Tablo-2:</b> Hipertansiyona eşlik eden veprognozu etkileyen diğer risk faktörleri ve klinik durumlar.	<b>11</b>
<b>Tablo-3:</b> Günümüzde hipertansiyonun farmakolojik tedavisinde kullanılan major antihipertansif ilaç sınıfları.	<b>15</b>
<b>Tablo-4:</b> İnsan organizmasındaki oksidan ve antioksidan sistemler	<b>20</b>
<b>Tablo-5:</b> Ekstraselüler AO moleküller ve etkinlikleri	<b>25</b>
<b>Tablo-6:</b> Çalışma başlangıcında, gruplara ait demografik özellikler ve oksidatif stres açısından önemli laboratuvar test verileri	<b>41</b>
<b>Tablo-7:</b> Hasta grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonunda anlamlı değişiklik gösteren parametreler ve değerleri	<b>42</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil</b>	<b>sayfa</b>
<b>Şekil-1:</b> Hipertansiyon tanısı alan hastalarda kan basıncı yüksekliğine eşlik eden risk faktörü sayısı	<b>10</b>
<b>Şekil-2:</b> Kardiyovasküler risk faktörü varlığı ve ortaya çıkardığı zarar oranları	<b>10</b>
<b>Şekil-3:</b> Renin-anjiyotensin sisteminin kalp-damar yatağı ve kan basıncı üzerine olan etkilerinin basitleştirilmiş diyagramı	<b>14</b>
<b>Şekil-4:</b> Endotel hasarlanmasında risk faktörlerinin kullandığı ortak yolak	<b>20</b>
<b>Şekil-5:</b> Hücre içi AO savunma sisteminin genel enzimatik reaksiyonlar	<b>25</b>
<b>Şekil-6:</b> Süperoksidler ve nitrik oksid (NO) yolaklarının kesişmesi ve nitrik oksidin süperokside olan afinite yolağı	<b>31</b>
<b>Şekil-7:</b> Damar yatağındaki oksidatif stres kaynakları ve sonuçları	<b>32</b>
<b>Şekil-8:</b> All'nin oksidatif stresi arttırma mekanizması ve sonuçları	<b>38</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

OS:	Oksidatif stres
KVRF:	Kardiyovasküler risk faktörü
ODH:	Oksidatif DNA hasarı
8-OHdG:	8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
HT:	Hipertansiyon
H	Hasta
K:	Kadın
E:	Erkek
NrB:	Normotansif birey
KG:	Kontrol grubu
ROT:	Reaktif oksijen türevleri
AO:	Antioksidan
SOD:	Superoksit dismutaz
CAT:	Katalaz
DNA :	Deoksiribonükleik asit
RAS:	Renin-anjiyotensin sistemi
All:	Anjiyotensin II
ARB:	All AT1 reseptör blokerleri
ESH/ESC:	European Society of Hypertension/European Society of Cardiology.
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
KIMK:	Karotis intima-media kalınlığı
KB:	Kan basıncı
ACE:	Anjiyotensin "converting" enzim
ACEİ:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
HOT:	Hypertension Optimal Treatment
BPLTT:	Blood Pressure Lowering Treatment Trialists
SVH:	Sol ventrikül hipertrofisi
KKB:	Kalsiyum kanal blokerleri
MDRD:	Modification on Diet in Renal Disease study

RNT:	Reaktif nitrojen türleri
SR:	Serbest Radikaller
OR:	Oksijen radikalleri
METS:	Mitokondriyal elektron transport zinciri
GSH:	Glutasyon
GSH-Px:	Glutasyon peroksidaz
GSSGR:	Glutasyon redüktaz
$\text{OH}^-$ :	Hidroksil radikali
$\text{O}_2^-$ :	Süperoksit radikali
$\text{H}_2\text{O}_2$ :	Hidrojen peroksit
NO:	Nitrik oksit
NOS:	NO sentaz
tiplIII eNOS	Endotelyal NOS
TiplIIInos:	İndüklenebilir NOS
tipl nNOS:	Nöronal NOS
KO:	Ksantin oksidaz
MDA:	Malondialdehit
PCO:	Protein karbonil
VCAM-1:	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
ICAM-1:	Hücreler arası adezyon molekülü-1
MMP:	Matriks metalloproteinaz
PDGF:	Platelet derived growth factor
COX:	Sikloksijenaz
GK/MS:	Gaz kromatografi/Mass spektrofotometri
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESCODD:	European Standarts Committee for Oxidative DNA Damage
PPAR:	Peroxisome proliferator-activated receptor
$\text{BH}_4$ :	Tetrahidrobiopterin
İkB:	İnhibitör κB
NF-κB:	Nükleer faktör-κB
TNF:	Tümör nekroz edici faktör
PAI-1:	Plazminojen aktivatör inhibitör faktör-1
MCP-1:	Monosit kemoatraktan protein-1
CRP:	C-reaktif protein



SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
VKİ:	Vucut kitle indeksi
SKB:	Sistolik kan basıncı
DKB:	Diastolik kan basıncı
NB:	Nabız basıncı
SVKİ:	Sol ventrikül kitle indeksi
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
AD:	Anlamlı değil