

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

PRİMER HİPERTANSİYONDA SERUM MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ 2, 9 VE DOKU METALLOPROTEİNAZ
İNİHİTÖRÜ 1 DÜZEYLERİ VE ANTİHİPERTANSİF TEDAVİNİN
ETKİSİ

Dr. İbrahim Koral ÖNAL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bülent ALTUN

ANKARA
2006

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, hazırlanması ve yürütülmesi aşamasındaki katkıları nedeniyle başta tez danışmanım olan Prof. Dr. Bülent Altun'a,
Prof. Dr. Çetin Turgan'ın şahsında nefroloji ünitesinin tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarına,
Genel dahiliye ünitesi öğretim görevlisi Dr. Gül Öz'e,
Erişkin hemodiyaliz ünitesi laboratuvarı çalışanlarına,
Emeği geçen tüm iç hastalıkları anabilim dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma,
Projemize sağladığı maddi destekten ötürü "Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği" ne ve Astra-Zeneca firmasına teşekkür ederim.

ÖZET

Önal İK., Primer Hipertansiyonda Serum Matriks Metalloproteinaz 2, 9 ve Doku Metalloproteinaz İnhibitörü 1 Düzeyleri ve Antihipertansif Tedavinin Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2006. Matriks metalloproteinazlar proteolitik bir enzim ailesi olup hipertansiyon sürecinde hedef organlardaki ekstrasellüler matriks birikiminde rol oynadıkları düşünülmektedir. Bu çalışma matriks metalloproteinaz (MMP)-2, 9 ve doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP)-1 serum düzeyleri açısından hipertansif ve normotansif bireyleri karşılaştırmak, antihipertansif tedavinin enzim düzeyleri üzerindeki etkisini ve enzim düzeyleri ile idrar albümin atılımı arasındaki ilişkiyi incelemek üzere planlandı. Çalışmaya 33 evre 1 hipertansif ve yaş, cinsiyet açısından karşılaştırılmış 16 normotansif birey dahil edildi. Hastalarda bazal ve 3 ay antihipertansif tedavi sonrası (17 hastaya candesartan 8 mg/gün, 16 hastaya lisinopril 10 mg/gün verildi) serum MMP-2, 9 ve TIMP-1 ve 24 saat idrarda albümin atılımı, kontrol grubunda serum MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeyleri çalışıldı. Hipertansif hasta grubunda normotansif gruba göre tedavi öncesi serum MMP-9 düzeyleri daha yüksek ($p=0.309$), serum TIMP-1 düzeyleri daha düşük ($p=0.296$) bulundu. 3 ay antihipertansif tedavi sonrası serum MMP-9 düzeylerinde belirgin bir azalma ($p<0.001$), TIMP-1 düzeylerinde ise belirgin bir artma ($p=0.022$) saptandı. MMP-2 serum düzeyleri açısından her iki grup arasında tedavi öncesi ve hipertansif grupta tedaviye ikincil fark saptanmadı. Albümin atılımında antihipertansif tedavi sonrası azalma saptanmazken albümin atılımındaki değişimler ile serum enzim düzeylerindeki değişimler arasında anlamlı korelasyon bulunamadı ($p>0.05$). Hipertansiflerde artmış MMP-9 aktivitesi kollajen yıkımına göre elastin yıkımının relatif olarak daha fazla olması ve elastisitenin azalması; azalmış TIMP-1 aktivitesi ise sağlıklı kollajen yıkım ürünü birikimi ve fibrozis ile sonuçlanmaktadır. Çalışmamız ve bu konuda ileride yapılacak daha büyük ölçekli çalışmalar, hipertansif hedef organ hasarını önleme-azaltmada renin-angiotensin sisteminden (RAS) sonra ikinci bir enzim sisteminin rolünün ortaya konulabilmesi ve bu anlamda RAS blokajı ile elde edilen başarının bir benzerinin MMP enzim sistemi blokajı ile de tekrarlanabilmesine bilimsel zemin hazırlaması açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, matriks metalloproteinazlar, ekstrasellüler matriks

Destekleyen kuruluşlar: LUT 04/61, Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği, Astra Zeneca

ABSTRACT

Önal İK., Serum Matrix Metalloproteinase 2, 9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 Levels in Primary Hypertension and The Effect of Antihypertensive Treatment. Hacettepe University Medical School, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2006. Matrix metalloproteinases, a family of proteolytic enzymes, are thought to be involved in the extracellular matrix accumulation during the development of hypertensive target organ disease. The present study was designed to compare the hypertensive patients with normotensive individuals for the serum levels of matrix metalloproteinase (MMP)-2, 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1; to search for the effect of antihypertensive treatment on the serum enzyme levels and the relation between the serum enzyme levels and urinary excretion of albumin. Thirty-three patients with stage I primary hypertension and sixteen age and sex matched control subjects were enrolled into the study. Serum MMP-2, 9 and TIMP-1 levels and 24 hour albumin excretion were assessed in the hypertensive group before and after a 3 month of antihypertensive treatment (Candesartan 8 mg/day to 17 patients and lisinopril 10 mg/gün to 16 patients). Serum MMP-2, 9 and TIMP-1 levels were evaluated in the control subjects. Pre-treatment serum MMP-9 levels were higher in the hypertensive group ($p=0.309$) while serum TIMP-1 levels were lower ($p=0.296$). Serum MMP-9 levels were decreased ($p<0.001$) and TIMP-1 levels were increased ($p=0.022$) after the antihypertensive treatment. There was no difference between the two groups regarding the MMP-2 serum levels. Albumin excretion did not decrease after the antihypertensive treatment and there was no significant correlation between the changes in albumin excretion and serum enzyme levels ($p>0.05$). In hypertensive patients increased MMP-9 activity could result in the increased degradation of elastin relative to collagen and nonelasticity while decreased TIMP-1 activity could lead to poorly cross-linked, immature and unstable fibril degradation products resulting in misdirected deposition of collagen. Our study is important to reveal the role of MMP enzyme system in the pathogenesis of hypertensive target organ disease. Further evidence may bring about successful prevention of hypertension related end organ disease by the blockage of different components of the system as in the example of renin-angiotensin system.

Keywords: Hypertension, matrix metalloproteinases, extracellular matrix

Supported by: LUT 04/61, Turkish Hypertension and Kidney Disease Foundation,
Astra Zeneca

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Hipertansiyonda Hedef Organ Hasarı	3
2. 1. 1. Hipertansif Kalp Hastalığı	3
2. 1. 2. Hipertansif Böbrek Hastalığı	5
2. 1. 3. Primer Hipertansiyonda Mikroalbuminüri	7
2. 2. 1. Hipertansiyonda Vasküler Değişiklikler	8
2. 2. 2. Anjiotensin II'nin Hipertansif Vasküler Yeniden Şekillenmedeki Rolü	9
2. 3. 1. Matriks Metalloproteinazlar-Tanım/Sınıflandırma	11
2. 3. 2. Hipertansiyonda MMP ve TMP Aktivitesi	14
2. 3. 3. Hipertansif Renal Hastalık ve MMP/TIMP Aktivitesi	15
2. 3. 4. Renin Anjiotensin Sistemi ve Matriks Metalloproteinazlar	16
3. MATERYAL ve METOD	18
3.1. Hastalar	18
3.2. Laboratuvar İncelemeleri	19
3.3. Veri Analizi	20
BULGULAR	21
TARTIŞMA	29
SONUÇ ve ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR	40
Ek 1. Hasta Bilgilendirme ve Onay Formu	
Ek 2. Çalışma İçin Alınan Etik Kurul Onayı	

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ARB	Anjiotensin reseptör blokörü
AT-1	Anjiotensin II tip 1 reseptörü
AT-2	Anjiotensin II tip 2 reseptörü
BUK	Birleşik ulusal komite
C-myc	C-myc onkogen
DM	Diyabetes mellitus
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
ESM	Ekstrasellüler matriks
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
GBM	Glomerular basement membrane
hsCRP	High sensitive C reactive protein
HT	Hipertansiyon
IgA	İmmünglobülin A
IL	İnterlökin
KAH	Koroner arter hastalığı
MMP	Matriks metalloproteinaz
MT-MMP	Membran tip matriks metalloproteinaz
NADPH	Nikotinamiddinükleotidfosfat-hidrojen
NFk β	Nükleer faktör k β
NO	Nitrik oksit
PDGF	Platelet derive büyüme faktörü
RAS	Renin anjiotensin sistemi
SPSS	Statistical package for the social sciences
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
TGF- β	Transforming growth factor- β
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase
TNF- α	Tümör nekroz faktörü α
VCAM	Vascular cell adhesion molecule

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
1.	MMP lerin üç seviyede regülasyonunu gösteren şematik çizim: Gen transkripsiyonu, latent pro-enzim aktivasyonu ve TIMP ler tarafından inhibisyon.	14
2.	ELİSA sistemi ile MMP/TIMP ölçümü.	20
3.	Antihipertansif tedavi öncesi ve sonrası serum MMP-2 düzeylerindeki değişiklikleri gösteren kutu-saçılım grafiği	27
4.	Antihipertansif tedavi öncesi ve sonrası serum MMP-9 düzeylerindeki değişiklikleri gösteren kutu-saçılım grafiği	27
5.	Antihipertansif tedavi öncesi ve sonrası serum TIMP-1 düzeylerindeki değişiklikleri gösteren kutu-saçılım grafiği	28

TABLOLAR

Tablo		Sayfa
1.	Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı	3
2.	Yapısal benzerlikleri ve substrat afinitelerine göre MMP ler.	12
3.	Çalışmaya katılan hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve antihipertansif tedavi öncesi serum MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeylerinin karşılaştırılması	23
4.	Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi (kandesartan veya lisinopril) sonrası ambulatuar kan basıncı takip parametreleri, serum enzim düzeyleri ve 24 saat idrar albümin atılımı açısından karşılaştırılması	24
5.	Antihipertansif tedavi alt gruplarının tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrası ambulatuar kan basıncı takip parametreleri, serum enzim düzeyleri ve 24 saat idrar albümin atılımı açısından karşılaştırılması	26
6.	Tedavi öncesi kan basıncı değerleri ile tedavi öncesi serum enzim düzeyleri arasındaki ilişki için Spearman korelasyon katsayıları	28
7.	Antihipertansif tedavi sonrası kan basıncı değerleri ve idrar albümin düzeylerindeki değişimler ile serum enzim düzeylerindeki değişimler arasındaki ilişki için Spearman korelasyon katsayıları	29
8.	Hipertansif hastalarda MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeyleri ve antihipertansif tedavinin enzim düzeyleri üzerine etkisine dair yapılmış çalışmalardan örnekler	31
9.	Hipertansif hastalarda MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeyleri ve antihipertansif tedavinin enzim düzeyleri üzerine etkisine dair yapılmış çalışmaların protokolleri arasındaki bazı farklılıklar	33

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Arteriyel hipertansiyon inme, sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı, nefropati ve retinopati ile sonuçlanan hedef organ hasarı riski taşımaktadır. Artmış ekstrasellüler matriks (ESM) içeriği fibrozise neden olur ve hipertansiyondaki hedef organ hasarının patogenezi katkıda bulunur. Kollajen birikimi kollajenin artmış sentezinden veya matriks metalloproteinazlarca (MMP) azalmış yıkımından kaynaklanabilir. MMP ler kollajen ve elastin gibi ESM proteinlerini yıkan bir proteolitik enzim ailesidir. Bu enzimler fizyolojik ve patolojik durumlarda hücre göçü ve doku yeniden şekillenmesi üzerinde önemli rol oynarlar (1-2). MMP ailesi üyeleri latent proenzimler olarak sentezlenirler ve daha sonra serin proteazlar tarafından aktif MMP haline dönüştürülürler (3-4). Vasküler yatakta mevcut ana MMP türleri MMP-1, MMP-2, MMP-9 ve membran tipi (MT) MMP leri içermektedir ve fibroblastların yanı sıra endotel ve düz kas hücreleri de bu enzimleri sentezleyebilmektedir (4). MMP lerin aktivitesi matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir ve MMP/TIMP oranı ESM üretim ve yıkımının koordinasyonu açısından önem taşımaktadır (4).

Primer hipertansiyonda MMP ve TIMP ler ve antihipertansif tedavinin söz konusu enzim sistemi üzerindeki etkisi daha önce çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır. Laviades ve ark. enzim sisteminin değişik komponentlerinin hipertansif hastalarda kontrol grubuna göre değişkenlik gösterdiğini ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ile tedavi sonrasında enzimlerin serum düzeylerinin normale döndüğünü saptamıştır (5). Ancak kalsiyum kanal blokörlerinin ve ADE inhibitörlerinin kullanıldığı diğer çalışmalarda bu konuda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (6-8). Bununla birlikte anjiotensin II ve aldosteronun vasküler yeniden şekillenme üzerindeki etkileri bilinmekte olup (9) ADE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörlerinin (ARB) bu etkileri antagonize etmesi MMP/TIMP enzim sistemi üzerinden olabilir. Çeşitli çalışmalar kronik hipertansiyon hastalarında tip 1 kollajenin ve tip1/tip 3 kollajen oranının arttığını göstermektedir (10). Bu değişiklikler kendisini doku elastisitesinde ve komplansta azalma ile göstermektedir ve bu etki arteriyel ağaçta da görülmektedir (11). Camp ve ark. spontan hipertansif ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda kollajen birikimi ve fibrojenik cevabın MMP-

2 ve MMP-9 aktivitesinde artış ile birlikte olduğunu göstermişlerdir (12). Yazarlar MMP-2 ve 9'un elastin yıkımında rol oynadığını göz önüne alarak kollajen-elastin oranındaki değişikliğin glomerüler kompliansı azaltabileceğini ve böbreklerde fonksiyonel bir bozukluğa neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (12). Öte yandan bu çalışmalarda diğer MMP ve TIMP lerin özellikle de TIMP-1'in incelenmemesi bir eksiklik olarak göze çarpmaktadır (13). MMP lerin kalp üzerine etkileri yönünde birçok çalışma mevcut iken bu kompleks enzim sisteminin hipertansif renal hasar üzerindeki etkisini ortaya koymak üzere daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (13).

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji ve Genel Dahiliye Ünitelerine başvuran primer hipertansiyonu olan hastalarda MMP-2, 9 ve TIMP-1 serum düzeylerinin değerlendirilmesi ve normotansiflerle karşılaştırılması; MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeyleri ile hipertansiyona bağlı mikroalbuminüri arasındaki ilişkinin belirlenmesi; hipertansiflerde ADE inhibitörü ve ARB ler ile antihipertansif tedavinin serum MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeyleri üzerine etkisinin saptanması ve bu etkilerin kan basıncında tedavi ile birlikte meydana gelen değişmeler ile ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Hipertansiyonda Hedef Organ Hasarı

Hipertansiyona bağlı hasar açısından birçok organ ve organ sistemi risk altındadır (Tablo 1). Hipertansiyonun aterosklerotik hastalıklara majör katkısı olduğu epidemiyolojik çalışmalarla açık bir şekilde gösterilmiştir (14).

2. 1. 1. Hipertansif Kalp Hastalığı

Hipertansiyon miyokard enfarktüsü ve ani ölüm dahil olmak üzere semptomatik koroner arter hastalığı riskini iki kattan fazla konjestif kalp yetmezliği riskini ise üç kattan fazla artırır (14). Patolojik tablo artmış yüklenmeye karşı sol ventrikülün hipertrofi geliştirmesinden ve hızlanmış aterosklerozdan kaynaklanmaktadır. Sistolik ve diyastolik disfonksiyon hipertansiyonun erken dönemlerinde ortaya çıkar ve biri ya da her ikisi kalp yetmezliğine neden olabilir. Hipertansif bireylerin genç, normotansif nesillerinde yapılan bir takip çalışmasında hafif hipertansiyon geliştirenlerin sol ventrikül kitlesinde belirgin bir artış olmaksızın sol ventrikül diyastolik fonksiyon değişikliğinin doppler ekokardiyografik bulgularını gösterdikleri saptanmıştır (15).

Tablo 1. Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı

Kalp
Sol ventrikül hipertrofisi
Anjina/Miyokard Enfarktüsü
Kalp yetmezliği
Beyin
İnme veya geçici iskemik atak
Demans
Kronik böbrek hastalığı
Periferik arter hastalığı
Retinopati

Bu diyastolik disfonksiyon daha şiddetli atrial boşalma (16) ya da anormal diyastolik gevşemeden (17) kaynaklanabilir. Hipertansiyonda anormal gevşeme, normal sistolik fonksiyonu olan hastaların üçte ikisinde gözlenmiştir (18). Diyastolik disfonksiyon spektrumu bir yanda sol ventrikül diyastol sonu hacminin egzersizle orantılı bir şekilde yükselmede yetersiz kalmasından diğer yanda normal sistolik fonksiyonlu sol ventriküler kalp yetmezliğine kadar uzanmaktadır.

Hipertansiyonda oluşan en sık kardiyak hasar sol ventrikül hipertrofisidir (SVH). Normotansif erişkinlerde sol ventrikül kitlesinin direk olarak hipertansiyon geliştirme riski ile ilişkili olması SVH'nin hastalığın patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (19). SVH hipertansif popülasyonun yaklaşık %30'unda, ciddi hipertansif popülasyonun ise %90'ında bulunmaktadır (20). SVH obez, yüksek diyet sodyum alımı olan, son dönem böbrek hastalığına bağlı anemisi olan, alkol kullanan, diyabetik ve dislipidemik bireylerde daha sık görülmektedir (20). Sol ventrikül kitlesinin sistolik kan basıncı ile diyastolik kan basıncına göre daha yakın ilişkili olduğu bulunmuştur; sol ventrikül duvar kalınlığı içinse tersi geçerlidir (20). Kontraktiliteyi artırmak üzere meydana gelen ve sempatik aktivite ile RAS aktivitesini içeren nörohormonal cevap hipertrofiye katkıda bulunabilir. (21). SVH paternleri hemodiyamik yükün tipine göre değişir: Volüm yüklenmesi egzantrik hipertrofiye götürürken saf basınç yüklenmesi sol ventrikül duvar kalınlığını kavite volümünde eşlik eden bir artma olmaksızın artırır (konsantrik hipertrofi). Değişen derecelerde hipertansiyonu olan 913 hastayı içeren bir seride hastaların %19'unda normal kardiyak geometri, %11'inde konsantrik yeniden şekillenme, %47'inde egzantrik hipertrofi ve %23'ünde konsantrik hipertrofi bulunmuştur. SVH varlığı artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile birlikte (22). SVH ve KAH (23), karotid aterosklerozu (24), inme (25), fundoskopik ve renal hasar (26) ve ani ölüm (27) birliktelikleri bildirilmiştir.

SVH de görülen sistolik ve diyastolik fonksiyon değişiklikleri konjestif kalp yetmezliğine (KKY) ilerleyebilir. Hipertansiyon KKY geliştiren hastaların % 91'inde mevcut olup normotansiflerin kalp yetmezliği geliştirme riskini de üçe katlar. Antihipertansif tedavi KKY gelişimini tamamen önlemez ancak birkaç dekad geciktirir (28). Hipertansif hastalarda KKY episodlarının çoğu sistolik disfonksiyonla

ilişkilidir. Ancak KKY episodlarının yaklaşık % 40'ında korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve diyastolik disfonksiyon mevcuttur.

Hipertansiyon KAH için en önemli risk faktörüdür. Koroner perfüzyonu azaltarak ve miyokardın kanlanma ihtiyacını artırarak dengeyi kolayca bozabilir. Hipertansiyonda büyük koroner arterlerin aterosklerotik daralmasının hızlanması, endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması, koroner rezervin sınırlanması artmış koroner arter hastalığı riskini beraberinde getirir. Hipertansif hastalarda koroner iskemi, miyokard enfarktüsü ve ani ölümler, sessiz iskemi normotansiflere göre daha sık görülür (14,29).

2. 1. 2. Hipertansif Böbrek Hastalığı

Hipertansif hastalarda renal disfonksiyon hem yapısal hem de fonksiyonel olarak sıklıkla mevcuttur. Nefroskleroz, benign nefroskleroz, hipertansif böbrek hastalığı veya nefroanjioskleroz klinisyenlerin primer hipertansiyonla ilişkili renal hasarı tanımlamak için kullandıkları terimlerdir. İki klinikopatolojik çeşit tanımlanmıştır. Biri malign nefroskleroz olup malign hipertansiyonla birlikte ve fibrinoid nekroz ve myointimal hiperplazi ile karakterizedir. Tedavi edilmezse ilerleyici renal yetmezlik meydana gelir. Antihipertansif tedavideki gelişmeler nedeniyle malign nefroskleroz günümüzde seyrek olarak görülür. Diğerisi ise benign nefroskleroz veya sadece nefroskleroz olup histopatolojik olarak preglomerüler damar duvarlarının hyalinizasyonu ile birlikte mikrovasküler değişikliklerle, intimanın kalınlaşmasıyla ve interlobar ve arkuat arterlerin iç elastik laminalarının duplikasyonu ile birlikte. Bu değişiklikler glomerüler hasar, glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozise götürebilir. Renal tutulum genelde asemptomatiktir. Noktüri şeklinde kendini gösteren konsantrasyon yeteneği kaybı sıklıkla ilk anormalliktir. İlk objektif bulgu mikroalbuminüri olup (30) bozulmuş intrarenal vazodilatasyon cevabının bir göstergesidir (31). Aynı zamanda tübülointerstisyel hastalığın başlaması ve ilerlemesinde de rol oynar (32). Mikroalbuminüri sadece ilerleyici renal hastalığın değil aynı zamanda kardiyovasküler morbiditenin de bir habercisidir (33). Hipertansif hastalarda nefrotik ölçüde ağır proteinüri de görülebilir (34).

Nefroskleroz tanısı için histopatolojik doğrulama sıklıkla mümkün olmamaktadır. Nefrosklerozu destekleyen bulgular hastanın uzun süren hipertansiyon

öyküsünün olması, 55 yaş üstü, erkek cinsiyet, hipertansiyon aile öyküsü, diğer organlarda hipertansif hasar bulgularının olması, aterosklerozun ekstrarenal bulguları, böbrek fonksiyonlarının nisbeten yavaş bir şekilde bozulması, primer nefropati lehine başka bir bulgu olmamasıdır. Buna rağmen söz konusu kriterleri karşılayan ve nefroskleroz klinik tanısını alan 56 hastalık bir seride böbrek biyopsisi veya renal anjiyografi yapıldıktan sonra hastaların ancak % 46 sının orjinal tanısının doğru olduğu görülmüştür (35).

Hipertansiyon ve renal hastalık birlikteliğine dair belirgin epidemiyolojik delillere rağmen (36) bazı araştırmacılar aradaki ilişkiyi sorgulamaktadırlar (37). Söz konusu araştırmacılar hipertansiflerde görülen renal hasarın altta yatan primer renal hastalıklara ikincil olduğunu ve hipertansiyonla şiddetlenebileceğini savunmaktadırlar. Beevers ve ark. (38) tedavi almakta olan hipertansiyon hastalarında renal disfonksiyonun plasebo alan gruptakilerdeki gibi seyrek olarak geliştiğini gözlemlemişler, serum kreatinin seviyeleri normal olan ve proteinürisi olmayan hiçbir primer hipertansiyon hastasının böbrek yetmezliğine girdiğine tanıklık etmediklerini belirtmişlerdir. Öte yandan 332 544 hipertansif hastanın dahil olduğu bir seride 16 yıl sonunda son dönem böbrek yetmezliği sıklığı 100 000 de 15.6 olarak saptanmış, evre 2 hipertansif hastalarda böbrek yetmezliği riskinin 22 kat arttığı görülmüştür (39). Bu durum siyahlarda ve diyabetiklerde daha belirgin (40-42) olarak saptanmıştır.

Çalışmalarda büyük hasta gruplarında hafif-orta hipertansiyon ile serum kreatininde yükselme ve yıllar sonra (15 ila 20 yıl) son dönem böbrek yetmezliği gelişimi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Öte yandan bir meta-analiz tedavi edilen hastalarla kontrol grubu arasında renal fonksiyon bozukluğu geliştirme açısından fark olmadığını göstermiştir (43). Sonuç olarak kan basıncında tedaviye ikincil düzelmelerin böbrek fonksiyonlarına düzelmeye şeklinde yansımaması nedeniyle malign olmayan hipertansiyonun son dönem böbrek hastalığı nedeni olmayacağı öne sürülmüştür.

Nefroskleroza ikincil böbrek yetmezliğinin ilerleyişi primer glomerülopatiler veya diyabetik nefropati ile karşılaştırıldığında nisbeten yavaştır. Kan basıncı kontrol edildiği sürece renal fonksiyon sıklıkla stabil kalır ancak bazı hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyiş görülebilir. İleri yaş, yüksek sistolik kan basıncı

ölçümleri, Afrika kökenli olma, proteinüri varlığı ve eşlik eden kardiyovasküler hastalık varlığı olumsuz prognoz göstergeleridir (44).

2. 1. 3. Primer Hipertansiyonda Mikroalbuminüri

Mikroalbuminüri 24 saat idrarla atılan 30-300 mg (20-200 mikrogram/dakika) arasındaki düşük ancak anormal albümin miktarı olarak tanımlanmaktadır. Primer hipertansiyonu olan hastalarda mikroalbuminüri prevalansı oldukça değişken olup %5 ila 37 arasında bildirilmektedir (45-46). Yaşlılarda ve erkeklerde mikroalbuminüri daha sık görülmektedir. Birçok çalışmada kan basıncı ile idrar albümin atılımı arasında bağlantı olduğu ve bu bağlantının hipertansif sayılmayan kan basıncı değerleri için de geçerli olduğu bildirilmiştir (45-46). Hipertansiyon süresi ve şiddetinin yanı sıra kan basıncında gece meydana gelen düşmenin azalması ya da hiç düşme olmamasının da idrar albümin atılımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (47). İdrarla anormal düzeyde albümin atılımı görülen hipertansiyonlu hastalarda dislipidemi ve glukoz intoleransı gibi kardiyovasküler eş zamanlı hastalık bulguları daha fazladır; ayrıca sol ventrikül kitlesinde, hipertansif retinopati riskinde ve ateroskleroz bulgularında artış ve daha ilerleyici bir ateroskleroz görülmektedir. Akut miyokard enfarktüsü sırasında idrar albümin atılımının yükselmesi de hastanede yatış sırasında mortalite riskinin yüksek olduğunu gösteren güçlü bir tahmin göstergesidir ve bu bulgu diğer sistemik göstergelerden bağımsızdır (48). Hipertansif hastalarda albümin atılımındaki artışın intraglomerüler basınç artışı ve glomerüler bariyerdeki filtrasyon değişikliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. İntraglomerüler basınç artışında normal otopregülasyon işlev kaybının rolü olabileceği, bunun da protein sızıntısı ve böbrek hasarına yol açabileceği düşünülmektedir. Olası mekanizmalar arasında sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artış, hiperinsülinemi, vazodilatasyon hormon üretiminde azalma ve renin-angiotensin sisteminin aktivasyonu sayılabilir.

İdrar albümin atılımının yüksek olduğu kişilerde sistemik kan basıncının düşürülmesi durumunda bu değerin de düşeceği ileri sürülebilir. Diyabetlilerle yürütülen çalışmalarda bu doğrulanmış ve sıkı bir kan basıncı kontrolünün gerek böbreğin gerekse kalbin korunması açısından yaşamsal önem taşıdığı ortaya konulmuştur. Bununla birlikte günümüzde bazı antihipertansif ilaç sınıflarının sistemik kan basıncını düşürücü etkilerinin ötesinde yararları olabileceğini gösteren

kanıtlar giderek artmaktadır. Bu özellikle ADE inhibitörleri açısından geçerlidir. Mikroalbuminüri primer hipertansiyon hastalarıyla yapılan çalışmalarda ADE inhibitörlerinin mikroalbuminüriyi düşürme kapasitesinin diğer antihipertansif ilaç gruplarından daha fazla olduğu görülmüştür. Son çalışmalarda da renal mikrodolaşım açısından ARB'lerin de benzer yararları olabileceğini düşündüren sonuçlar alınmıştır. Mikroalbuminüri üzerinde gerek ADE inhibitörleri gerekse ARBlerle sağlanan yoğun etki renin-anjiyotensin sistemi inhibisyonunun özellikle yararlı olabileceğini düşündürmektedir (49-52).

2. 2. 1. Hipertansiyonda Vasküler Değişiklikler

Patofizyolojik olarak hipertansiyonun başlangıcı net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte devamında küçülmüş arteriyel lümen büyüklüğü veya çapının önemli rol oynadığı bilinmektedir. Poiseuille yasasına göre vasküler rezistans kanın viskozitesi ve arteriyel sistemin uzunluğu ile doğru orantılı ve lümenal çapın kübü ile ters orantılıdır. Viskozite ve arteriyel sistem uzunluğu çok fazla değişmeyeceği için lümenal çaptaki küçük değişikliklerin vasküler rezistansı artırmak suretiyle hipertansiyon üzerinde önemli etkisi olabilir. Subkutan dokudaki küçük rezistans damarları üzerinde yapılan çalışmalarda media kalınlığının iç lümen çapına oranının hipertansif bireylerde normotansif bireylere göre % 26 ila % 62 oranında artmış olduğu saptanmıştır (53). Artmış duvar kalınlığı/lümen çapı nedeniyle rezistans damarları uyarıldığı zaman daha fazla duvar stresi ve intralümenal basınç meydana gelir.

Hipertansiyonda media kalınlığının lümenal çapa oranındaki değişiklikler iki olayın kombinasyonu sonucu meydana gelirler; ötrofik yeniden şekillenme ve hipertrofik yeniden şekillenme (54). Ötrofik yeniden şekillenmede dış çap ve lümen küçülürken medianın kesit alanı değişmez ve artmış media-lümen oranı ile sonuçlanır. Bu tarz yapısal değişiklikler erken, hafif hipertansiyonda görülmekte olup bunu endotelial disfonksiyon ve sonuçta kardiyak hipertrofi takip eder. Küçük damarlardaki ötrofik yeniden şekillenmenin aksine hipertrofik yeniden şekillenme primer hipertansiyonun erken bir belirtisi olarak daha büyük arterlerde meydana gelir (55) ve vasküler ve kardiyak hipertrofi arasında yakın bir simetri vardır (56). Ayrıca hipertrofik yeniden şekillenme yüksek seviyede anjiyotensin II'ye maruz kalan renovasküler hipertansiyon hastalarında ötrofik yeniden şekillenmenin baskın olduğu

primer hipertansiyon hastalarına göre çok daha belirgindir (57). Hipertrofik cevabın devamlılığına dair üç ayrı hipotez mevcuttur. Birincide spesifik, hızlı etki gösteren bir basınç mekanizmasının aşırı aktivitesi hipertansiyonu başlatmakta ve hipertansiyona ikincil meydana gelen vasküler hipertrofi vasküler rezistansa neden olmakta, sonuçta bir kısır döngüye neden olarak hipertansiyonun devamını sağlamaktadır (58). İkinci hipotezde genetik olarak belirlenmiş artmış hipertrofik bir cevabın rol oynadığı, üçüncü hipotezde ise hipertrofi için bir veya daha fazla trofik mekanizmanın katkısı olduğu öne sürülmüştür.

Hipertansiyonda lüminal daralmaya neden olan mekanizmalar yapısal yeniden şekillenme veya vasküler tonda fonksiyonel bir artış olabilir. Bu yapısal vasküler değişiklikler ekstraselüler matriks bileşenlerinin ekspresyonu ve/veya topografik lokalizasyonundan ve hücre-ekstraselüler fibriler birleşme yerlerindeki (örneğin integrin gibi adezyon molekülleri) değişikliklerden kaynaklanabilmekte veya etkilenebilmektedir (59). Vasküler tonu artıran fonksiyonel değişiklikler basınç uyarılarına artmış vazokonstriktör yanıtı ve NO salınımını uyaran ajanlara bozulmuş vazodilatör yanıtı kapsamaktadır. Aslında iki olay sıklıkla birbiriyle etkileşmektedir: Norepinefrinin sistemik infüzyonu NO aracılı ön kol vazodilatasyonunu inhibe eder (60). Ayrıca fonksiyonel değişiklikler yapısal değişiklikler için aracı olabilir; kan akımındaki ciddi azalmalara cevaben gelişen NO azalması düz kas hücre proliferasyonuna neden olur. Vasküler yapıyı etkileyen çeşitli hümöral faktörler arasında RAS, endotelin 1, prostaglandin H2 ve tromboksan A2, büyüme faktörleri örneğin TGF- β , sitokinler, NO rol oynamaktadır. Mekanik faktörler arasında ise damar duvarında yeniden şekillenmeyi aktif olarak etkileyen hemodinamik “makaslama zorlaması (*shear stres*)” başta gelmektedir.

2. 2. 2. Anjiotensin II'nin Hipertansif Vasküler Yeniden Şekillenmedeki Rolü

Anjiotensin bir oktapeptid olup AT1 ve AT2 reseptörleri üzerinden RAS'in majör efektör molekülüdür. Vasküler hasarın patofizyolojisini araştırmak için Anjiotensin II infüzyonları kullanılmıştır ve sıçanlara 400 ng/kg/dk veya üzerindeki dozlarda infüzyon kan basıncının hızlı bir şekilde yükselmesi ve kalp, böbrek ve mezenterin vasküler yataklarında 1 ila 2 haftalık süre zarfında fibrinoid nekroz gelişmesi ile sonuçlanmıştır. Vasküler tonus ve su tuz dengesini regüle etmesinin yanı sıra anjiotensin II oksidatif stres, büyüme ve inflamasyon gibi çeşitli hücrel

aktiviteleri etkileyen bir sitokin olarak da rol oynar (61-62). Damarda anjiotensin II endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve fibroblastlar üzerinde etki ederek damar tonu, inflamasyon, matriks yeniden şekillenmesi ve tromboz sürecini etkiler. Anjiotensin II aracılı endotel disfonksiyonunun hipertansiyon ilişkili vasküler yeniden şekillenmede kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Anjiotensin II nin moleküler düzeydeki araçları tam olarak bilinmemekle beraber hücrelerin indirgenme (redoks) durumundaki değişikliklerin vasküler disfonksiyona götüren olayların akışında erken ve önemli değişiklikler olduğu öne sürülmüştür. Anjiotensin II in vitro ortamda membran bağımlı NADPH oksidaz vasıtasıyla reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumunu uyarabilir (61). ROT normal endotelial fonksiyon için gerekli olan nitrik oksiti inaktive eder (63). NO inaktivasyonu da vazokonstriksiyon dışında pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı, lökosit adezyonu, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu ile sonuçlanır (64). Çeşitli hipertansif durumlarda ROT un arttığına dair deliller de bulunmaktadır. Sıçanlara anjiotensin II infüzyonu NADPH orjinli ROT u artırmıştır. Hem hipertansiyon hem de NADPH ifadesi süperoksit dismutaz la tedavi sonrası azalır (65). Endotele yönlendirilmiş heparin bağlı süperoksit dismutazın yüksek vasküler ROT seviyeleri bulunan spontan hipertansif sıçan modellerinde kan basıncını düşürebildiği gösterilmiştir (66). Anjiotensin II ayrıca lökosit hareketini ve ROT a bağımlı yollarla lökosit aktivasyonunu indükleyebilir. Dolaşımdaki lökositleri bağlayan ve inflamatuvar hücrelerin adezyonunu başlatan endotelial VCAM-1 in sentezi anjiotensin II tarafından artırılırken antioksidanlar tarafından azaltılır (67). Anjiotensin II'nin sıçan vasküler düz kas hücrelerinde VCAM-1 aktivitesini de artırdığı bulunmuştur (68). Malign hipertansiyon dahil olmak üzere hipertansif durumlarda endotelin içinden klasik inflamatuvar hücre migrasyonundan çok venler ve kapillerlerden medyal ve adventisyal vasküler tabakalara hücre göçü görülür. Yapılan çalışmalar perivasküler inflamasyonun histolojik olarak saptanabilir vasküler lezyonların habercisi olduğunu göstermiştir. Düşük basınçlı damarlardan rezistans damarlarına göç etmiş olan inflamatuvar hücreler eksternal elastik laminanın dışında kalmaktadır. Makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücrelerin rolü sadece malign vasküler hasarda değil ateroma, diyabet, postanjyoplasti restenozu ve benign hipertansiyon ilişkili vaskülopati durumlarında da tartışılır hale gelmiştir. Yakın zamanda anjiotensin II tarafından

indüklenen inflamatuvar yolakları hedefleyen immünomodülatuar tedaviler gündeme gelmiştir. İnsan renin ve anjiotensinojeni için transjenik olan bir hipertansif sıçan modelinde yapılan çalışma hipertansif vasküler hasarın patogeneğinde nükleer faktör kB (NFkB) aktivasyonunun önemini vurgulamıştır. Bu çalışmada bu transkripsiyon faktörünün bir inhibitörü olan pyrrolidine dithiocarbamate'ın verilmesi kan basıncını düşürmüş ve uç organ hasarını engellemiştir. Aynı modelde siklosporin kullanılması da sistolik kan basıncında küçük bir düşme eşliğinde vasküler proliferasyonu ve monosit infiltrasyonunu anlamlı bir şekilde engelleyebilmiştir. Vasküler lezyonlara makrofaj göçünde kemoatraktan olarak rol oynayan osteopontin düzeyi de anjiotensin II tarafından artırılır (69). Erişkinlerde anjiotensin II cevabının çoğuna AT1 tarafından aracı olduğu iyi bilinmektedir (70). Öte yandan AT2 tamamen pasif değildir ve erişkin vasküler yatağında az miktarda ifade edilmesine karşın anjiotensin II cevabı üzerinde modülatör bir etkisi olduğuna dair deliller mevcuttur. Bu etkinin nitrik oksit vasıtasıyla olabileceği düşünülmektedir ve nitrik oksit sistemi ve RAS arasındaki etkileşim basınç diürezisi ve natriürez gibi durumlarda da gösterilmiştir (71). Malign hipertansiyon gelişiminde AT2 aktivitesi normal rezistans damarlarında relatif olarak fazla olmaktadır (72) fakat AT1 antagonistlerinin etkilerinin ne ölçüde anjiotensin II seviyelerini yükseltmelerine ya da takiben AT2 reseptörlerine bağlanmalarına bağlı olduğu net değildir.

2. 3. 1. Matriks Metalloproteinazlar-Tanım/Sınıflandırma

Çeşitli dokularda değişik oranlarda ekspresyonu söz konusu olan dört adet doku proteinaz süperfamilyası yer almaktadır:

-Aspartik

-Sistein

-Serin

-Metalloproteinazlar.

Normal böbrekler serin proteazlar ve metalloproteinaz ailesine ait enzimler dahil olmak üzere matriks proteinleri için spesifiteye sahip bir grup proteaz üretmektedir. Matriks metalloproteinazlar (MMP ler) fizyolojik pH da ekstrasellüler matriksin tüm bileşenlerini yıkma kabiliyetine sahip çinko bağımlı endoproteinazlardır (2). 20 den fazla MMP klonlanmış olup yapısal benzerlikleri ve substrat afinitelerine göre 5 ana grupta sınıflandırılmaktadırlar (Tablo 2) (73).

Çeşitli sitokinler, hormonlar, büyüme faktörleri, oksidatif stres MMP leri 3 aşamada regüle eder (Şekil 1);

-Gen ekspresyonunun indüklenmesi,

-Latent proenzimlerin aktivasyonu,

-Matriks metalloproteinaz doku inhibitörlerince (TIMP 1, 2, 3, 4 tanımlanmıştır) inhibisyon.

Tablo 2. Yapısal benzerlikleri ve substrat afinitelerine göre MMP ler.

İnterstisyel kollajenazlar	MMP1 ve MMP8	Kollajen tip I, III ün yıkımı
Jelatinazlar	MMP2 ve MMP9	Tip IV kollajen, elastinin yıkımı
Stromelysinler	MMP3, MMP10	Proteoglikanlar, fibronektin, laminin, GBM* kollajenlerinin yıkımı
Membran tip subgrup	MT1-MMP→MT6-MMP	Endotelyal tübülogenez ve neovaskülarizasyon
Heterojen subgrup	MMP-7, 12, 18, 19	

GBM: Glomerüler bazal membran

İnterlökin-1 (IL-1), platelet derive büyüme faktörü ve tümör nekroz faktörü α MMP lerin transkripsiyonunu uyarırken TGF- β , heparin ve kortikosteroidlerin mRNA sentezi üzerine inhibe edici etkisi vardır.

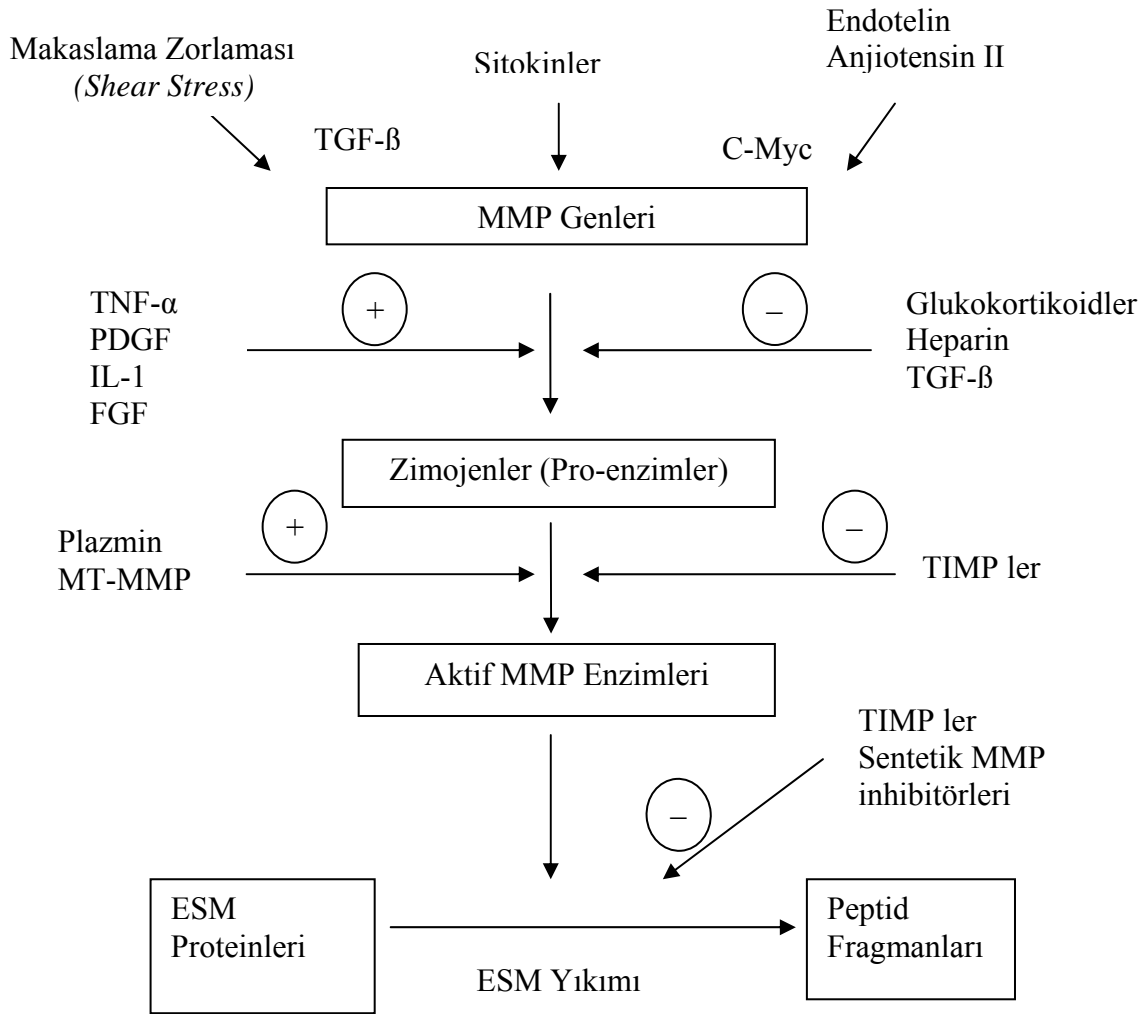
Metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP ler) MMP lerin spesifik inhibitörleri olup normal bağ dokusu metabolizmasının regülasyonu için gereklidirler. Net proteinaz aktivitesi düzeyi aktif MMP ve TIMP lerin relatif konsantrasyonlarına bağlıdır. TIMP-1 mezangial hücreler ve makrofajlar dahil olmak üzere çoğu bağ dokusu hücresince sentezlenir. TIMP-1 MT-MMP ler dışında çoğu MMP ye karşı geniş etki spektrumuna sahiptir. Ayrıca TIMP 2, 3, 4 de tanımlanmıştır. MMP-2 ve 9'un glomerüllerde yüksek derecede ekspresyonu söz konusu iken *promoter* bölgelerindeki genlerde önemli farklılıklardan dolayı gen transkripsiyonu seviyesinde farklı olarak regüle edilirler (74).

Koagulasyon kaskadı ile önemli etkileşimler de sözkonusudur. Örneğin multifonksiyonel bir serin proteaz olarak trombinin hemostazın ötesinde tip IV

kollajen sentezini ve TIMP-1 ekspresyonunu uyarmak gibi görevleri de vardır (75). Ayrıca plazmin çoğu MMP'in potent aktivatörüdür ve latent propeptidlerin aktif moleküle yıkımını uyarır.

MMP ler bağ dokusu döngüsü, ateroskleroz, yeniden şekillenme, anjiogenez gibi bir grup fizyolojik ve patolojik hadisede rol oynarlar. Dolayısıyla literatürde MMP lerin disregülasyonunun aşağıdaki hastalıkların patogenezi ile ilişkili olduğu yönünde birikim mevcuttur:

- Romatolojik hastalıklar (romatoid artrit, osteoartrit, Behçet, ankilozan spondilit, dev hücreli arterit, sistemik skleroz, Wegener granülomatozu) (76-80)
- Solunum yolu hastalıkları (astma, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, respiratuar distres sendromu, kronik rinosinüzit ve nazal polipozis, amfizem, bronşiolitis obliterans, interstisyel akciğer hastalığı, kistik fibroz) (81-97)
- Nefrolojik hastalıklar (hipertansif nefropati, hafif zincir hastalığı, alport sendromu, diyabetik nefropati) (98-104)
- Kanser ve metastaz (105-112)
- Gastrointestinal sistem hastalıkları (Kolestatik karaciğer hasarı sonrası iyileşme süreci, inflamatuvar barsak hastalıkları, viral hepatit, viral ve nonviral kronik karaciğer hastalıkları) (113-118)
- Kök hücre farklılaşması ve biyolojik karakterizasyonu (119)
- Kardiyovasküler hastalıklar (Koroner arter hastalığı (KAH), kapak hastalıkları, periferik arter hastalığı, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği) (120-127)
- Jinekolojik hastalıklar (endometriyozis, jinekolojik tümörler) (128-129)
- Nörolojik hastalıklar (multipl skleroz, Alzheimer hastalığı, kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati) (129-132)
- Odontolojik hastalıklar (133)
- Dermatolojik hastalıklar (epidermolizis bülloza, bülöz pemfigoid, kronik dermal ülser) (134)



Şekil 1. MMP lerin üç seviyede regülasyonunu gösteren şematik çizim: Gen transkripsiyonu, latent pro-enzim aktivasyonu ve TIMP ler tarafından inhibisyon.

2. 3. 2. Hipertansiyonda MMP ve TIMP Aktivitesi

Hayvan modellerinde çeşitli çalışmalar hipertansiyonun kalp, majör damarlar ve böbrekte ekstrasellüler matriks birikimi ile birlikte olduğunu göstermiştir (135) ancak bu durumun ne ölçüde kollajen sentez artımına veya kollajen yıkımındaki azalmaya bağlı olduğu net olarak bilinmemektedir (136). Mekanik faktörlerin vasküler yapı ve böbreklerde matriks protein sentezini artırdığına dair deliller mevcuttur. Öte yandan mekanik stres özellikle vasküler düz kas hücrelerinde MMP-2

, 9 ve endotel hücrelerinde MMP-9 başta olmak üzere MMP sentezini de artırmaktadır (137-141). Zervoudaki ve ark. yaptıkları bir çalışmada primer hipertansif hastalarda MMP-2 plazma düzeyinin 6 ay felodipin tedavisi sonrası yükseldiğini MMP-9 düzeyinin ise değişmediğini (7) bir diğer çalışmada ise hipertansif hastalarda kontrol grubuna göre düşük olan plazma MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinden MMP-9'un 6 ay amlodipin tedavisi sonrası normale döndüğünü MMP-2'nin ise değişmediğini göstermiştir (142). Tayebjee ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada hipertansif hastalarda plazma MMP-9 ve TIMP-1 seviyelerinin normotansiflere göre yüksek olduğunu gözlemiş ve amlodipin, atenolol veya perindopril içeren tedavi rejimleri ile 3 yıl tedavi sonrası MMP-9 düzeyinin azaldığı, TIMP-1 düzeyinin ise arttığı görülmüştür (8, 143). Li-Saw-Hee FL ve ark. ın yaptığı çalışmada ise hipertansif hastalarda MMP-9 ve TIMP-1 plazma düzeyleri düşük bulunmuş iki ay antihipertansif tedavi sonrası kan basıncı kontrolü sağlanmasına rağmen söz konusu enzimlerin plazma düzeylerinde değişme saptanmamıştır (6). Laviades ve ark. hipertansiflerde bazal MMP-1 düzeyinin daha düşük, TIMP-1 düzeyinin daha yüksek olduğunu bulmuş bir yıl lisinopril tedavisi sonrası MMP-1 düzeyinin artıp TIMP-1 düzeyinin azaldığını gözlemiştir (5).

2. 3. 3. Hipertansif Renal Hastalık ve MMP/TIMP Aktivitesi

Primer hipertansiyon gelişimi esnasında böbreklerde MMP, TIMP aktiviteleri ve aralarındaki dengeye ilişkin değişiklikler üzerine yapılan çalışmalar nisbeten sınırlıdır. Camp ve ark. yaptıkları çalışmalarda hipertansif ratlarda doku MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (12). Ebihara ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada diyabetik (bir kısmı hipertansif) hastaların plazma MMP-9 düzeylerinde mikroalbuminüri gelişmeden yaklaşık 4 yıl önce artış gözlemişlerdir. Bu çalışmada mikroalbuminüri olan hastalarda cilazapril tedavisi sonrası albumin atılımı normal aralığa gerilerken plazma MMP-9 düzeylerinde de anlamlı bir düşme görülmüş, MMP-1 ve TIMP-1 düzeyleri ise değişmemiştir (145). McLennan ve ark. ise yaptıkları çalışmada diyabet indüklenen farelerde 6 ay diyabet sonrası MMP-2 ve 9 un aktivitesinin azaldığını ve TIMP-1 in aktivitesinin arttığını gözlemiş perindopril ile tedavi sonrası MMP-2, 9 ve TIMP-1 aktivitelerinin normale döndüğünü saptamışlardır (145).

Bu bilgiler göstermektedir ki;

-İntrarenal MMP-TIMP aksındaki dengesizlikler primer HT sürecinde erken dönemde meydana gelmektedir ve yüksek kan basıncının neden olduğu yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin patogeneğinde önemli olabilir.

-Glomerüldeki farklı kollajenolitik ve elastinolitik aktiviteler kapiller yapı ve fonksiyonu etkileyebilirler. MMP lerin kalp üzerindeki etkisine yönelik nisbeten daha fazla bilgi mevcut olup hipertansif renal hasarda bu kompleks enzim sistemini araştırmaya yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. 3. 4. Renin Anjiotensin Sistemi ve Matriks Metalloproteinazlar

Renin anjiotensin sistemi ve matriks metalloproteinaz ailesinin önemli bir ortak noktası her iki enzim sisteminin de çok çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadıklarının öne sürülmeleri ve bu teze dayanarak birçok çalışma yapılmış olmasıdır. Bu durum söz konusu enzim sistemleri arasındaki ilişkinin çeşitli araştırmalarda incelenmesi sonucunu da doğurmuştur.

Anjiotensin II nin karaciğerde profibrotik fonksiyonu olup renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAS) nin blokajı hepatik fibrozisi engellemektedir. Li X ve ark. ADE inhibitörlerinin bu anlamdaki etki mekanizmasını ortaya koymak üzere yaptıkları çalışma sonucunda perindoprilin MMP 2 ve 9'un aktivitesini azalttığını göstermişlerdir (146). ADE MMP lerle yapısal benzerlik taşımakta olup ADE inhibitörlerinin kansere karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür. Williams RN ve ark. insan gastrik adenokarsinom xenografları üzerinde yaptıkları çalışmalarda kaptoprilin in vivo şartlarda tümör büyümesini ve MMP-2 ve 9 aktivitelerini inhibe ettiğini göstermişler ve antitümöral etkide MMP aktivitesi üzerindeki olumsuz etkilerinin rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (147).

MMP ler ve doku inhibitörleri akut miyokard infarktüsünde miyokardial kollajeni yıkan anahtar enzimlerdir. Papadopoulos ve ark. yaptıkları çalışmada erken başlanan ADE inhibitörü tedavisinin MMP-1'in plazma düzeyini azalttığını göstermiş ve kollajenolitik etkideki bu azalmanın ADE inhibitörlerinin enfarktüs sonrası yeniden şekillenme üzerindeki olumlu etkileri için bir mekanizma olabileceğini öne sürmüşlerdir (148). Schieffer ve ark. nin koroner arter hastalığı olanlarda yaptıkları çalışmada ARB lerin ADE inhibitörlerine göre daha güçlü antiinflamatuvar ve antiagregan etki gösterdiği yönünde bulgular elde edilirken her iki

ilaç grubu serum MMP-9 düzeylerini aynı ölçüde azaltmışlardır (149). Diyabetik sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada kalp dokusunda MMP-2 ve MT1-MMP seviyelerinin azaldığı ve bir ARB olan kandesartan ile tedavi sonrası söz konusu değişikliklerin normale döndüğü saptanmıştır (150). Reinhardt ve ark. yaptıkları çalışmada yetmezlik gösteren miyokartta MMP-9 aktivitesi artışının sık olduğunu ve kaptopril, ramipril ve lisinopril gibi çeşitli ADE inhibitörleri ile tedavi sonrası MMP-9 düzeyinin normale döndüğünü göstermişlerdir (151).

Glomerüler mezangiumdaki ekstrasellüler matriks ekspansiyonu arteriyel hipertansiyon sürecinde görülen glomerüloskleroz ve kronik böbrek hastalığının gelişimine katkıda bulunur. MMP ve TIMP ler bu süreçte rol oynamaktadırlar. ADE inhibisyonunun hipertansif glomerüler hasarın erken dönemlerinde MMP ve TIMP enzim sistemi üzerine etkisi konusundaki bilgiler çelişkilidir. Bolbrinker ve ark. yaptıkları çalışmada ramipril tedavisinin hipertansif sıçanlarda MMP-2 ve TIMP-1 mRNA ekspresyonunu normale döndürdüğünü, MMP-9 düzeyini ise etkilemediğini göstermişlerdir (152). Bir diğer çalışmada Rizzoni ve ark. ramiprilin vasküler metalloproteinaz düzeyini azalttığını ve hipertansif sıçanların küçük boyutlu damarlarında hipertansiyona bağlı yeniden şekillenmeyi önlediğini tespit etmişlerdir (153).

3. MATERYAL METOD

3. 1. Hastalar

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Ünitesinde planlanmış ve nefroloji polikliniği ile genel dahiliye polikliniğinde yürütülmüştür. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Nefroloji Polikliniğine ve Genel Dahiliye Polikliniğine başvuran yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılmış 39 evre 1 (Birleşik ulusal komitenin (BUK) 7. raporuna göre sistolik kan basıncının 140 mmHg'nin üstünde ve 160 mmHg'nin altında olması veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üstünde ve 100 mmHg'nin altında olması) hipertansif hasta ve 16 normotansif birey çalışmaya dahil edilmiştir. Diyabetik hastalar, evre 2 ve üstü (154) böbrek yetersizliği sürecinde olan hastalar, öncelikli endikasyon olarak ADE inhibitörü ve ARB dışındaki antihipertansif ilaç gruplarının tek başına veya ek olarak tercih edilmesi gereken hastalar, evre 2 üstü (BUK 7) hipertansif hastalar, ADE inhibitörleri veya ARB kullanımı sonrası öksürük, anjioödem tarif eden hastalar, MMP serum düzeylerinde değişmelerle seyreden komorbiditesi olan bireyler (romatoid artrit, kanser, pulmoner fibrozis, hepatik fibrozis, kronik obstruktif akciğer hastalığı vb. (bkz. genel bilgiler)) çalışmaya alınmamıştır. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik kurulunun onayı alınmıştır (Onay tarihi: 03/02/05, Karar no: LUT 04/61-9). Çalışmanın başlama tarihi 15/02/2005 olup 6 aylık süre içerisinde çalışma tamamlanmıştır. Dışlama kriterlerini bulundurmayan hastalara, daha önce evre 1 hipertansiyon tanısı ile tedavi almakta iseler tedavileri kesildikten bir hafta sonra, 24 saat ambulatuar kan basıncı takibi yapılmış; evre 1 hipertansiyon tanısı konulan hastalardan tedavi öncesi laboratuvar tetkikleri istenmiştir. Sonrasında yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılmış 22 hastaya 8 mg/gün kandesartan ve 17 hastaya 10 mg/gün lisinopril başlanmıştır. Tedavi başlangıcından 3 hafta sonra tüm hastalardan serum elektrolit ve kreatinin düzeyleri tekrarlanmış ve tansiyon takibi getirmeleri istenmiştir. Tansiyon hedefi (<140/90) sağlanamayan iki hastanın kandesartan dozu 16 mg'a çıkarılmış, üç hastanın da lisinopril dozu 20 mg'a çıkarılmıştır. Kandesartan grubundan 5 hasta, lisinopril grubundan 1 hasta kontrole gelmediği için takipten çıkarılmıştır. Antihipertansif tedavi başladıktan 3 ay sonra hastalar kontrole

çağrılarak 24 saat ambulatuar kan basıncı ölçümleri yapılmış ve laboratuvar tetkikleri istenmiştir.

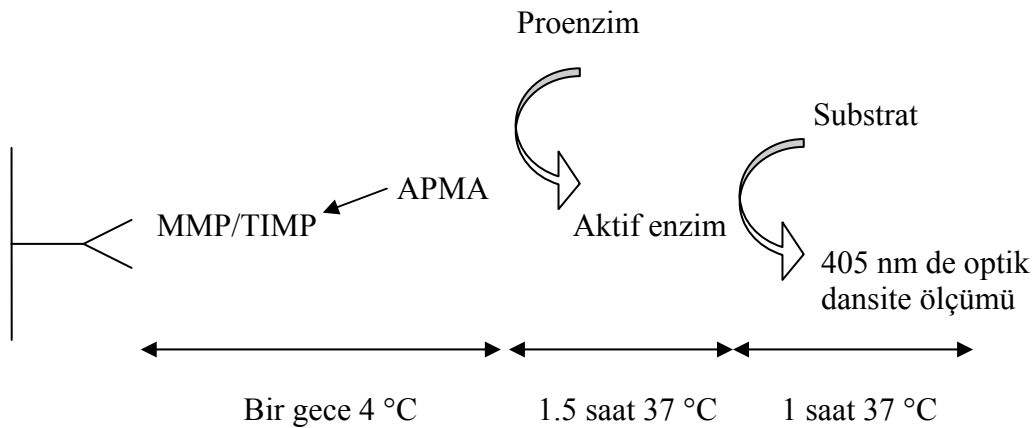
3. 2. Laboratuvar İncelemeleri

Çalışmaya katılan tüm hastalardan eğer daha önce antihipertansif tedavi almakta iseler tedavileri kesildikten en az bir hafta sonra serum sodyum, potasyum, klor ve kreatinin, MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri ve 24 saat idrar albümin atılımı için örnek gönderilmiştir. Tedavi başladıktan 3 hafta sonra serum elektrolitleri ve kreatinin düzeyi olası yan etkileri monitorize etmek üzere tekrarlanmış ve son olarak 3. ay sonunda serum sodyum, potasyum, klor ve kreatinin, MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri ve 24 saat idrar albümin atılımı için örnek gönderilmiştir. Çeşitli laboratuvar incelemelerinde normal sınırlar sodyum için 135-150 mEq/L, potasyum için 3.5-5.5 mEq/L, kreatinin için 0.6-1.2 mg/dl olarak kabul edilmiştir. Albümin atılımı 30 mg/gün'ün üzerinde olan hastalar mikroalbuminürik olarak nitelendirilmiştir. Söz konusu laboratuvar incelemeleri Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarlarında yapılmış, serum MMP 2, 9 ve TIMP-1 düzeyleri için alınan örnekler HUMAN BIOTRAK ELİSA SİSTEMİ (Amersham Biosciences,UK) kitleri ile Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Nefroloji Ünitesine bağlı Erişkin Hemodiyaliz Laboratuvarı ve Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında çalışılmıştır.

Serum sodyum, potasyum ve klor ölçümleri iyon selektif elektrodlar ile indirek yöntemle Roche Hitachi Modular (Tokyo, Japonya) sistemlerinde gerçekleştirilmiştir. Serum kreatinini ise Jaffe metodu ile Roche Diagnostics (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kitleri, kalibratör ve kontrolleri ile çalışılmıştır. İdrarda albümin atılımı, otomatik olarak, Dade Behring Nephelometer Analyzer II cihazı ile, Human Albumin Dade Behring GmbH in vitro diagnosticum Merburg / Germany kitleri kullanılarak nefelometrik yöntemle çalışılmıştır.

MMP ve TIMP ölçümleri için hastalardan alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serumları ayrılmış ve -70 °C' de depolanmıştır. Dondurma-eritme sikluslarından kaçınmak amacıyla tüm örnekler toplanıp biriktirildikten sonra aynı anda çalışılmıştır. Elisa sisteminin çalışma prensibi olarak (Şekil 2) standartlar ve örnekler ölçülecek enzime karşı antikorlarla kaplanmış gözlerden oluşan plaklarda bir gece 4 °C'de inkübe edilmiştir. Mevcut enzim (MMP-2, 9 ve TIMP-1) gözlerle

bağlanmış, örneğin kalan kısmı yıkama ve aspirasyonla uzaklaştırılmıştır. Daha sonra p-Aminophenylmercuric acetate (APMA) solüsyonu her göze ilave edilmiş, pro-formunda olup gözlere bağlanan enzimler p-Aminophenylmercuric acetate (APMA) ile aktive edilmiştir. 37 °C’de bir buçuk saat inkübasyonu takiben saptama enzimi eklenmiştir. Aktive olan enzim saptama enzimini pro- formundan aktif forma dönüştürmüş, aktif saptama enzimi de kromojenik peptid substratını yıkmıştır. 37 °C’de 1 saat inkübasyonu takiben meydana gelen renk spektrofotometre tarafından 405 nm’de okunmuştur. Her kutuda 96 örnek tesbiti için materyal mevcut olup 6 adet, içerdiği enzim konsantrasyonu bilinen standard örneğin ölçümü neticesinde elde edilen optik dansite-konsantrasyon eğrilerinden faydalanılarak optik dansitesi saptanan örneklerin konsantrasyonları tesbit edilmiştir. Çalışma prensibi tüm enzim tipleri için aynı olup sadece TIMP-1 için standartlar ve örnekler eklendikten sonraki başlangıç inkübasyon süresi 2 saattir.



Şekil 2. ELİSA sistemi ile MMP/TIMP ölçümü.

Çalışmada Spacelabs Ambulatory Blood Pressure Monitors model 901-21-1 / Spacelabs Medical / USA ve Rozinn Ambulatory Blood Pressure Recorder / Rozinn Electronics Glendale / New York / USA cihazları kullanılmıştır. Cihazlar ölçümlerde ossilometrik yöntemle kayıtları almışlardır. Standart 24 – 32 cm. üst kol manşonu kullanılmış, gündüz ve gece için standart zaman aralıkları (gündüz saat 08:00 – 23:00 ve gece 23:00 – 08:00) belirlenmiştir. Gündüz her 15 dakikada bir, gece ise her 1 saatte bir alınan veriler bu cihazlara uygun programların yüklü olduğu bilgisayarlara aktarılmış, elde edilen 24 saatlik, gündüz ve gece için kan basıncı ortalamaları ayrı ayrı

değerlendirilmiştir. Ambulatuvar kan basıncı değerleri için uyanıkken SKB < 140 ve DKB < 90 mmHg ve uyurken SKB < 120 ve DKB < 80 mmHg değerleri normal referans aralığı olarak alınmıştır. Belirtilen referans aralıktan daha yüksek gündüz veya gece ambulatuvar kan basıncı ortalamaları olan hastalar ise hipertansif olarak değerlendirilmiştir.

3. 3. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucu elde edilen veriler “SPSS 11 for Windows” (Statistical Package for the Social Sciences 11) programına aktarılmış aynı bilgisayar programı kullanılarak verilerin istatistiksel analizi yapılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin 2 grup arasındaki ortalamalarının değerlendirilmesinde normal dağılım varsayımını sağlayanlarda bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım varsayımını sağlamayanlarda Mann-Whitney U testi kullanılmış, niteliksel değişkenlerde ki-kare testi uygulanmıştır. 2x2 düzeni için gözelerdeki beklenen değere göre (<5) Fisher ya da (>5) Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal bağımlı değişkenlerde Wilcoxon Signed rank testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılım gösterenlerde ortalama ve standard sapma kullanılmış, P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmanın istatistik aşamasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalı ile işbirliği yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 22'si (% 66.7) kadın, 11'i (% 33.3) erkek iken kontrol grubunda 9 (% 56.3) kadın ve 7 (% 43.8) erkek yer almaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 47 ± 8 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 41 ± 10 idi. Yaş ve cinsiyet dağılımı açısından her iki grup arasında fark yoktu ($p>0.05$). Hipertansiyon hastalarda ortalama 70.9 ± 66.9 aydır mevcuttu.

Hipertansif grupta antihipertansif tedavi öncesi 24 saat ambulatuvar kan basıncı takibi sonucunda günlük ortalama sistolik tansiyon 128 ± 9 mmHg, ortalama diyastolik tansiyon 82 ± 6 mmHg, ortalama tansiyon 96 ± 7 mmHg, normalin üstündeki (gündüz >140 mmHg, gece >120 mmHg) sistolik tansiyon ölçümlerinin gün içi ölçümlere oranı $\% 29 \pm 23$, normalin üstündeki (gündüz >90 mmHg, gece >80 mmHg) diyastolik tansiyon ölçümlerinin gün içi ölçümlere oranı $\% 32 \pm 24$ olarak saptandı. Antihipertansif tedavi sonrası 24 saat ambulatuvar kan basıncı takibi

sonucunda günlük ortalama sistolik tansiyon 118 ± 7 mmHg, ortalama diyastolik tansiyon 74 ± 6 mmHg, ortalama tansiyon 87 ± 6 mmHg, normalin üstündeki (gündüz >140 mmHg, gece >120 mmHg) sistolik tansiyon ölçümlerinin gün içi ölçümlere oranı $\% 10 \pm 11$, normalin üstündeki (gündüz >90 mmHg, gece >80 mmHg) diyastolik tansiyon ölçümlerinin gün içi ölçümlere oranı $\% 11 \pm 14$ olarak saptandı (Tablo 3).

Hipertansif hastalarda tedavi öncesi serum MMP-2 düzeyi 40 (0-530), MMP-9 düzeyi 71 (0-128) ve TIMP-1 düzeyi 336 (6-688) ng/ml idi. Kontrol grubunda serum MMP-2 düzeyi 37 (0-117), MMP-9 düzeyi 5 (0-128) ve TIMP-1 düzeyi 28 (0-650) ng/ml idi. Hipertansif (tedavi öncesi) ve normotansif gruplar arasında MMP-2 ($p=0.405$), MMP-9 ($p=0.309$) ve TIMP-1 ($p=0.296$) serum düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Antihipertansif tedavi sonrası serum MMP-2 düzeyi 40 (0-500), MMP-9 düzeyi 3 (0-128) ve TIMP-1 düzeyi 396 (133-712) ng/ml olarak saptandı. Tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında serum MMP-2 düzeylerinde anlamlı bir değişme saptanmaz iken ($p=0.393$) TIMP-1 düzeyinin anlamlı bir şekilde arttığı ($p=0.022$), MMP-9 düzeyinin ise anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0.001$) tespit edildi. 24 saat idrarda albümin atılımı tedavi öncesi ortalama 10 ± 10 mg/gün iken tedavi sonrası 15 ± 8 mg/gün olup anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.066$) (Tablo 4).

Tablo 3. Çalışmaya katılan hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve antihipertansif tedavi öncesi serum MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeylerinin karşılaştırılması.

	Hipertansif Grup (n=33)	Normotansif Grup (n=16)	P değeri
Yaş*	47 ± 8	42 ± 10	>0.05
Cinsiyet (E/K)	11/22	7/9	>0.05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	128 ± 9	117 ± 7	<0.05
Diastolik kan basıncı (mmHg)	82 ± 6	74 ± 6	<0.05
Önceki antihipertansif tedavi:			
İlaç kullanmayan	21		
ARB	4		
ADE inhibitörü	3		
Kalsiyum kanal blokörü	2		
Diüretik	2		
Beta blokör	1		
MMP-2 (ng/ml) **	40 (0-530)	37 (0-116)	0.405
MMP-9 (ng/ml)	71 (0-128)	5 (0-128)	0.309
TIMP-1 (ng/ml)	281 (0-650)	336 (6-688)	0.296

ARB: Anjiotensin reseptör blokörü; ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim.

- Ortalama±Standard sapma olarak belirtilmiştir.** Median (Min-Max) olarak belirtilmiştir.

Tablo 4. Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi (kandesartan veya lisinopril) sonrası ambulatuar kan basıncı takip parametreleri, serum enzim düzeyleri ve 24 saat idrar albümin atılımı açısından karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P Değeri
Sistolik kan basıncı (mmHg)*	128±9	118±7	P<0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	82±6	74±6	P<0.001
Ortalama kan basıncı (mmHg)	96±7	87±6	P<0.001
Sistolik hipertansif ölçümler (%)***	29±23	10±11	P<0.001
Diastolik hipertansif ölçümler (%)	32±24	11±14	P<0.001
24 saat idrarda albümin atılımı (mg/gün)*	10±10	15±8	P=0.066
Serum MMP-2 düzeyi (ng/ml)**	40 (0-530)	40 (0-500)	P=0.393
Serum MMP-9 düzeyi (ng/ml)	71 (0-128)	3 (0-128)	P<0.001
Serum TIMP-1 düzeyi (ng/ml)	281 (0-650)	396 (133-712)	P=0.022

* Ortalama±Standard sapma olarak belirtilmiştir.

** Median (Min-Max) olarak belirtilmiştir.

*** Günboyu hipertansif ölçüm sayısının toplam ölçüm sayısına oranı % olarak ifade edilmiştir.

Antihipertansif tedavi açısından kandesartan ve lisinopril grupları arasında yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, tedavi öncesi sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Yine ambulatuar kan basıncı parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrası değişimler açısından iki grup arasında

istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Enzim düzeylerindeki değişmeler incelendiğinde kandesartan tedavisi sonrası TIMP-1 düzeyindeki artma ($p=0.006$) ve MMP-9 düzeyindeki azalma ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı iken MMP-2 düzeyindeki azalma anlamlı değildi ($p=0.363$) (Şekil 1-3). Lisinopril tedavisi sonrası ise MMP-9 düzeyindeki azalma anlamlı ($p=0.041$) iken MMP-2 düzeyindeki azalma ($p=0.798$) ve TIMP-1 düzeyindeki artma ($p=0.717$) anlamsızdı (Tablo 5) (Şekil 3-6). Ambulatuvar kan basıncı parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrası değişimler açısından kandesartan ve lisinopril grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

24 saatlik idrarda albümin atılımı kandesartan grubunda tedavi öncesi 11 ± 11 mg/gün, tedavi sonrası 14 ± 10 mg/gün iken; lisinopril grubunda tedavi öncesi 11 ± 11 mg/gün, tedavi sonrası ise 16 ± 6 mg/gündü. Her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası albümin değerlerindeki değişimler açısından gruplar arası fark anlamlı değildi ($p>0.05$) (Bkz. Tablo 5).

Tedavi öncesi kan basıncı değerleri ile tedavi öncesi serum enzim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 5). Antihipertansif tedavi sonrası kan basıncı değerleri ve idrar albümin düzeylerindeki değişimler ile serum enzim düzeylerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

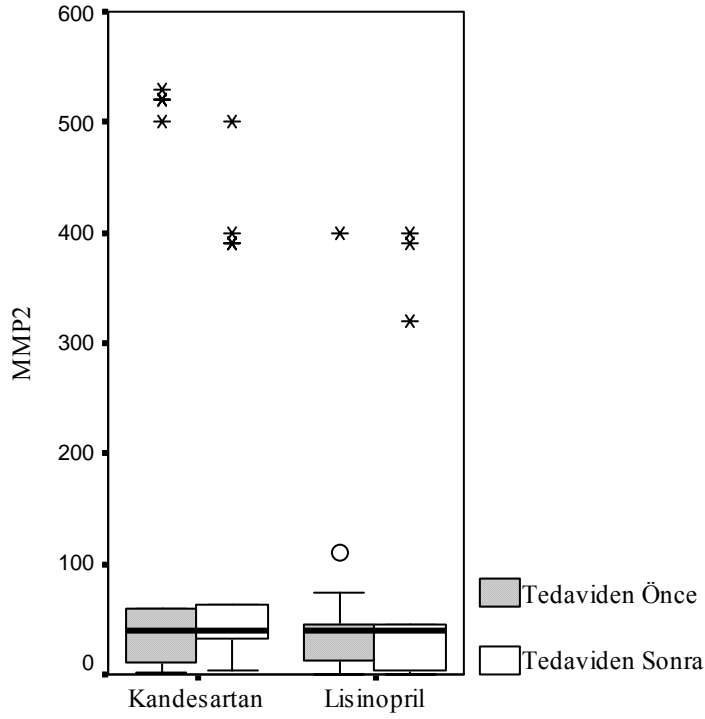
Tablo 5. Antihipertansif tedavi alt gruplarının tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrası ambulatuar kan basıncı takip parametreleri, serum enzim düzeyleri ve 24 saat idrar albümin atılımı açısından karşılaştırılması.

	Kandesartan (n=17)			Lisinopril (n=16)		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P Değeri	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P Değeri
Sistolik kan basıncı (mmHg)*	127±6	117±6	P<0.001	131±11	120±9	P=0.007
Diastolik kan basıncı (mmHg)	81±6	72±5	P<0.001	84±7	77±6	P<0.001
Ortalama kan basıncı (mmHg)	96±7	86±5	P<0.001	97±7	88±7	P<0.001
Sistolik hipertansif ölçümler (%)***	25±15	8±9	P=0.002	37±30	13±12	P=0.014
Diastolik hipertansif ölçümler (%)	27±18	7±7	P<0.001	41±30	16±19	P=0.008
24 saat idrarda albümin atılımı (mg/gün)*	12±11	14±10	p=0.481	9±9	16±6	P=0.044
Serum MMP-2 düzeyi (ng/ml)**	40 (1-530)	40 (3-500)	P=0.363	39 (0-400)	40 (0-400)	P=0.798
Serum MMP-9 düzeyi (ng/ml)	70 (0-128)	3 (0-86)	P=0.001	73 (0-112)	2 (0-128)	P=0.041
Serum TIMP-1 düzeyi (ng/ml)	396 (85-595)	462 (256-712)	P=0.006	322 (6-687)	366 (134-612)	P=0.717

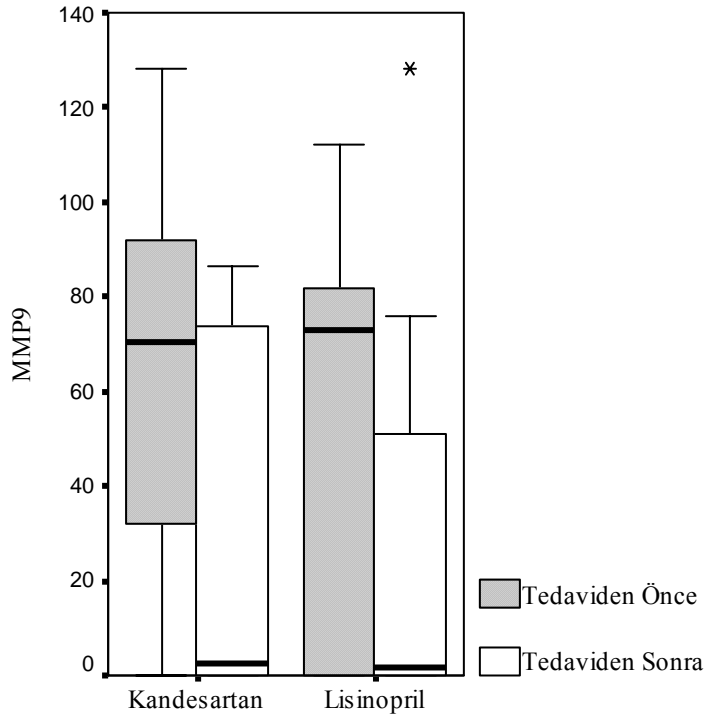
* Ortalama±Standard sapma olarak belirtilmiştir.

** Median (Min-Max) olarak belirtilmiştir.

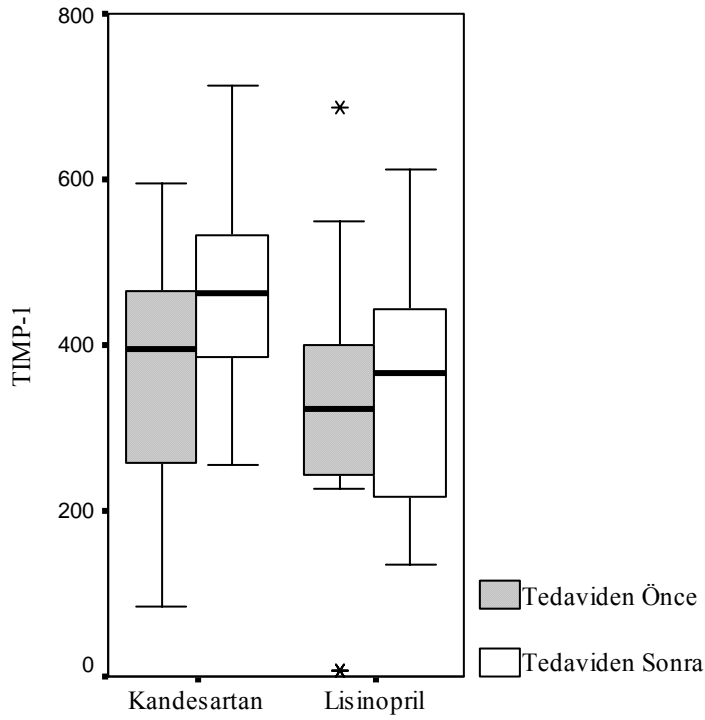
***Günboyu hipertansif ölçüm sayısının toplam ölçüm sayısına oranı % olarak ifade edilmiştir.



Şekil 3. Antihipertansif tedavi öncesi ve sonrası serum MMP-2 düzeylerindeki değişiklikleri gösteren kutu-saçılım grafiği.



Şekil 4. Antihipertansif tedavi öncesi ve sonrası serum MMP-9 düzeylerindeki değişiklikleri gösteren kutu-saçılım grafiği.



Şekil 5. Antihipertansif tedavi öncesi ve sonrası serum TIMP-1 düzeylerindeki değişiklikleri gösteren kutu-saçılım grafiği.

Tablo 6. Tedavi öncesi kan basıncı değerleri ile tedavi öncesi serum enzim düzeyleri arasındaki ilişki için Spearman korelasyon katsayıları.

	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Diyastolik kan basıncı (mmHg)
MMP-2	-0.216	-0.107
MMP-9	-0.193	-0.172
TIMP-1	0.143	0.042

*Tüm ilişkiler için $p > 0.05$.

Tablo 7. Antihipertansif tedavi sonrası kan basıncı değerleri ve idrar albümin düzeylerindeki değişimler ile serum enzim düzeylerindeki değişimler arasındaki ilişki için Spearman korelasyon katsayıları.

	Δ Sistolik kan basıncı	Δ Diastolik kan basıncı	Δ Albümin
Δ MMP-2	0.134	0.112	0.153
Δ MMP-9	0.019	0.087	0.04
Δ TIMP-1	0.228	0.201	0.056

Δ Tedavi öncesi ve sonrası değerler arasındaki farkı ifade etmektedir.

* Tüm ilişkiler için $p > 0.05$.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları ABD Nefroloji ve Genel Dahiliye Ünitelerine Şubat 2005-Ağustos 2005 tarihleri arasında başvuran 33 hipertansif ve 16 normotansif birey üzerinde yapıldı. Çalışmanın amacı MMP-2, 9 ve TIMP-1 serum düzeyleri açısından hipertansif ve normotansif bireylerin karşılaştırılması; MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeyleri ile hipertansiyona bağlı albüminüri arasındaki ilişkinin belirlenmesi; hipertansiflerde ADE inhibitörü ve ARB lerin bu enzimlerin serum düzeyleri üzerine etkisinin saptanması ve bu etkilerin tedaviye bağlı kan basıncı değişiklikleri ile ilişkilendirilmesiydi. Çalışmanın sonucunda MMP-2, 9 ve TIMP-1 serum düzeyleri açısından hipertansif ve normotansif bireyler arasında fark saptanmadı. Serum enzim düzeyleri ile idrar albümin atılımı arasında bir ilişki saptanmadı. Tüm hipertansif hastalar göz önüne alındığında tedavi ile serum MMP-2 düzeylerinde değişme saptanmaz iken MMP-9 düzeylerinde anlamlı azalma, TIMP-1 düzeylerinde anlamlı artma saptandı. Tedavi alt grupları açısından incelendiğinde MMP-9 düzeylerindeki azalma hem lisinopril hem kandesartan grubunda anlamlı iken TIMP-1 düzeylerindeki artma yalnızca kandesartan grubunda istatistiksel olarak anlamlı idi. Ambulatuvar kan basıncı parametrelerindeki ve idrar albümin düzeylerindeki değişim ile serum enzim düzeylerindeki değişim arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Bizim çalışmamız dahil olmak üzere literatürde bu konudaki diğer çalışmaların bulgularına genel olarak baktığımızda MMP-2 ve 9 için hipertansif ve

normotansifler arasındaki fark açısından çelişkili sonuçlar elde edildiğini, antihipertansif tedavi ile MMP-2 düzeylerinin genel olarak artarken MMP-9 düzeylerinin genel olarak azaldığını görmekteyiz (Tablo 8). TIMP-1 düzeylerinin ise genel olarak hipertansiflerde yüksek bulunduğunu antihipertansif tedavi ile azaldığını gözlemlemekteyiz (Tablo 8).

Çalışmalar neticesinde elde edilen sonuçlar arasındaki farklar birkaç nedene bağlanabilir. İlk olarak çalışmaların planları açısından tablo 9 da gösterildiği üzere önemli bir heterojenlik söz konusudur. Bazı çalışmalarda hipertansif hastalar ile normotansif bireyler, hasta grubu çeşitli antihipertansif tedavileri kullanmakta iken karşılaştırılmış yani tedavisiz en az bir haftalık bir “temizlenme (*wash-out*)” periyodu uygulanmamıştır. Dolayısıyla bu hastaların enzim ölçüm değerleri üzerinde hipertansiyonun yanısıra almakta oldukları tedavilerin etkisi sözkonusu olacaktır. Bizim çalışmamızda ise hiç tedavi almamış hastalar, tedavi alanlar da almakta oldukları tedavilere en az bir hafta süreyle ara verildikten sonra, çalışmaya dahil edilmiştir. Temizlenme (*wash-out*) periyodu olarak bir haftalık sürenin yeterliliği tartışmaya açık olmakla birlikte hastaları daha uzun süre tedavisiz bırakmanın etik olmayacağı düşünülmüştür.

Hipertansiyonun MMP ve TIMP enzim düzeyleri üzerine etkisi ve sözkonusu enzim düzeyleri ile hedef organ hasarı arasındaki ilişki üzerine birikmiş bilgilerin mevcudiyeti göz önüne alındığında hipertansiyonun evresi ile enzim düzeyleri arasında bir ilişki olması muhtemeldir. Öte yandan literatürdeki çalışmalarda hastalar genel olarak hipertansiyonun evresi açısından ayırt edilmemişlerdir. Hipertansif hastaların kan basıncı değerleri açısından çeşitli çalışmalar arasındaki farklar enzim değerlerindeki çelişkili bulguları açıklayabilir. Bizim çalışmamıza Schieffer ve ark. nın (149) yaptığı çalışmadaki gibi yalnızca evre I hipertansif hastalar dahil edilmiş olup çalışma grubumuz bu anlamda homojen bir yapıya sahiptir.

Bazı çalışmalarda enzim düzeylerinde değişmeye neden olabilecek veya değişimle seyredebilecek komorbid durumların (koroner arter hastalığı ve diyabet gibi) mevcut olması enzim ölçümlerinde farklı sonuçlar elde edilmesine yol açmış olabilir. Bizim çalışmamızda hastaların MMP düzeylerinde değişimle seyreden herhangi bir komorbid durumu (bkz. genel bilgiler) yoktu.

Tablo 8. Hipertansif hastalarda MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeyleri ve antihipertansif tedavinin enzim düzeyleri üzerine etkisine dair yapılmış çalışmalardan örnekler.

Araştırmacılar		Ergul ve ark (155)	Laviades ve ark (5)	Schieffer ve ark (149)	Li Saw Hee ve ark (6)	Tayebjee ve ark. (143)	Liebetrau ve ark. (156)	Tayebjee ve ark. (157)	Yasmin ve ark. (158)	Zervou-daki ve ark. (7)	Bolbrinker ve ark. (152)	Li ve ark. (159)
Normotansiflere Göre Hipertansif Hastaların Enzim Düzeyleri	MMP2	↓	–	–	–	–	–	–	–	↓	↑	↑
	MMP9	↓	–	–	↓	↑	–	↑	↑	↓	↓	↑
	TIMP1	↔	↑	–	↓	↑	–	↑	–	–	↑	↑
Antihipertansif Tedavinin Etkisi	MMP2	–	–	–	–	–	↓	–	–	↑*	↓	↓
	MMP9	–	–	↓	↔	↓*	↓	↔	–	↑	↔	↓
	TIMP1	–	↓	–	↔	↑	↔	↓	–	–	↓	↓
Ek Not		Doku düzeyi. 19 hipertansif, 13 kontrol	Serum düzeyi. Bir yıl lisinopril tedavisi. 37 hipertansif, 23 kontrol	Serum düzeyi. 48 hipertansif. 3 ay irbesartan veya enalapril tedavisi.	Serum düzeyi. 32 hipertansif, 24 kontrol. 2 ay enalapril veya losartan tedavisi.	Plazma düzeyi. 74 hipertansif, 34 kontrol.	Doku düzeyi. Hipertansif ratlarda 6 ay ramipril tedavisi.	Plazma düzeyi. 86 hipertansif diyabetik, 63 kontrol. 1 yıl kombine antihipertansif tedavi.	Plazma düzeyi. 116 hipertansif, 114 kontrol.	Plazma düzeyi. 42 hipertansif, 25 kontrol. 6 ay amlodipin tedavisi	Doku düzeyi. Hipertansif ratlarda iki ay ramipril tedavisi.	Doku düzeyi. Hipertansif ratlar. 4 ay kinapril tedavisi.

*p>0.05

Tayebjee ve ark. nın (143) vurguladığı gibi MMP'lerin dolaşımdaki ve dokudaki konsantrasyonlarını direk olarak ilişkilendiren çalışmalar yoktur ve enzimlerin çalışmaların bazısında doku düzeyinde bazısında ise plazma veya serumda çalışılmış olması da sonuçlar arasındaki değişkenliğin bir nedeni olabilir. Keza MMP ve TIMP ler doku ve kan arasında bazı sitokinler (örneğin IL-6) gibi serbestçe dolaşamazlar. Bizim çalışmamızda enzimlerin serum düzeyleri ölçülmüştür.

Yapılan çalışmaların hiçbirisinde hastaların ne kadar süredir hipertansif olduğuna dair bilgi verilmemiştir. Oysa Ergul ve ark., hayvan modellerinde erken dönemde strese bağlı olarak MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinin arttığı yönündeki çalışma bulgularına dayanarak (160), MMP sentezi ve aktivitesindeki değişikliklerin zamana bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Buna göre araştırmacılar hipertansiyonun erken fazında MMP sisteminin aktive olarak düz kas hücrelerinin göçüne ve damar duvarının yeniden yapılanmasına neden olduğunu ancak hastalığın devamı ile birlikte MMP sisteminin baskılanmasının ekstrasellüler matriks birikimi ve fibrozis ile sonuçlandığını düşünmüşlerdir. Ancak bu hipotezde erken ve geç faz terimlerinin izafi olması da dikkat çekicidir. Bizim çalışmamızda hastaların bilinen hipertansiyon süresi ortalama 70.9 ± 66.9 aydı ve Ergul ve ark. nın baz aldığı çalışmaya göre geç faz olarak değerlendirilebilirse de MMP-9 düzeylerinin hipertansif hastalarda daha yüksek bulunması söz konusu hipotezi desteklememekteydi.

Antihipertansif tedavinin süresi ve kan basıncı kontrolünün yeterliliği de enzim düzeyi ölçüm değerlerini etkileyebilir. Li Saw Hee ve ark. (6) kendi çalışmalarında serum MMP-9 ve TIMP-1 seviyelerinde tedavi sonucu her hangi bir fark elde edemeyişlerini 2 aylık tedavi süresinin yeterli olamayabileceği tezi ile açıklamaya çalışmışlardır. Bizim çalışmamızda MMP-2 düzeylerinde tedavi ile değişme görülememesinin nedeni de 3 aylık tedavi süresinin yetersiz kalması olabilir.

MMP aktivitesi serbest aktif enzimlerin relatif konsantrasyonuna bağlıdır. Enzimlerin bir kısmı TIMP ile kompleks halinde bulunur ve ELİSA yöntemi serbest aktif ve kompleks haldeki inaktif enzimleri total olarak tesbit eder, ayırd edemez. Bu

durum da çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar elde edilmesinin bir diğer nedeni olabilir.

Tablo 9. Hipertansif hastalarda MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeyleri ve antihipertansif tedavinin enzim düzeyleri üzerine etkisine dair yapılmış çalışmaların protokolleri arasındaki bazı farklılıklar.

Yazarlar	Wash out Periyodu*	Hipertansiyonun Evresi	Komorbid Durumlar [”]	Ek Not
Ergul ve ark. (155)	-	Belli değil	KAH	-
Laviades ve ark. (5)	+	Evre 1-2	Yok	-
Schieffer ve ark. (149)	-	Evre 1	KAH, DM	-
Li-Saw Hee ve ark. (6)	+	Evre 2	-	Tedavi sonunda normotansif değerlere ulaşamamış**
Tayebjee ve ark. (143)	-	Evre 1-2	-	Tedavi sonunda normotansif değerlere ulaşamamış***
Liebetau ve ark. (156)	+	Evre 2	-	Hayvan deneyi
Tayebjee ve ark. (157)	-	Evre1-2	KAH, DM	-
Yasmin ve ark. (158)	+	Evre 1-2	-	-
Zervoudaki ve ark.(7)	+	Evre 1-2	-	-
Bolbrinker ve ark. (152)	+	Evre 2	-	Hayvan deneyi
Li ve ark. (159)	+	Evre 1-2	Kalp yetmezliği	Hayvan deneyi

“ MMP serum düzeylerinde değişmelerle seyreden komorbiditesi olan bireyler (romatoid artrit, kanser, pulmoner fibrozis, hepatik fibrozis, kronik obstruktif akciğer hastalığı vb.-bakınız genel bilgiler).

* Hastaların en az bir hafta süreyle veya hiç antihipertansif tedavi almamış olmaları.

** Antihipertansif tedavi sonrası sistolik 143±13, diyastolik 85±7 ortalama değerlere ulaşılmış.

*** Antihipertansif tedavi sonrası sistolik 141±21, diyastolik 82±11 ortalama değerlere ulaşılmış.

Birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayan RAS ile MMP/TIMP enzim sistemi arasındaki ilişki üzerine literatürde geniş bir birikim mevcuttur (bkz. genel bilgiler). Öte yandan hipertansif hastalarda bu konudaki bilgiler daha çok başta KAH olmak üzere uç organ hasarı üzerine yoğunlaşmıştır ve sadece hipertansif, hedef organ hasarı olmayan bireylerde RAS blokajının MMP/TIMP enzim sistemi üzerine etkisi ve bunun klinik önemi hakkındaki çalışmalar kısıtlıdır. Laviades ve ark. nın (5) yaptıkları çalışmada tip 1 kollajenin ekstrasellüler yıkımı primer hipertansiyonu olan bir hasta grubunda azalmış olarak bulunmuş, bir yıl lisinopril tedavisi sonrası MMP-1 düzeyleri artarken TIMP-1 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak ADE inhibitörlerinin hipertansif organ hasarından koruyucu etkilerinin kısmen kollajen yıkımını uyarıcı etkilerinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Çalışmada MMP/TIMP enzim düzeylerindeki değişikliklerin lisinoprilin antihipertansif etkisinden bağımsız olduğu görülmüştür. İlacın sözkonusu etkilerinde, TGF- β nın fibrojenik etkisi göz önüne alınarak, anjiotensin aracılı TGF- β oluşumunun azaltılmasının rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ayrıca prostaglandin E'nin fibroblastlarca kollajen üretimini azaltıcı aynı zamanda kollajen yıkımını artırıcı etkisi göz önüne alınarak ADE inhibisyonuna ikincil bradikinin aracılı prostanoid oluşumunun artmasının da ikinci bir mekanizma olabileceği öne sürülmüştür (5). Bizim çalışmamızda da serum enzim düzeylerindeki değişimin kan basıncı değerlerindeki değişim ile korelasyon göstermemesi, RAS blokajının MMP/TIMP enzim düzeyleri üzerinde nonhemodinamik bir mekanizma ile etkili olduğu yönündeki teorileri desteklemektedir. RAS ve MMP/TIMP sistemi arasındaki ilişki açısından bir diğer önemli çalışma Schieffer ve ark. tarafından yapılmıştır (149). Her ne kadar bu çalışma KAH olan bireyleri içermekteyse de ARB ve ADE inhibitörlerinin inflamasyon belirleyicileri (hsCRP (Yüksek duyarlı C-reaktif protein), IL-6) ve MMP-9 düzeyleri üzerine karşılaştırmalı etkilerinin incelenmesi açısından önemlidir. Çalışma neticesinde dolaşımdaki IL-6, hsCRP ve tromboksan A2 aracılı platelet agregasyonunun sadece ARB ler tarafından azaltıldığı, MMP-9 seviyeleri üzerinde ise hem ARB lerin hem de ADE inhibitörlerinin azaltıcı etkileri olduğu saptanmıştır. Bu bulgular KAH da akut faz reaksiyonunun uzun dönem anjiotensin II tip 1 (AT-1) reseptör blokajı ile ADE inhibisyonuna göre daha etkili baskılanabileceğini düşündürmektedir. Akut ve kronik inflamatuvar hadiselerde IL-6

B hücre farklılaşması, akut faz protein sentezi, düz kas hücresi proliferasyonu ve metalloproteinaz salınımını uyarmaktadır (149-150). Bu etkiler aterosklerotik lezyondaki inflamatuvar reaksiyonu artırarak plak destabilizasyonuna neden olabilmektedir. Ayrıca anjiotensin II ve IL-6 aterosklerotik plaklarda beraber yer almakta ve anjiotensin II IL-6 sentez ve salınımını artırmaktadır. Buna dayanarak ARB lerin MMP-9 düzeyini azaltıcı etkisinin anjiotensin II reseptör blokajı üzerinden olduğu öne sürülmüştür. ADE inhibitörlerinin bu anlamdaki etkisinin altında ise bradikinin seviyesinde yol açtıkları artışın rol oynadığı iddia edilmiştir. Keza uzun dönem ADE inhibisyonu bradikinin seviyesini artırmakta bu da sonuç olarak nitrik oksit (NO) salınımına neden olmaktadır. Nitrik oksitin MMP-9 seviyesini azaltarak metalloproteinaz doku inhibitörlerini artırdığına dair deneysel veriler bulunmaktadır (161). Bizim çalışmamızda hem kandesartan hem de lisinopril tedavisi sonrası serum MMP-9 düzeyleri Schieffer'in bulgularını destekler şekilde azalmıştır. TIMP-1 düzeyinde ise lisinopril tedavisi sonrası Laviades ve ark. ın bulgularının aksine anlamlı olmayan bir artma gözlenmiştir. (Bulgular arasındaki farkın olası nedenlerine tartışma kısmında daha önce değinilmiştir.) Kandesartan tedavisi sonrası TIMP-1 düzeyinde anlamlı bir artma görülmüştür.

Tayebjee ve ark. yaptıkları çalışmada TIMP-1 düzeylerini hipertansif hastalarda daha yüksek olarak bulmuşlar ve kardiyak dopler doku indeksleri ile TIMP-1 düzeyleri arasındaki ilişkiye dayanarak artmış TIMP-1 aktivitesinin kollajen tip I yıkımını azaltarak bu hastalardaki fibrozis ve diyastolik disfonksiyona katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir (143). Öte yandan bu çalışmada tedavi alan hipertansif hastalarda tedavi almayanlara göre - anlamlı kan basıncı azalması eşliğinde- TIMP-1 plazma düzeylerinin daha yüksek olarak saptanması bu hipotezi desteklememektedir. Li Saw Hee ve ark. nın yaptıkları çalışmada da (6) tedavi edilmemiş hipertansif hasta grubunda TIMP-1 serum düzeyleri normotansiflere göre azalmış olarak bulunmuş 2 aylık ARB veya ADE inhibitörü tedavisi sonrası TIMP-1 seviyelerinde değişme saptanamamıştır. Bizim çalışmamızın bulguları sözkonusu iki çalışmada TIMP-1 düzeyinin hipertansiflerde daha düşük bulunması ve tedavi ile yükselmesi yönündeki bulgularla örtüşme göstermektedir. Anjiotensin II'nin vasküler hücrelerden TIMP-1 salınımını uyardığı (162) göz önüne alınarak hipertansif hasta grubunda TIMP-1 düzeyinin yüksek bulunması beklenebilir. Ancak

bizim çalışmamıza diğer tüm çalışmalardan farklı olarak sadece evre I hipertansif hastalar dahil edilmiştir ve bu hastalarda vasküler hasarın minimal düzeyde beklenmesi TIMP-1 düzeylerinin en azından artmamış bulunmasını açıklayabilir. Klasik görüşe göre azalmış metalloproteinaz aktivitesi matriks proteinlerinin yıkımında azalmaya bu da fibrozisin artmasına neden olmaktadır. Öte yandan özellikle ekstrarenal bölgelerde olmak üzere fibrozisin artmış metalloproteinaz aktivitesi ile beraber seyrettiğine dair gözlemler de mevcuttur. Örneğin idiopatik dilate kardiyomyopati hastalarda kardiyak fibrozis üzerine yapılan çalışmada Gunja-Smith ve ark. net kollajenaz ve jelatinaz aktivitesinde total kollajen miktarındaki artma ile birlikte 30 kat yükselme tesbit etmişlerdir (163-164). Ayrıca kalpteki esas matür kollajen çapraz bağları olan pridinolin çapraz bağlarının oluşumunda azalma gözlemlenmiştir. Araştırmacılar kollajen sentezinde artma zemininde bir metalloproteinaz aktivite artışının zararlı olduğunu öne sürmüşlerdir keza metalloproteinazlar kollajen fibrillerini zayıf bir şekilde çapraz bağlanmış, immatür ve kararsız fibrillere parçalamaktadır. Sonuç olarak kararsız kollajen fibrillerinin birikimi ile sonuçlanan bir kollajen sentez ve yıkım kısır döngüsü meydana gelmektedir. Bu yüzden fibrojenik olayların akışına göre metalloproteinaz aktivitesinin koruyucu veya zararlı etkisi söz konusu olabilir. Eddy ve ark. nın yaptığı çalışmada TIMP-1 eksikliğinin proteinürili sıçanlarda interstisyel fibrozis gelişimini önlememesi bu hipotezi destekler niteliktedir (165). Çalışmamızda TIMP-1 düzeyinin hipertansif hastalarda yüksek bulunması ve tedavi sonrası gerilemesi de söz konusu bulgularla örtüşmektedir. Diğer yandan değişik tablolarda enzim düzeylerinin farklı seyirler göstermesinin bir nedeni de TIMP-1 in metalloproteinaz aktivitesini inhibe etmesinden bağımsız olarak anjiyogenezini inhibe etmesi, apoptozisi inhibe etmesi ve hücre morfolojisi üzerinde farklı etkileri olmasıdır.

Çalışmamız neticesinde MMP-9 serum düzeyinde tedavi sonrası görülen azalma Schieffer, Tayebjee ve Liebetrau ve ark. nın yaptığı çalışmaların bu yöndeki bulgularını desteklerken yalnızca Zervoudaki ve ark. nın yaptığı çalışmada MMP-9 düzeyinin tedavi sonrası arttığı görülmüştür (Tablo 8). Li-Saw Hee, Bolbrinker ve Tayebjee ve ark. nın yaptığı çalışmalarda ise MMP-9 düzeylerinde anlamlı bir değişim saptanamamıştır (Tablo 8). Çeşitli otörler vasküler yapı üzerindeki mekanik stresin düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinden MMP-2 ve 9 salınımını artırdığını

öne sürmüşlerdir (139-141). Sonuç olarak kollajen yıkımına göre elastin yıkımının relatif olarak daha fazla olması fibrozisi artırabilmektedir (13). Bu bulgular ışığında MMP-9 ve 2 düzeylerinin hipertansiflerde yüksek olması ve tedavi ile gerilemesi akla yatkındır. Bazı çalışmalarda aksi yönde bulgular elde edilmiş olması enzim sisteminin kompleksliği dahil olmak üzere çalışmalar arasında daha önce belirtilen çeşitli farklılıklara bağlanmıştır.

Hipertansif hastalarda mikroalbuminürinin progresif renal hastalık açısından direk risk faktörü olmasının yanı sıra kardiovasküler hastalık ile de ilişkili olduğu ve RAS'ı bloke eden antihipertansiflerin diğer ilaç gruplarına göre albumin atılımını daha fazla azalttığı bilinmektedir (166). Ayrıca çeşitli glomerülonefrit olgularında (İmmünglobülin A (IgA) nefriti, Henoch-Schönlein nefriti, non-IgA mezangial proliferatif glomerülonefrit, lupus nefriti, diyabetik nefropati) glomerüler MMP-9 boyanmasının mezangial proliferatif değişiklikler ile paralel olarak arttığı saptanmış (167), Ebihara ve ark. da artmış plazma MMP-9 düzeylerinin diyabetik hastalarda mikroalbuminürinin habercisi olduğunu ve ADE inhibitörü tedavisi ile plazma MMP-9 düzeylerinde ve paralelinde albumin atılımında azalma olduğunu göstermişlerdir (144). Çalışmamızda hipertansif hastalarda bazalde yüksek olan MMP-9 düzeylerinin antihipertansif tedavi sonrası azaldığı saptanmış ancak 24 saat idrar albumin atılımında beklenen aksine azalma gözlenmemiş ve serum MMP-9 düzeylerindeki değişme ile albumin atılımındaki değişme arasında korelasyon tesbit edilememiştir. Bunun en önemli sebebi laboratuvar olanaklarımız çerçevesinde belli konsantrasyonların altındaki idrar albumin değerlerinin kantifiye edilememiş olmasıdır. Öte yandan tüm hastalar içinde mikroalbuminürik olan sadece iki hasta bulunmakta olup 3 aylık tedavi süresi albumin atılımı 30 mg/gün'ün altında bulunan hasta popülasyonumuzda beklenen azalmanın görülmesi için kısa olabilir. Yine glomerülonefrit olgularında MMP-9 doku düzeyinde çalışılmış olup serum ve doku MMP-9 düzeyleri arasında bire bir korelasyon olmadığı ve söz konusu enzim sistemi bu açıdan kompleks özellik gösterdiği için serum MMP-9 düzeylerimizde gözlenen azalma ölçüsünde bir idrar albumin atılım değişikliği gözlenmemiş olabilir.

6. SONUÇ-ÖNERİLER

Bu çalışmada evre I hipertansif hastalarda antihipertansif tedavi öncesi serum MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeyleri ölçülmüş ve normotansif bireylerle karşılaştırılmıştır. Ayrıca ADE inhibitörü ve ARB tedavisi ile kan basıncı kontrolü sonrası söz konusu enzimlerin serum düzeyleri saptanarak tedavi öncesi değerlerle karşılaştırılmış, tedaviye ikincil enzim düzeylerindeki değişimler ile idrar mikroalbümin atılımındaki değişimler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuç olarak:

- 1- Hipertansif hastalarda antihipertansif tedavi öncesi serum MMP-9 düzeyi normotansif bireylere göre daha yüksek ($p=0.309$), serum TIMP-1 düzeyi ise daha düşük ($p=0.296$) olarak bulundu. MMP-2 düzeyinde ise tedaviye ikincil değişme saptanmadı ($p=0.393$).
- 2- ADE inhibitörleri ve ARB ler ile 3 ay antihipertansif tedavi sonrası MMP-9 serum düzeylerinde azalma saptanırken ($p<0.001$) TIMP-1 serum düzeylerinde artma ($p=0.022$) saptandı. Tedavi sonrası kan basıncındaki değişiklikler ile serum enzim düzeylerindeki değişiklikler arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı.
- 3- İdrar albümin atılımında antihipertansif tedavi sonrası azalma saptanmadı ve serum MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeyleri ile idrar albümin atılımı arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

Matriks metalloproteinaz enzim sistemi son derece kompleks bir enzim sistemi olup birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamız neticesinde hipertansif hastalarda serum enzim düzeylerinin normotansiflere göre farklılık göstermesi ve ADE inhibitörleri ve ARB ler ile antihipertansif tedavi sonrası enzim düzeylerinde değişimler görülmesi hipertansif hedef organ hasarında bu enzim sisteminin rol oynayabileceğine dair literatürdeki çalışmaları desteklemektedir. Çalışmamızda MMP-9 serum düzeylerinin hipertansiflerde daha yüksek bulunup tedaviyle gerilemesi hipertansiflerde kollajen yıkımına göre elastin yıkımının relatif olarak daha fazla olması ve elastisitenin azalması-fibrozinin artması; TIMP-1 serum düzeylerinin hipertansiflerde daha düşük bulunup tedavi ile artması ise hipertansiflerde TIMP-1 inhibisyonuna daha az maruz kalan ve aktivitesi artan MMP lerin kararsız, birbirleriyle çapraz bağlar oluşturarak sağlıklı birikimle sonuçlanan kollajen yıkım ürünleri ve fibrozis meydana getirmesi

ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamız ve bu konuda ileride yapılacak daha büyük ölçekli çalışmalar, hipertansif hedef organ hasarını önleme-azaltmada RAS'dan sonra ikinci bir enzim sisteminin rolünün ortaya konulabilmesi ve bu anlamda RAS blokajı ile elde edilen başarının bir benzerinin MMP enzim sistemi blokajı ile de tekrarlanmasına bilimsel zemin hazırlanabilmesi açısından önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamay S ve ark. Reactive oxygen species produced by macrophage derived foam cells regulate the activity of matrix metalloproteinases in vitro. *J Clin Invest.* 1996;98:2572-2579.
2. Woessner JF. The matrix metalloproteinase family and their inhibitors in connective tissue remodelling. *FASEB J.* 1991;5:2145-2154.
3. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999;74:21491-21494.
4. Vincenti MP. Matrix metalloproteinase(MMP) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase genes. *Methods Mol Biol.* 2001;151:121-148.
5. Laviades C et al. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. *Circulation.* 1998;98:535-540.
6. Li-Saw-Hee FL ve ark. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in essential hypertension. Relationship to left ventricular mass and anti-hypertensive therapy. *Int J Cardiol.* 2000;75:43-47.
7. Zervoudaki ve ark. The effect of Ca²⁺ channel antagonists on plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2 and -9 in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17:273-276.
8. Tayebjee MH ve ark. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am J Hypertens.* 2004;17:764-769.
9. Sun Y. The renin-angiotensin-aldosterone system and vascular remodeling. *Congest Heart Fail.* 2002;8:11-16.
10. Jalil JE, Doering CW, Janicki JS ve ark. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. *Circ Res.* 1989;64:1041-1050.
11. Iwatsuki K, Cardinale GJ, Spector S ve ark. Hypertension: increase of collagen biosynthesis in arteries but not in veins. *Science.* 1977;198:403-405.
12. Camp TM, Smiley LM, Hayden MR ve ark. Mechanism of matrix accumulation and glomerulosclerosis in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2003;21:1719-1727.

13. Donnelly R, Collinson DJ, Manning G. Hypertension, matrix metalloproteinases and target organ damage. *J Hypertens*. 2003;21:1627-1630.
14. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA*. 1996;275:1571-1576.
15. Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J ve ark. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14:106-113.
16. Ahmed S, Fleg JL, Stewart KJ ve ark. Diastolic dysfunction in mild hypertension. (Abstract) *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(Suppl A):247A.
17. de Simone G, Greco R, Mureddu GF ve ark. Relation of left ventricular diastolic properties to systolic function in arterial hypertension. *Circulation*. 2000a;101:152-157.
18. Rusconi C, Sabatini T, Faggiano P ve ark. Prevalence of isolated left ventricular diastolic dysfunction in hypertension as assessed by combined transmitral and pulmonary vein flow doppler study. *Am J Cardiol*. 2001;87:357-360.
19. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ ve ark. Echocardiographic left ventricular mass and electrolyte intake predict arterial hypertension. *Ann Intern Med*. 1991a;114:202-209.
20. Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens*. 2000;14:597-604.
21. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2000;102:470-479.
22. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J* 2000;140:848-856.
23. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kliegfield B. Association of carotid atherosclerosis with electrocardiographic myocardial ischemia and left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28:3-7.
24. Bikkina M, Levy D, Evans JC ve ark. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. *JAMA* 1994;272:33-36.

25. Shigematsu Y, Hamada M, Mukai M ve ark. Clinical evidence for an association between left ventricular geometric adaptation and extracardiac target organ damage in essential hypertension. *J Hypertens* 1995;13:155-160.
26. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1454-1459.
27. Kannel WB. Vital epidemiologic clues in heart failure. *J Clin Epidemiol* 2000a;53:229-235.
28. Asmar R, Benetos A, Pannier B ve ark. Prevalence and circadian variations of ST-segment depression and its concomitant blood pressure changes in asymptomatic systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;77:384-390.
29. Boon D, Piek JJ, van Montfrans GA. Silent ischemia and hypertension. *J Hypertens* 2000;18:1355-1364.
30. Rosa TT, Palatini P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 2000;18:645-654.
31. Mimran A, Ribstein J, DuCailar G. Is microalbuminuria a marker of early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension? *Hypertension* 1994;23:1018-1021.
32. Gangevoort RT, Navis GJ, Wapstra F-H ve ark. Proteinuria and progression of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:133-140.
33. Gerstein NC, Mann JFE, Yi Q ve ark. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-426.
34. Innes A, Johnston PA, Morgan AG ve ark. Clinical features of benign hypertensive nephrosclerosis at time of renal biopsy. *QJM* 1993;86:271-275.
35. Zucchelli P, Zuccala A. Progression of renal failure and hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int.* 1998;54:55-59.
36. Whelton PK, He J, Perneger TV, Klag MJ. Kidney damage in "benign" essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:177-183.
37. Ljungman S. The kidney as a target of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:164-169.

38. Beevers DG, Lip GYH. Does non-malignant essential hypertension cause renal damage? *J Hum Hypertens* 1996;10:695-699.
39. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL ve ark. Blood pressure and end stage renal disease in men. *N Engl J Med* 334:13-18,1996.
40. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR ve ark. Early predictors of 15-year-end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:587-594.
41. Zarif L, Covic A, Iyengar S ve ark. Inaccuracy of clinical phenotyping parameters in hypertensive nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1801-1807.
42. Fernandes PF, Ellis PA, Roderick PJ ve ark. Causes of end stage renal failure in black patients starting renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2000;36:301-309.
43. Hsu CY. Does treatment of non-malignant hypertension reduce the incidence of renal dysfunction? A meta-analysis of 10 randomized, controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2001;15:81-84.
44. Aljama P, Arias M, Cases A, Fort J ve ark. New Insights II in ESRD: Progression of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2005;99:54.
45. Rodicio JL, Campo C, Ruilope LM. Microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int*. 1998;54:51-54.
46. Bigazzi R, Bianchi S. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal disease in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10:10-14.
47. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G ve ark. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. 1994;7:23-29.
48. Mogensen CE ve ark. Microalbuminuria. 2004:52.
49. Redon J. Renal protection by antihypertensive drugs: insights from microalbuminuria studies. *J Hypertension* 1998;16:2091-2100.
50. Ranieri G, Adriani A, Lamontanara G ve ark. Effects of lisinopril and amlodipine on microalbuminuria and renal function in patients with hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:323-330.
51. Dominguez LJ, Barbagallo M, Kattah W ve ark. Quinapril reduces microalbuminuria in essential hypertensive and in diabetic hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 1995;8:808-814.

52. HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000;355:253-259.
53. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ ve ark. Small artery structure in hypertension. *Hypertension*. 1993;21:391-397.
54. Mulvany MJ. Vascular remodeling of resistance vessels. *Cardiovasc Res*. 1999;41:9-13.
55. Tice PD, Peterson JW, Orsinelli DA ve ark. Vascular hypertension is an early finding in essential hypertension and is related to arterial pressure waveform contour. *Am Heart J*. 1996;132:621-627.
56. Roman MJ, Ganau A, Saba PS ve ark. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension*. 2000;36:489-494.
57. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M ve ark. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. *Hypertension*. 1996;28:785-790.
58. Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension. *Hypertension*. 1990;16:89-101.
59. Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension. *Hypertension*. 2000;36:312-318.
60. Millgard J, Lind L. Acute hypertension impairs endothelium-dependent vasodilatation. *Clin Sci*. 1998;94:601-607.
61. Griending KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1994;81:804-811.
62. Brasier AR, Recinos III, A., Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1257-1266.
63. Harrison DG. Cellular and molecular mechanism of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest*. 1997;100:2153-2157.
64. Dubey RK, Jackson EK, Luscher TF. Nitric oxide inhibits aniotensin II-induced migration of rat aortic smooth muscle cell. Role of cyclic nucleotides and angiotensin I receptors. *J Clin Invest*. 1995;96:141-149.

65. Laursen JB, Rajagopalan S, Galis Z, Tarpey M, Freeman BA, Harrison DG. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation*. 1997;95:588-593.
66. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci*. 1991;88:10045-10048.
67. Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, Savoie F, Arnal JF, Michel JB. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:645-651.
68. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, Laursen JB, Hammes CP, Alexander RW, Harrison DG, Medford RM. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule 1 expression in rat vasculature: a potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation*. 1999;100:1223-1229.
69. Giachelli C, Bae N, Lombardi D, Majesky M, Schwartz S. Molecular cloning and characterization of 2B7, a rat mRNA which distinguishes smooth muscle cell phenotypes in vitro and is identical to osteopontin (secreted phosphoprotein I, 2aR). *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;177:867-873.
70. Tsuchida S, Matsusaka T, Chen X, Okubo S, Niimura F, Nishimura H, Fogo A, Utsunomiya H, Inagami T, Ichikawa I. Murine double nullizygotes of the angiotensin type IA and IB receptor genes duplicate severe abnormal phenotypes of angiotensinogen nullizygotes. *J Clin Invest*. 1998;101:755-760.
71. Madrid MI, Garcia-Salom M, Tornel J, DeGasparo M, Fenoy FJ. Effect of interactions between nitric oxide and angiotensin II on pressure diuresis and natriuresis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1997;273:1676-1682.
72. Nora EH, Munzenmaier DH, Hansen-Smith FM, Lombard JH, Grene AS. Localization of the ANG II type 2 receptor in the microcirculation of skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1998;275:1395-1403.
73. Murphy G, Knauper V, Atkinson S et al. Cellular mechanisms for focal proteolysis and the regulation of the microenvironment. *Fibrinolysis Proteolysis*. 2000;14:165-174.

74. Sato H, Seiki M. Regulatory mechanisms of 92 kDa type IV collagenase gene expression which is associated with invasiveness of tumour cells. *Oncogene*. 1993;8:395-405.
75. Kaizuka M, Yamabe H, Osawa H ve ark. Thrombin stimulates synthesis of type IV collagen and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 by cultured human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:1516-1523.
76. Bokarewa M, Dahlberg L, Tarkowski A ve ark. Etanercept exerts beneficial effects on articular cartilage biomarkers of degradation and turnover in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2005;32:1911-1917.
77. Pay S, Erdem H, Pekel A ve ark. Synovial proinflammatory cytokines and their correlation with matrix metalloproteinase-3 expression in Behcet's disease. Does interleukin-1beta play a major role in Behcet's synovitis? *Rheumatol Int*. 2005;5:1-6 .
78. Lohmander LS, Brandt KD, Mazzuca SA ve ark. [Clinical value of serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for the prediction and early diagnosis of coronary artery lesion in patients with Kawasaki disease]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2005;43:676-680.
79. Kim WU, Min SY, Cho ML ve ark. Elevated matrix metalloproteinase-9 in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:71-79.
80. Close DR. Matrix metalloproteinase inhibitors in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:62-67.
81. Lagente V, Manoury B, Nenan S ve ark. Role of matrix metalloproteinases in the development of airway inflammation and remodeling. *Braz J Med Biol Res*. 2005;10:1521-1530.
82. Szabo H, Novak Z, Bauer H ve ark. Regulation of proteolytic activity induced by inflammatory stimuli in lung epithelial cells. *Cell Mol Biol*. 2005;51:729-735.
83. Qiao HM, Lu JR, Cheng HJ ve ark. [Regulatory effects of inhaled steroids on expression of matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor in asthmatic rats.] *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2005;43:591-594.
84. Doherty GM, Kamath SV, de Courcey F ve ark. Children with stable asthma have reduced airway matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-

- 9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1168-1174.
85. Dik WA, van Kaam AH, Dekker T ve ark. Early Increased Levels of Matrix Metalloproteinase-9 in Neonates Recovering from Respiratory Distress Syndrome. *Biol Neonate*. 2005;89:6-14.
86. Ito I, Nagai S, Handa T ve ark. Matrix Metalloproteinase-9 Promoter Polymorphism Associated with Upper Lung Dominant Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1378-1382.
87. Yang SF, Chu SC, Chiang IC ve ark. Excessive matrix metalloproteinase-9 in the plasma of community-acquired pneumonia. *Clin Chim Acta* 2005;352:209-215.
88. Suga M, Iyonaga K, Okamoto T ve ark. Characteristic elevation of matrix metalloproteinase activity in idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1949-1956.
89. Vermaelen KY, Cataldo D, Tournoy K ve ark. Matrix metalloproteinase-9-mediated dendritic cell recruitment into the airways is a critical step in a mouse model of asthma. *J Immunol*. 2003;171:1016-1022.
90. Choi KH, Lee HB, Jeong MY ve ark. The role of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in cryptogenic organizing pneumonia. *Chest* 2002;121:1478-1485.
91. Cataldo D, Munaut C, Noel A ve ark. Matrix metalloproteinases and TIMP-1 production by peripheral blood granulocytes from COPD patients and asthmatics. *Allergy* 2001;56:145-151.
92. Tazaki T, Minoguchi K, Yokoe T ve ark. Increased levels and activity of matrix metalloproteinase-9 in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1354-1359.
93. Belvisi MG, Bottomley KM. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a therapeutic role for inhibitors of MMPs? *Inflamm Res*. 2003;52:95-100.
94. Maisi P, Prikk K, Sepper R ve ark. Soluble membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) and gelatinase A (MMP-2) in induced sputum

and bronchoalveolar lavage fluid of human bronchial asthma and bronchiectasis. *APMIS*. 2002;110:771-782.

95. Atkinson JJ, Senior RM. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;28:12-24.

96. Raulo SM, Sorsa TA, Kiili MT ve ark. Evaluation of collagenase activity, matrix metalloproteinase-8, and matrix metalloproteinase-13 in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Vet Res*. 2001;62:1142-1148.

97. Cataldo D, Munaut C, Noel A ve ark. MMP-2- and MMP-9-linked gelatinolytic activity in the sputum from patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;123:259-267.

98. Bolbrinker J, Markovic S, Wehland M ve ark. Expression and response to ACE-inhibition of matrix metalloproteinases-2 and -9 in renal glomerular damage in young transgenic rats with renin-dependent hypertension. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;316:8-16.

99. Keeling J, Herrera GA. Matrix metalloproteinases and mesangial remodeling in light chain-related glomerular damage. *Kidney Int*. 2005;68:1590-1603.

100. Uchio-Yamada K, Manabe N, Goto Y ve ark. Decreased expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase in the kidneys of hereditary nephrotic (ICGN) mice. *J Vet Med Sci* 2005;67:35-41.

101. Andrews KL, Betsuyaku T, Rogers S ve ark. Gelatinase B (MMP-9) is not essential in the normal kidney and does not influence progression of renal disease in a mouse model of Alport syndrome. *Am J Pathol*. 2000;157:303-311.

102. Lelongt B, Legallier B, Piedagnel R ve ark. Do matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 (gelatinases) play a role in renal development, physiology and glomerular diseases? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:7-12.

103. Daniel C, Duffield J, Brunner T ve ark. Matrix metalloproteinase inhibitors cause cell cycle arrest and apoptosis in glomerular mesangial cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;297:57-68.

104. Derosa G, Avanzini MA, Geroldi D ve ark. Matrix metalloproteinase 2 may be a marker of microangiopathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70:119-125.

105. Fingleton B. Matrix metalloproteinases: roles in cancer and metastasis. *Front Biosci.* 2006;11:479-491.
106. Ogata Y, Matono K, Sasatomi T ve ark. The MMP-9 expression determined the efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy using oral fluoropyrimidines in stage II or III colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;57:577-583.
107. Pesta M, Holubec L Jr, Topolcan O ve ark. Quantitative estimation of matrix metalloproteinases 2 and 7 (MMP-2, MMP-7) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 1 and 2 (TIMP-1, TIMP-2) in colorectal carcinoma tissue samples. *Anticancer Res.* 2005;25:3387-3391.
108. Foda HD, Zucker S. Matrix metalloproteinases in cancer invasion, metastasis and angiogenesis. *Drug Discov Today.* 2001;6:478-482.
109. Murawaki Y, Ikuta Y, Okamoto K ve ark. Plasma matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) in patients with hepatocellular carcinoma. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 2000;108:351-357.
110. Torii A, Kodera Y, Ito M. Matrix metalloproteinase 9 in mucosally invasive gastric cancer. *Gastric Cancer.* 1998;1:142-145.
111. Hazar B, Polat G, Seyrek E ve ark. Prognostic value of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Clin Pract.* 2004;58:139-143.
112. Ruokolainen H, Paakko P, Turpeenniemi-Hujanen T. Expression of matrix metalloproteinase-9 in head and neck squamous cell carcinoma: a potential marker for prognosis. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3110-3116.
113. Senties-Gomez MD, Galvez-Gastelum FJ, Meza-Garcia E. [Hepatic fibrosis: role of matrix metalloproteases and TGF beta]. *Gac Med Mex* 2005;141:315-322.
114. Flisiak R, Jaroszewicz J, Lapinski TW ve ark. Plasma transforming growth factor beta(1), metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in acute viral hepatitis type B. *Regul Pept.* 2005;131:54-58.
115. Mora B, Bonamico M, Ferri M ve ark. Association of the matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) promoter polymorphism with celiac disease in male subjects. *Hum Immunol.* 2005;66:716-720.

116. Okamoto K, Mimura K, Murawaki Y ve ark. Association of functional gene polymorphisms of matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3 and MMP-9 with the progression of chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:1102-1108.
117. Kuyvenhoven JP, van Hoek B, Blom E ve ark. Assessment of the clinical significance of serum matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in patients with various chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *Thromb Haemost.* 2003;89:718-725.
118. Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M ve ark. The proMMP-2 activation rate in patients with chronic viral liver disease. *Clin Chim Acta.* 2002;324:99-103.
119. Mannello F, Tonti GA, Bagnara GP ve ark. Role and function of matrix metalloproteinases in the differentiation and biological characterization of mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2005; [Epub ahead of print]
120. Zamboni P, Scapoli G, Lanzara V ve ark. Serum iron and matrix metalloproteinase-9 variations in limbs affected by chronic venous disease and venous leg ulcers. *Dermatol Surg.* 2005;31:644-649.
121. Signorelli SS, Malaponte G, Libra M ve ark. Plasma levels and zymographic activities of matrix metalloproteinases 2 and 9 in type II diabetics with peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2005;10:1-6.
122. Anne W, Willems R, Roskams T ve ark. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2005;67:655-666.
123. Zeng B, Prasan A, Fung KC ve ark. Elevated circulating levels of matrix metalloproteinase-9 and -2 in patients with symptomatic coronary artery disease. *Intern Med J.* 2005;35:331-335.
124. Van Laake LW, Vainas T, Dammers R ve ark. Systemic dilation diathesis in patients with abdominal aortic aneurysms: a role for matrix metalloproteinase-9? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29:371-377.
125. Wang X, Yang L, Qi F ve ark. Myocardial matrix metalloproteinase-3 and matrix metalloproteinase inhibitor-1 expression in congestive heart failure. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2002;41:453-455.

126. Gurer G, Erdem S, Kocaeve C ve ark. Expression of matrix metalloproteinases in vasculitic neuropathy. *Rheumatol Int.* 2004;24:255-259.
127. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O ve ark. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation.* 2003;107:1579-1585.
128. Rauvala M, Puistola U, Turpeenniemi-Hujanen T. Gelatinases and their tissue inhibitors in ovarian tumors; TIMP-1 is a predictive as well as a prognostic factor. *Gynecol Oncol.* 2005; [Epub ahead of print]
129. Laudanski P, Szamatowicz J, Ramel P. Matrix metalloproteinase-13 and membrane type-1 matrix metalloproteinase in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21:106-110.
130. Weaver A, Goncalves da Silva A, Nuttall RK ve ark. An elevated matrix metalloproteinase (MMP) in an animal model of multiple sclerosis is protective by affecting Th1/Th2 polarization. *FASEB J.* 2005;19:1668-1670.
131. Cheng Y, Dong Q, Sun LR ve ark. [Correlation between expression of MMP-2, MMP-9, TIMP-2, TIMP-1 and metastasis of neuroblastoma] *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2005;27:164-166.
132. Renaud S, Erne B, Fuhr P ve ark. Matrix metalloproteinases-9 and -2 in secondary vasculitic neuropathies. *Acta Neuropathol. (Berl)* 2003;105:37-42.
133. Tervahartiala T, Pirila E, Ceponis A ve ark. The in vivo expression of the collagenolytic matrix metalloproteinases (MMP-2, -8, -13, and -14) and matrilysin (MMP-7) in adult and localized juvenile periodontitis. *J Dent Res.* 2000;79:1969-677.
134. Fray MJ, Dickinson RP, Huggins JP ve ark. A potent, selective inhibitor of matrix metalloproteinase-3 for the topical treatment of chronic dermal ulcers. *J Med Chem.* 2003;46:3514-3525.
135. Bashey RI, Cox R, McCann J ve ark. Changes in collagen biosynthesis types, and mechanics of aorta in hypertensive rats. *J Lab Clin Med.* 1989;113:604-611.
136. Leung DYM, Glagov S, Mathews MB. Cyclic stretching stimulates synthesis of matrix components by arterial smooth muscle cells in vitro. *Science.* 1976;191:475-477.

137. Riser BL, Cortes P, Zhao X ve ark. Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate matrix formation in the rat. *J Clin Invest.* 1992;90:1932-1943.
138. Magid R, Murphy TJ, Galis ZS. Expression of matrix metalloproteinase-9 in endothelial cells is differentially regulated by shear stress: role of c-Myc. *J Biol Chem.* 2003;278:32994-32999.
139. Asanuma K, Magid R, Johnson C ve ark. Uniaxial strain upregulates matrix-degrading enzymes produced by human vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 2003;284:1778-17784.
140. O'Callaghan JC, Williams B. Mechanical strain-induced extracellular matrix production by human vascular smooth muscle cells: role of TGF- β 1. *Hypertension.* 2000;36:319-324.
141. Grote K, Flach I, Luchtefeld M ve ark. Mechanical stretch enhances mRNA expression and proenzyme release of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) via NADPH oxidase derived reactive oxygen species. *Circ Res.* 2003;92:80-86.
142. Zervoudaki A, Economou E, Stefanidis C ve ark. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment. *J Hum Hypertens.* 2003;17:119-124.
143. Tayebjee MH, Nadar SK, MacFadyen RJ ve ark. Tissue inhibitor of MMP-1 and MMP-9 levels in patients with hypertension. Relationship to tissue Doppler indices of diastolic relaxation. *AJH.* 2004;17:770-774.
144. Ebihara I, Nakamura T, Shimada N ve ark. Increased plasma metalloproteinase-9 concentrations precede development of microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:544-550.
145. McLennan SV, Kelly DJ, Cox AJ ve ark. Decreased matrix degradation in diabetic nephropathy: effects of ACE inhibition on the expression and activities of matrix metalloproteinases. *Diabetologia.* 2002;45:268-275.
146. Li X, Meng Y, Yang XS ve ark. ACEI attenuates the progression of CCl₄-induced rat hepatic fibrogenesis by inhibiting TGF-beta1, PDGF-BB, NF-kappaB and MMP- 2,9. *World J Gastroenterol.* 2005;11:4807-4811.
147. Williams RN, Parsons SL, Morris TM ve ark. Inhibition of matrix metalloproteinase activity and growth of gastric adenocarcinoma cells by an

angiotensin converting enzyme inhibitor in in vitro and murine models. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31:1042-1050.

148. Papadopoulos DP, Economou EV, Makris TK ve ark. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on collagenolytic enzyme activity in patients with acute myocardial infarction. *Drugs Exp Clin Res.* 2004;30:55-65.

149. Schieffer B, Bunte C, Witte J ve ark. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:362-368.

150. Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y ve ark. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:2021-2026.

151. Reinhardt D, Sigusch HH, Hense J ve ark. Cardiac remodelling in end stage heart failure: upregulation of matrix metalloproteinase (MMP) irrespective of the underlying disease, and evidence for a direct inhibitory effect of ACE inhibitors on MMP. *Heart.* 2002;88:525-530.

152. Bolbrinker J, Markovic S, Wehland M ve ark. Expression and response to ACE-inhibition of matrix metalloproteinases-2 and -9 in renal glomerular damage in young transgenic rats with renin-dependent hypertension. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;316:8-16.

153. Rizzoni D, Rossi GP, Porteri E ve ark. Bradykinin and matrix metalloproteinases are involved the structural alterations of rat small resistance arteries with inhibition of ACE and NEP. *J Hypertens.* 2004;22:759-766.

154. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:1-266.

155. Ergul A, Dobos VP, Hutchinson J ve ark. Downregulation of Vascular Matrix Metalloproteinase Inducer and Activator Proteins in Hypertensive Patients. *AJH.* 2004;17:775-782.

156. Liebetrau M, Burggrafb D, Wunderlichb N ve ark. ACE inhibition reduces activity of the plasminogen/plasmin and MMP systems in the brain of spontaneous hypertensive stroke-prone rats. *Neuroscience Letters.* 2005;376:205–209.

157. Tayebjee MH, Lim S, Macfadyen RJ. Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and -2 in Type 2 Diabetes. Effect of 1 year's cardiovascular risk reduction therapy. *Diabetes Care*. 2004;27:2049-2051.
158. Yasmin, Wallace S, McEniery CM ve ark. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:372.
159. Li H, Simon H, Bocan TM ve ark. MMP/TIMP expression in spontaneously hypertensive heart failure rats: the effect of ACE- and MMP-inhibition. *Cardiovasc Res*. 2000;46:298-306.
160. Ergul A, Portik-Dobos V, Giulumian AD ve ark. Stress upregulates arterial matrix metalloproteinase expression and activity via endothelin A receptor activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:2225-2232.
161. Gurjar MV, Sharma RV, Bhalla RC. eNOS gene transfer inhibits smooth muscle cell migration and MMP-2 and MMP-9 activity. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*. 1999;19:2871-2877.
162. Chua CC, Hamdy RC, Chua BH. Angiotensin II induces TIMP-1 production in rat heart endothelial cells. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1311:175-180.
163. Gunja-Smith Z, Morales AR, Romanelli R ve ark. Remodeling of human myocardial collagen in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Pathol*. 1996;148:1639-1648.
164. Gunja-Smith Z, Morales AR, Romanelli R ve ark. Remodeling of human myocardial collagen in idiopathic dilated cardiomyopathy. Role of metalloproteinases and pyridinoline cross links. *Am J Pathol*. 1996;148:1345-1350.
165. Eddy AA, Kim H, Lopez-Guisa J ve ark. Interstitial fibrosis in mice with overload proteinuria: deficiency of TIMP-1 is not protective. *Kidney Int*. 2000;58:618-628.
166. Verdecchia P, Reboldi GP. Hypertension and microalbuminuria: the new detrimental duo. *Blood Pres*. 2004;13:198-211.
167. Urushihara M, Kagami S, Khara T ve ark. Glomerular distribution and gelatinolytic activity of matrix metalloproteinases in human glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1189-1196.

EK 1a. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEK İÇİN BİLGİ VE ONAY FORMU
PRİMER HİPERTANSİYONDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZ 2, 9 VE
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ DOKU İNHİBİTÖRÜ 1 PLAZMA
DÜZEYLERİ VE ANTİHİPERTANSİF TEDAVİNİN ETKİSİ

Hipertansiyon kan basıncının yüksek olması ile tarif edilen bir durumdur. Usulüne uygun olarak yapılmış kan basıncı ölçümlerinde sistolik (kalbin kanı pompaladığı esnada bakılan) kan basıncının 140 mmHg veya diyastolik (kalbin kanı pompaladıktan sonra gevşediği esnada bakılan) kan basıncının 90 mmHg ın üzerinde olduğu durumlarda hipertansiyondan bahsedilir. Hipertansiyonun kalp-damar sistemi, böbrekler, gözler üzerine olumsuz etkileri mevcut olup her yıl birçok insan hipertansiyon ve ona bağlı organ fonksiyon bozukluklarının neden olduğu klinik tablolarla sağlık merkezlerine başvurmaktadır.

Zamanımızın önde gelen sağlık sorunlarından biri olmakla birlikte erişkin hastalarda %95'in üzerinde hipertansiyonun nedeni saptanamamaktadır. Bu tür hipertansiyon primer hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Primer hipertansiyonun meydana gelmesinde rol oynayan faktörlere ilişkin bir çok teori bulunmakta olup bunların bir kısmını destekleyen bilimsel çalışmalardan elde edilmiş önemli veriler mevcuttur. Ancak halen primer hipertansiyonun meydana gelmesinde ve organ hasarı oluşturmasında ne tür mekanizmaların rol oynadığına dair birçok soru işareti bulunmaktadır. Bu konuda yapılacak çalışmaların ışığında elde edilecek veriler sayesinde kan basıncını kontrol etmeye, hipertansiyona yönelik organ hasarını önlemeye ve gelişimini yavaşlatmaya yönelik daha etkili antihipertansif (tansiyon düşürücü) ilaçların geliştirilebilmesi gündeme gelebilecektir. Matriks metalloproteinazlar (MMP) kan dolaşımında mevcut ve değişik hücreler tarafından salgılanan protein yapılı maddeler olup kan basıncı yüksekliğinin organ hasarına yol açmasında bu maddelerin rol oynayabileceğine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Hacettepe Ünitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı Nefroloji Ünitesi olarak bu çalışmayı yapmaktaki amacımız hipertansiyon ve hipertansiyona bağlı böbrek hasarı ile sözkonusu maddelerin ilişkisini araştırmak ve mevcut bazı antihipertansif ilaçların bu maddelerin kan düzeyi üzerindeki etkisini ortaya koymaktır.

Sizin de bu çalışmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına

dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. İbrahim Koral Önal tarafından kan basıncınızı 24 saat boyunca gözlemek üzere size bir tansiyon ölçüm cihazı takılacak ve bulgularınız kaydedilecektir. Kayıtlar çalışmanın amaçları dışında kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan rutin nefrolojik tetkikleriniz için kan alınırken 5 ml kadar ekstra (1 tüp) kan almamız gerekmektedir. Bu kandan matriks metalloproteinaz enzim düzeyleri çalışılacaktır. Aynı zamanda böbrek fonksiyonlarınızı değerlendirmek üzere rutin nefrolojik değerlendirmenizin bir parçası olarak 24 saat idrar da toplanacaktır. Kayıtlar çalışmanın amaçları dışında kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir. Ölçüm sonrası hipertansiyonda başlangıç tedavisi olarak zaten yaygın kullanım alanı bulunan iki antihipertansif ilaç grubundan birine dahil olan bir ilacı kullanmanız önerilecektir. Bu ilaçlardan birisi sinopryl olup olası yan etkileri çoğunlukla geçici ve hafiftir. En sık görülen yan etkiler uyku hali, baş ağrısı ve ishal, öksürük, mide bulantısıdır. Nadiren yüzde, dudaklarda, dilde yaygın şişlik hali -anjionörotik ödem- gelişebilir. Diğer ilaç olan atacandın kullanımı esnasında baş ağrısı, sırt ağrısı, bulantı, kusma, öksürük, grip benzeri belirtiler, karın ağrısı, ishal, kusma, ödem görülebilir. Her iki ilacın da böbrek yetmezliği hastalarında kullanımı esnasında böbrek fonksiyonlarında bozulma ihtimali mevcut olup yakın takip gerekmektedir. Tedavi başladıktan üç hafta ve üç ay sonra tedaviye yanıtınızı saptamak ve tansiyon ölçümü yapmak üzere kontrole gelmeniz istenecek, üç ay sonraki kontrolde rutin nefrolojik değerlendirmenizin bir parçası olarak tekrar 24 saat idrarınız toplanacak ve rutin kanlarınızın yanında ekstra 5 ml kan alınacak ve daha önce çalışılan enzim düzeyleri tekrar çalışılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden her hangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide her hangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/hastanın beyanı)

Sayın Dr..... tarafından (kurum adı).....(anabilim dalı adı, ünite adı vb.)'da tıbbi bir araştırmaya yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim.) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir

zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışma ile ilgili olarak her hangi bir problem halinde 05336356814 numaralı telefonda doktorum İbrahim Koral Önal'a ulaşabileceğimin bilincindeyim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı,soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Görüşme tanığı

Adı,soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Ad,soyad:

Unvan:

Adres:

Tel:

İmza:

**EK 1b. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEK İÇİN BİLGİ VE ONAY FORMU
(KONTROL GRUBU)**

PRİMER HİPERTANSİYONDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZ 2 , 9 VE MATRİKS METALLOPROTEİNAZ DOKU İNHİBİTÖRÜ 1 PLAZMA DÜZEYLERİ VE ANTİHİPERTANSİF TEDAVİNİN ETKİSİ

Değerli meslektaşım,

Matriks metalloproteinazlar (MMP) fizyolojik pH da ekstrasellüler matriksin tüm bileşenlerini yıkma kabiliyetine sahip çinko bağımlı endoproteinazlardır. Yapılan çeşitli çalışmalarda hipertansiyona bağlı uç organ hasarı oluşumunda bu enzimlerin rolü olabileceğine dair veriler elde edilmiş, farklı antihipertansif ilaçların sözkonusu enzimlerin kan düzeyleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız hipertansiyon ve hipertansiyona bağlı böbrek hasarı ile sözkonusu maddelerin ilişkisini araştırmak ve mevcut bazı antihipertansif ilaçların bu maddelerin kan düzeyi üzerindeki etkisini ortaya koymaktır. Primer hipertansiyonun meydana gelmesinde ve organ hasarı oluşturmasında ne tür mekanizmaların rol oynadığına dair birçok soru işareti bulunmaktadır. Bu konuda yapılacak çalışmaların ışığında elde edilecek veriler sayesinde kan basıncını kontrol etmeye, hipertansiyona yönelik organ hasarını önlemeye ve gelişimini yavaşlatmaya yönelik daha etkili antihipertansif ilaçların geliştirilebilmesi gündeme gelebilecektir. Hacettepe üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Ünitesi olarak planladığımız çalışmamız uzun vadede bu amaçlara hizmet etmektedir.

Sizin de bu çalışmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. İbrahim Koral Önal tarafından kolunuzdan 5 ml kadar (1 tüp) kan alınacaktır. Bu kandan matriks metalloproteinaz enzim düzeyleri çalışılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden her hangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının beyanı)

Sayın Dr..... tarafından (kurum adı).....(anabilim dalı adı, ünite adı vb.)'da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı"(denek) olarak davet edildim.

Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Çalışma ile ilgili olarak her hangi bir problem halinde 05336356814 numaralı telefonda Dr İbrahim Koral Önal'a ulaşabileceğimin bilincindeyim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı"(denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı,soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Görüşme tanığı

Adı,soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Ad,soyad:

Unvan:

Adres:

Tel:

İmza: