

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PRİMER HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
HEDEF ORGAN HASARI İLE PLAZMA LEPTİN SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA LEPTIN LEVEL
AND TARGET ORGAN DAMAGE IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERTENSION**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nergiz ERKUT

TRABZON – 2008

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PRİMER HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
HEDEF ORGAN HASARI İLE PLAZMA LEPTİN SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA LEPTIN LEVEL
AND TARGET ORGAN DAMAGE IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERTENSION**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nergiz ERKUT

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Rukiye Kübra KAYNAR

TRABZON – 2008

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Esansiyel Hipertansiyon	3
2.2. Hipertansiyonda Hedef Organ Hasarı	7
2.3. Leptin	13
2.4. Leptin ve Hipertansiyon	14
2.5. Leptin ve Hedef Organ Hasarı	16
3. MATERYAL ve METOD	19
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	41
7. TÜRKÇE ÖZET	43
8. İNGİLİZCE ÖZET	44
9. KAYNAKLAR	45
10. KISALTMALAR	60

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Anjiotensin converting enzim
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ANP	Atriyal natriüretik peptit
BKO	Bel-kalça oranı
DKB	Diyastolik kan basıncı
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ERK	Ekstrasellüler sinyal düzenleyici protein
Et	Ejeksiyon süresi
ET-1	Endotelin 1
FSH	Folikül stimulan hormon
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GH	Büyüme hormonu
HDL-L	Yüksek yoğunluklu kolesterol
HOMA-IR	İnsülin direncini değerlendirme modeli
IVKT	İzovolemik kontraksiyon zamanı
IVRT	İzovolemik relaksasyon zamanı
IVST	İnterventriküler duvar kalınlığı
JAK-2	Janus tirozin kinaz 2
JNC-7	Ortak Ulusal Komitenin Yedinci Bildirisi
KVR	Kardiyovasküler risk oranı
LDL-K	Düşük yoğunluklu kolesterol
LH	Lüteinizan hormon
LV	Sol ventrikül
LVEDD	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVH	Sol ventrikül hipertrofisi
LVK	Sol ventriküler kitlesi
LVKİ	Sol ventrikül kitle indeksi
MAPK	Mitojen aktiveli protein kinaz
MPI	Miyokard performans indeksi

NF-κB	Nükleer faktör-kappaB
NO	Nitrik oksit
PI3K	Fosfotidilinozitol 3 kinaz
PWT	Posterior duvar kalınlığı
ROS	Reaktif oksijen türleri
SKB	Sistolik kan basıncı
STAT3	Sinyal iletici ve aktive edici transkripsiyon faktörü
TGF-β1	Transforme edici büyüme faktörü-β ₁
BKİ	Beden kitle indeksi
VYM	Vücut yağ miktarı
VYO	Vücut yağ oranı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon insan sağlığını tehdit eden ilk 10 risk arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre, her 8 ölümden biri yüksek kan basıncına bağlıdır (1). Yaklaşık olarak ABD'de 50 milyon, dünyada ise 1 milyar kişiyi etkilemektedir (2). Ülkemizde ise bu sayı 15 milyon kişi civarındadır (3).

Hipertansiyon kalp, beyin, böbrek, göz ve periferik damarları etkileyerek hedef organ hasarına neden olur. Hedef organ hasarının tespiti, tedaviye başlangıç zamanının belirlenmesinde ve başlanacak tedavinin seçiminde oldukça önemlidir (4).

Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi (LVH), kalp yetmezliği, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden olur. Ayrıca, ateroskleroz gelişimini hızlandırarak anjina ve miyokard infarktüsüne yol açar (5). Böbreklerde, intraglomerüler basınç artışı ve glomerüler geçirgenliğin bozulmasına neden olarak, proteinüri ve böbrek fonksiyonlarının azalmasına yol açar (6). Ayrıca, retinal damarları etkileyerek hipertansif retinopati gelişimine katkıda bulunur (7).

Leptin, yağ dokusundan salgılanan, 16 kDa ağırlığında ve 167 aminoasitten oluşan bir peptid hormondur. İlk olarak 1994 yılında, Ob/Ob farelerden klonlanan bir ob gen ürünü olarak keşfedilmiştir. Başta yağ dokusu olmak üzere, mide epitel ve plasentadan sentezlenir. Hipotalamusu etkileyerek, gıda alımını azaltıp ve enerji tüketimini artırarak vücut ağırlığının düzenlenmesini sağlar (8-10).

Literatürdeki hayvan çalışmalarında leptin ile hipertansiyon arasında pozitif bir ilişki olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir (11, 12). Leptin, sempatik sinir sistemini aktive ederek, tubuler sodyum geri emilimine neden olarak ve nitrik oksit (NO) seviyesini azaltarak hipertansiyona neden olur (13). İnsan çalışmalarındaki sonuçlar ise çelişkilidir. Primer hipertansif hastalarda, kontrol grubuna göre leptin seviyesinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (14, 15), herhangi bir fark olmadığını söyleyen çalışmalar da vardır (16).

Leptinin LVH, retinopati ve nefropati gibi hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (13). Yapılan bir çalışmada, hipertansif ve insülin direnci olan erkeklerde, miyokardiyal duvar kalınlığı ile leptin arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (17). Fakat, leptin ile LVH arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (18).

Leptinin, böbreklerde TGF- β_1 ve tip IV kollajen sentezini artırarak, proteinüri ve glomerüler hücre proliferasyonuna neden olduğu ve hipertansiyonun renal komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (19).

Leptin, uzun formlu reseptörleri vasıtasıyla vasküler endoteli etkileyerek anjiogenezisi uyarır (20, 21). Yapılan bir çalışmada, primer hipertansiyonlu hastalarda retinopati ve leptin seviyesi arasında bir ilişki olduğu ve leptin seviyesinin hipertansif retinopatisi olan hastalarda, hipertansif retinopatisi olmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (22).

LVH, retinopati ve nefropati gibi hipertansiyon ile ilgili hedef organ hasarıyla leptin seviyesi arasındaki ilişki, deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat yapılan klinik çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Biz bu çalışmada primer hipertansiyonlu hastalarda, leptin seviyesi ile hedef organ hasarı (LVH, retinopati ve nefropati) arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi planladık. Böylece leptin seviyesi, yüksek olan kişilerde düşük olan kişilere göre hedef organ hasarı yönünden daha ayrıntılı bir değerlendirmeye yönelim sağlayabilir.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre, dünyadaki her 8 ölümden biri yüksek kan basıncına bağlıdır ve hipertansiyon insan sağlığını tehdit eden ilk 10 risk arasında üçüncü sırayı almaktadır (1). Tüm dünyada toplum sağlığını tehdit eden hipertansiyon, kalp hastalığı, inme ve böbrek yetmezliği için en önemli risk faktörüdür (23). Yaklaşık olarak ABD'de 50 milyon, dünyada ise 1 milyar kişiyi etkilemektedir. Eğer gerekli önlemler alınmazsa, görülen vaka sayısı artmaya devam edecektir. Framingham kalp çalışmasındaki verilere göre, 55 yaşındaki sağlıklı kişilerin %90'ı yaşamları boyunca hipertansiyon gelişme riskine sahiptirler (2).

2.1. Primer Hipertansiyon

Hipertansiyon genellikle yetişkin kişilerde, sistolik kan basıncının 140 mmHg ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzeri değerler olarak kabul edilmektedir (24). Fakat sistolik kan basıncının 115 mmHg ve diyastolik kan basıncının 75 mmHg'dan itibaren, kan basıncı arttıkça kardiyovasküler riskin de arttığı ortaya koyulmuştur (25,26). Bu durum gerçek hipertansiyon teriminin bilimsel olarak sorgulanabilir nitelikte olmasına yol açmaktadır ve mevcut kesim noktası değerine bakarak yapılan hipertansiyon sınıflaması keyfidir. Bununla birlikte geniş kitlelerce bilinen ve kabul görmüş terminolojide değişiklik yapılması, karışıklığa neden olacaktır. Ayrıca mevcut kesim noktaları günlük uygulamada tanı ve tedavi yaklaşımlarını belirlemeyi kolaylaştırmaktadır (27).

2.1.1. Sınıflama

Ortak Ulusal Komite'nin yedinci bildirisine göre (JNC VII) kan basıncı 4 gruba ayrılmaktadır (Tablo 1). Sınıflamada kullanılan kan basınç değerleri, tansiyonu ölçme tekniklerine uygun olarak, en az 2 farklı muayenede, 2 farklı ölçüm sonuçlarının ortalaması olmalıdır. Bu sınıflama 18 yaş ve üzeri kişiler için geçerlidir (4).

Tablo 1. JNC VII Klavuzuna Göre Hipertansiyon Sınıflaması (4)

	SKB		DKB
Normal	< 120	ve	<80
Prehipertansiyon	120-139	veya	80-89
Evre I	140-159	veya	90-99
Evre II	≥ 160	veya	≥ 100

2.1.2. Epidemiyoloji

Hipertansiyon, tahminen ABD’de 50 milyon, tüm dünyada ise 1 milyar kişiyi etkilemektedir (2). Ülkemizde ise bu sayı yaklaşık olarak 15 milyon kişiye ulaşmıştır. Türkiye genelinde hipertansiyon oranı % 31.8, Karadeniz Bölgesi’nde ise % 33.2 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde hipertansif olanların %40’ı durumun farkındadır, bunların % 31’i antihipertansif ilaç almaktadır ve antihipertansif ilaç alanların %20’sinde hipertansiyon kontrol altındadır (3). Dünyada ise durum biraz daha iyi görülmektedir. 1990-2000 yıllarında, 18-74 yaşları arasındaki kişilerde yapılan değerlendirmede, hipertansiyonun farkında olma oranı %70, antihipertansif tedavi alma oranı %59 ve tedavi ile kontrol altında tutulma oranı %34 olarak tespit edilmiştir (Tablo 2) (4, 28, 29).

Tablo 2. 18-74 Yaşlarındaki Hipertansiyonlu Erişkinlerde Yüksek Kan Basıncı Farkında Olma Oranı, Tedavisi ve Kontrolüne İlişkin Değerler (3, 4, 28, 29)

	1976-80	1988-91	1991-94	1990-2000	2004 Türkiye
Farkında olma	% 51	% 73	% 68	% 70	% 40
Tedavi	% 31	% 55	% 54	% 59	% 31
Kontrol	% 10	% 29	% 27	% 34	% 20

2.1.3 Etiyopatogenez

Hipertansiyonun patogenezinde birden fazla faktör rol oynamaktadır. Bunlar; genetik, vasküler reaktivite, bozulmuş natriüretik kapasite, anjiotensin II, nitrik oksit (NO),

endotelin, sempatik sinir sistem hiperaktivitesi, vazopressin ve iyon transport anormallikleridir (24).

2.1.4. Hastanın Değerlendirilmesi

Hipertansiyonu olan hastaların değerlendirilmesinin 3 amacı vardır:

- 1- Yaşam tarzı ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin ya da prognozu etkileyecek ve tedaviyi yönlendirebilecek eş zamanlı bozuklukların tanımlanması
- 2- Yüksek kan basıncının tanımlanabilen nedenlerinin açıklığı kavuşturulması
- 3- Hedef organ hasarı ve kardiyovasküler hastalığın bulunup bulunmadığının değerlendirilmesi (4).

2.1.4.1 Kardiyovasküler Hastalık Riski

Kan basıncı ve kardiyovasküler hastalığa bağlı olaylar arasındaki ilişki sürekli, tutarlı ve diğer risk faktörlerinden bağımsızdır. Kırk ile 70 yaş arasındaki kişilerde, 115/75 mmHg'dan 185/115 mmHg arasındaki kan basıncı aralığında, sistolik kan basıncındaki her 20 mmHg ya da diyastolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artış, kardiyovasküler hastalık riskini 2 kat artırmaktadır (26). Hipertansif kişilerin büyük bir kısmında ek kardiyovasküler risk faktörleri (Tablo 3) bulunmaktadır (4).

Tablo 3. Kardiyovasküler Risk Faktörleri (4)

Hipertansiyon
Sigara içme
Obezite (BKİ ≥ 30 kg/m ²)
Fiziksel hareketsizlik
Dislipidemi
Diabetes mellitus
Mikroalbuminüri ya da GFR < 60 ml/dk
Yaş (erkeklerde > 55 yıl, kadınlarda > 65 yıl)
Ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü (erkeklerde < 55 yıl, kadınlarda < 65 yıl)

2.1.4.2 Hedef Organ Hasarı

Hipertansiyonun hasar verdiği organlar; kalp, beyin, böbrek, göz ve periferik damarlardır (Tablo 4).

Tablo 4. Hedef Organ Hasarı (4)

Kalp

Sol ventrikül hipertrofisi

Anjina ya da geçirilmiş miyokard enfarktüsü

Daha önce koroner revaskülarizasyon

Kalp yetmezliği

Beyin

İnme ya da geçici iskemik atak

Kronik böbrek hastalığı

Periferik arter hastalığı

Retinopati

2.1.5 Tedavi

Hipertansiyonu olan kişilerin tedavi edilmesiyle, inme insidansında %35-40, miyokard enfarktüsü insidansında %20-25, kalp yetmezliği insidansında ise %50'nin üzerinde azalma tespit edilmiştir. (30). Evre I hipertansiyonu ve başka kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda, sistolik kan basıncında 10 yıl süreyle korunan 12 mmHg'lık azalmanın, tedavi uygulanan her 11 hasta için 1 ölüm vakasını önlediği hesaplanmıştır. Kardiyovasküler hastalık riski ya da hedef organ hasarı bulunan hastalarda ise, 1 ölüm vakasının önlenmesi için 9 hastaya tedavi uygulanması yeterlidir (31).

2.1.5.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Sağlıklı bir yaşam tarzının herkes tarafından benimsenmesi, yüksek kan basıncı gelişmesinin önlenmesinde kritik önem taşır, hipertansiyonlu hastalarda ise vazgeçilmezdir. Kan basıncını düşürdüğü veya kardiyovasküler riski azalttığı genelde kabul gören ve tüm hastalarda uygulanması gereken yaşam tarzı ile ilgili önlemler; sigaranın bırakılması, kilo fazlası olanlarda kilo verilmesi, alkol kullanımının makul düzeylere düşürülmesi, fiziksel aktivite yapılması, tuz tüketiminin kısıtlanması, meyve ile sebze tüketiminin artırılması, doymuş ve toplam yağ tüketiminin azaltılmasını içermelidir (4, 27).

2.1.5.2 Farmakolojik Tedavi

Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, antihipertansif tedavinin temel yararları doğrudan kan basıncının düşürülmesine bağlıdır (4, 27, 32). Diüretikler, β blokerler, kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör antagonistleri kan basıncını yeterince düşürmekte ve kardiyovasküler sonuçları anlamlı derecede azaltmaktadır. Bu ilaçların tümü monoterapi ya da kombine tedavi olarak kullanılabilir (4, 27).

2.2 Hipertansiyonda Hedef Organ Hasarı

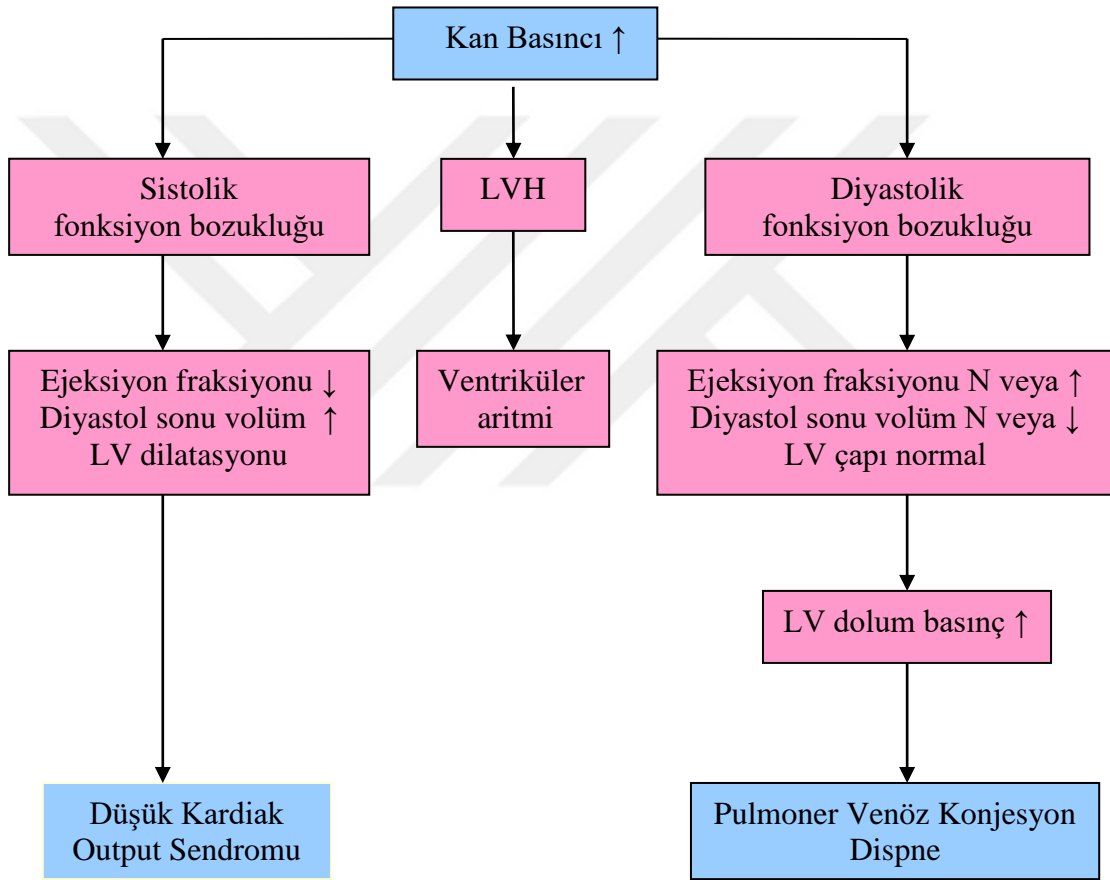
Hipertansiyon kalp, böbrek, göz ve beyin gibi organları etkileyerek kardiyovasküler morbidite ve mortalite için majör bir risk faktörü oluşturmaktadır.

Kan basıncı, sistemik sirkülasyonun hemodinamik özellikleriyle ilgilidir. Bu sistemdeki kan damarlarının basıncı; kalbin pompa fonksiyonu, total kan volümü, damarların elastikiyeti, çapı, yapısı ve nörohumoral sistem tarafından etkilenmektedir. Kan basıncının yükselmesiyle, damar elastikiyeti azalır ve damar duvarı hasara uğrar. Bu hasarlanan bölgelere, kolesterol ve yağ depozitleri birikerek damar tıkanıklığına neden olur (33). Hipertansiyonun neden olduğu hedef organ hasarının çoğundan bu durum sorumludur. Ayrıca vasküler direnç artışı da, hedef organ hasarına katkıda bulunur (24).

2.2.1. Hipertansiyonun Kalp Üzerine Etkisi

Hipertansiyon LVH, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliğine neden olur (Şekil 1). Ayrıca koroner damarlarda, ateroskleroz gelişimini de hızlandırarak anjina ve myokard infarktüsünün görülmesine de yol açar (5).

Şekil 1. Hipertansiyonun Kalpte Yaptığı Değişiklikler (5)



Hipertansiyon, LVH gelişmesine neden olur. Yapılan çalışmalarda hipertansif kişilerde, LVH görülme sıklığının, normotansiflere oranla 5 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Hipertansif hastalarda LVH; miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm ile güçlü bir ilişki içindedir ve yaş, cinsiyet ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 2-4 kat daha fazla görülür (34-37).

LVH, periferik direnç artışına bağlı olarak, kalp kaslarının gösterdiği bir adaptasyon durumudur. Hipertansiyonda, basıncın artmasına bağlı olarak kalp kası, kronik bir stres altındadır ve artan iş yükünü kompanse etmek için kalınlaşır ve hipertrofi oluşur. Hipertrofiye uğramış kalp kasının fibrilleri, kalınlaşır ve kısalır. Sonuç olarak, gevşeme yeteneğinde azalma olur. Bu durum sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir (38). LVH'nde, kalp kası hücrelerinin çapında artma ile birlikte, interstisyel ve perivasküler alanda kollajen birikimi görülür. Ayrıca koroner mikrosirkülasyondaki değişikliklerde hedef organ hasarına katkıda bulunur (39, 40).

Hipertansif hastalarda, elektrokardiyografi LVH'ni saptama olasılığı düşük olsa bile değerlendirmenin bir parçası olmalıdır (27). Sokolow-Lyons indeksinin ($SV_1 + RV_{5-6} > 38$ mm) veya Cornell voltaj-QRS süresi çarpımının (> 2440 mm*ms) pozitif olması kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir ön göstergedir (41).

Hipertansif hastalarda, LVH'ni saptamak için ekokardiyografi daha duyarlı olup, riski daha doğru biçimde değerlendirmeye ve tedaviyi belirlemeye yardım eder (42, 43). Doğru değerlendirme yapılması için interventriküler septum, sol ventrikül posterior duvar kalınlığı ve diyastol sonu çapı ölçülmeli ve geçerli formüle göre sol ventrikül kitlesi hesaplanmalıdır (44). LVH eşik değeri yaygın olarak, erkeklerde 125 g/m² ve kadınlarda 110 g/m² olarak alınmaktadır.

Hipertansif hastalarda, diyastolik fonksiyon değişiklikleri sık görülmektedir. Kan basıncı yüksek olan, her 4 yaşlı kişiden birinde diyastolik fonksiyon bozukluğu mevcuttur (45). Kalp yetmezliğinin yaklaşık %50'sinin, diyastolik fonksiyon bozukluğu ile açıklanabileceği ve diyastolik kalp yetmezliğinin tehlikeli bir durum olduğu ortaya konulmuştur (46). Diyastolik fonksiyon bozukluğu, atriyal fibrilasyonu artırdığı yönünde kanıtlar da vardır (47). Ayrıca diyastolik fonksiyon bozukluğunun kalp yetmezliği ve tüm nedenlere bağlı ölüm sıklığındaki artış ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (48).

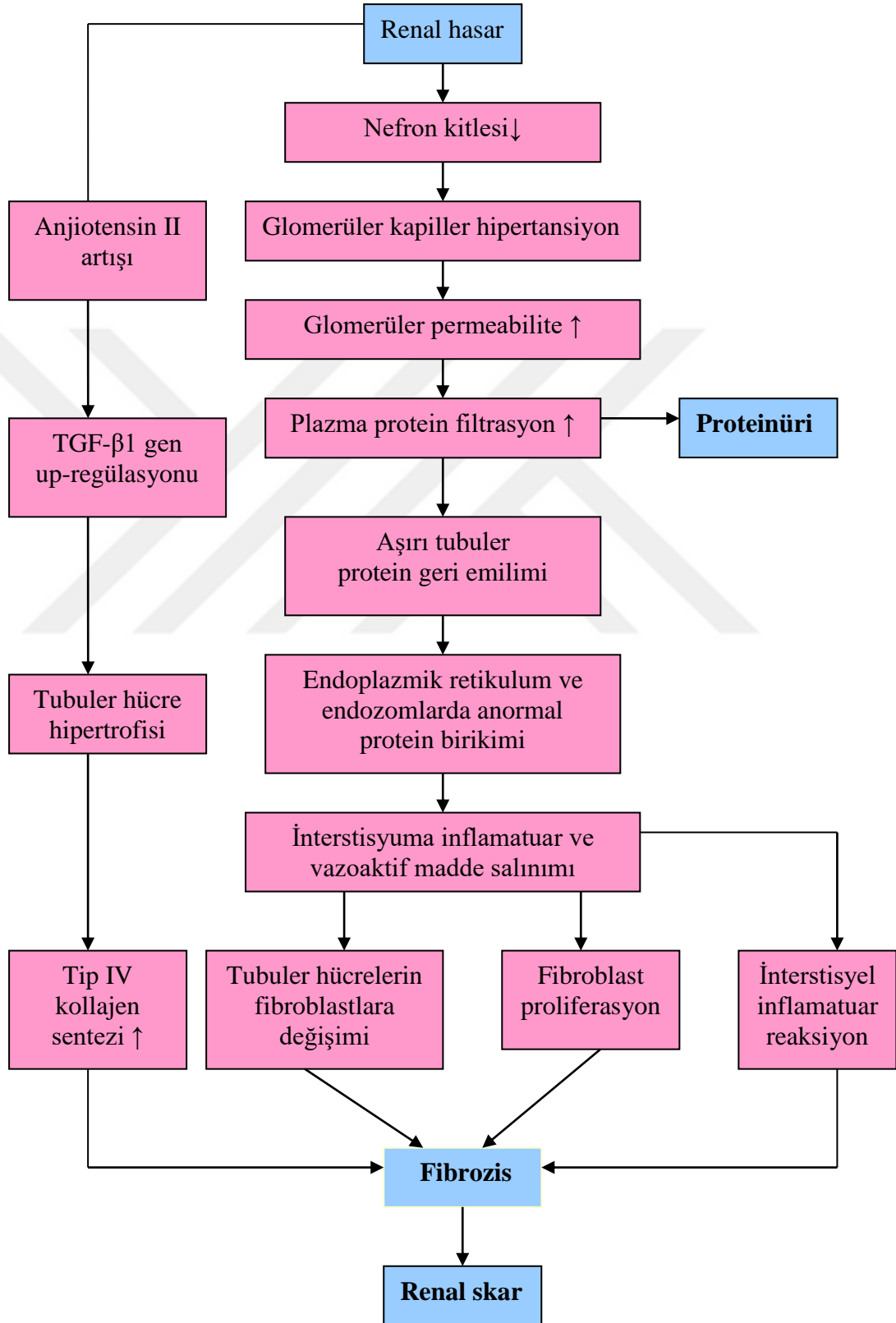
Hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı için majör bir risk faktörüdür (49, 50). Bu patolojinin altında yatan neden, ateroskleroz nedeniyle koroner arterlerdeki daralma ya da tıkanıklıktır. Hipertansiyon aynı zamanda, kalbin mikrosirkülasyon yapısında değişikliklere neden olarak gizli iskemi oluşmasına da neden olur (51-53). Hipertansiyonda majör yapısal değişiklikler, küçük arter ve arteriyollerde görülmektedir. Damarların lümenlerinde ve duvar kalınlığında değişiklik oluşur (54). Koroner direncin artmasıyla kalbin oksijen desteği bozulur ve iskemik kalp hastalığı ile sonuçlanır.

2.2.2. Hipertansiyonun Böbrek Üzerine Etkisi

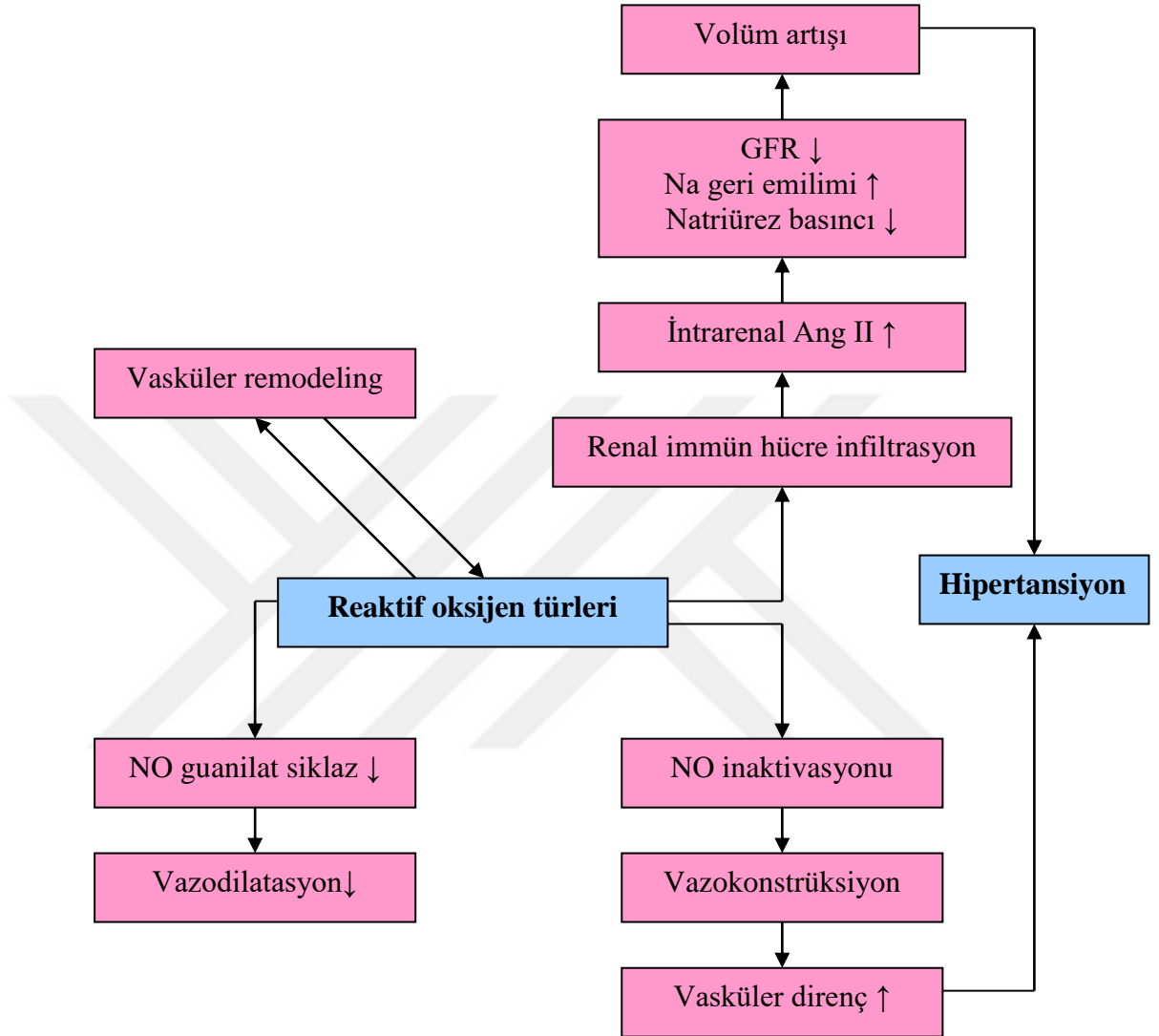
Hipertansiyon böbreklerde, intraglomerüler basınç artışı ve glomerüler geçirgenliğin bozulmasına neden olarak, proteinüri oluşmasını ve böbrek fonksiyonlarının azalmasını sağlar (Şekil 2) (6). Brenner, glomerüler hipertansiyon gelişiminde, nefron hasarı ve kaybının merkezi bir rol oynadığını tespit etmiştir. Hasar sonrasında geride kalan nefronlarda hiperfiltrasyon nedeniyle glomerüler hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir (55). Hipertansiyon, glomerüllerin permeabilitesini değiştirir ve aşırı miktarda protein filtrasyonuna neden olur. Proteinlerin tubullerde aşırı emilimi sonucu tubuler hasar, inflamasyon ve skar oluşumu görülür (56-58).

Johnson ve arkadaşları, böbrekte immün hücrelerin birikiminin ve oksidatif stresin hipertansiyonda önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir. Oksidatif stres sonucunda oluşan serbest oksijen türleri (ROS), NO'ı inaktive ederek vazodilatasyonu engeller (Şekil 3) (59-62). Ayrıca direkt olarak vazokonstriksiyona da neden olur. ROS'nin, tubulointerstisyel inflamasyona neden olarak sodyum birikiminden sorumlu olduğu gösterilmiştir (63). Ayrıca ROS, anjiyotensin reseptörleri içeren hücrelerin tubulointerstisyel alanda birikmesini sağlayarak, sodyum geri emilimine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (64). Böbrekte artmış olan anjiyotensin II, glomeruler filtrasyon hızını azaltır, tubuler sodyum emilimini artırır ve natriürez basıncını bozarak renal yetmezliğe katkıda bulunur (65). Oksidatif stres, proinflamatuvar genler için bir transkripsiyon faktörü olan, nükleer faktör-kappaB'yi (NF- κ B) aktive ederek adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırıp lökositlerin infiltrasyonuna neden olur (66, 67). Ayrıca, ısı şok proteinlerin ekspresyonunu indükleyerek inflamatuvar ortamda hücre ölümü ve apoptoza da sebep olur (68).

Şekil 2. Hipertansiyonda Renal Hasar Oluşumu (6)



Şekil 3. Renal Hasar Oluşumunda Reaktif Oksijen Türlerinin Rolü (59)



Hipertansiyona bağlı böbrek hasarının tanısı, böbrek fonksiyonlarında azalmayı gösteren bulgular veya üriner albümin atılımında artış saptanmasıyla konulur (69). Hipertansif hastalarda; hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızının düşük olması (< 60 ml/dk/1.73m²), mikroalbüminüri (30-300 mg/gün) veya albümin, kreatinin oranının yüksek olması (erkeklerde ≥ 22 mg/g, kadınlarda ≥ 31 mg/g) subklinik organ hasarı olduğunu göstermektedir (27).

2.2.3. Hipertansiyonun Göz Üzerine Etkisi

Şiddetli hipertansiyonda, gözün retinal damarlarında çeşitli değişiklikler görülür (70, 71). Normal kişilerde retinal dolaşımında, kan basıncı belli bir seviyeye çıkana kadar herhangi bir değişiklik görülmez. Fakat bu sınır aşıldığı zaman, otoregülasyon yetmezliğine bağlı olarak retinal kan akımı artar. Retinal kan akımı arttığı zaman, kapiller damarlarda basınç yükselir ve damarlarda daralma görülür. Ayrıca damarlarda endotel hasarına bağlı olarak, kan-retinal bariyer bozulur ve interstisyuma sıvı ile makromoleküllerin geçişi gözlenir. Hipertansiyon uzun süre devam ederse, damarlarda sklerotik değişiklik oluşur. Bu durum santral retinal arter ve venlerin tıkanıklığı, anevrizma oluşumu, maküler ödem gibi komplikasyonların gelişmesine neden olur (7). Keith ve Wagener, hipertansif retinopatiyi 4 dereceye ayırmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Keith-Wagener Hipertansif Retinopati Sınıflaması (72)

Derece	Bulgular
1	Hafif derece retinal arterlerde daralma ve skleroz
2	Fokal daralma ve arterio-venöz çaprazlaşma; orta derecede skleroz
3	Retinal hemoraji, eksuda, atılmış pamuk manzarası
4	Şiddetli 3. derece retinopati, papil ödemi

2.3. Leptin

Leptin, 167 aminoasitten oluşan 16 kDa ağırlığında yağ dokusundan salgılanan peptid yapıda bir hormondur. İlk olarak 1994 yılında, Ob/Ob farelerden klonlanan bir ob gen ürünü olarak tanımlanmıştır. Leptin başta yağ dokusu olmak üzere, mide epiteli ve plasentadan sentezlenir (8-10). Hipotalamusu etkileyerek gıda alımını azaltır ve enerji tüketimini artırarak vücut ağırlığının düzenlenmesini sağlar (8).

Leptinin, en az 6 izoformu bulunan membran reseptörleri vardır. Leptin reseptörlerinin, kısa (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re, Ob-Rf) ve uzun (Ob-Rb) formları mevcuttur ve bunların ekstrasellüler, transmembran ve intrasellüler kısımları bulunur. Leptin reseptörünün uzun formu olan Ob-Rb'nin intrasellüler kısmı, tam olmasından dolayı

uzundur. Ob-Rb'nin intrasellüler kısmında ayrıca Janus tirozin kinaz 2 (JAK2) ve sinyal iletilici ve aktive edici transkripsiyon faktörü (STAT3) bölgeleri de mevcuttur. Leptin reseptörlerinin kısa formu olan Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd ve Ob-Rf ise, JAK2 ve STAT3 sinyal yolunu uyarır fakat fosfatidilinozitol 3 kinaz (PI3K) ve mitojen aktiveli protein kinaz (MAPK) gibi diğer mekanizmalar vasıtasıyla sinyal iletilmesine neden olur. Ob-Re, reseptörlerin çözünür formu olup majör leptin bağlayan protein olarak bilinmektedir (13).

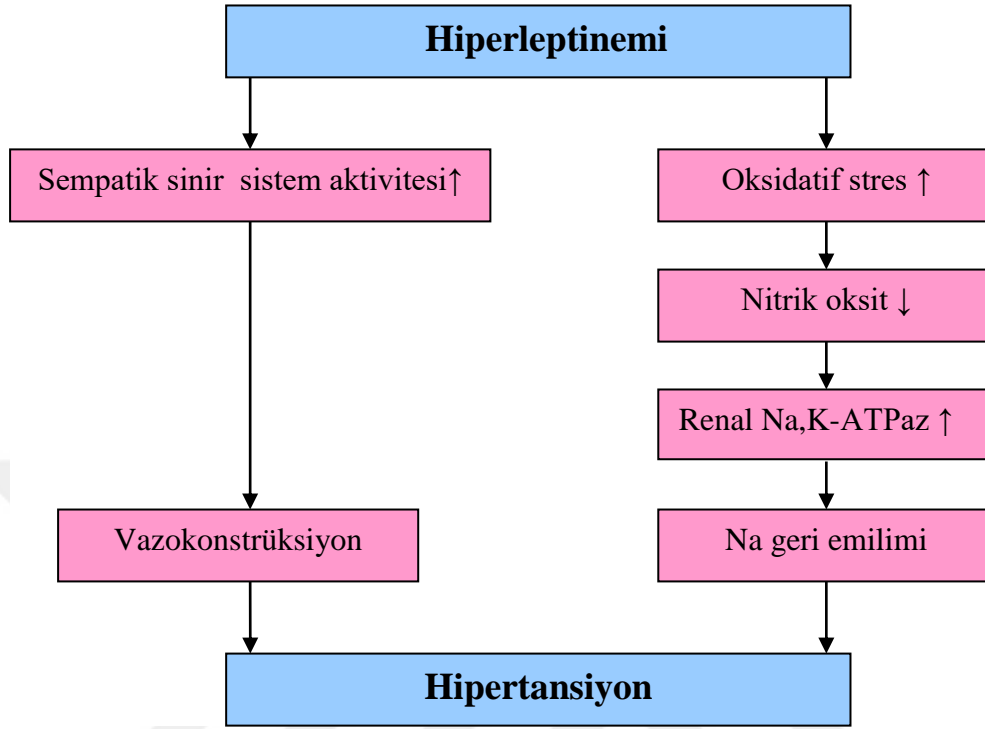
Leptin reseptörünün sinyal iletilmesindeki en önemli yolu, JAK2 ve STAT3'dür. Leptin reseptörünün uzun formu olan Ob-Rb, leptin tarafından uyarıldığı zaman, JAK2 tarafından fosforillenir. Ardından STAT3'ün fosforilasyonu gerçekleşir. Fosforillenen STAT3 proteinleri, nükleusta translokasyona uğrar ve hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler (73).

Leptinin sentez ve salınımı sempatik sinir sistem, insülin ve vücut yağ miktarı ile düzenlenmektedir (74). Leptin, sempatik sinir sisteminin aktivitesine neden olur (75). İnsülin ile pozitif bir ilişki içindedir (18). Leptin FSH, LH, ACTH, kortizol ve GH üzerine etkilidir. İn vitro ortamda hematopoezisi uyardığı tespit edilmiştir (76, 77). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, T lenfositlerde leptin reseptörlerinin bulunduğu ve CD4 (+) T lenfositlerini uyarak sitokin üretimini artırdığı anlaşılmıştır (78). Leptin, ateroskleroza neden olarak damarın elastik yapısının bozulmasına neden olur (79). Anjiogenezin ilerlemesini sağlar, osteoblastik farklılaşmaya neden olur, damar hücrelerinde kalsifikasyonu artırır ve trombosit agregasyonunu sağlar (20, 80, 81).

2.4. Leptin ve Hipertansiyon

Leptinin, sempatik sinir sistemini uyarak, tubuler sodyum geri emilimine neden olarak ve nitrik oksit (NO) seviyesini azaltarak hipertansiyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Şekil 4) (13).

Şekil 4. Leptinin Hipertansiyon Patogenezindeki Rolü (13)



Leptin, endotelin-1 ve transforme edici büyüme faktörü- β_1 'in (TGF- β_1) üretimini artırır (19, 82) Ayrıca böbrek ve damarlarda, Na^+/H^+ transportunun aktivitesini artırarak, sodyum geri emilimine ve vazokonstrüksiyona neden olur (83).

Leptin, sekonder hipertansiyonun spesifik formlarının patogenezinde de rol oynar. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, metabolize edilemediği için seviyesi artar ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir (84). Pre-eklampsili gebe kadınlarda, normal gebelere oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (85). Ayrıca obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda, benzer kiloya sahip sağlıklı kişilere oranla leptin seviyesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (86).

Leptinin akut infüzyonu, kan basıncını yükseltmez. Çünkü artmış olan sempatik sistem aktivitesi, natriürez ve NO'e bağlı vazodilatasyon gibi depressör mekanizmalar ile kompanse edilmektedir. Buna karşılık kronik hiperleptinemide, kan basıncı yükselir. Bunun nedeni ise, uzun süreli leptine maruz kalındığında akut depressör mekanizmalar bozulur ve sempatik sinir sisteminden bağımsız olarak oksidatif stres, NO eksikliği, renal sodyum emilimi ve aşırı endotelin üretimi gibi ek faktörler olaya katılır (13).

2.5. Leptin ve Hedef Organ Hasarı

Leptinin, hipertansiyonu olan kişilerde LVH, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu, nefropati, retinopati gibi komplikasyonların gelişmesine neden olduğu tespit edilmiştir (13).

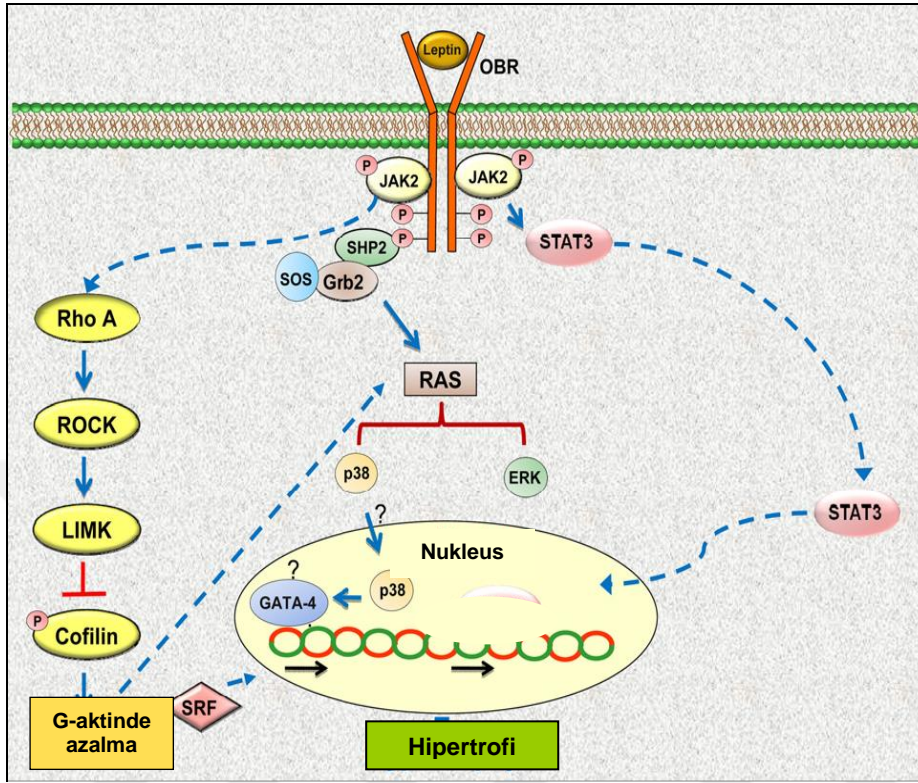
2.5.1 Leptinin Kalp Üzerine Etkileri

Kalp dokusunda Ob-R gen ekspresyonunun varlığı, ilk olarak 1996 yılında db/db mutasyon geninin keşfinden sonra tespit edilmiştir (87). Kalp dokusunda Ob-Ra, Ob-Rb ve Ob-Re reseptörleri bulunmaktadır (88, 89). Bu reseptörler atriyum, sağ ve sol ventrikül duvarı ve interventriküler septumda yer alır. Yapılan çalışmalar sonucunda leptin reseptörlerinin, çoğunlukla atriyumda bulunduğu görülmüştür ve bu durum Ob-R mekanizması yoluyla kalp atım hızının düzenlenmesinde leptinin önemli bir rol oynamasını açıklamaktadır (90).

Leptinin kardiyovasküler etkisinin temelinde, sempatik sinir sistemini uarması yatmaktadır. Sempatik sinir sistemin aktivasyonuna bağlı olarak kalp atımının artması, kardiyak outputu yükseltip kısa dönemde faydalı etkiler sağlayabilir. Fakat taşikardi devam ettiğinde, kalp hipertrofisi gelişir. Yüksek kalp hızı, kalbin iş yükünün artmasına neden olarak konjestif kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü gibi patofizyolojik değişikliklere yol açar (91).

Leptinin, direkt olarak kalp kası hipertrofisine neden olduğu gösterilmiştir. Bu etkiyi, hem p38 mitojen aktiveli protein kinaz (MAPK) hem de p42/p44 MAPK'ın (ekstrasellüler sinyal düzenleyici protein) (ERK1/ERK2) fosforilasyonunu artırarak gerçekleştirir (Şekil 5) (92-94). Ayrıca Rho/ROCK sinyal yolunda kardiyovasküler patolojiye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (95, 96). Leptin, Rho/ROCK sinyal yolunu uyararak G/F aktin oranını azaltır (97). Bu mekanizmanın kardiyak hipertrofiye nasıl yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Leptin, fosfotidilinozitol 3 kinaz (PI3K) bağımlı sinyal yoluyla da kalp kas hücrelerinin çoğalmasına neden olur. Yapılan bir çalışmada leptinin, HL-1 hücrelerinde (erişkin kalp kası hücrelerinin fenotipik özelliklerini içeren hücre serisi) fosfotidilinozitol 3 kinazı (PI3K) aktive ederek DNA sentezini artırıp hücre proliferasyonuna neden olduğu tespit edilmiştir (98).

Şekil 5. Kalp Kası Hücrelerinde Leptinin İntrasellüler Sinyal Yolu (94)



Leptin, nitrik oksit (NO) bağımlı yol ile negatif inotropik etki gösterir. Bu durumu, NO sentez inhibisyonunu bozarak ya da NO sentezini aktive ederek yapar (99). Negatif inotropik etki aynı zamanda, hem JAK2/STAT3 hem de MAPK p38 aktivasyonu ile de ilgilidir (89, 100).

Leptin, aynı zamanda miyokardiyal remodeling işareti olarak bilinen atriyal natriüretik peptit (ANP) gen ekspresyonunu artırır. Ayrıca endotelin 1 (ET-1) ve reaktif oksijen türlerine (ROS) bağlı olarak kalp kas hücrelerinin büyümesine katkıda bulunur (101).

2.5.2. Leptinin Böbrek Üzerine Etkileri

İlk olarak farelerin renal medullasında, spesifik leptin bağlayan bölgelerin olduğu tespit edilmiştir (102). Literatürdeki bir hayvan çalışmasında, renal medullada Na^+, K^+ -ATPaz aktivitesini artırdığı fakat oubain-duyarlı H^+, K^+ -ATPaz ile oubain-dirençli Na^+ -ATPaz'ı etkilemediği gösterilmiş ve sonuç olarak natriürezin azalmasına bağlı olarak sodyum geri emilimine ve hipertansiyon gelişimine neden olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, leptinin NO eksikliğine bağlı renal sodyum geri emilimine ve vazokonstriksiyona yol açarak hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (103). Leptinin sempatik sinir sistemini uyararak sodyum geri emilimine ve sonuç olarak hipertansiyona yol açtığı da bilinmektedir (104). Leptinin, glomerüllerde kollajen ve TGF- β 1 sentezini artırarak glomerüler hücre proliferasyonuna ve proteinüriye yol açtığı ve sonuç olarak nefropati gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (19).

2.5.3. Leptinin Göz Üzerine Etkileri

Leptin, uzun formulu reseptörleri vasıtasıyla retinal damarlarda anjiogenezise neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, umblikal ven ve aortun endotelial hücrelerinde anjiogenezisi uyardığı tespit edilmiştir (21). Leptin, retinal endotelial hücrelerde bulunan güçlü bir proanjiogenetik sitokin olan vasküler endotelial büyüme faktörünün ekspresyonunu artırır. Ayrıca, retinal endotelial hücrelerde anjiogenezisin ana inhibitörü olan pigment epitelial hücre büyüme faktörünü de inhibe eder (20). Sonuç olarak, hipertansif retinopati gelişimine neden olur.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi İç Hastalıkları AbD Nefroloji Bilim Dalı, Biyokimya AbD, Kardiyoloji AbD, Göz Hastalıkları AbD ve Halk Sağlığı AbD tarafından yürütülmüştür. Çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (18.01.2007 tarih ve 2006/76 sayılı dosya numarası ile).

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi İç Hastalıkları AbD Nefroloji ve Genel Dahiliye polikliniğine başvuran, yeni tanı konulmuş ve hiç tedavi almamış 28 primer hipertansiyonlu hasta (12 erkek, 16 kadın hasta, yaş ortalamaları $46,32 \pm 7,02$ yıl) dahil edildi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Kontrol grubu olarak, yaş, cins ve BKİ açısından hasta grubuna benzer özelliklere sahip sağlıklı gönüllüler seçildi. (12 erkek, 16 kadın sağlıklı birey, yaş ortalamaları $47,46 \pm 5,53$ yıl).

Hastane polikliniğimize başvuran hastaların, ayakları yerde ve kolları kalp hizasında tutularak bir yere dayanmış şekilde 5 dakika süreyle konuşmadan bir sandalyede oturtulduktan sonra, her iki koldan olmak üzere kan basıncı ölçüldü. Kan basıncı ölçümünde Erka sfingomanometre aleti kullanıldı. Bir hafta ara ile en az 3 kez, sistolik kan basıncı 140 mmHg'nın ve diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya açlık kan şekeri 126 mg/dl ve BKİ 30 kg/m^2 altında olan hastalar alındı. Klinik bulgular ve laboratuvar tetkikler ile değerlendirilerek sekonder hipertansiyon tanısı ekarte edildi. Hipertansiyon esnasında çarpıntı, yüzde kızarıklık, terleme şikayeti olan; renal arter trasesi boyunca üfürümü olan; ekstremiteler arasında 50 mmHg'dan fazla basınç farkı olan; provake edilmemiş hipokalemisi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Diyabetes mellitus, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, ailesel hiperkolesterolemi, kronik böbrek hastalığı, kollajen doku hastalığı, kadınlarda oral kontraseptif ya da uzun dönem östrojen replasman tedavisi alan ve ailesinde diyabetes mellitus, obezite hikayesi bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastalar antihipertansif ilaç tedavisi kullanmıyorlardı.

Çalışmaya dahil edilen hipertansiyonlu hastaların antropometrik değerlendirilmesi yapıldı. Standart teknikler ile boy ve ağırlık ölçüldü. Ağırlık (kg), boyun karesine (m²) bölünerek beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı. 0,5 cm çaplı plastik bant ile, iliak kanat ve kaburga altı orta noktasından ölçüm yapılarak bel çevresi; trokanter majör seviyeden ölçüm yapılarak kalça çevresi tespit edildi. Bel çevresi, kalça çevresine bölünerek bel-kalça oranı (BKO) hesaplandı. TANİTA vücut yağ monitör skalası TBF-543 cihazı kullanılarak vücut yağ oranı (VYO) ölçüldü. Vücut yağ miktarı (VYM) : Vücut yağ oranı (%) / 100 × vücut ağırlığı (kg) formülü ile hesaplandı (105).

Çalışmaya dahil edilen hipertansiyonlu hastaların metabolik değerlendirilmesi yapıldı. 12 saatlik açlıktan ve 15 dakika dinlendikten sonra, saat 7:30 ile 9:30 arasında 10'ar ml venöz kan örnekleri alındı. Kontrol grubu üyelerinden de aynı şekilde kan örneği alındı. Hastalardan alınan kan örneğinden glukoz, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, düşük yoğunluklu kolesterol (LDL-K), yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL-K) ölçümleri aynı gün yapıldı. Leptin ve insülin için alınan kan örneği bekletilmeden 3500 devirde 20 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri çalışma anına kadar -80°C'de saklandı. Hastaların idrar örneği alınarak spot idrardan total protein/kreatinin oranı hesaplandı. 24 saatlik idrar toplatılarak sodyum, kreatinin, mikroalbumin ve kantitatif protein ölçüldü.

Leptin ölçümü, Invitrogen Hu Leptin kitleri kullanılarak enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle yapıldı. İnsülin ölçümü, İmmulite 2000 cihazında, DPC insülin kitleri kullanılarak chemiluminescence immunoassay yöntemiyle yapıldı. Glukoz, kreatinin, ürik asit, trigliserid, total kolesterol, LDL-K, HDL-K ölçümleri, Roche Modüler otoanalizöründe, orijinal Roche kitleri kullanılarak enzimatik kolorimetrik yöntemiyle yapıldı. Spot idrardaki total protein, kreatinin miktarı; 24 saatlik toplanan idrardan kreatinin ölçümleri, Roche Modüler otoanalizöründe, orijinal Roche kitleri kullanılarak enzimatik kolorimetrik yöntemiyle yapıldı. 24 saatlik idrarda mikroalbumin ölçümü, Dade-Behring II Nefelometri cihazında, Dade Behring mikroalbumin kitleri kullanılarak immunonefelometrik yöntemiyle yapıldı. 24 saatlik idrarda kantitatif protein ölçümü, Purdy metodu ile yapıldı (106).

Çalışmada kullanılan biyokimyasal parametrelerin kit isimleri ve normal değer aralığı tablo 6. de verilmiştir.

Tablo 6. Biyokimyasal Parametrelerin Kit İsimleri Ve Normal Değer Aralığı

Parametre	Kullanılan kit adı	Normal değer aralığı
Leptin	Invitrogen Hu Leptin	
İnsülin	DPC	6-25 µIU/ml
Glukoz	Roche Diagnostics	70-110 mg/dl
Kreatinin	Roche Diagnostics	0.6-1.2 mg/dl
Total kolesterol	Roche Diagnostics	120-200 mg/dl
Trigliserid	Roche Diagnostics	50-150 mg/dl
LDL-K	Roche Diagnostics	65-175 mg/dl
HDL-K	Roche Diagnostics	45-65 mg/dl
İdrar kreatinin	Roche Diagnostics	30-220 mg/dl
İdrar total protein	Roche Diagnostics	< 0.012 g/dl
24 saat. idrar kreatinin	Roche Diagnostics	30-220 mg/dl
24 saat. idrar mikroalbümin	Dade Behring	< 3 mg/dl
24 saat. idrar kantitatif protein		(-)

İnsülin direnci (HOMA-IR) hesaplandı (107).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık plazma glukozu (mg/dl)} \times \text{Açlık plazma insülin (µIU/ml)}}{405}$$

405

HOMA-IR'nin cut-off limiti 2,5 olarak alındı. HOMA-IR; 2,5 üzerinde ise insüline rezistan, 2,5 altında ise insüline sensitif olarak değerlendirildi (107).

İdrar örneğinden total protein ve kreatinin değerleri aynı gün çalışılarak, spot idrardaki total protein (mg/dl) / kreatinin (mg/dl) oranı hesaplandı. Hastalardan 24

saatlik idrar toplanarak, aynı gün çalışılan mikroalbümin ve kantitatif protein değerleri, 24 saatlik idrarın volümü ile çarpılarak g/gün olarak hesaplandı. 24 saatlik idrardan kreatinin aynı gün çalışılarak kreatinin klirensi (24) hesaplandı.

$$\text{Kreatinin Klirensi (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar hacmi (ml)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440 \text{ (dakika)}}$$

Hipertansif hastalar sol yanlarına yatırılarak, Vivid-7 1.7/3.4 MHz Doppler ekokardiyografi cihazı ile değerlendirildi. Doppler ekokardiyografi ile interventriküler duvar kalınlığı (IVST), posterior duvar kalınlığı (PWT), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) ölçüldü. Hastaların sol ventriküler kitlesi (LVK), Devereux formülü ile $(1,04 \times [(LVEDD + PWT + IVST)^3 - LVEDD^3] \times 0,8 + 0,6)$ hesaplandı (108). LVK, vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kitle indeksi (LVKİ) hesaplandı. LVH, LVKİ'nin, kadınlarda 110 gr/m^2 , erkeklerde 125 gr/m^2 değerinin üzerinde olmasıyla tanı konuldu (27). Doppler ekokardiyografi ile, izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT), izovolemik kontraksiyon zamanı (IVKT), ejeksiyon süresi (Et) tespit edildi. Miyokard performans indeksi (MPİ), Tei indeksi ile hesaplandı. Hesaplanan değer $0,39 \pm 0,05$ üzerinde olması anormal olarak kabul edildi (108).

$$\text{Tei indeksi} = \frac{\text{IVRT (msn)} \times \text{IVKT (msn)}}{\text{Et (msn)}}$$

Hastaların hipertansif retinopatisini değerlendirmek için fundus muayeneleri yapıldı. Hastaların, Tropikamid %1 (Tropamid R) ve fenilefrin HCL %2,5 (Mydrin R) göz solüsyonları ile pupilleri dilate edildikten sonra, Canon fundus kamera CF-60 UV cihazı ile fotoğrafları çekildi. Ardından Volk double spheric 90 dioptri lensi kullanılarak, Nikon FS-3 biomikroskopben ile fundus ön ve arka segment muayeneleri yapılarak retinopati değerlendirilmesi yapıldı. Hastaların hipertansif retinopati sınıflaması, Keith-Wagener sınıflamasına göre (72) yapıldı.

İstatistiksel Analiz:

Gruplararası karşılaştırılan tüm parametrelerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testiyle belirlendi ve uygulanacak istatistiksel yöntem karar verildi. Ölçümsel verilerin değerlendirilmesinde, parametrik koşulları taşıyan gruplardaki karşılaştırmalar için Student t-testi, parametrik koşulları taşımayan gruplardaki karşılaştırmalar için ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Niteliksel veriler ise Ki-kare testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizleri için Pearson ve Spearman korelasyon analiz testleri kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 28 yeni tanı almış primer hipertansiyonlu hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak yaş, cins, beden kitle indeksi (BKİ), bel kalça oranı (BKO), vücut yağ oranı (VYO), vücut yağ miktarı (VYM) benzer 28 sağlıklı birey seçildi.

Hasta ve kontrol grubuna ait klinik özellikler Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7. Hipertansiyonu olan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda klinik özellikler

	Hasta (n:28)	Kontrol (n:28)	P değeri
Yaş (yıl)	46,32±7,02	47,46±5,53	AD
Cinsiyet (E / K)	12 / 16	12 / 16	AD
BKİ (kg/m ²)	26,75±1,68	27,38±1,03	AD
BKO	0,93±0,07	0,94±0,04	AD
VYO (%)	28,15±5,21	27,5±1,56	AD
VYM (kg)	21,2±5,1	20,9±1,9	AD
SKB (mmHg)	159,2±11,3	120,8±6,67	0,016
DKB (mmHg)	101,6±5,62	71,9±4,58	0,000

Veriler ortalama + standart sapma olarak verilmiştir (cinsiyet hariç).

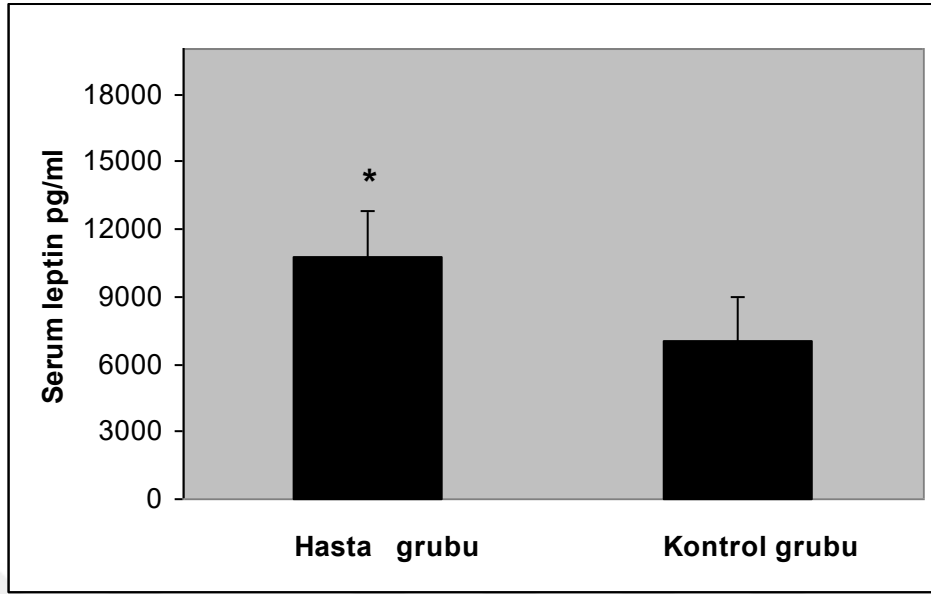
BKİ: beden kitle indeksi, **BKO:** bel kalça oranı, **VYO:** vücut yağ oranı, **VYM:** vücut yağ miktarı **SKB:** sistolik kan basıncı, **DKB:** diyastolik kan basıncı.

AD: İstatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Hipertansiyonu olan hastalarda kontrol grubuna göre leptin seviyesi daha yüksek tespit edildi (Tablo 8, Grafik 1).

Tablo 8. Hipertansiyonu olan hastalar ve kontrol grubunda leptin seviyesi

	Hasta (n: 28)	Kontrol (n: 28)	P değeri
Leptin (pg/ml)	10761±6440	7020±4638	0,016



* p < 0.05

Grafik 1. Hipertansiyonu olan hasta ve kontrol grubunda leptin seviyeleri

Hipertansiyonu olan kadın ve erkek hastalar arasında, sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca insülin direnci, LDL-K, HDL-K, total kolesterol açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hipertansiyonu olan kadınlarda, erkeklere göre trigliserid düzeyi daha düşük olarak tespit edildi. Spot idrarda total protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve kantitatif protein miktarı, glomerüler filtrasyon hızı bakımından istatistiksel olarak bir fark yoktu. Erkek hastalarda kadınlara göre, 10 yıllık kardiyovasküler risk oranları daha yüksek bulundu. Hipertansiyonu olan kadın ve erkek hastalar arasında, LVKİ ve MPI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 9).

Tablo 9. Hipertansiyonu olan kadın ve erkek hastalarda klinik özellikler

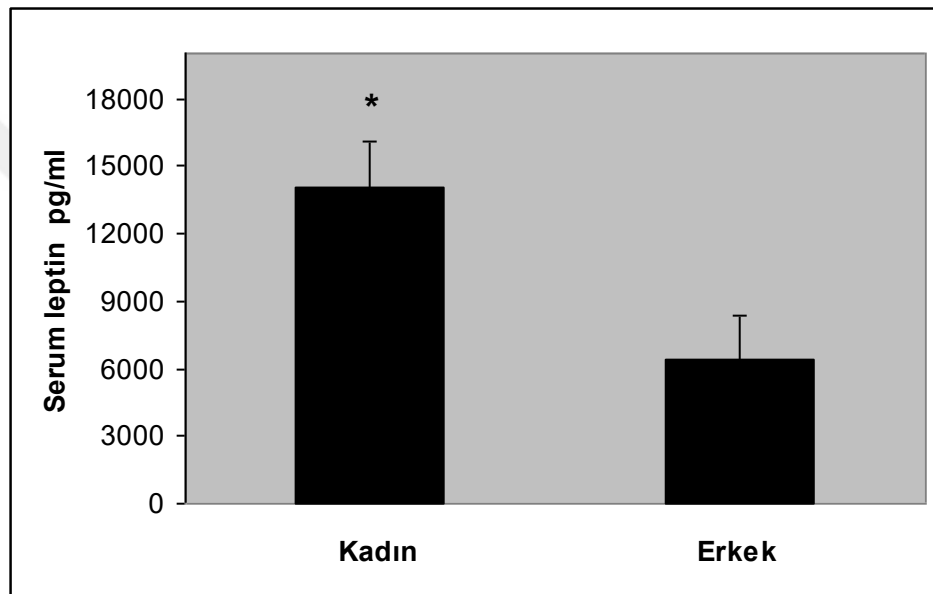
	Kadın (n: 16)	Erkek (n: 12)	P değeri
Yaş (yıl)	47,44±7,1	44,83±6,9	AD
BKİ (kg/m ²)	27,44±1,05	25,83±1,95	0,010
BKO	0,91±0,78	0,95±0,71	AD
VYO (%)	29,35±5,82	26,55±3,93	AD
VYM (kg)	20,98±5,63	21,58±4,7	AD
SKB (mmHg)	160,3±10,2	157,9±13,04	AD
DKB (mmHg)	100,6±4,03	102,9±7,21	AD
HOMA-IR	1,89±1,15	2,88±1,91	AD
KVR (%)	2.25±1,88	9±4,45	0,000
Total kolesterol (mg/dl)	202,6±27,2	191,1±43,5	AD
Trigliserid (mg/dl)	103,63±43,5	163,83±74,1	0,023
LDL-K (mg/dl)	134,56±22,7	129,5±42,46	AD
HDL-K (mg/dl)	57,88±14,26	48,33±11,68	AD
İdrar T.pro/kre	0,75±0,79	0,73±0,45	AD
GFR (ml/dk)	124,14±29,4	125,23±29,4	AD
Mikroalbümin (gr/gün)	1,97±6,18	3,28±6,3	AD
Kantitatif protein(gr/gün)	0,03±0,12	0,14±0,49	AD
IVST (cm)	1,02±0,14	1,05±0,09	AD
PWT (cm)	0,96±0,13	1,03±0,12	AD
LVEDD (cm)	4,58±0,38	5±0,43	0,011
LVKI (gr/m ²)	95,82±19,9	90,47±23,4	AD
MPI	0,51±0,08	0,81±0,89	AD

BKİ: beden kitle indeksi, **BKO:** bel kalça oranı, **VYO:** vücut yağ oranı, **VYM:** vücut yağ miktarı, **SKB:** sistolik kan basıncı, **DKB:** diyastolik kan basıncı, **HOMAIR:** insülin direnci, **LDL-K:** düşük yoğunluklu lipoprotein, **HDL-K:** yüksek yoğunluklu lipoprotein, **GFR:** glomerüler filtrasyon hızı, **IVST:** interventriküler septum kalınlığı, **PWT:** posterior duvar kalınlığı, **LVEDD:** sol ventrikül diyastol sonu çapı, **LVKI:** sol ventrikül kitle indeksi, **MPI:** miyokard performans indeksi **KVR:** 10 yıllık kardiyovasküler risk oranı.
AD: İstatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p > 0,05)

Hipertansiyonu olan kadınlarda erkeklere göre leptin seviyesi daha yüksek tespit edildi (Tablo 10, Grafik 2).

Tablo 10. Hipertansiyonu olan kadın ve erkek hastalarda leptin seviyesi

	Kadın (n: 16)	Erkek (n: 12)	P değeri
Leptin (pg/ml)	14063,7±5109,7	6357,57±5402,4	0,001



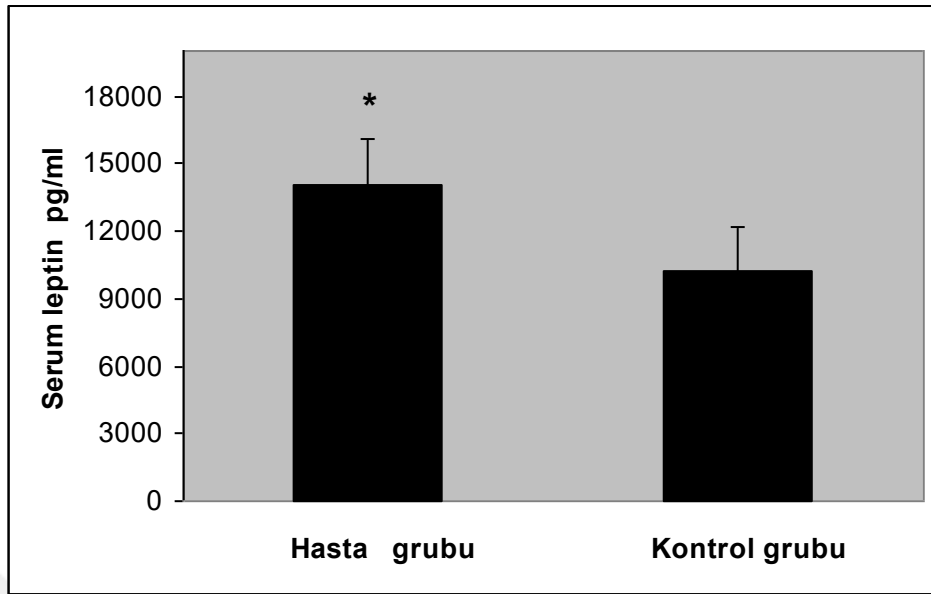
* p < 0.05

Grafik 2. Hipertansiyonu olan kadınlar ve erkeklerin leptin seviyeleri

Hipertansiyonu olan kadınlarda, hipertansiyonu olmayan kadınlara göre leptin seviyesi daha yüksek bulundu (Tablo 11, Grafik 3).

Tablo 11. Hipertansiyonu olan kadınlar ve hipertansiyonu olmayan kadınlarda leptin seviyeleri

	Hasta (n: 16)	Kontrol (n: 16)	P değeri
Leptin (pg/ml)	14063,7±5109,7	10181±3441	0,017



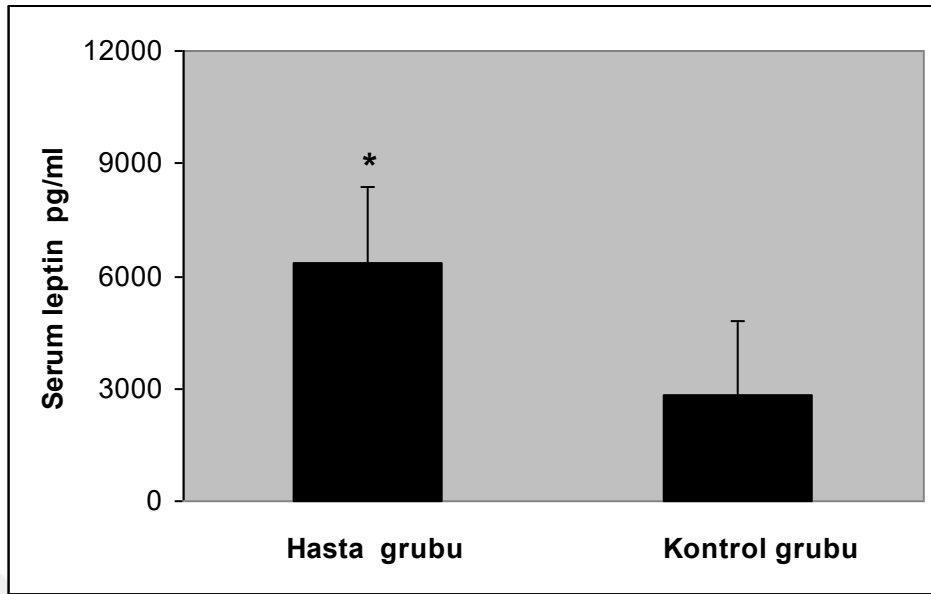
* p < 0.05

Grafik 3. Hipertansiyonu olan ve kontrol grubundaki kadınların leptin seviyeleri

Hipertansiyonu olan erkeklerde, hipertansiyonu olmayan erkeklere göre leptin seviyesi daha yüksek bulundu (Tablo 12, Grafik 4).

Tablo 12. Hipertansiyonu olan erkekler ve hipertansiyonu olmayan erkeklerde leptin seviyesi

	Hasta (n: 12)	Kontrol (n: 12)	P değeri
Leptin (pg/ml)	6357,57±5402,4	2805±1646	0,048



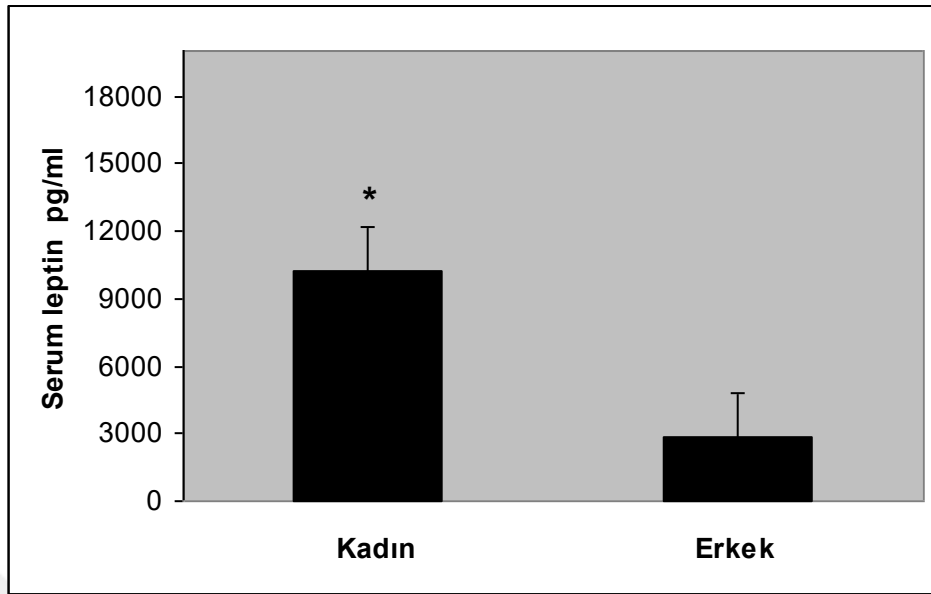
* p < 0.05

Grafik 4. Hipertansiyonu olan ve kontrol grubundaki erkeklerin leptin seviyeleri

Kontrol grubunda, kadınlarda erkeklere göre leptin seviyesi daha yüksek tespit edildi (Tablo 13, Grafik 5).

Tablo 13. Kontrol grubunda kadınlar ve erkeklerde leptin seviyesi

	Kadın (n: 16)	Erkek (n: 12)	P değeri
Leptin (pg/ml)	10181,88±2805	2805±1646,82	0,000



* p < 0.05

Grafik 5. Kontrol grubunda kadınlar ve erkeklerin leptin seviyeleri

Hipertansiyonu olan hastalarda, insülin direnci olanlar (HOMA-IR > 2,5) ile insülin hassas olanlar (HOMA-IR < 2,5) arasında, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. LDL-K, HDL-K ve total kolesterol açısından bir fark tespit edilmedi. Spot idrarda total protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve kantitatif protein, glomerüler filtrasyon hızı açısından bir fark bulunmadı. Hipertansiyonu olan hastalarda, insülin dirençli olanlarda insülin duyarlı olanlara göre, 10 yıllık kardiyovasküler risk oranı daha yüksek olarak tespit edildi. Ayrıca insülin dirençli olanlarda, insülin hassas olanlara göre trigliserid düzeyi daha yüksek olarak bulundu. İnsülin dirençli olanlarda insülin hassas olanlara göre, LVKİ ve MPİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 14).

Tablo 14. İnsülin dirençli ve insülin duyarlı hastaların özellikleri

	İnsülin dirençli (n: 11)	İnsülin duyarlı (n: 17)	P değeri
Yaş (yıl)	45,45±8,3	46,88±6,25	AD
BKİ (kg/m ²)	26,5±1,5	26,9±1,82	AD
BKO	0,96±0,05	0,91±0,086	AD
VYO (%)	29,38±4,55	29,3±5,41	AD
VYM (kg)	22,44±6,25	20,46±4,36	AD
SKB (mmHg)	158,6±13,4	159,7±10,22	AD
DKB (mmHg)	101,4±3,93	101,8±6,6	AD
KVR (%)	7,82±4,58	3,41±3,9	0,011
Total kolesterol (mg/dl)	193,6±36,2	200,4±34,9	AD
Trigliserid (mg/dl)	169±75,2	103,8±42,4	0,020
LDL-K (mg/dl)	131,6±32,4	132,9±32,86	AD
HDL-K (mg/dl)	50,36±17,8	56±10,56	AD
İdrar T.pro/kre	0,93±0,66	0,63±0,66	AD
GFR (ml/dk)	121,8±25,2	126,4±31,7	AD
Mikroalbümin (gr/gün)	1,4±3,2	3,2±7,4	AD
Kantitatif protein (gr/gün)	0,016±0,05	0,03±0,12	AD
IVST (cm)	1,08±0,09	1±0,13	AD
PWT (cm)	1,05±0,13	0,94±0,11	0,033
LVEDD (cm)	5±0,39	4,6±0,42	0,020
LVKİ (gr/m ²)	87,1±13,96	97,7±24,3	AD
MPİ	0,84±0,87	0,5±0,13	AD

BKİ: beden kitle indeksi, **BKO:** bel kalça oranı, **VYO:** vücut yağ oranı, **VYM:** vücut yağ miktarı, **SKB:** sistolik kan basıncı, **DKB:** diyastolik kan basıncı, **HOMAIR:** insülin direnci, **LDL-K:** düşük yoğunluklu lipoprotein, **HDL-K:** yüksek yoğunluklu lipoprotein, **GFR:** glomerüler filtrasyon hızı, **IVST:** interventriküler septum kalınlığı, **PWT:** posterior duvar kalınlığı, **LVEDD:** sol ventrikül diyastol sonu çapı, **LVKİ:** sol ventrikül kitle indeksi, **MPİ:** miyokard performans indeksi **KVR:** 10 yıllık kardiyovasküler risk oranı.
AD: İstatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p > 0,05)

Hipertansiyonu olan hastalarda, insülin direnci olanlarda insülin duyarlı olanlara göre, leptin seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15. İnsülin direnci ile leptin seviyesi arasındaki ilişki

	İnsülin dirençli (n: 11)	İnsülin duyarlı (n: 17)	P değeri
Leptin (pg/ml)	10450,27±5747,8	10962,16±7016,8	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$)

Hipertansiyonu olan hastalarda, erkeklerin %42,9'u, kadınların %57,1'i sigara içiyordu. Hipertansiyonu olan hastalarda, sigara içen ve sigara içmeyenler ile leptin seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Hipertansiyonu olan hastalarda sigara içilmesi ile leptin seviyesi arasındaki ilişki

	Sigara içen	Sigara içmeyen	P değeri
Leptin (pg/ml)	8933±6314	11943±6425	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$)

Kontrol grubunda, erkeklerin %42,9'u, kadınların %57,1'i sigara kullanıyordu. Kontrol grubunda, sigara içen ve sigara içmeyenler ile leptin seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 17). Ayrıca, her iki grup arasında sigara içme miktarı ile leptin seviyesi arasında da herhangi bir korelasyon yoktu.

Tablo 17. Kontrol grubunda sigara içilmesi ile leptin seviyesi arasındaki ilişki

	Sigara içen	Sigara içmeyen	P değeri
Leptin (pg/ml)	5407±4459	8230±4525	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$)

Hipertansiyonu olan hastalarda, spot idrarda total protein / kreatinin oranı, 1'in üzerinde olanlar ile altında olanlar arasında leptin seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Spot idrar total protein / albümin ile leptin seviyesi arasındaki ilişki

	> 1 (n: 9)	< 1 n: 19)	P değeri
Leptin (pg/ml)	12496,6±6217,9	9938,95±6543,2	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Hipertansiyonu olan hastalarda, retinopatisi olmayan ve 1. derece retinopatisi olanlar ile 2. derece ve 3. derece retinopatisi olanlar arasında leptin seviyesi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 19).

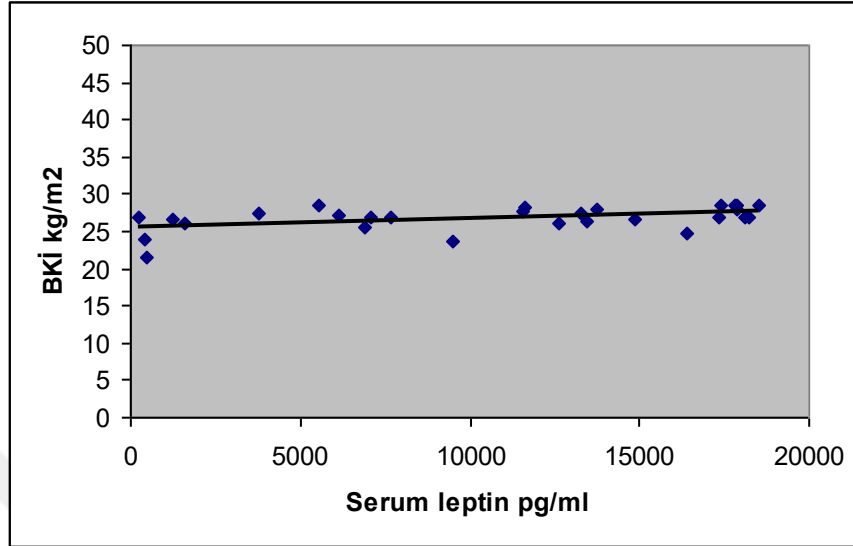
Tablo 19. 0-1 derece retinopati ve 2-3 derece retinopati ile leptin seviyesi arasındaki ilişki

	0-1 retinopati (n: 15)	2-3 retinopati (n: 13)	P değeri
Leptin (pg/ml)	12477,52±6490,3	8780,54±6020,58	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Hipertansiyonu olan hastalarda, leptin seviyesi ile yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı, insülin direnci arasında bir korelasyon tespit edilmedi. Ayrıca spot idrarda total protein / kreatinin oranı, glomerüler filtrasyon hızı, 24 saatlik idrarda mikroalbumin ve kantitatif protein miktarı açısından da bir korelasyon bulunmadı. Leptin seviyesi ile IVST, PW, LVEDD, LVKİ ve MPI arasında bir korelasyon tespit edilmedi.

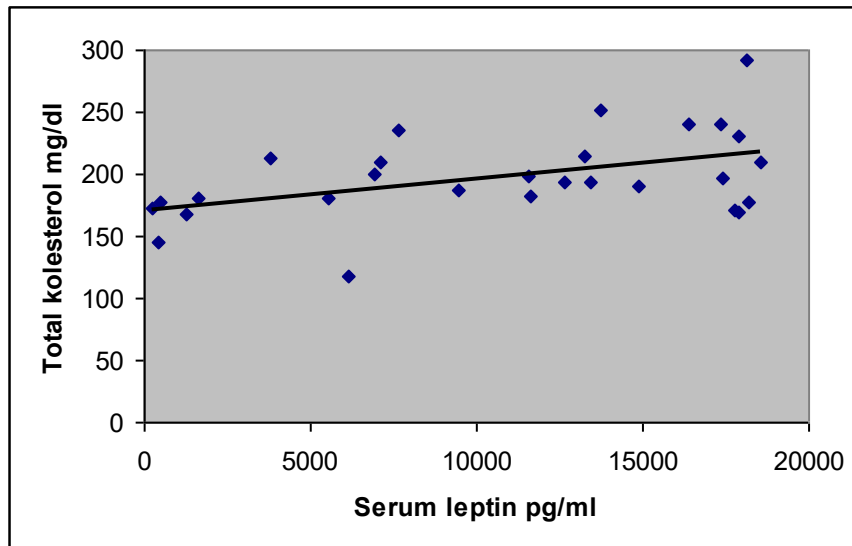
Hipertansiyonu olan hastalarda, leptin seviyesi ile BKİ arasında pozitif korelasyon mevcuttu (Grafik 6).



($r = 0,47$, $p = 0,01$)

Grafik 6. Hipertansiyonu olan hastalarda beden kitle indeksi ile leptin arasındaki ilişki

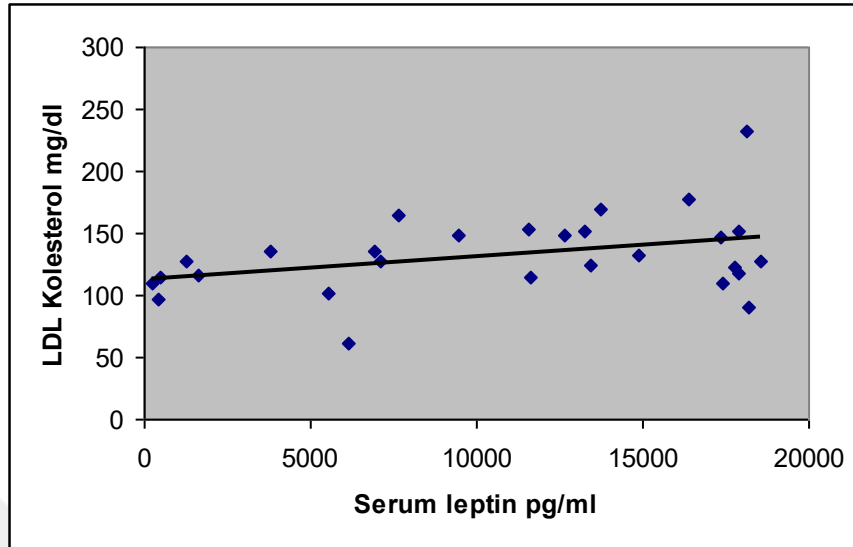
Hipertansiyonu olan hastalarda, leptin seviyesi ile total kolesterol arasında korelasyon mevcuttu (Grafik 7).



($r = 0,45$, $p = 0,015$)

Grafik 7. Hipertansiyonu olan hastalarda total kolesterol ile leptin arasındaki ilişki

Hipertansiyonu olan hastalarda, leptin seviyesi ile LDL-K arasında korelasyon mevcuttu (Grafik 8).



($r = 0,37$, $p = 0,05$)

Grafik 8. Hipertansiyonu olan hastalarda LDL-K ile leptin arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Leptin, yağ dokusundan salgılanan, hipotalamusa etki ederek iştah azalmasına ve enerji tüketimine neden olan peptid yapıda bir hormondur (8). Leptinin sentez ve salınımı, sempatik sinir sistemi, insülin ve vücut yağ miktarı ile düzenlenmektedir (74).

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda, leptin seviyesinin BKİ ile pozitif bir ilişkide olduğu gösterilmiştir (109, 110). Canatan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, obezlerde normal ağırlıklı kişilere göre ve kadınlarda erkeklere göre leptin seviyesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (111). Bizim çalışmamızda, hem hipertansiyonu olan hastalarda hem de kontrol grubunda, leptin seviyesi ile BKİ arasındaki pozitif ilişki desteklenmiştir.

Saad ve arkadaşları, vücut yağ oranları benzer olan kadınlarda, erkeklere göre leptin seviyesinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (112). Bizim çalışmamızda da leptin seviyesi, hasta ve kontrol gruplarındaki kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olarak bulundu. Normalde kadın ve erkekler arasındaki bu fark, vücut yağ miktarı arasındaki değişikliğe bağlanmaktadır. Fakat bizim yaptığımız çalışmada, kadın ve erkeklerde vücut yağ oranları benzerdi. Saad ve arkadaşları, bunun vücut yağ miktarından ziyade, her iki cinsiyet arasında leptin oluşumunda hipotalamik etkinin ve yağ dokusunun biyolojik karakterinin farklılığından kaynaklandığını düşünmüşlerdir (112). Sonuç olarak, her iki cinsiyet arasında fark bundan kaynaklanabilir. Ayrıca leptin seviyesinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olması hormonal değişikliklere de bağlanabilir (113).

Pelleymounter ve arkadaşları, leptin infüzyonu yapılan hayvanlarda, vücut ısısının ve metabolik hızın kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (114). Collins ve arkadaşları, leptinin interskapular kahverengi yağ dokusundan norepinefrin salınımını artırarak, periferik sempatik sinir sistemini aktive ettiğini bildirmiştir (115). Hayvan çalışmalarında, beyinde leptin bağlayan bölgelerin olduğu gösterilmiş (11, 116) ve santral sempatik sinir sistemini uyardığı tespit edilmiştir (11). Akut leptin infüzyonunun kan basıncını ve kalp hızını değiştirmedeği (103, 117), kronik leptin infüzyonunun ise kan basıncını ve kalp hızını artırdığı tespit edilmiştir (12). İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise, leptin seviyesi ile hipertansiyon arasındaki ilişkiye yönelik farklı görüşler mevcuttur. Hipertansiyonu olan hastalarda, kontrol grubuna göre leptin seviyesinin daha yüksek olduğu, ilk olarak Agata ve arkadaşları tarafından bildirilmiş (14) ve birçok çalışma ile desteklenmiştir (15). Suter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, hipertansiyonu olan

kadınlarda leptin seviyesi ile kan basıncı arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiş, fakat hipertansiyonu olan erkeklerde herhangi bir ilişki bulunamamıştır (118). Kokot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, iki grup arasında leptin seviyesi açısından bir fark gösterilmemiştir (16). Benzer şekilde, Narkiewicz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 24 saatlik diyastolik kan basıncı ile leptin seviyesi arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (119). Bizim çalışmamızda, hipertansiyonu olan hastalarda sağlıklı kontrol gruba göre, leptin seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. Ayrıca hipertansiyonu olan kadınlarda sağlıklı kadınlara göre, hipertansiyonu olan erkeklerde sağlıklı erkeklere göre leptin seviyesi daha yüksekti. Bunun sonucuna göre, leptin ile hipertansiyon arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. Hayvan çalışmalarında leptinin, sempatik sinir sistemini uyarak, tubuler sodyum geri emilimine neden olarak ve NO seviyesini azaltarak hipertansiyona neden olduğu tespit edilmiştir (13). Leptin bu mekanizmalar ile insanlarda da hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunabilir. Sonuç olarak, leptin hem kadın hem de erkeklerde hipertansiyon patogenezinde rol oynadığı düşünülebilir.

Literatürdeki çalışmalarda, insülin direnci ile leptin düzeyi arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Doucet ve arkadaşları, insülin direncinin vücut yağ kitlesinden bağımsız olarak leptin seviyelerini yükselttiğini göstermişlerdir (120). Diğer taraftan Ceddia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, leptinin insülin direnci gelişimine etkisi olmadığı bulunmuştur (121). Hipertansif hasta grubundaki bir çalışmada ise, leptin ve insülin seviyelerinin, sağlıklı kişilere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (122). Diğer taraftan, Kennedy ve arkadaşlarının yine hipertansif hastalarda yaptığı başka bir çalışmada, leptin seviyeleri ile kan basıncı ve insülin direnci arasındaki pozitif ilişkinin sadece erkeklerde var olduğu gösterilmiş ve leptinin etkisinin insülin direnci ile açıklanabileceği öngörülmüştür. (113). Bizim çalışmamızda, insüline dirençli grup ile insüline duyarlı grup arasında, leptin seviyesi açısından bir fark bulunmadı. Bu durum leptinin, hipertansiyon oluşumunu insülin direncinden bağımsız olarak etkileyebileceğini düşündürülebilir.

İnsülin direncinin kardiyovasküler riskin artmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir (123). Yaptığımız çalışmada, insülin direnci olan hasta grubunda, insüline duyarlı olanlara göre 10 yıllık kardiyovasküler risk oranının daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca, trigliserid düzeyi de, insülin direnci olanlarda daha yüksekti. Buna göre, insülin direncinin lipid metabolizmasında bozulmaya neden olarak ateroskleroza ve sonuç olarak 10 yıllık kardiyovasküler risk oranını artırabileceğini düşündürülebilir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda, kadın ve erkekler arasında insülin direnci açısından bir fark tespit edilmedi. Ayrıca, insülin direnci olanlar ile olmayanlar arasında leptin seviyesi açısından da istatistiksel olarak

anlamli fark tespit edilmedi. Sonuç olarak, insülin direncinin, cinsiyet farkı ve leptin seviyesinden bağımsız olarak 10 yıllık kardiyovasküler risk oranını etkilediği düşünölebilir.

Sigaranın hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (4). Literatürde, sigara içilmesi ile leptin düzeyi arasındaki ilişki ile ilgili herhangi bir çalışma yoktu. Bizim alışmamızda, sigara içenler ile sigara içmeyenler arasında leptin seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamli fark tespit edilmedi. Ayrıca leptin ile sigara içme miktarı arasında da herhangi bir korelasyon bulunmadı. Bu sonuçlara göre sigaranın, leptin düzeyinden bağımsız olarak kardiyovasküler riski artırdığı düşünölebilir.

Geçmiş yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, leptinin hipertansiyondan bağımsız olarak LVH, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu, nefropati ve retinopati gibi komplikasyonların gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir (13). Ayrıca, leptin seviyesinin inme ve miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (124, 125).

Yapılan alışmalarda, LVH görölme sıklığının hipertansif kişilerde normotansiflere göre 5 kat daha fazla olduğu görölmüştür ve miyokard infarktüsü, inme ile güçlü bir ilişki içinde olduğu bilinmektedir (34-37). Ayrıca LVH, kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite için majör risk faktörlerinden biridir (126, 127). Leptinin kalp kası fonksiyonu ve yapısı üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Yapılan hayvan çalışmalarında, kalpte leptin reseptörleri tespit edilmiş ve leptinin NO'e bağımlı yol üzerinden ventriküler kas hücrelerinin konstrüksiyonunu azalttığı gösterilmiştir (99). İn vivo çalışmalar, leptinin kalp kasında direkt olarak büyümeği uyardığı ve hipertrofiye neden olduğunu da göstermiştir (128). İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise, leptin ile LVH arasındaki ilişkiye yönelik farklı görüşler mevcuttur. Paolisso ve arkadaşları, hipertansiyonu ve insülin direnci olan erkeklerde, miyokardiyal duvar kalınlığı ile leptin seviyesi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir ve bu çalışmanın sonucunda, leptinin sempatik sinir sistemini aktive ederek veya hücre proliferasyonunu artırarak miyokardiyal duvar kalınlığını direkt etkilediği düşünölmüştür (17). Malmqvist ve arkadaşlarının çalışmasında ise, leptin seviyesinin LVH gelişimi için bir risk oluşturmadağı gösterilmiştir (18). Pladevall ve arkadaşlarının çalışmasında da yaş, BKİ, sistolik kan basıncı ve insülin direnci durumu benzer hipertansif hastalarda, LVKİ ile leptin seviyesi arasında negatif korelasyon tespit edilmiş, ayrıca BKİ ayarlandıktan sonra, leptin seviyesi ile kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamli bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre leptinin, kan basıncı ve LVKİ'ni artırarak kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğuna ilişkin hipotez desteklenmemiştir (129). Bizim alışmamızda toplam 28 hastanın 5 tanesinde LVH mevcuttu. Bu nedenle, istatistiksel olarak uygun

olmadığı için, LVH olanlar ile olmayanların leptin seviyeleri arasındaki fark değerlendirilemedi. Bununla birlikte, leptin ile LVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Sonuç olarak, leptinin, hipertansiyonlu hastalarda LVH gelişimine direkt etkisinin olmadığı düşünülebilir. Fakat çalışmada vaka sayısının az olmasından dolayı yeni bir çalışma planlanmasının uygun olduğu düşünüldü.

Hipertansiyonu olan hastalarda, diyastolik fonksiyon değişiklikleri sık görülmektedir (45). Kalp yetmezliğinin yaklaşık %50'sinin diyastolik fonksiyon bozukluğu ile açıklanabileceği ve diyastolik kalp yetmezliğinin tehlikeli bir durum olduğu ortaya çıkarılmıştır (46). Ayrıca diyastolik fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği ve tüm nedenlere bağlı ölüm sıklığındaki artış ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (48). Galderisi ve arkadaşları, hipertansiyonu olan hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ile leptin seviyesi arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (130). Bizim çalışmamızda, hipertansiyonu olan hastalarda MPI yüksekti. Bu durum hastalarda sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğunu gösteriyordu. Leptin seviyesi ile MPI arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu. Sonuç olarak leptinin, direkt olarak miyokardın performansını etkilemediği, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunda rol oynamadığı düşünülebilir. Çalışmada vaka sayısının az olmasından dolayı yeni bir çalışma planlanması uygun olabilir.

Literatürde leptinin, oksidatif strese neden olarak; damar düz kas proliferasyonu ve kalsifikasyonu uyararak; apoptozisi inhibe ederek ve damar elastikiyetini bozarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (81, 131-134). Bizim çalışmamızda leptin ile total kolesterol ve LDL-K arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulundu. Sonuç olarak leptinin, lipid metabolizmasını etkileyerek ateroskleroz gelişimine katkısı olabileceği düşünüldü.

Hipertansiyonu olan hastalarda mikroalbüminüri, kardiyovasküler risk faktörlerinden birisidir (4, 27). Wolf ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında, kronik leptin infüzyonunun, glomerüllerde kollajen ve TGF-β1 sentezini artırdığı, glomerüler hücre proliferasyonu ve proteinüriye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (19). Bu çalışmanın sonucunda leptinin, nefropati gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda hipertansiyonu olan hastalarda, proteinürisi olanlar ile olmayanlar arasında leptin açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca leptin ile mikroalbüminüri ve glomerüler filtrasyon hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Sonuç olarak leptinin, direkt olarak proteinüri dolayısıyla nefropati gelişimine neden olmadığı düşünülebilir.

Hipertansif retinopati, kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir (135). Hipertansiyonu olan hastalarda, hedef organ hasarını değerlendirmek için

fundus muayenesinin yapılması önerilmektedir (4, 27). Bouloumie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, leptinin endotel hücrelerinde anjiogenezisi uyardığı tespit edilmiştir (21). Ayrıca Sierra-Honigman ve arkadaşları ise, leptinin normal ratların korneasında, in vivo olarak anjiogenezis oluşumuna neden olduğunu göstermişlerdir (20). Bu çalışmaların sonucuna göre leptinin, hipertansif retinopati patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Üçkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hipertansiyonlu hastalarda leptin ile retinopati arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada leptin seviyesi, hipertansif retinopati olan hastalarda, hipertansif retinopatisi olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca grade II hipertansif retinopatisi olanların, grade I hipertansif retinopatisi olanlara göre leptin seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada hipertansif retinopatinin göstergesi olarak, leptin seviyesi 10.2 ng/dl üzerindeki değerler kabul edilmiştir (22). Bizim çalışmamızda, 0 ve 1. derece hipertansif retinopatisi olanlar ile 2. ve 3. derece hipertansif retinopatisi olan hastalarda, leptin seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bunun sonucuna göre, leptinin direkt olarak hipertansif retinopati patogenezinde rol oynamadığı düşünülebilir. Çalışmada literatüre ters bulgular elde edildiğinden dolayı vaka sayısının artırılarak yeni bir çalışma yapılması planlanabilir.

Sonuçlar, leptinin vücut yağ miktarından ve insülin direncinden bağımsız olarak hipertansiyon oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, leptinin LVH, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, nefropati ve retinopati gibi hipertansiyona bağlı hedef organ hasarında direkt rolünün olmayabileceğini göstermiştir. Leptin, sempatik sinir sistem aktivitesini uyararak, sodyum emilimini artırarak ve NO seviyesini azaltıp vazodilatasyonu azaltarak hipertansiyon gelişimine neden olur. Hipertansiyona bağlı olarak damar elastikiyeti azalır, damar duvarı hasara uğrar, kolesterol ve yağ depozitleri birikerek damar tıkanıklığı gelişir. Ayrıca damar direnç artışı da meydana gelir (33). Leptinin hipertansiyon gelişmesine neden olarak dolaylı yolla hedef organ hasarı yaptığı kanısına varılabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Hipertansiyonu olan hastalarda, kontrol grubuna göre leptin seviyesi daha yüksek bulundu.
- 2) Hipertansiyonu olan ve kontrol grubundaki kadınlarda, erkeklere göre leptin seviyesi daha yüksek bulundu.
- 3) Hipertansiyonu olan kadınlarda, hipertansiyonu olmayan kadınlara göre leptin seviyesi daha yüksek bulundu.
- 4) Hipertansiyonu olan erkeklerde, hipertansiyonu olmayan erkeklere göre leptin seviyesi daha yüksek bulundu.
- 5) Hipertansiyonu olan hastalarda, insülin direnci olanlar ile insülin duyarlı olanlar arasında leptin seviyesi açısından fark bulunmadı.
- 6) Hipertansiyonu olan hastalarda, insülin direnci olanlarda insülin duyarlı olanlara göre trigliserid ve kardiyovasküler risk oranları daha yüksek bulundu.
- 7) Hipertansiyonu olan hastalarda, proteinüri ile leptin arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
- 8) Hipertansiyonu olan hastalarda, retinopati ile leptin arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
- 9) Hipertansiyonu olan hastalarda, LVKİ ve MPI arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
- 10) Hipertansiyonu olan hastalarda, beden kitle indeksi, total kolesterol ve LDL-K arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi.
- 11) Leptinin hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını tespit etmek için çok değişkenli analiz yapmak uygun olabilir.

12) Leptinin, hem kadınlarda hem de erkeklerde vücut yağ miktarından ve insülin direncinden bağımsız olarak hipertansiyon gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülebilir. Bundan dolayı, leptin seviyesi yüksek olan kişilerde, leptin antagonistleri veya leptin direncini azaltan ilaçlar kullanılarak hipertansiyon gelişimi önlenir.

13) Leptinin LVH, ventrikül fonksiyon bozukluğu, nefropati ve retinopati gibi hipertansiyona bağlı hedef organ hasarında direkt rolünün olmadığı düşünülmüştür. Leptin, sempatik sinir sistem aktivitesini uyarak, sodyum emilimini artırarak ve NO seviyesini azaltıp vazodilatasyonu azaltarak hipertansiyon gelişimine neden olur. Hipertansiyona bağlı olarak damar elastikiyeti azalır, damar duvarı hasara uğrar, kolesterol ve yağ depozitleri birikerek damar tıkanıklığı gelişir. Ayrıca damar direnç artışı da meydana gelir (33). Leptinin hipertansiyon gelişmesine neden olarak dolaylı yolla hedef organ hasarı yaptığı kanısına varılabilir.

7. ÖZET

Bu çalışmada primer hipertansiyonlu hastalarda, leptin seviyesi ve hedef organ hasarı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı. Bu amaçla, yeni tanı konulmuş ve tedavi almamış 28 primer hipertansiyonu olan hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi ve vücut yağ miktarı uyumlu 28 sağlıklı birey seçildi. Hipertansiyonu olan hastalar ile kontrol grubunda leptin seviyesine bakıldı. Hipertansiyonu olan hastalarda, HOMA-IR ile insülin direnci değerlendirildi. Ayrıca leptin, total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserid, kardiyovasküler risk oranı, LVKİ, MPİ, glomerüler filtrasyon hızı, proteinüri ve retinopati değerlendirilmesi yapıldı. Hipertansiyonu olan hastalarda, leptin seviyesi ve hedef organ hasarı arasındaki ilişki incelendi. Hasta grubunda, kontrol grubuna göre leptin seviyesi daha yüksek bulundu. İnsüline dirençli olanlar ile insüline hassas olanlar arasında leptin açısından bir fark bulunmadı. Hipertansiyonu olan hastalarda, leptin ile LVKİ, MPİ, glomerüler filtrasyon hızı, proteinüri, retinopati açısından herhangi bir ilişki bulunmadı. Hastalarda, leptin ile beden kitle indeksi, total kolesterol ve LDL-K açısından pozitif korelasyon saptandı. Sonuçlar, leptinin vücut yağ miktarından ve insülin direncinden bağımsız olarak hipertansiyon oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, leptinin LVH, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, nefropati ve retinopati gibi hipertansiyona bağlı hedef organ hasarında direkt rolünün olmayabileceğini göstermiştir. Leptinin hipertansiyona bağlı olarak gelişen hemodinamik değişiklikler sonucunda hedef organ hasarı yaptığı kanısına varılmaktadır.

8. SUMMARY

In our study, we aimed to assess the relationship between the level of leptin and target organ damage of the patients with essential hypertension. For this reason, 28 patients who had just been diagnosed but not treated for hypertension and 28 healthy people were included into the study. People whose age, sex, body mass index and amount of body fat were similar with the patient group were chosen as the control group. Leptin levels of both the patients and control groups were searched. Insulin resistance of the patients with hypertension was assessed with HOMA-IR. In addition, the assessment of leptin, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, cardiovascular risk proportion, left ventricle mass index, myocardial performance index, glomerular filtration rate, proteinuria and retinopathy was made. The relationship between the leptin level and target organ damage of the patients with hypertension was examined. In the patient group, leptin levels were found statistically higher than those of control group. Regarding leptin, no difference was found between those who had resistance to insulin and the ones who were sensitive to insulin. Concerning the patients with hypertension, no relationship was found between leptin levels and the left ventricular mass index, the myocardial performance index, glomerular filtration rate, proteinuria or retinopathy. Relating to the patients with hypertension, a positive correlation was discovered between leptin levels and body mass index, total cholesterol as well as LDL cholesterol. The results have made us think that leptin may play a role in the occurrence of hypertension being independent from the amount of body fat and the resistance to insulin. The results have also revealed that leptin may not have a direct role in the target organ damages such as left ventricular hypertrophy, left ventricular dysfunction, nephropathy and retinopathy, which are related to hypertension. It is concluded that leptin may lead target organ damages as a result of the developing hemodynamic differences connected to hypertension.

9. KAYNAKLAR

1. The World Health Report. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 58: 1-230, 2002.
2. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D: Residual life-time risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study. JAMA, 287: 1003-1010, 2002.
3. Arıcı M, Altun B, Erdem Y, Derici Ü, Nergizoğlu G, Turgan Ç, Sindel Ş, Erbey B, Karatan O, Hasanoğlu E, Çağlar Ş: Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması 2004.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA, 289: 2560-2572, 2003.
5. Braunwald ZL: Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th Edition. Harvard Medical School. W.B. Saunders Company, Boston Massachusetts, pp. 2001: 941-958.
6. Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. N Engl J Med, 339: 1448-1456, 1998.
7. Tso MO, Jampol LM: Pathophysiology of hypertensive retinopathy. Ophthalmology, 89: 1132-1145, 1982.
8. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 372: 425-432, 1994.
9. Bado A, Levasseur S, Attoub S: The stomach is a source of leptin. Nature, 394: 790-793, 1998.

10. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N: Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med*, 3: 1029-1033, 1997.
11. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL: Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension*, 30: 619-623, 1997.
12. Shek EW, Brands MW, Hall JE: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*, 31: 409-414, 1998.
13. Beltowski J: Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens*, 24: 789-801, 2006.
14. Agata J, Masuda A, Takada M: High plasma immunoreactive leptin levels in essential hypertension. *Am J Hypertens*, 10: 1171-1174, 1997.
15. Hirose H, Saito I, Tsujioka M, Mori M, Kawabe H, Saruta T: The obese gene product, leptin: possible role in obesity-related hypertension in adolescents. *J Hypertens*, 16: 2007-2012, 1998.
16. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A, Cieplak J: Does leptin play a role in the pathogenesis of essential hypertension? *Kidney Blood Pres Res*, 22: 154-160, 1999.
17. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, Zito GA, D'Errico A, Marfella R, Carella C, Divitiis O, Varricchio M: Plasma leptin concentration, insulin sensitivity, and 24-hour ambulatory blood pressure and left ventricular geometry. *Am J Hypertens*, 14: 114-120, 2001.
18. Malmqvist K, Ohman KP, Lind L, Nystrom F, Kahan T: Relationships between left ventricular mass and the renin-angiotensin system, catecholamines, insulin and leptin. *J Intern Med*, 252: 430-439, 2002.
19. Wolf G, Hamann A, Han DC, Helmchen U, Thaiss F, Ziyadeh FN: Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 56: 860-872, 1999.

20. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Parapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR: Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*, 281: 1683-1686, 1998.
21. Bouloumia A, Drexler HC, Lafontan M, Buse R: Leptin, the product of ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res*, 83: 159-1066, 1998.
22. Uckaya G, Ozata M, Sonmez A, Kinalp C, Eyiletten T, Bingol, Koç B, Kocabalkan F, Ozdemir IC: Is leptin associated with hypertensive retinopathy? *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 683-687, 2000.
23. Kannel WB, Wilson PWF: Hypertension, other risk factors, and the risk of cardiovascular disease. Laragh JH, Brenner BM. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 2nd Edition, New York, Raven Pres, 1995: pp. 99-114.
24. Clarkson MR, Brenner BM: *Pocket Companion to Brenner & Rector's The Kidney*, 7th Edition, Harvard medical School, Elsevier Saunders Boston Massachusetts, 2004; pp. 2024-2063.
25. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Gowdin J, Dyer A, Stamler J: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 335: 765-774, 1990.
26. Lewington S, Clarke R, Oizilbash N, Peto R, Collins R: Prospective Studies Collaboration: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360: 1903-1913, 2002.
27. Mancia G, Backer GD, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty M: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Guidelins for the Management of Arterial Hypertension*. *J Hypertens*, 25: 1105-1187, 2007.

28. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ: Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension*, 26: 60-69, 1995.
29. Joint National Committee on Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 157: 2413-2446, 1997.
30. Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. *Lancet*, 356: 1955-1964, 2000.
31. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK: Longterm absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension*, 35: 539-43, 2000.
32. World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension: Guidelines Sub-Committee. *J Hypertens*, 17: 151-183, 1999.
33. Cohuet G, Struijker-Boudier H: Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: therapeutic potential. *Pharmacol*, 111: 81-98, 2006.
34. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann. Intern. Med*, 114: 345-352, 1991.
35. Mensah GA, Pappas TW, Koren MJ, Ulin RJ, Laragh JH, Devereux RB: Comparison of classification of the severity of hypertension by blood pressure level and World Health Organization criteria in the prediction of concurrent cardiac abnormalities and subsequent complications in essential hypertension. *J Hypertension*, 11: 1429-1440, 1993.

36. Levy D, Garrison RJ, Savage DD: Prognostic implications of echocardiographically-determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Eng J Med*, 322: 1561-1566, 1990.
37. Bikkina M, Levy D, Evans JC: Left ventricular mass and risk of stroke in elderly cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA*, 272: 33-36, 1994.
38. Sasayama S, Franklin D, Ross J: Hyperfunction with normal inotropic state of the hypertrophied left ventricle. *Am J Physiol*, 232: 418-425, 1977.
39. Marcus ML, Harrison DG, Chilian WM, Koyanagi S, Inou T, Tomanek RJ, Martins JB, Easthom CC, Hiratzka CF: Alterations in the coronary circulation in hypertrophied ventricles. *Circulation*, 75: 19-25, 1987.
40. Vogt M, Motz W, Schwartzkopff B, Strauer B.E: Coronary microangiopathy and cardiac hypertrophy. *Eur Heart J*, 11: 133-138, 1990.
41. Levy D, Salomon M, Agostino RB: Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 90: 1786-1793, 1994.
42. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A: Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens*, 20: 1307-1314, 2002.
43. Reichek N, Devereux RB: Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation*, 63: 1391-1398, 1981.
44. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 57: 450-458, 1986.

45. Zanchetti A, Cuspidi C, Comarella L, Rosei EA, Ambrosioni E, Chiariello M, Leonetti G, Mancina G, Pessina AC, Savletti A, Trimarco B, Volpe M, Grassi N, Vargiu G: Left ventricular diastolic dysfunction in elderly hypertensives: results of the APROS-diadys study. *J Hypertens*, 25: 2158-2167, 2007.
46. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL: Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*, 296: 2209-2216, 2006.
47. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB: Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol*, 93: 54-58, 2004.
48. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*, 289: 194-202, 2003.
49. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, Furberg CD, Wright JT, Cushman WC, Grimm RH, LaRosa J, Whelton PK, Perry HM, Alderman MH, Ford CE, Oparil S, Francis C, Proschan M, Pressel S, Black HR, Hawkins CM: Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group: *Am J Hypertens*, 9: 342-360, 1996.
50. Safar ME: Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 10: 257-261, 2001.
51. Skyschally A, Erbel R, Heusch G: Coronary microembolization. *Circ J*, 67: 279-286, 2003.
52. Heusch G, Schulz R, Haude M, Erbel R: Coronary microembolization. *J Mol Cell Cardiol*, 37: 23-31, 2004.
53. Kaul S, Ito H: Microvasculature in acute myocardial ischemia: part II: Evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation*, 109: 310-315, 2004.

54. Mulvany MJ, Hansen OK, Aalkjaer C: Direct evidence that the greater contractility of resistance vessels in spontaneously hypertensive rats is associated with a narrowed lumen, a thickened media, and an increased number of smooth muscle cell layers. *Circ Res*, 43: 854-864, 1978.
55. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*, 307: 652-659, 1982.
56. Bertani T, Cutillo F, Zoja C, Brogгинi M, Remuzzi G: Tubulointerstitial lesions mediate renal damage in adriamycin glomerulopathy. *Kidney Int*, 30: 488-496, 1986.
57. Bertani T, Zoja C, Abbate M, Rossini M, Remuzzi G: Age-related nephropathy and proteinuria in rats with intact kidneys exposed to diets with different protein content. *Lab Invest*, 60: 196-204, 1989.
58. Abbate M, Benigni A, Bertani T, Remuzzi G: Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. *Nephrol Dial Transplant*, 14: 304-312, 1999.
59. Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND, Herrera-Acosta J, Johnson RJ: Oxidative stress, renal infiltration of immune cells, and salt-sensitive hypertension: all for one and one for all. *Am J Physiol Renal Physiol*, 286: 606-616, 2004.
60. Cai H, Harrison DG: Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*, 87: 840-844, 2000.
61. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Oshima T, Chayama K: Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med*, 346: 1954-1962, 2002.
62. Leclercq B, Jaimes EA, Raij L: Nitric oxide synthase and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 11: 185-189, 2002.

63. Rodriguez-Iturbe B, Quiroz Y, Herrera-Acosta J, Johnson RJ, Pons HA: The role of immune cells infiltrating the kidney in the pathogenesis of salt-sensitive hypertension. *J Hypertens*, 20: 9-14, 2002.
64. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Gordon K, Rincon J, Chavez M, Parra G, Herrera-Acosta J, Gomez-Garre Di Largo R, Egido J, Johnson RJ: Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from angiotensin II exposure. *Kidney Int*, 59: 2222-2232, 2001.
65. Franco M, Tapia E, Santamaria J, Zafra I, Garcia T, Gordon KL, Pons H, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J: Renal cortical vasoconstriction contributes to development of salt-sensitive hypertension after angiotensin II exposure. *J Am Soc Nephrol*, 12: 2263-2271, 2001.
66. Bonizzi G, Piette J, Merville MP, Bours V: Cell type-specific role for reactive oxygen species in nuclear factor-kappaB activation by interleukin-1. *Biochem Pharmacol*, 59: 7-11, 2000.
67. Tak PP, Firestein GS: NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest*, 107: 7-11, 2001.
68. DeMeester SL, Buchman TG, Cobb JP: The heat shock paradox: does NF-kappaB determine cell fate? *FASEB J*, 15: 270-274, 2001.
69. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS: Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*, 354: 2473-2483, 2006.
70. Walsh JB: Hypertensive retinopathy: description, classification, and prognosis. *Ophthalmology*, 89: 1127-1131, 1982.
71. Svardsudd K, Wedel H, Aurell E, Tibblin G: Hypertensive eye ground changes: prevalence, relation to blood pressure and prognostic importance: the study of men born in 1913. *Acta Med Scand*, 204: 159-167, 1978.

72. Keith NM, Wagener HP, Barker NW: Some different types of essential hypertension: their course and their prognosis. *Am J Med Sci*, 268: 336-345, 1974.
73. Darnell JE: STATs and gene regulation. *Science*, 275: 1630-1635, 1997.
74. Havel PJ: Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *Proc Nutr Soc*, 59: 359-371, 2000.
75. Eikelis BA, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M: Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension*, 41: 1072-1079, 2003.
76. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D, Snodgrass HR: Novel 219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in haematopoiesis and reproduction. *Nat Med*, 2: 585-589, 1996.
77. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W: A role of leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol*, 6: 1170-1180, 1996.
78. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI: Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation induced immuno-suppression. *Nature*, 394: 897-901, 1998.
79. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M, Lucas A, Deanfield J: Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation*, 106: 1919-1924, 2002.
80. Konstantinides S, Schafer K, Koschnick S, Loskutoff DJ: Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest*, 108: 1533-1540, 2001.
81. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL: Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res*, 88: 954-960, 2001.

82. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler G, Muellner c, Speiser W, Wagner O: Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res*, 90: 711-718, 2002.
83. Konstantinou-Tegou A, Kaloyianni M, Bourikas D, Koliakos G: The effect of leptin on Na⁺-H⁺ antiport (NHE 1) activity of obese and normal subjects erythrocytes. *Mol Cell Endocrinol*, 183: 11-18, 2001.
84. Kokot F, Wiecek A, Mesjasz J, Adamczak M, Spiechowicz U: Influence of long-term recombinant human erythropoietin (rHuEpo) therapy on plasma leptin and neuropeptide Y concentration in haemodialysed uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*, 13: 1200-1205, 1998.
85. Anim-Nyame N, Sooranna SR, Steer PJ, Johnson MR: Longitudinal analysis of maternal plasma leptin concentrations during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Hum Reprod*, 15: 2033-2036, 2000.
86. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK: Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 279: 234-237, 2000.
87. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JL, Friedman JM: Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Natura*, 379: 632-635, 1996.
88. Lollmann B, Gruninger S, Stricker-Krongrad A, Chiesi M: Detection and quantification of leptin receptor splice variants Ob-Ra, b, and, in different Mouse tissues. *Biochem Biophys Res Commun*, 238: 648-652, 1997.
89. Word LE, Relling DP, Duan J, Norby FL, Ren J: Abrogated leptin-induced cardiac contractile response in ventricular myocytes under spontaneous hypertension. Role of Jak/STAT pathway. *Hypertension*, 39: 69-74, 2002.

90. Winnicki M, Phillips BG, Accurso V, van De Borne P, Shamsuzzaman A, Patil K, Narkiewicz K, Somers VK: Independent association between plasma leptin levels and heart rate in heart transplant recipients. *Circulation*, 104: 384-386, 2001.
91. J Ren: Leptin and hyperleptinemia, from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol*, 181: 1-10, 2004.
92. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI: Receptor mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest*, 100: 270-278, 1997.
93. Rajapurohitam V, Gan XT, Kirshenbaum LA, Karmazyn M: The obesity associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res*, 93: 277-279, 2003.
94. Karmazyn M, Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan A: Leptin as a cardiac hypertrophic factor: A potential target for therapeutics. *Trends Cardiovasc Med*, 17: 206-211, 2007.
95. Loirand G, Guerin P, Pacaud P: Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Circ Res*, 98: 322-334, 2006
96. Noma K, Oyama N, Liao JK: Physiological role of ROCKs in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*, 290: 661-668, 2006.
97. Zeidan A, Javadov S, Karmazyn M: Essential role of Rho/ROCK-dependent processes and actin dynamics in mediating leptin-induced hypertrophy in rat neonatal ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*, 72: 101-111, 2006.
98. Tajmir P, Ceddia RB, Li RK, Coe IR, Sweeney G: Leptin increases cardiomyocyte hyperplasia via extracellular signal-regulated kinase- and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent signaling pathways. *Endocrinology*, 145: 1550-1555, 2004.
99. Nichola MW, Wold LE, Colligan PB, Wang GJ, Samson WK, Ren J: Leptin attenuates cardiac contraction in rat ventricular myocytes. Role of NO. *Hypertension*, 36: 501-505, 2000.

100. Hintz KK, Aberle NS, Ren J: Insulin resistance induces hyperleptinemia, cardiac contractile dysfunction but not cardiac leptin resistance in ventricular myocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27: 1196-1203, 2003.
101. Xu FP, Chen MS, Wang YZ, Yi Q, Lin SB, Chen AF, Luo JD: Leptin induces hypertrophy via endothelin-1 reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation*, 110: 1269-1275, 2004.
102. Serradeil-Le Gal C, Raufaste D, Brossard G, Pouzet B, Marty E, Maffrand JP, Le Fur G: Characterization and localization of leptin receptors in the rat kidney. *FEBS Lett*, 404: 185-191, 1997.
103. Beltowski J, Wisniewska AJ, Borkowska E, Wojcicka G: Up-regulation of renal Na⁺,K⁺-ATPase: The possible novel mechanism of leptin induced hypertension. *Pol J Pharmacol*, 56: 213-222, 2004.
104. DiBona GF, Kopp UC: Neural control of renal function. *Physiol Rev*, 77: 75-197, 1997.
105. Masuo K, Katsuya T, Ogihara T, Tuck M: Acute hyperinsulinemia reduces plasma leptin levels in insulin-sensitive Japanese men. *Am J Hypertens*, 18: 235-243, 2005.
106. Aras K, Ersen G: *Klinik Biyokimya*. Beşinci baskı. Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti, 1986, s. 234.
107. Kanauchi M, Yamano S, Kanauchi K, Saito Y: Homeostasis model assessment of insulin resistance, quantitative insulin sensitivity check index, and oral glucose insulin sensitivity index in nonobese, nondiabetic subject with high-normal blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 3444-3446, 2003.
108. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ: *The Echo Manual*. 3th Edition. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, 2006: pp. 113-116.

109. Haffner SM, Gingerich RL, Miettinen H, Stern MP: Leptin concentrations in relation to overall adiposity and regional body fat distribution in Mexican Americans. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20: 904-908, 1996.
110. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 334: 292-295, 1996.
111. Canatan H, Bakan I, Akbulut M, Baydas G, Halifeoğlu I, Gursu MF: Comparative analysis of plasma leptin levels in both genders of patients with essential hypertension and healthy subjects. *Endocr Res*, 30: 95-105, 2004.
112. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R, Jinagouda SD, el-Tawil K, Rude RK, Kamdar V: Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 579-584, 1997.
113. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q, Garvey WT: The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity and energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 1293-1300, 1997.
114. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F: Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269: 540-543, 1995.
115. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrnyk BA, Surwit RS: Role of leptin in fat regulation. *Nature*, 380: 677, 1996.
116. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Teper RI: Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 83: 1263-1271, 1995.
117. Jackson EK, Li P: Human leptin has natriuretic activity in the rat. *Am J Physiol*, 272: 333-338, 1997.

118. Suter PM, Locher R, Hasler E, Vetter W: Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am J Hypertens*, 11: 1305-1311, 1998.
119. Narkiewicz K, Somers VK, Mos L, Kato M, Accurso V, Platini P: An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J Hypertens*, 17: 245-249, 1999.
120. Doucet E, Pierre S, Almeras N, Mauriege P, Despres JP, Richard D, Bouchard C, Tremblay A: Fasting insulin levels influence plasma leptin levels independently from the contribution of adiposity: evidence from both a cross-sectional and an intervention study. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 4231-4237, 2000.
121. Ceddia RB, Kointinen HA, Zierath JR, Sweeney G: Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J*, 16: 1163-1176, 2002.
122. Makris TK, Stavroulakis GA, Krepsi PG, Hatzizacharias AN, Kyriaki DK, Chronakis EV, Anastasiadis G, Triposkiadis FK, Kyriakidis MK: Elevated plasma immunoreactive leptin levels preexist in healthy offspring of patients with essential hypertension. *Am Heart J*, 138: 922-925, 1999.
123. Reaven G: Metabolic syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*, 106: 286-288, 2002.
124. Soderberg S, Ahren B, Stegmayr B, Johnson O, Wiklund PG, Weinehall L, Hallmans G, Olsson T: Leptin is a marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort. *Stroke*, 30: 328-337, 1999.
125. Soderberg S, Ahren B, Jansson JH, Johnson O, Halimans G, Asplund K, Olsson T: Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med*, 246: 409-418, 1999.
126. de Simone G, Pasanisi F, Contaldo F: Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension*, 38: 13-18, 2001.

127. Haider HW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D: Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*, 32: 1454-1459, 1998.
128. Abe Y, Ono K, Kawamura T, Wada H, Kita T, Shimatsu A, Hasegawa K: Leptin induces elongation of cardiac myocyte and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292: 2387-2396, 2007.
129. Pladevall M, Williams K, Guyer H, Sadurn J, Falces C, Ribes A, Pare C, Brotons C, Gabriel R, Serranno-Rios M, Haffner S: The association between leptin and left ventricular hypertrophy: a population-based cross-sectional study. *J Hypertens*, 21: 1467-1473, 2003.
130. Galderisi M, Tagliamonte MR, D'Errico A, Carella C, Varricchio G, Mondillo S, de Divitiis O, Paolisso G: Independent association of plasma leptin levels and left ventricular isovolumic relaxation in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens*, 14: 1019-1024, 2001.
131. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M: Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci*, 47: 141-150, 2001.
132. Goetze S, Bungenstock A, Czupalla C, Eilers F, Stawowy P, Kintscher U, Spencer-Hansch C, Graf K, Nürnberg B, Law RE, Fleck E, Grafe M: Leptin induces endothelial cell migration through Akt, which is inhibited by PPAR (γ) ligands. *Hypertension*, 40: 748-754, 2002.
133. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R: Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J*, 13: 1231-1238, 1999.
134. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattahorn M, Lucas A, Deanfield J: Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation*, 106: 1919-1924, 2002.
135. Chatterjee S, Chattopadhyaya S, Hope-Ross M, Lip PL: Hypertension and the eye: changing perspectives. *J Hum Hypertens*, 16: 667-675, 2002.