

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

YENİ TESPİT EDİLMİŞ ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU OLGULARDA
ENDOTELYAL DİSFONKSİYONU GÖSTERGELERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Kemal MAĞDEN

TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. İbrahim YILDIRIM

ZONGULDAK

2013

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

YENİ TESPİT EDİLMİŞ ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU OLGULARDA
ENDOTELYAL DİSFONKSİYONU GÖSTERGELERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Kemal MAĞDEN

TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. İbrahim YILDIRIM

ZONGULDAK

2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Yeni Tespit Edilmiş Esansiyel Hipertansiyonlu Olgularda Endotelial Diskfonksiyonu Göstergelerinin Araştırılması

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Kemal MAĞDEN

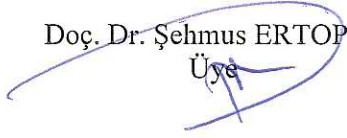
Tez Savunma Tarihi : 10.01.2014

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. İbrahim YILDIRIM

Prof. Dr. Hüseyin ENGİN
Jüri Başkanı



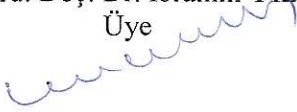
Doç. Dr. Şehmus ERTOP
Üye



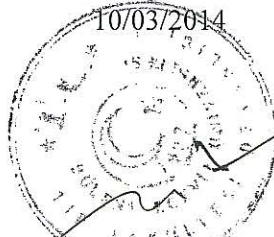
Doç. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
Üye



Yrd. Doç. Dr. İbrahim YILDIRIM
Üye



UYGUNDUR
10/03/2014



Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan Vekili



ÖNSÖZ

Nefroloji yandal eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerini aktararak eğitimime katkıda bulunan Değerli Hocam Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim YILDIRIM'a ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Değerli Hocam Sayın Doç. Dr. Ender HÜR'e ile katkısı olan bütün hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmamın laboratuvar çalışmalarında katkıda bulunan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Murat CAN'a, Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Muhammet Raşit SAYIN'a, Kardiyoloji Anabilimdalı asistanlarına, biyoistatistik analiz ve önerileri ile katkıda bulunan Yrd. Doç. Dr. Fürüzan KÖKTÜRK'e, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr Mehmet KOÇ, Doç. Dr. İzzet Hakkı ARIKAN ile beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki tüm asistanlar ve Nefroloji Bilim Dalındaki Hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaşamımın her döneminde büyük desteği ve emeği olan aileme, sevgisi, sabrı ve desteğinden dolayı sevgili eşim Nuray MAĞDEN'e, yaşama sevincim oğlum O. Furkan MAĞDEN'e ve kızım M. Zeynep MAĞDEN'e teşekkür ederim.

Dr. Kemal MAĞDEN
Aralık 2013-Zonguldak

ÖZET

Mağden K., Yeni Tespit Edilmiş Esansiyel Hipertansiyonlu Olgularda Endotelial Disfonksiyonu Göstergelerinin Araştırılması, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Yandal Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2013.

Esansiyel hipertansiyonun patogeneğinde artmış intravasküler sıvı hacmi, sempatik hiperaktivite, renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivitesindeki artışına bağlı vazokonstrüksiyon, vazodilatatör etkisi olan prostaglandinlerde ve nitrik oksitte (NO) azalma, vazokonstrüktör etkisi olan endotelinde artma ve sonuçta periferik vasküler direncin artması yer alır. Sodyum retansiyonu, intravasküler volümün artışı ve anemi kardiyak atım volümünün artmasına neden olur. Endotelial disfonksiyonu tanım olarak endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) biyoyararlanımında ve oksidatif strese bozukluk nedeniyle endotel hücrelerinin fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğramasıdır.

Biz çalışmamızda endotel disfonksiyonunda mikroalbuminüri varlığı ile serum NO seviyeleri ve endotelin 1'in hipertansiyon ile arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca dipper olan ve olmayan hipertansiyonlu olan olgularda kanda NO, endotelin 1 düzeyleri ile ilişkisi ve 24 saatlik idrarda elektrolit düzeylerinin mikroalbuminüri ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda yeni tanı almış ve ilaç kullanmayan hipertansiyonlu (27 erkek/27 kadın) 54 olgu alındı. Endotel disfonksiyonu olan ve olmayan olgularda NO, endotelin 1 düzeyleri, ambulatuvar kan basıncı ölçümü, yanında 24 saatlik idrarda sodyum (UNa), potasyum (UK), klor (UCI), kalsiyum (UCa), magnezyum (UMg), kreatinin, kreatin klerensi ve mikroalbuminüri ölçümleri yapıldı. Elde edilen veriler analiz edilerek altgrup karşılaştırmaları yapıldı.

Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı yüksek olan olgularda endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olan mikroalbuminüri değerleri (105.6 ± 161.9 'ye karşı 112.6 ± 172.2 mg/gün) istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte bulundu ($p=0.011$). Prehipertansif olgularda kanda NO (71.24 ± 51.48 $\mu\text{mol/L}$) ve endotelin 1 düzeyleri (2.07 ± 1.58 pg/ml), dipper olan ve olmayan olgu grubunda 24 saatlik idrarda elektrolitlerin atılımında anlamlı bir değişiklik olmadığını saptadık (sırasıyla

Na için $p=0.805$, K için $p=0.421$, Cl için $p=0.872$, Ca için $p=0.144$, Mg için $p=0.813$, KKr için $p=0.675$).

Sonuç olarak; endotel disfonksiyonunun belirteçleri NO seviyelerinde azalma ve mikroalbüminüri ile giden esansiyel hipertansiyonun etiyojisi ile ilişkili olabilir.

Anahtar kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, Endotel disfonksiyonu, Nitrik oksit, Endotelin.

ABSTRACT

Magden K, The Analysis Of Endothelial Dysfunction Indicators in Patients With Newly Diagnosed Essential Hypertension, Bulent Ecevit University Medical School, Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Zonguldak, 2013.

Essential hypertension pathogenesis has increased intravascular fluid volume, sympathetic hyperactivity, increased activity in renin angiotensin aldosterone system (RAAS) the due to vasoconstriction, reduced vasodilator effect of prostaglandins and nitric oxide (NO) increased vasoconstrictor effect of endothelin and at the result of increased the peripheral vascular resistance. An increase in cardiac output causes that sodium retention, increase of intravascular volume and anemia.

By definition endothelial dysfunction in endothelial cells, nitric oxide (NO) bioavailability and oxidative stress caused by a defect in the endothelial cells is functional and reversible modification.

In our study, we aimed to research at the endothelial dysfunction among microalbuminuria, plasma levels of NO and endothelin 1 in hypertension. The relationship between the dippers and non-dippers in patients with hypertension plasma NO, endothelin-1 levels and the relationship 24-hour urinary electrolyte levels with microalbuminuria.

In our study of newly diagnosed hypertensive any medicated before 54 patients were 27 females and 27 males. Patients without and with endothelial dysfunction among plasma NO, endothelin-1 levels, ambulatory blood pressure measurements, 24-hour urinary Na (UNa), potassium (UK), chloride (UCl), calcium (UCa), magnesium Mg, creatinine, microalbuminuria and creatinine clearance were measurement. Subgroups analyzes were compared with obtained the data.

We found that a significant change in systolic blood pressure and diastolic blood pressure with high levels in patients with endothelial dysfunction, which is an indicator of microalbuminuria values significantly higher in patients with hypertensive (105.6±161.9 versus 112.6±172.2 mg/day). We have found that not a significant differences between plasma NO (71.24±51.48 µmol/L) and endothelin-1 levels (2.07±1.5 pg/ml), dippers and non-dippers revealed 24-hour urinary

electrolytes excretion in patients with prehypertension (respectively, $p = 0.805$ for Na, $p = 0.421$ for K, $p = 0.872$ for Cl, $p = 0.144$ for Ca, $p = 0.813$ for Mg and $p = 0.675$ for CCr).

As a result of reduction in NO levels and ongoing microalbuminuria that the markers of endothelial dysfunction and may be associated with essential hypertension.

Key words: Essential hypertension, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelin-

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİL DİZİNİ	xii
TABLO DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Hipertansiyon	2
2.1.1. Tanım ve Sınıflama	2
2.1.2. Hipertansiyonun Patofizyolojisi.....	6
2.1.3. Genetik Faktörler	7
2.1.4. Yaş	8
2.1.5. Düşük Doğum Ağırlığı	9
2.1.6. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu	9
2.1.7. Merkezi Sinir Sisteminin Rolü.....	10
2.1.8. İnsülin Direnci	10
2.1.9. Yüksek Sodyum ve Klorür Alımı	11
2.1.10. Renal Sodyum Tutulumu	11
2.1.11. İntraselüler Sodyum ve Kalsiyum.....	12
2.1.12. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS).....	12
2.1.13. Vasküler Hipertrofi	13
2.2. Endotel Yapısı ve Fonksiyonları	14
2.2.1 Nitrik Oksit	15
2.2.2. Endotel Disfonksiyonu	17
2.2.3. Endotel Disfonksiyonu ve Esansiyel Hipertansiyonla Olan İlişkisi	17
2.2.4. Endotelin-1.....	18
2.2.5. Flow-Mediated Dilatation (FMD)	18
2.2.6. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu (AKBM).....	19

2.2.7. Endotel Fonksiyon Bozukluğunda Rol Oynayan Mekanizmalar	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Olgu Grubu.....	22
3.2. Vücut Kitle İndeksi	22
3.3. Kan Basıncı	23
3.4. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu	23
3.6. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	36
7. KAYNAKLAR	37
8. EKLER	50
Ek 1: Etik Kurul Onayı	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin converting enzim
AKBM	: Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu
AT1R	: Anjiyotensin 1 reseptörü
AT2R	: Anjiyotensin 2 reseptörü
Big ET-1	: Big Endotelin-1
BSC1	: Bumetanide-sensitif Cotransporter 1
BUN	: Blood urea nitrogen, Kan üre azotu
CHEP	: Canadian Hypertension Education Program
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes mellitus
ESH/ESC	: European Society of Hypertention/ European Society of Cardiology
FMD	: Flow-Mediated Dilatation
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: Intercellüler adhezyon molekülü-1
JNC VII	: Joint National Committee VII (Birleşik Komite 7. Kılavuzu)
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KKr	: Kreatin Klerensi
MAU	: Mikroalbuminüri
MCP-1	: Makrofaj kemotaktik protein-1
NCC	: Na-Cl kotransporter
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NHE3	: Na ⁺ /H ⁺ exchanger izoform 3
NICE	: National Institute for Health and Clinical Excellence
NO	: Nitrik oksid
OKB	: Ortalama kan basıncı
PGI ₂	: Prostaglandin I ₂
PRA	: Plazma renin aktivitesi
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
SKB	: Sistolik kan basıncı
SSS	: Santral sinir sistemi

VCAM-1 : Vasküler cell adhezyon molekülü-1

VKI : Vücut kitle indeksi

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Kan basıncı regülasyonu.....	7
Şekil 2: Mikroalbüminüri ile NO arasındaki korelasyon.	27
Şekil 3: Mikroalbüminüri ile Endotelin-1 arasındaki korelasyon.....	28
Şekil 4: Klinik ortalama SKB yüksek olan grupta NO düzeyleri.....	28
Şekil 5: Klinik ortalama SKB yüksek olan grupta Endotelin-1 düzeyleri.	29
Şekil 6: Klinik ortalama DKB yüksek olan grupta NO düzeyleri.....	30
Şekil 7: Klinik DKB yüksek olan grupta Endotelin-1 düzeyleri.....	30

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: JNC VII raporuna göre hipertansiyon sınıflaması	3
Tablo 2: ESH/ESC kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması	3
Tablo 3: NICE 2011 kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması	4
Tablo 4: Sekonder (nedeni bilinen) Hipertansiyon nedenleri (28).....	5
Tablo 5: Mendel kalıtımı gösteren genetik hipertansiyon nedenleri.....	8
Tablo 6: Sağlam Endotelin Özellikleri.....	15
Tablo 7: Endotelden Salınan Mediyatörler	15
Tablo 8: NO salınımına yol açan nedenler.....	16
Tablo 9: Olgulara ait tanımlayıcı özellikler	25
Tablo 10: Olguların Laboratuvar Sonuçları	26
Tablo 11: Mikroalbüminüri ile NO, Endotelin-1 ve VKI'ninkorelasyonu.	26
Tablo 12: Mikroalbüminüri ile NO, Endotelin-1, albümin, BUN ve kreatinin arasındaki ilişki.....	27
Tablo 13: MAU ile 24 saatlik idrarda bakılan elektrolitler ve KKr'nin korelasyonu.	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Esansiyel hipertansiyondan sorumlu spesifik bir etiyolojik neden yoktur. Yaygın bir sağlık problemi olan esansiyel hipertansiyonun patogenezi multifaktöriyel olup bundan en çok endotel disfonksiyonu sorumludur. Kan basıncını belirleyen parametreler kalp debisi ve periferik arteriyel direnç parametreleri belirler. Hipertansiyona neden olan faktörler bunlardan herhangi birinde veya her ikisinde artış yaparlar. Böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinirler, damar endoteli ve adrenal bezler arasındaki düzenleme ile sağlanır. Sodyum retansiyonu, intravasküler volümün artışı ve anemi kardiyak atım volümünün artmasına neden olur (1). Endotel; damar tonüsü, kan basıncı, kan akımı ve pıhtılaşma sistemi üzerinde etkili olan vücuttaki en büyük endokrin organıdır. Endotele bağımlı yanıt, temel olarak endotelden nitrik oksit salınımı ile regüle edilir (2,3). Ayrıca hipertansiyonun kontrolünde çevresel faktörler, yaş, cinsiyet, genetik yapı, yaşam tarzı ve sosyoekonomik durumun da etkisi vardır (4). Hipertansiyonda vasküler direnç artışına karşın endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) ve prostasiklin gibi vazodilatatör etkinliği olan mediyatörlerin salınmasının giderek artan oranda azalması söz konusudur (5). Endotel disfonksiyonu, endotel kökenli nitrik oksitin damar koruyucu ve antiaterojenik etkilerinin kaybından kaynaklandığı ileri sürülmektedir. İnme, miyokard infarktüsü, koroner mikrovasküler disfonksiyon ve arter sertliğinde artış gibi makrovasküler komplikasyonları ile de ilişkilendirilmektedir (6).

Mikroalbuminüri ile endotel disfonksiyonu arasında kuvvetli ve paralel bir ilişkinin olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır (7,8,9,10). Esansiyel hipertansiyonun erken döneminde NO reseptörlerinin azaldığını ve biyoyararlanımının bozulduğunu gösteren çok az sayıda çalışma vardır (11,12). Hipertansiyonun ilerleyen döneminde ancak plazma NO düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (11,12).

Çalışmamızda yeni HT'lı ve ilaç kullanmayan olgularda endotel hasarı olan ve olmayan grupları tespit ederek mikroalbuminüri, serum NO, endotelin1 düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık. 24 saatlik idrarda sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum düzeyleri, 24 saatlik idrarda kreatin klerensi değerleri ve 24 ambulatuvar kan basıncı verilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

Yüksek kan basıncı kalp hastalığı, inme ve böbrek yetmezliğinin en önemli risk faktörüdür. Amerikada tahminen 60 milyon insan hipertansiftir. Bunlardan sadece üçte biri yeterli kan basıncı kontrolüne sahiptir. Hipertansiyon arteriyel kan basıncının normal sınırların üzerine çıkması durumudur. Genellikle sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (13,14).

Pickering 1972 yılında normal ve anormal kan basıncı arasında bir sınır olmadığını, mortalite ve arteriyel kan basıncının ilişkili olduğunu ve kan basıncı arttıkça prognozun kötüleştiğini belirtmiştir (15). İlk olarak tansiyon 20. yüzyılın başında Riva-Rocci tarafından geliştirilen modern sfingomanometre prototipinin rutin olarak kullanılmaya başlamasıyla tanımlandı (16). Daha sonra Korotkov manşondaki basınç azaltılırken brakial arterde duyulan sesleri tanımlayarak sfingomanometrik tekniği mükemmel hale getirdi (17).

Genelde erişkinlerde normal kan basıncının üst sınırı sistolik 140 mmHg, diyastolik 90 mmHg olarak kabul edilir. Tansiyon arteriyel değerinin 120/80 mmHg değerini aşması anormal olarak kabul edilebilir (18). Sistolik kan basıncının 130–139 mmHg ve diyastolik kan basıncının 85–89 mmHg arasında olması 'prehipertansiyon' olarak tanımlanır. Prehipertansiyon kavramından sonra 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu ve evde kan basıncı ölçümü yöntemleri ile ofis ölçümleri sırasında hipertansif görünen hastaların önemli bir kısmının diğer zamanlarda normotansif olduğunu, muayenede normotansif olan bazı hastalarında diğer zamanlarda hipertansif olduğunu ortaya koymuştur (19-22). Kan basıncı düzeyleri prehipertansiyon sınırlarında seyreden kişilerde hipertansiyon gelişme riski, normal tansiyon değerlerine sahip olan kişilere göre iki kat daha fazladır (13). Hipertansiyona bağlı ölüm ve sakatlık riski sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak artmış bulunmuştur (23,24). Kan basıncının 115/75

mmHg düzeyinden başlamak üzere her 20 mmHg sistolik ve her 10 mmHg diyastolik basınç artışları ile kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite iki kat artmaktadır (25).

Hipertansiyonu tanımlamayı daha anlaşılır hale getirmek için son kılavuzlar kan basıncı sınıflaması getirmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Birleşik Ulusal Kurul7 (JNC VII) ve ESC 2007 kılavuzuna göre, normal kan basıncı (sistolik <120, diastolik<80 mmHg), prehipertansiyon (sistolik 120-139, diyastolik 80-89 mmHg), evre 1 hipertansiyon (sistolik 140-159 mmHg, diyastolik 90-99 mmHg), ve evre 2 hipertansiyon (sistolik \geq 160, diyastolik \geq 100 mmHg) olarak kabul edilmiştir (15). Hipertansif hastalarda kan basıncı hedefi, diabetes mellitus veya kronik böbrek hastalığı varlığında <130/80 mmHg iken diğer hastalarda <140/90 mmHg olarak belirlenmiştir. 2003 yılında yayınlanan JNC VII raporundaki (26) ve Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESH/ESC) 2007 arteriyal hipertansiyon tedavisi kılavuzundaki hipertansiyon sınıflaması Tablo 1 ve 2'de sırasıyla verilmiştir. NICE 2011 ve CHEP Kanada 2012 kılavuzlarına göre ofis ölçümünün dışında ambulatuvar kan basıncı takibi (AKBM) veya evde kan basıncı ölçümleri yapılması önerilmektedir. NICE 2011 kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması Tablo 3'te verilmiştir. CHEP Kanada 2012 kılavuzuna göre periyodik ölçümler önerilmektedir.

Tablo 1: JNC VII raporuna göre hipertansiyon sınıflaması

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diyastolik (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	\geq 160	\geq 110

Tablo 2: ESH/ESC kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diyastolik (mmHg)
Optimum	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Yüksek normal	130-139	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	100-109
Evre 3 hipertansiyon	\geq 180	\geq 110
İzole sistolik hipertansiyon	\geq 140	<90

Tablo 3: NICE 2011 kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması

Kategori	
Evre 1 hipertansiyon	$\geq 140/90$ mmHg + AKBM gün içi veya evde kan basıncı ölçümü ortalaması $\geq 135/85$ mmHg
Evre 2 hipertansiyon	$\geq 160/100$ mmHg + AKBM gün içi veya evde kan basıncı ölçümü ortalaması $\geq 150/95$ mmHg
İleri evre hipertansiyon	Sistolik ≥ 180 mmHg veya diyastolik ≥ 110 mmHg

JNC 8 hipertansiyon kılavuzunda, JNC 7'ye göre radikal değişiklikler oldu. Öncelikle 60 ve üzeri yaş için tedavi başlama sınırı $\geq 150/90$, hedeflenmesi gereken kan basıncı değeri $< 150/90$ olarak değiştirildi. Bu rakamlar eski kılavuzunda $\geq 140/90$ ve $< 140/90$ idi. Hipertansiyon hastalarının önemli bir bölümü ≥ 60 yaş grubunda olduğuna göre bu değişiklik çok sayıda hastayı ilgilendiren radikal bir değişikliktir. Tedavi başlanması gereken hasta sayısında ve hasta başına kullanılacak ilaç sayısında ciddi azalma olacaktır.

Diğer önemli değişiklik diyabetik ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda tedavi başlama sınırı ve ulaşılmaması gereken hedef kan basıncı sınırı $140/90$ olarak değiştirildi. Bir önceki kılavuzda bu hastalar için $130/80$ öneriliyordu (27).

Hipertansiyon'un tedavi edilebilen kürrabl bazı nedenleri olabilir (Tablo 4). Bu durumlarda sekonder hipertansiyondan söz edilir.

Tablo 4: Sekonder (nedeni bilinen) Hipertansiyon nedenleri (28).

Renal Renal parenkimal Akut ve kronik glomerülo nefritler, pyelonefrit, nefrokalsinoz, glomerüloskleroz, neoplaziler Obstrüktif üropatiler ve hidronefroz Renin salgılayan renal tümörler Konjenital renal Na ⁺ transport bozuklukları(Liddle sendromu) Renovasküler Renal arteryel lezyonlar, tıkanıklık, darlık, anevrizma, trombus Renal iskeminin eşlik ettiği aort koarktasyonu
Adrenokortikal hastalıklar Cushing sendromu (kortizol fazlalığı) Primer aldosteronizm (Conn sendromu) Yalancı primer aldosteronizm (bilateral adrenokortikal hiperplazi) Sodyum tutucu steroid fazlalığına sebep olan enzim eksiklikleri (11 β-hidroksilaz eksikliği, 11 β-hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği, 17 β-hidroksilaz eksikliği) Adrenal karsinom Ektopik kortikotropin salgılayan tümörler
Feokromasitoma
Diğer endokrin sebepler Hipotiroidizm (diyastolik hipertansiyon) Hipertiroidizm (sistolik hipertansiyon) Hiperkalsemi durumları Akromegali
Gebelik toksemisi
Nörojenik sebepler Kafa içi basınç artışı Ailesel disotonomi Akut porfiri, poliyomyelit, omurilik hasarlanmaları Psikojenik?
İatrojenik ve diğer sebepler Oral kontraseptif ve östrojen tedavisi Mineralokortikoid ve glukokortikoid tedavileri Sempatomimetik ilaçlar (dekonjestanlar) Antidepresanlar Alkol tüketimi Kurşun toksisitesi Monoaminooksidaz inhibitörleri (diğer ajanlarla etkileşimleri) Aşırı tuz tüketimi?

Blumenfeld JD, Mann SJ, Laragh JH: Clinical evaluation and differential diagnosis of the individual hypertensive patient, in Laragh JH, Brenner BM (editors): *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*, ed 2, New York, 1995, Raven Press, pp 1897-1911.

Hipertansif olgularının yaklaşık %90'ında sebep belli değildir. Bu grup primer veya esansiyel hipertansiyon olarak sınıflandırılır.

2.1.2. Hipertansiyonun Patofizyolojisi

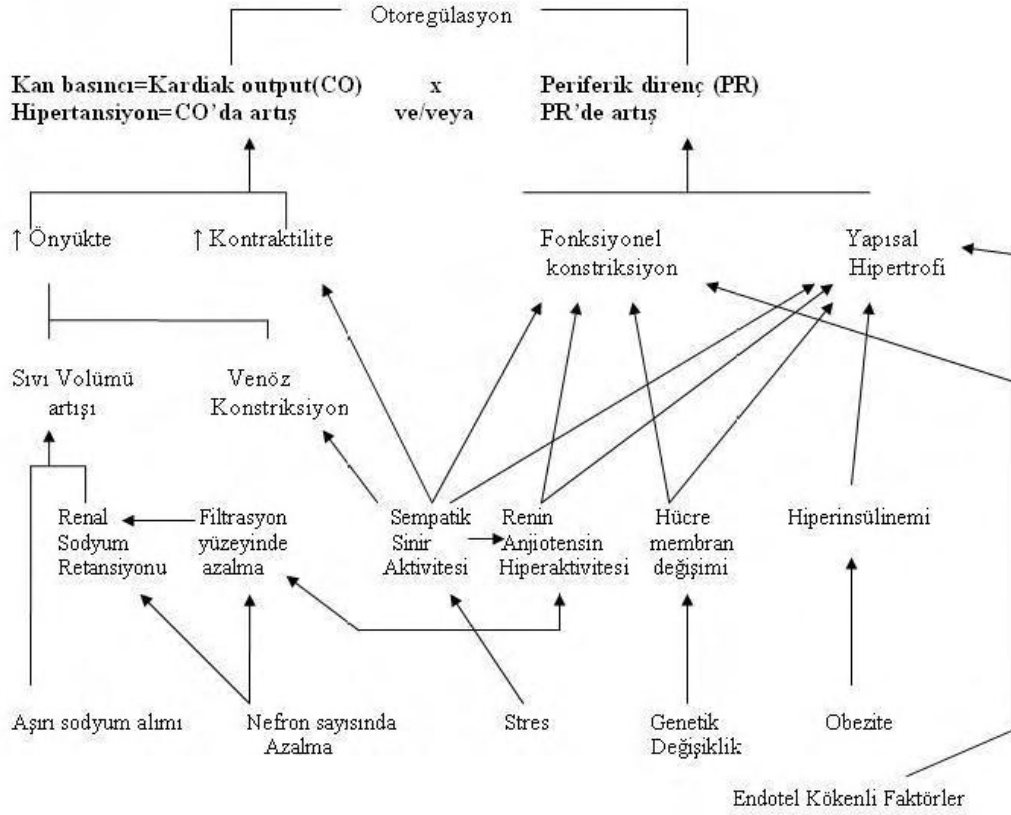
Primer hipertansiyonun sebebi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizma yoktur. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal gland arasındaki karmaşık etkileşimle sağlanır. Bu etkileşim, kişinin kan basıncı fenotipine etki eden genetik yatkınlık üzerinde gerçekleşir. Genetik altyapı üzerinde yaşam tarzı, çevresel faktörler, sosyoekonomik durumu, demografik ve metabolik özellikleri belirleyen birçok faktörün etkileşimiyle tansiyon durumu belirlenir (4). Kan basıncı yükselmesine yol açan pek çok mekanizma ayrı ayrı veya etkileşim halinde işlemektedir (Şekil 1).

Kan basıncı; kalp debisi ile periferik arter direncinin ürünüdür. Kalp debisinin veya arteriyel direncin artması halinde hipertansiyon ortaya çıkmaktadır (29).

$$\text{Sistemik Kan Basıncı} = \text{Kalp Debisi} \times \text{Periferik Arteriyel Direnç}$$

Yeni tespit edilmiş esansiyel hipertansiyonlu olguların bir kısmında başlangıçta artmış bir kalp debisi varken çoğunlukla artmış periferik vasküler dirence eşlik eden normal kalp debisi vardır (30). Patofizyolojik mekanizmalar arasında, genetik faktörler, artmış sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi, Na⁺ tutan hormonların ve vazokonstrüktör maddelerin aşırı üretimi, vazodilatör maddelerin yetersiz üretimi, nörohümorale faktörler (renin, anjiyotensin, aldosteron), diyetle sodyumun fazla ve potasyumun az alınması, hiperinsülinemi, lipid anormallikleri, glukoz intoleransı ve obezite, insülin direnci ve diyabet, vasküler hücre büyümesinde etkili faktörlerin aşırı üretimi sayılabilir.

Şekil 1: Kan basıncı regülasyonu



2.1.3. Genetik Faktörler

Genetik geçiş Mendel veya multifaktöryel kalıtım türlerine uymamaktadır (31). Küçük bir kısım hipertansiyonlu hastada Mendel kalıtımına uyan genetik bozukluklar vardır (32) (Tablo 5). Ağırlıklı olarak renal tübüler epitelde sodyum transportunu etkileyen mutasyonlar içeren çeşitli monogenik hipertansif bozukluklar tanımlanmıştır (33-35). Ancak, esansiyel hipertansiyon hastalarının çoğunluğunda, kompleks gen-gen ve gen-çevre etkileşiminin fenotipine katkıda bulunduğu hipertansiyonun poligenik bir altyapısı vardır (36,37). Artmış tuz ve su tutulumu ile sonuçlanan bir renal disfonksiyon bu genetik bozuklukların ortak noktasıdır (38). Liddle sendromu buna bir örnek oluşturur. Gebelerde preeklampsiye yatkınlık yapan bir lokus bulunmuştur (39).

Tablo 5: Mendel kalıtımı gösteren genetik hipertansiyon nedenleri

Mendel kalıtımı gösteren genetik hipertansiyon nedenleri	
Genetik Hastalık	Patogenez
Aldosteronizm	Aldosteron artar
Adrenal hiperplazi IV	11-beta hidroksilaz eksikliği
Adrenal hiperplazi V	17-alfa hidroksilaz eksikliği
Alport sendromu	Renal yetmezlik
Amiloidoz tip VIII	Nefropati
Bartter sendromu	Hiperaldosteronizm
Fabry hastalığı	Renal arterioler stenoz
Liddle sendromu	Epiteliyal sodyum kanalı bozukluğu
Ailesel feokromasitoma	Katekolamin artışı
Polikistik böbrek hastalığı	Renin artışı, renal yetmezlik
Psödohipoaldosteronizm	Aldosteron reseptör eksikliği
Paragangliyoma	Katekolamin artışı
Arteriyel fibromusküler displazi	Renal arter stenozu, renin artışı

2.1.4. Yaş

Hipertansiyon prevalansı yaşla birlikte artar. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, 1999-2008) çalışmasında 18-39 yaş aralığına göre 40-59 yaş aralığında 6 kat, 60 ve üzerinde ise 27 kat hipertansiyon prevalansı artmış olarak bulunmuştur (40). Sistolik kan basıncı genç kadınlarda daha düşük olma eğilimindedir, 60 yaşından sonra bu büyük bir oranda artar ve daha sonra erkekler için karşılık gelen değerlere ulaşır. Diyastolik kan basıncı ise yaklaşık 50 yaşına kadar artar, sonra bir plato yapar ve sonra ilerleyen yaşla birlikte azalır. Sistolik ve diyastolik arasındaki sayısal fark olarak tanımlanan nabız basıncı her iki cinstede yaşla birlikte artar (41-43). 45 yaşından sonra sistolik kan basıncı diyastolik kan basıncı ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler olaylar açısından daha önemli bir belirleyici olur (44).

2.1.5. Düşük Doğum Ağırlığı

Düşük doğum ağırlığı glomerüler hiperfiltrasyon, intraglomerular hipertansiyon, glomeruloskleroz ve basınç natriüresi ile ilişkili olarak ve nefron sayısında azalmanın bir sonucu olarak primer hipertansiyona neden olur (45).

2.1.6. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Yaygın olarak hipertansiyonda kalıcı vazomotor alarm reaksiyonları ortaya çıkabileceğine inanılır (46). Hipertansif hastalarda psişik travma gibi durumlarda ciltte ve visseral organlarda vazokontrüksiyon ve kaslara giden kan akımında artış meydana gelir. Trankilizanlar, anestezikler, otonom sinir sistemi blokörleri ve sempatektominin yararlı etkileri iyi bilinmektedir. Hayvanların yüksek sodyumlu diyetle beslenmeleri halinde hipertansiyon gelişir. Bu bulgular normal basınç-natriürez ilişkisini bozarak böbrek hasarıyla indüklenen kronik hipertansiyona yol açabileceği aşırı sempatik sinir sistemi aktivitesi olasılığını desteklemektedir (47). Hayvanlarda anjiyotensin II ve siklosporin gibi vazokonstrüktörlerin intravenöz infüzyonu sodyum duyarlı hipertansiyonla sonuçlanmıştır. Bu gözlemler, nefron yapısı ve fonksiyonunun heterojen olmasının hipertansiyon patogenezinde önemli bir rol oynadığı göstermektedir (48). Santral sinir sistemi (SSS) ile renin sistemi gibi daha uzun süreli pressör mekanizmaların tam olarak anlaşılması hipertansiyonun patogenezi ve kan basıncı regülasyonunun temelini oluşturabilir (49). Visseral obesitesi olanlarda periferik obesitesi olanlara göre SSS aktivitesi daha fazladır. Yüksek kalp hızı ile obesite ve hiperlipidemi ve insülin direnci gibi metabolik anormallikler gelişmesi olasıdır (50). Yüksek istirahat kalp hızı hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir (51). Hipertansiyon tedavisinde başlangıçta beta blokerlerin kullanımı; daha düşük kalp hızının kardiyovasküler mortalite, miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde artışla ilişkili bulunmuştur (52). Ayrıca santral aortik sistolik basınç ve nabız basıncı ile kalp hızı arasında ters bir ilişki de vardır (53).

Sempatik sinir sisteminin uyarılması sonunda kalp hızında artış, periferik vazokontrüksiyon, adrenallerden norepinefrin salınımı ve kan basıncında artış

meydana gelir. Renal kan akımında düşme ve renal vazokonstrüksiyona neden olur (54). Renal sempatik uyarı doğrudan sodyum reabsorpsiyonu ve jukstaglomerüler aparatın renin salınımını uyarır. Ayrıca zamanla damar düz kas hücresinde hipertrofi ve komplansta azalma olur. 40 yaş altı hipertansiflerin 1/3'ünde kanda norepinefrin düzeyleri artmıştır (55). Hastaların bir kısmında baroreseptör duyarlılığındaki bir bozukluğun SSS aktivasyonuna artmış anormal yanıtın sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (56).

2.1.7. Merkezi Sinir Sisteminin Rolü

Serebral korteksdeki stres reseptörleri, hipotalamik çekirdekleri uyararak merkezi sempatik deşarjlarla, böbrekleri ve diğer organları etkilerler. Bunun sonucu olarak renal arteriyoller vazokonstrüksiyon ve efferent renal sempatik sinir aktivitesinde artış, dolayısıyla kalp debisi, kalp hızı ve kan basıncında artış meydana gelir. Tip A personaliteye sahip kişilerde (agresif, sabırsız, yarışmacı) normal şartlarda kan basıncı diğer kişilerden farklı olmadığı halde, stres halinde kan basıncı daha fazla yükselir.

2.1.8. İnsülin Direnci

Esansiyel hipertansiyonlularda insülin direnci sık görülür ve hipertansiyonla ilişkili toplam kardiyovasküler riskin artışında rol alır. Hipertansiyon, obezlerde ve tip 2 diabetes mellituslu (DM) hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Her iki durumda da insülin direnci mevcuttur. Hiperinsülinemi, birkaç şekilde hipertansiyona neden olur. Hiperinsülinemi böbrek sodyum reabsorpsiyonunu ve sempatik aktiviteyi artırır. İnsülinin mitojenik etkisi ile vasküler düz kas hücreleri hipertrofiye olur. Prostaglandinlerin azalması, endotelin salınımının artması, anjiyotensin II ve aldosteronun artması, vazopressin artması söz konusudur. İnsülinin diğer bir etkisi ise intraselüler kalsiyum düzeyini artırarak vasküler tonüsü arttırmasıdır (57,58). Hipertansif hastalarda insülinin doğrudan vazodilatasyon yapıcı etkisinde azalma olur, santral sinir sistemi uyarıcı etkisi yoluyla gerçekleşen kan basıncı artırıcı etkisi baskın hale gelir ve kan basıncı

yükselir (59,60). Bu mekanizmalar damar duvarında endotel hücresi ve düz kas hücresi çoğalması ve matriks artışıyla ortaya çıkan vasküler yanıtı neden olur (61).

2.1.9. Yüksek Sodyum ve Klorür Alımı

Hipertansiyon ve komplikasyonları yüksek sodyum ve klor alımına dayandırılmıştır. Erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda sistolik ve diyastolik kan basıncı ile 24 saatlik idrarda üriner sodyum ekskresyonu arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (62). Ancak bazı çalışmalarda da tuz alımı ile hipertansiyon arasında hiçbir korelasyon bulunamamıştır (63). Sodyum alımı normal şartlarda genetik ve çevresel etkilere bağlı olarak farklılıklar gösterir (64). Ancak kan basıncı basınç natriürezine yanıt olarak renal hemodinamik ve hormonal faktörlerin etkileşmesine bağlı olarak normal aralıklarda korunur. Tuza duyarlı kan basıncı tuz kısıtlamasına cevaben bir basınç düşüşü olarak tanımlanır. Örneğin potasyum eksikliğinde görülen tuz duyarlılığı potasyum replasmanı ile düzeltilebilir (65).

Sodyum alımının artması ile su tutulumu ve kardiyak output artar, vasküler reaktivite olur ve böbrek fonksiyonları bozularak hipertansiyon gelişebilir (66). Yemekle yüksek miktarda tuz alanların hepsinde hipertansiyon gelişmez ancak birlikte renal sodyum atılımında bozukluk varsa gelişebilir. Fazla sodyum alımı ile ayrıca inme riskinde artış, sol ventrikül hipertrofisi, hiperfiltrasyona bağlı olarak böbrek fonksiyonu bozukluğu ortaya çıkabilir (67, 68).

2.1.10. Renal Sodyum Tutulumu

İlk mekanizma konjenital ve edinsel hastalıklar nedeniyle nefron sayısında ve fonksiyonunda azalma ile açıklanır. Filtrasyon yüzeyinde azalma ile renal sodyum ekskresyonu azalır (69). İkincisi kan basıncı ile sodyum atılımı arasındaki ilişkinin yani basınç natriürezinin bozulması söz konusudur (70). Üçüncüsü böbreklerde afferent arteriyollerde gelişen vazokonstriksiyonun etkisi ile iskemik nefronların bulunması ve bunlardan salınan renin, sodyum retansiyonu ve hipertansiyona sebep olur (71).

2.1.11. İntraselüler Sodyum ve Kalsiyum

Esansiyel hipertansiyonda intraselüler sodyum artışı olur ve bu da intrasellüler kalsiyum (Ca) artışına neden olur. Böylece esansiyel hipertansiyon için karakteristik olan vasküler düz kas hücrelerinde tonüs artışı meydana gelir (72). İntraselüler kalsiyum artışı, genellikle obez hipertansiflerde görülür (73).

2.1.12. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

Renin inaktif bir zimogen, prorenin olarak sentezi yapılan bir aspartil proteazdır. Proreninin %90'ı böbreklerden üretilir. Diğer üretilen yerler over, testis, adrenal, plasenta ve retinadır. İnsanlarda, renin bazal seviyeleri en az 1 pmol/L iken prorenin düzeyleri 10-20 kat daha yüksektir (74,75). Renin üretiminin tek yeri renal jukstaglomerüler hücrelerdir. Dolaşımda yarı ömrü yaklaşık 15-20 dakikadır ve primer olarak karaciğerde metabolize edilir. Karaciğer yetmezliğinde renin klerensi gecikir (74).

Böbrekler azalan arteriyel kan basıncı, renal perfüzyon ve makula densada sodyum klorür yüküne cevap olarak jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılar (74). Sodyum azalması, hemoraji, kalp yetmezliği, nefrotik sendrom ve siroz gibi hastalıklarda efektif dolaşan sıvı volümü azalır. Afferent arteriyollerdeki baroreseptörler, makula densadaki klor sensitif reseptörler, jukstaglomerüler aparat ve efferent renal sempatik sinir aktivitesi tüm bu mekanizmada rol oynar (76,77).

Renin karaciğerden plazmaya verilen anjiyotensinojenin anjiyotensin-I'e çevrilmesi reaksiyonunu katalize eder. Bu da dolaşımda endotel yüzeyinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin-II'ye dönüştürülür. RAAS'nin fizyolojik ve patolojik etkileri anjiyotensin-II (A-II) üzerinden gerçekleşir (78). A-II sistemin ilk efektör hormonudur. AT 1 reseptörü üzerinden birkaç farklı yolla kan basıncını arttırır. İlk olarak güçlü, direkt, ani vazokonstrüktif etkiler ve periferik vasküler rezistansta artış olur (74, 79-81). İkinci olarak proksimal nefronda Na⁺/H⁺ exchanger izoform 3'e (NHE3) bağlı Na reabsorbsiyonunu, çıkan kalın medüller kolda NHE3 ve bumetanide-sensitif kotransporter 1 (BSC1)'e bağlı Na⁺ reabsorbsiyonunu ve muhtemelen distal tübüldeki ACE inhibitörleri ve ARB'lerle

inhibe edilebilen Na-Cl kotransporter (NCC)'ına bağlı Na reabsorbsiyonunu hızla uyarır (82-85). Üçüncü olarak daha yavaş bir şekilde adrenal zona glomerülozadan aldosteron biyosentezi ve salınımını stimüle eder (86). Aldosteron toplayıcı kanalın ana hücreleri tarafından Na⁺ elektrojenik reabsorbsiyonunu uyarır. Tutulan Na⁺ ve anjiyotensin II ve diğer vazokonstrüktörlerin de etkisi ile extrasellüler sıvı hacmi ve kan basıncı artar (74, 87). Sonrasında renin salınımı azalır.

Tuz alımı artarsa renin ve anjiyotensin II düzeyleri azalır ve kan basıncı normal aralıklar içinde tutulur. Tuz alımı azalığında ise kan basıncında önemli bir değişiklik olmadan renin ve anjiyotensin II düzeyleri artar (74). Günlük Na alımı 10-1500 mEq/gün arasında değişirken bu Na ile anjiyotensin II arasındaki karşılıklı değişimle kan basıncı sabit tutulur (88). Arteriyoler tonüsün sürdürülmesinde renin aracılı vazokonstrüksiyonun önemi büyüktür. Na⁺ replase edildiğinde ise reninden bağımsız olarak Na⁺ tarafından vasküler tonüs desteklenir (74). Normalde ayakta dururken plazma renin aktivitesi (PRA) artar. Hipertansiyon meydana geldiğinde bu renin aracılı mekanizma ve Na⁺ aracılı mekanizmalar inaktive olurlar. Kan basıncında yükselme olduğunda negatif feedback yoluyla jukstaglomerüler hücrelerden renin salgısı azalır. Bu nedenle esansiyel hipertansiyonu olanlarda bu inhibisyona bağlı olarak plazma renin düzeyinin düşük olması beklenir. Ancak %20'sinde ise yüksek bulunur.

Anjiyotensin II aracılı durumlarda ise tip 1 anjiyotensin II reseptörü (AT₁R) ile beyin, periferik damarlar, adrenal bez, kalp ve böbrekte lokalize edilen etkileşim daha erken görülür (80,89,90). Anjiyotensin II ile tip 2 anjiyotensin II reseptörü (AT₂R) nün uyarılması vazokonstrüksiyon, hücre büyümesi ve proliferasyonuna aracılık eder (91). AT₂R aracılı etkilere bradikinin, nitrik oksit ve siklik guanozin monofosfat da belirtilmiştir.

2.1.13. Vasküler Hipertrofi

Stres artışına bağlı olarak SSS aktivitesinde artış, endotelin-1, A-II, hiperinsülinemi gibi birçok faktör, damar düz kas hücresinde tonüs artışı ve vazokonstrüksiyona yol açabilir (92). Endotelin-1 ve anjiyotensin II bu süreci başlatır. Sonuçta vasküler yapıdaki remodeling olur (93).

2.2. Endotel Yapısı ve Fonksiyonları

Endotel damar tonüsü, kan basıncı, kan akımı ve pıhtılaşma sistemi üzerinde etkili olan, kan ve damar duvarı arasına sınırlanmış, mezoderm kaynaklı tek katlı yassı epitel doku olup vücuttaki en büyük endokrin organdır (94). Erişkin bir insanda endotel hücre kitlesi ortalama 1 kg ağırlığında olup 1-7 m² lik bir yüzey oluşturmaktadır.

Endotelin trombosit agregasyonunun inhibisyonu, koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu, fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturmak, ayrıca doku ve dolaşım arasında madde alışverişi, vasküler tonüsün düzenlenmesi, lökosit ve trombosit adhezyonunun regülasyonu gibi görevleri vardır (95) (Tablo 6). Endotelden salgılanan prostaglandin I₂ (PGI₂) veya prostasiklin trombosit aktivasyonunu, sekresyonunu ve agregasyonunu ayrıca monositlerin endotel ile etkileşimini inhibe eder. NO' da benzer şekilde trombosit adhezyon, aktivasyon ve agregasyonunu inhibe eder (99,97) (Tablo 7). Prostatiklin ve NO trombosit agregasyonunu geriye çevirmek için sinerjik rol oynarlar. Pıhtılaşma sisteminin çeşitli basamaklardaki denetimi endotelden salgılanan kolaylaştırıcı (thrombomodulin, von Willebrand faktörü, tromboxan A₂) ya da engelleyen (doku plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü gibi) faktörlerle sağlanmaktadır (98).

Ayrıca antiinflamatuvar özelliği ile ateroskleroza engelleyici etki gösterir. Bu etkisini inflamasyona sebep olan intersellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1), P selektin gibi moleküllerin sentezini sağlayan genlerin ekspresyonunu engelleyerek gösterir. Ateroskleroza kolaylaştırdığı bilinen hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), sigara içilmesi ya da süper oksit radikalleri düzeyinin artışı gibi durumlarda endotelden NO yapımının azaldığı ya da yıkımının arttığı gösterilmiştir (99).

Tablo 6: Sağlam Endotelin Özellikleri

Sağlam Endotelin Özellikleri
1-Vazomotor tonüs regülasyonu
2-Nontrombojenik yüzey ve tromboz/fibrinoliz regülasyonu
3-Vasküler hücre büyümesini regüle eder
4-Lökosit ve trombosit adhezyonunu regüle eder
5-Lipid oksidasyonunu düzenler
6-Seçici geçirgen bir bariyer oluşturur
7-Trombojenik cevabı düzenler

Tablo 7: Endotelden Salınan Mediyatörler

Endotelden Salınan Mediyatörler
Vazodilatör mediyatörler
Adenozin
Nitrik Oksit
Prostasiklin (PGI ₂)
Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EKHF)
Vazokonstrüktör mediyatörler
Endotelin-1 (ET-1)
Anjiyotensin II
Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)

2.2.1 Nitrik Oksit

Endotelden salınan en güçlü ve önemli vazodilatör mediyatörlerden biri nitrik oksit (NO) dir. İlk olarak 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki (100), izole tavşan aortasında asetilkoline bağlı gevşemenin ancak damar sağlam endotel hücrelerinin varlığında gerçekleşebileceğini gösterdiler. Endotele bağlı bu gevşeme endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF) aracılığıyla gerçekleşmektedir. Endotel devamlılığı bozulduğunda ise asetilkoline bağlı vazodilatasyon yetersiz kalmaktadır. Daha sonraki yıllarda Palmer (101) ve ark. EDRF ve nitrik oksidin benzer farmakolojik yapıda olduklarını ileri sürerken EDRF'yi NO olarak tanımladılar.

Endotelin özelliklerinin birçoğu nitrik oksit (NO) molekülü aracılığı ile olur. NO endotel hücreleri üzerinde vasküler tonusu azaltarak vazodilatasyona sebep olan güçlü bir vazodilatatördür. Endotelden salınan NO bir aminoasit olan L-arjinin'den endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aracılığı sentezlenir (102). Nitrik oksit daha sonra damar düz kaslarına geçerek hücre içi guanilat siklaz enzimine bağlanır ve bu enzimi aktive ederek guanosine-monophosphate (cGMP) yapımını artırır. Sarkoplazmik retikulumda cGMP kalsiyum konsantrasyonu azaltılarak düz kasta gevşemeye neden olur. Normal şartlarda endotelden nitrik oksit ve prostasiklin gibi vazodilatatörler, endotelin ve endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) gibi vazokonstriktör maddeler salınmaktadır. Damar tonüsü bu faktörlerin ve sempatik sinir sisteminin dengesine bağlıdır (103). Hemodinamik faktörlere bağlı endotel cevabı endotelden salınan maddeler dışında, damar içerisindeki akım hızı ve basıncı da düz kas tonüsünü etkilemektedir. Akım hızındaki artış (shear stress) iyon kanallarını (kalsiyum, potasyum ve sodyum) etkileyerek endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimini aktive eder ve endotel hücrelerinden nitrik oksit sentezini uyarır (Tablo 8). Kan damarları akım hızındaki artışa (shear stress) yanıt olarak dilate olurlar, bu durum akıma bağlı dilatasyon (FMD) olarak adlandırılır, FMD ölçmek endotel fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan bir klinik methoddur (104). Egzersiz, asidoz, hipoksi, basınç artışı ve gerilme ise endotelden NO'nun açığa çıkmasını azaltır. Nitrik oksidin azalması veya kaybı öncelikle ateroskleroz için zemin hazırlamaktadır (103,105) .

Tablo 8: NO salınımına yol açan nedenler

NO salınımına yol açan nedenler
Nörotransmitterler (asetilkolin ve noradrenalin)
Trombositlerden salınan maddeler (serotonin, adenozin di fosfat)
Koagülasyon sırasında oluşan maddeler (trombin)
Damar duvarında oluşan otakoidler (histamin, bradikinin ve endotelin)
Pulsatil stres ve akımın shear stresi

2.2.2. Endotel Disfonksiyonu

Endotelial disfonksiyonu endotel hücrelerinde Nitrik Oksit (NO) salınımında azalma, yıkımının artması veya vazokonstrüktör mediyatörlerin salınımının artışı sonucu endotele bağlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. Oksidatif strese bozukluk nedeniyle endotel hücreleri fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğrar (106). Endotel disfonksiyon ile tek sıra dizili endotel hücrelerinin seçici geçirgen özelliği ve antitrombotik yüzey özelliği bozulur. Disfonksiyone aktive olmuş endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri, sitokinler (IL-1, TNF- α), kemokinler (MCP-1, IL-8) ve büyüme faktörleri (PDGF, FGF) salgılanır.

Arter duvarı üç tabakadan (intima-endotel, media, adventisya) oluşmaktadır. Bu katmanların her biri hipertansiyondan etkilenebilmektedir. İntravasküler basınç artışı ise arter duvarında hem fonksiyonel hem de yapısal değişikliklere yol açmaktadır (107). Endotelden salınan nitrik oksit vasküler devamlılığı da sağlamaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğunda salınan vazodilatatör ile vazokonstrüktör faktörler arasındaki denge değişmiştir. Esansiyel hipertansiyonda endotele bağlı vazodilatasyon cevabının bozulması ve vazokonstrüktörlere olan hassasiyetin artması periferik damar direncini arttırabilmektedir. Hücreler arası bağlantıların bozulması sonucu artan hücre geçirgenliği, endotel yüzeyin hasarına ve düz kas hücrelerinin büyümesine neden olmaktadır. Arter duvarındaki katmanlarda meydana gelen bu olumsuz yapısal değişiklikler hipertansif vakalarda görülen periferik direncin artışına neden olmaktadır (105, 108).

2.2.3. Endotel Disfonksiyonu ve Esansiyel Hipertansiyonla Olan İlişkisi

Normal endoteliumda asetilkolin, vazodilatasyona neden olmaktadır. Endotel hasarında asetilkoline bağlı olan bu fizyolojik aktivite tersine dönüşmektedir. Endotel disfonksiyonunda vazodilatatör uyarı vazokonstrüktör uyarıya dönüşmektedir. Hipertansiyonda endotel disfonksiyonu sonucunda hemodinamik strese cevap olarak üretilen ve vazodilatasyona neden olan NO'nun salınımı azalırken anjiyotensin dönüştürücü enzim ve güçlü vazokonstrüktör olan endotelin-1 yapımı artmaktadır. Vasküler dokuda yüksek konsantrasyona ulaşan anjiyotensin II; VCAM 1 ve ICAM 1 ile bazı sitokinlerin miktarının artmasına ve bu sitokinlerin hücre içine

akışına neden olur. Endotel fonksiyon bozukluğu; ateroskleroz, hipertansiyon, kalp yetersizliği, hiperhomosisteinemi, hiperlipidemi, sigara, ileri yaş ve diyabetes mellitus gibi klinik tablolarda görülmektedir (99, 103, 105,109, 110). Bu risk faktörleri, mekanik, hemodinamik ve şimik etkiler sonucu endotel yapısını bozarlar.

Hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonu sonucunda artan serbest oksijen radikalleri NO'nun damar duvarı üzerindeki yararlı ve koruyucu etkilerini ortadan kaldırır (111). Disfonksiyone endotel, normal endotele göre daha fazla miktarda süperoksit üretir (112). NO ve süperoksidin tepkimeye girerek oluşturdukları NO³'ün ortamdan proton kazanıp peroksinitröz aside dönüşmesi ile NO kaybı ve oksidatif strese artış meydana gelir. Bunun sonucu olarak lipid peroksidasyonu, oksidatif nitratlanma hasarı, sitoksitite, DNA hasarı ve enzim inaktivasyonu gerçekleşir. Endotel disfonksiyonun kan basıncı üzerine olan olumsuz etkileri sadece hipertansiyon gelişimi ile sınırlı kalmaz, hipertansiyon sonucu oluşan organ hasarların başlamasında da tetikleyici bir rol oynar (110).

2.2.4. Endotelin-1

Endotelden sentezlenen vazokonstrüktif maddeler nitrik oksidin tanımlanmasından kısa bir süre sonra endotel hücre kültürlerinden vazokonstrüktör maddeler elde edildi. Bu maddeler arasında endotelin (ET) en güçlü vazokonstrüktördür. Endotelinin üç izoformu arasında endotelden sadece endotelin-1 (ET-1) salınır ve diğerlerine göre en güçlü vazokonstrüktif etkiye sahiptir. Endotelin A reseptörleri daha çok damar düz kaslarında bulunurken düz kas proliferasyonu ve vazokonstrüksiyonu sağlar. Endotelin B reseptörleri ise endotel hücrelerinde bulunur ve NO salınımı vasıtasıyla vazodilatasyona yol açar (113-115).

2.2.5. Flow-Mediated Dilatation (FMD)

Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi başlangıçta endotel fonksiyonları, koroner arter içine verilen vazoaaktif maddelere (asetilkolin ya da nitrogliserin) karşı oluşan vazomotor tonüs cevabı ile değerlendirilmekteydi. Arteriyel yüksek rezolüsyonlu ultrasonografik (USG) cihazların gelişmesi ile birlikte endotel

fonksiyonları non-invazif olarak büyük yüzeyel arterler (örneğin: brakiyal arter) üzerinde incelenmeye başlandı. Brakiyal arterin tercih edilmesinin sebebi, endotel yapısı ve aterosklerotik değişiklikler açısından koroner arterlerle korelasyon göstermesidir. Bu yöntemle; akıma bağlı artmış dilatasyon (Flow-mediated dilatation=FMD) yüksek rezolüsyonlu USG yardımı ile tespit edilmektedir (116-120).

2.2.6. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu (AKBM)

Ambulatuvar ölçümle elde edilen kan basıncı değerlerinin klinikte konvansiyonel yöntemle elde edilen kan basıncı değerleriyle karşılaştırıldığında hipertansiyon komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi ön görmeye çok daha değerli olduğu bilinmektedir. AKBM'nun en sık kullanıldığı ve faydalı olduğunun düşünüldüğü hastalar, beyaz önlük hipertansiyonu şüphesi bulunanlar, noktürnal kan basıncı değişikliklerinin önemli olduğu düşünülen hastalar, yaşlı hipertansifler, dirençli hipertansiyonlular, antihipertansif kullanan ve hipotansiyona bağlı olduğu düşünülen semptomları olan hastalar ve gebe hipertansifler olarak sayılabilir (118).

2.2.7. Endotel Fonksiyon Bozukluğunda Rol Oynayan Mekanizmalar

a. Nitrik Oksit Üretiminin Azalması: Endotelden salınan NO arteriyel kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu etki düz kaslar üzerindeki gevşeme yetisine bağlıdır. Nitrik oksit salınımının azalması kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır. Hücre içi endotel uyarılarına göre NO üretimi niçin G proteinine bağlı iki farklı yol vardır. Endotelin (endotelin B), norepinefrin (α_2) ve serotonin (5HT_{1B}) endotel reseptörleri için G_{i2} proteini ADP, bradikinin ve “shear stress” için G_q proteini yolu mevcuttur. Ancak her iki yol Ca²⁺/Camodulin aracılığı ile NO sentetazı aktive eder. Bu faktörlerin eksikliği NO üretimini etkileyerek endotel fonksiyonlarını bozmaktadır.

b. Vasküler Düz Kasların Endotele Bağlı Vazodilatörlere Karşı Cevabının Azalması: Normal bireylerde esol ön inen koroner artere asetilkolin infüzyonu ile kan akımı artarken sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansiflerde akım artışı görülmemektedir.

c. Vazokonstrüktörlere Hassasiyet ve Endoteliyuma Bağlı Vazokonstrüktörlerin Üretiminin Artması: Endotelinler, ön plandaki izoformu olan endotelin (ET)-1'in endotelial hücrelerde sentez edildiği ve altta yatan damar düz kas hücrelerindeki ET-A reseptörlerini aktive ederek bir vazokonstrüktör olarak etki ettiği bir peptid ailesidir. ET-1 endotelial hücrelerde ET-B reseptörlerini aktive ederek bir vazodilatör olarak da etki eder ve prostasiklin ve NO salınımına neden olur. ET-1'in insan hipertansiyonun patofizyolojisindeki ve normotansif kişilerde damar tonüsünün kontrolündeki rolü aktif olarak araştırılmaktadır ve ön göstergeler böyle bir yolun varlığını desteklemektedir. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda güçlü bir vazokonstrüktör olan endotelin-1'e karşı artmış venokonstrüksiyon söz konusudur. Ayrıca hipoksi, glukoz, hiperkolesterolemi, kortizol ve anjiyotensin II endotelin salınımını arttırmaktadırlar.

d. "Shear Stress" (kan akımının damarlara yaptığı mekanik kuvvet) sonucu endotel hasarı: "Shear stress" serbest oksijen radikalleri, hidrojen peroksit ve endotelin salınımına ve daha az olarak da NO salınımına yol açmaktadır. Serbest oksijen radikalleri endotele bağlı vazokonstrüksiyonuna olan etkisi yanısıra damar düz kas hücrelerinde sitozolik kalsiyum metabolizmasını da kolaylaştırmaktadır. Bunun sonucunda kontraktıl elementlerin kalsiyuma olan duyarlılıkları artmaktadır.

Hipertansiyonda; endotel hasarı sonucu ortaya çıkan mediyatörlere bağlı olarak periferik damar tonüsü artmaktadır. Antihipertansif ilaçlarla endotel fonksiyonlarının düzelmesi endotel fonksiyon bozukluğunun yüksek kan basıncı sonucu olduğunu düşündürmektedir. Ancak endotel fonksiyon bozukluğunda periferik damar direncinin ve dolayısıyla kan basıncının artması bu kısır döngüdeki hipertansiyonun nedensel rolünü sorgulamaktadır. Önceki çalışmalar endotel fonksiyon bozukluğunun hipertansiyon sonucunda ortaya çıktığını göstermektedir (105, 107, 121, 122).

Bilindiđi gibi hipertansiyonun Őiddeti ve sűresine bađlı olarak ciddi organ hasarları ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla organ hasarlarına bađlı olarak morbidite ve mortalite oranı artmaktadır (122-124). Endotel fonksiyon bozukluđunun yűksek kan basıncı sonucu ortaya çıkması, hipertansiyonun sűresiyle ve u organ hasarı ile endotel fonksiyon bozukluđu arasında bir iliŐkinin varlıđı sűz konusudur. Proteinűri, özellikle de mikroalbűminűri endotel disfonksiyonunun gűstergesidir. Genelde endotel disfonksiyonu tip 1 ve 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom gibi birçok patolojik durumda mevcuttur (125). Hipertansiyon ile birlikte koroner arter hastalıđının diđer risk faktűrlerinin bir arada bulunması endotel fonksiyonlarını daha çok bozmaktadır. Bunun nedeni nitrik oksidin azalmasının yanı sıra yıkımının da hızlanmasıdır (103,126).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Grubu

Çalışmamıza Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğine Mart 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş üstü toplam 54 hasta (27 bayan ve 27 erkek, yaş ortalaması $(46,1 \pm 12,8)$ yıl) alındı. Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Daire Başkanlığı'na Araştırma Etik Kurul onayı alındıktan sonra ve 2012-111-18/19 protokol nolu desteği ile gerçekleştirildi.

Çalışmaya primer hipertansiyonu olan diyabetes mellitus, periferik arter hastalığı, aterosklerotik kalp hastalığı, kalp yetmezliği gibi hastalıkları olmayan daha önce antihipertansif tedavi almayan veya düzensiz antihipertansif tedavi alan, (kan basıncı kontrol altında olmayan) son bir hafta içinde antihipertansif ilaç kullanımı olmayan olgular katıldı. Tüm olgulardan çalışma konusunda bilgilendirilme yapılarak yazılı onam formu alındı. Gebelik ve lohusalık olanlar, ilaç kullanan hipertansiyon hastaları, malign hastalıklılar, kontrolsüz psikiyatrik hastalığı olanlar, genel durumu kötü ve felçli hastalar, alkol, intravenöz ilaç ve madde bağımlılığı olan hastalar ile sekonder hipertansiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Anamnezleri, fizik muayeneleri, demografik bulguları, sonrasında AKBM ölçümleri, kan ve idrar örnekleri alınarak analizler yapıldı. MAU ve NO ölçümlerine göre gruplara ayrıldı.

3.2. Vücut Kitle İndeksi

Vücut ağırlığı kilogram cinsinden ölçülerek, vücut boyunun metre cinsinden karesine bölünmesi ile elde edilen vücut kitle indeksleri (VKI) hesaplandı. Vücut kitle İndeksleri 20 kg/m^2 altı değerler zayıf, $20.0-24.9 \text{ kg/m}^2$ arası değerler normal, 25 kg/m^2 ve üzeri değerler ise kilolu olarak kabul edilmiştir.

3.3. Kan Basıncı

Tüm olguların kan basıncı yatar pozisyonda ERKA marka sfingmomanometre ile ölçülmüştür. Bu ölçüm ortalamalarına dayanılarak daha düşük ve daha yüksek şeklinde altgruplara ayrıldı. Klinik SKB:130 mmHg sınır olarak alındı ve bunun üzerinde olanlar yüksek grubu oluşturdu. Klinik DKB:85 mmHg sınır olarak alındı ve bunun üzerinde olanlar da yüksek grubu oluşturdu. Olgularda SKB <120 mmHg, DKB <80 mmHg normal kan basıncı olarak kabul edildi.

3.4. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu

Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu (AKBM) ile kan basıncı profilinin değerlendirilmesi amacı ile davet edilen olgular, normalde bir günlerini nasıl geçiriyorlarsa benzer aktivitelerde bulunmaları konusunda uyarıldı. Sabah saat 10:00'da AKBM cihazı takıldı (Delmar Reynolds 2007 Cihazı). Uygun ölçüdeki manşon dominant olmayan kola yerleştirildi. Cihaz 08.00 ile 24:00 saatleri arası her 30 dakikada bir ve 24:00-08:00 saatleri arasında ise saatte bir kan basıncı kaydı yapacak şekilde programlandı. Çalışmaya dahil edilen bütün bireyler 24:00 - 07:00 saatleri arası uyumaları veya dinlenmeleri, bu saatlerde aktif olmamaları konusunda uyarıldı. Ölçümlerden gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı (SKB, DKB ve OKB) ile kalp hızı değerleri elde edildi. Gündüz ölçümü ile gece ölçümü arasındaki farkın gündüz değerine oranı %10'dan büyük olanlar (SKB, DKB ve OKB açısından) 'dipper' olarak tanımlanırken, bu oranın %10'dan küçük olduğu kişiler dipper olmayan şeklinde tanımlandı.

3.5. Biyokimyasal Ölçümler

Olguların NO, Endotelin 1, Ambulatuvar kan basıncı, 24 saatlik idrarda sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum, 24 saatlik kreatinin klerensi ve 24 saatlik idrarda mikroalbümin değerleri ölçümleri yapıldı. Mikroalbüminüri 30-300 mg/gün olanlar pozitif olarak kabul edildi. NO değeri 64,14 µmol/L altında olanları grup 1,

64,14 µmol/L üzerinde olanları grup 2, ET-1 değeri 2,67 pg/ml altında olanları grup 1, 2,67 pg/ml üzerinde olanları grup 2 olarak sınıflandırdık (127,128).

Olgulara 24 saatlik idrara toplama kuralları anlatıldı. İdrar örneklerinin laboratuvara teslim edildiği esnada biyokimya tüplerine açlık venöz kan örnekleri alındı. Kanlar tamamen pıhtılaştıktan sonra 3500 rpm'de 5 dk santrifuj edilerek serum kısımları ayrıldı. İdrar örneğinin volüm ölçümü yapıldı. Daha sonra serum ve idrar örnekleri analiz edilinceye kadar -80° C'de saklandı. Serum NO düzeyleri Enzo markalı (Enzolife Sciences, Lausen, Switzerland) nitrik oksit (total) ELISA kitiyle ölçüldü. Serum endotelin 1 düzeyinin ölçümü ELISA prensibine dayanan Enzo firmasının Human Big Endothelin-1 (Enzolife Sciences, Lausen, Switzerland) ELISA kiti kullanılarak yapıldı. Çalışma Bio-Tek markalı (Vermont, USA) ELx 50 yıkama cihazı ile yapılırken, ELISA plaklarının okunması ELx800 ELISA plak okuyucu cihazında gerçekleştirilmiştir. İdrar sodyum, potasyum ve klor düzeyleri iyon selektif elektrod yöntemi ile çalışıldı. Kalsiyum, magnezyum ve kreatinin düzeyleri ile serum kreatinin düzeyleri kolorimetrik yöntemle, idrar mikroalbümin düzeyleri immunotürbidimetrik yöntemle BS-2000M (Mindray, Shenzhen, China) cihazında çalışıldı. Kreatinin klirensi idrar kreatinin, serum kreatinin ve idrar hacmi kullanılarak $[KKr = (\text{idrar kreatinin}) \times (\text{idrar volümü}) / (\text{serum kreatinin}) \times 1440]$ formülü ile hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilks testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki sayısal değişken arasındaki doğrusal ilişki parametrik test varsayımları sağlanıyorsa Pearson korelasyon analizi ile, sağlanmıyorsa Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız yeni tanı almış esansiyel hipertansiyonlu 54 olguda (27 erkek/27 kadın) gerçekleştirildi. Olguların yaş ortalaması $46,1\pm 12,8$ yıl idi. Mikroalbüminürinin $>30\text{mg/gün}$ üzeri pozitif değeri olarak kabul edildi. Olguların klinik SKB ortalama: $138,80\pm 16,68$ (120-180 mmHg), klinik DKB ortalama: $91,48\pm 10,84$ (70-120 mmHg) olarak ölçülmüştür. Hastaların tanımlayıcı özellikleri tablo 9’da verilmiştir. Laboratuvar sonuçları tablo 10’da görülmektedir.

Tablo 9: Olgulara ait tanımlayıcı özellikler

Temel Özellikleri	Değerleri	Minimum-Maksimum	
Yaş (yıl \pm SD)	$46,1\pm 12,8$	21-81	
VKI(kg/m ² \pm SD)	$31,05\pm 6,02$	19,4-52,8	
SKB (mmHg \pm SD)	$138,80\pm 16,68$	120-180	
DKB (mmHg \pm SD)	$91,48\pm 10,84$	70-120	
	n	%	
AKBM	Dipper	11	20,4
	Dipperolmayan	43	79,6

VKI: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı,

AKBM: Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu

Tablo 10: Olguların Laboratuvar Sonuçları

	Ortalama±S.S	Minimum-Maksimum
Albümin (g/dl)	4.08±0.31	3.4-4.7
BUN (mg/dl)	15.3±5.02	9-27
Kreatinin (mg/dl)	1.01±0.45	0.46-1.20
Nitrik Oksit (µmol/L)	71.24±51.48	7-272
Endotelin 1 (pg/ml)	2.07±1.58	0.28-8.87
Mikroalbüminüri (mg/gün)	91.20±153.30	0.4-496.7
İdrar Na (mmol/gün)	161.72±105.85	19.4-661.7
İdrar K (mmol/gün)	49.43±37.54	10.5-273.2
İdrar Cl (mmol/gün)	168.69±123.04	33.1-841.8
İdrar Ca (mg/gün)	156.05±167.47	18.3-1052.1
İdrar Mg (mg/gün)	82.05±52.29	6-365.7
Kreatinin klerensi (ml/dk/1,73 m ²)	100.51±67.17	71.5-414.9

BUN:Kan üre nitrojeni

Çalışmada mikroalbüminürisi olan grupla olmayan grup arasında NO düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı (62.17±29.39 ve 75.41±58.83 µmol/L, p=0.873). Mikroalbüminürisi (>30 mg/gün) ile NO düzeyleri bakımından anlamlı bir korelasyon bulunmadı (r=0.06, p=0.237) (Şekil 2). Benzer şekilde mikroalbüminürisi olanlarda ET-1 düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel bir fark yoktu (p=0.165) ve gruplar arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı (r=0.06 p=0.663) (Şekil 3) (Tablo 11-12).

Tablo 11: Mikroalbüminüri ile NO, Endotelin-1 ve VKI'ninkorelasyonu.

	Mikroalbüminüri	
	r	p
NO	0.16	0.237
ET-1	0.06	0.663
VKI	0.16	0.257

NO: Nitrik Oksit ET-1: Endotelin-1, VKI: Vücut kitle indeksi

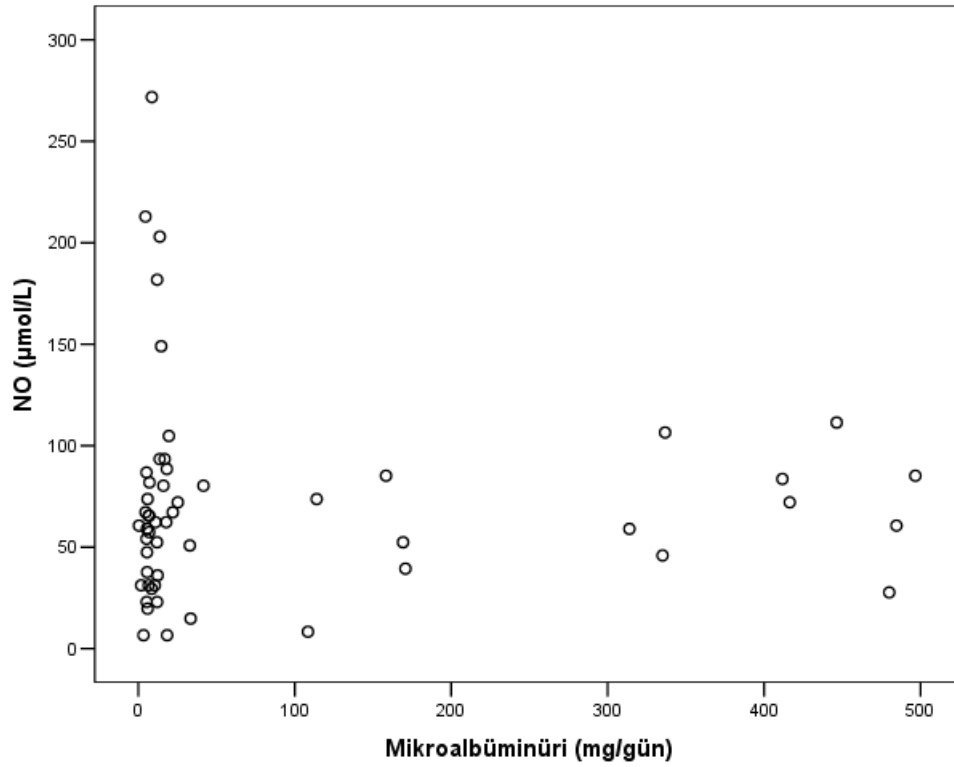
Mikroalbüminürisi olan ve olmayan gruplar arasında BUN ve kreatinin düzeyleri bakımından anlamlı bir fark yoktu (p=0.092, p=0.278 sırasıyla). Mikroalbüminürisi olan grupta albümin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu (**p=0.018**) (Tablo 12).

Tablo 12: Mikroalbüminüri ile NO, Endotelin-1, albümin, BUN ve kreatinin arasındaki ilişki.

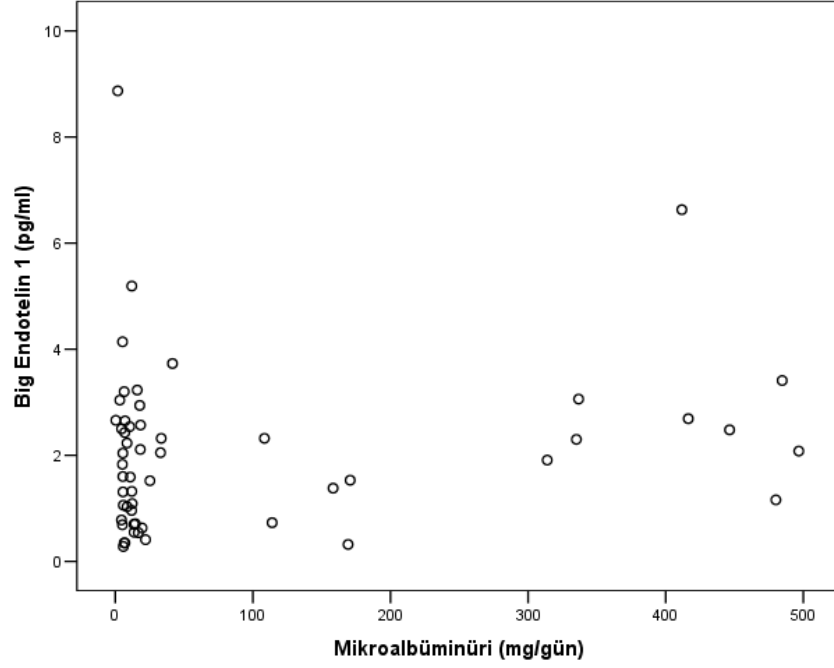
	Mikroalbüminüri var n=17	Mikroalbüminüri yok n=37	p
NO ($\mu\text{mol/L}$)	60.6 (8.3-111.4)	62.3 (6.6-271.8)	0.873
ET-1 (pg/ml)	2.30(0.32-6.63)	1.59(0.28-8.87)	0.165
Albümin (g/dl)	3.90(3.4-4.5)	4.10(3.8-4.7)	0.018
BUN (mg/dl)	14(10-27)	14(9-23)	0.092
Kreatinin (mg/dl)	1.0(0.46-3.42)	0.92(0.55-1.40)	0.278

NO: Nitrik Oksit ET-1: Endotelin-1BUN:Kan üre nitrojeni

Şekil 2: Mikroalbüminüri ile NO arasındaki korelasyon ($p=0.237$).

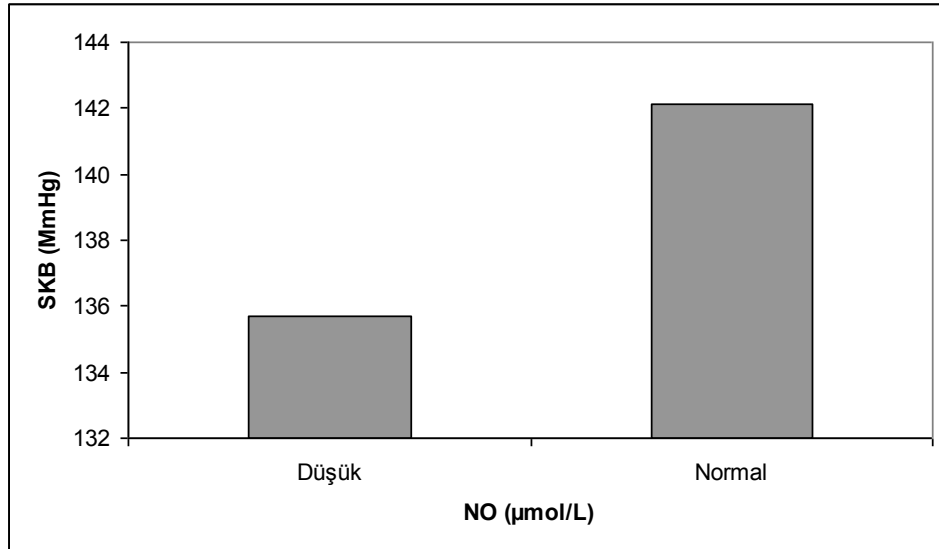


Şekil 3: Mikroalbüminüri ile Endotelin-1 arasındaki korelasyon (p=0.663)



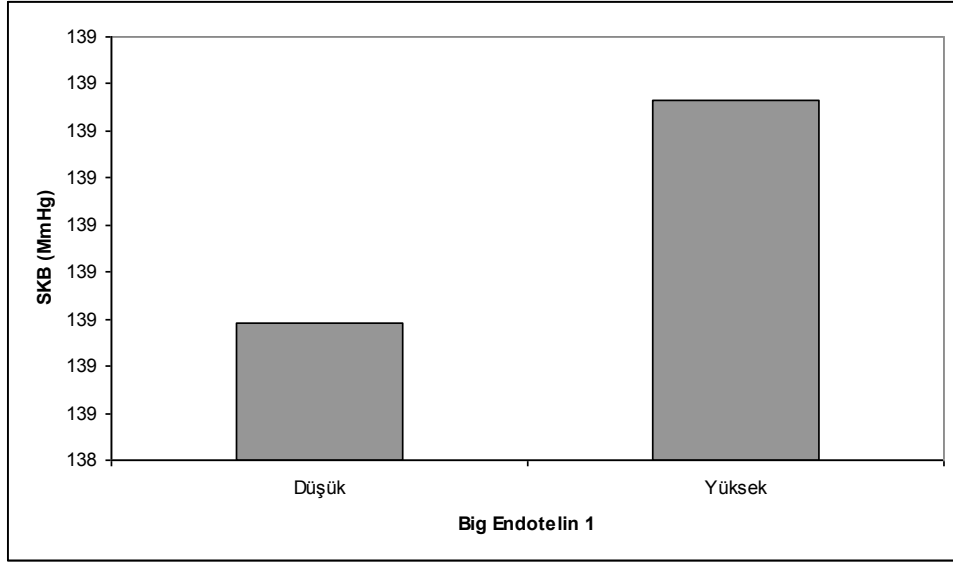
Mikroalbüminüri düzeyleri klinik ortalama SKB yüksek olan grupta (n:46,%85) klinik ortalama SKB daha düşük olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (105.6 ± 161.9 ve 8.27 ± 6.45 mg/gün, **p=0.011**). Klinik ortalama SKB daha düşük olan grubun NO düzeyleri ile SKB yüksek olan grubun NO düzeyleri arasındaki fark anlamlı değildi (71.06 ± 64.48 ve 71.27 ± 49.75 $\mu\text{mol/L}$, p=0.802) (Şekil 4).

Şekil 4: Klinik ortalama SKB yüksek olan grupta NO düzeyleri (p=0.802).



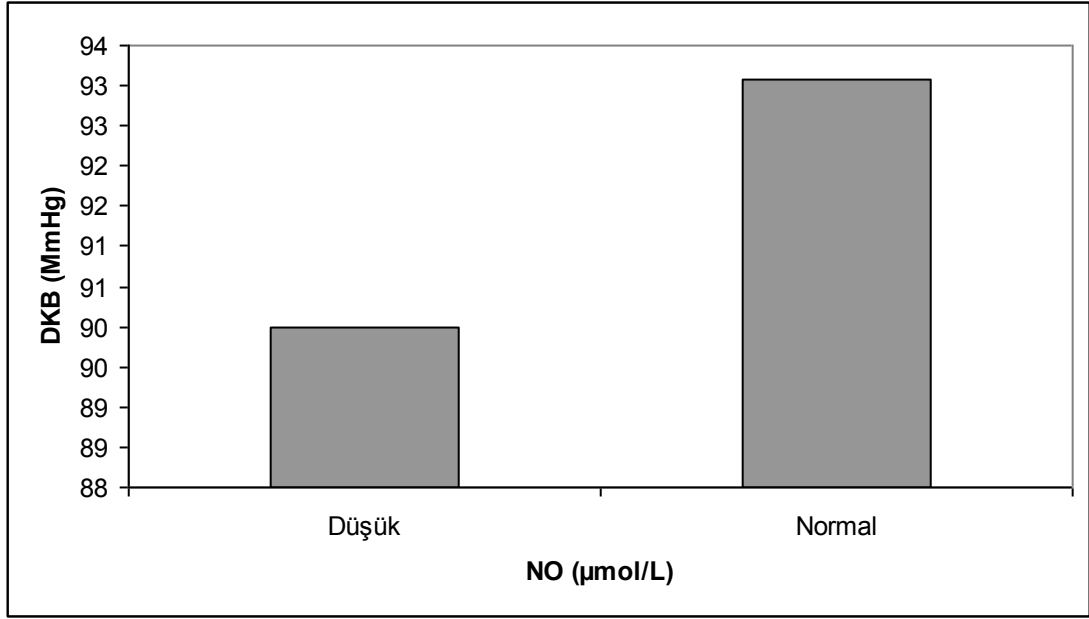
ET-1 düzeyleri ile klinik ortalama SKB yüksek olan grup klinik ortalama SKB daha düşük olan grup ET-1 düzeyleri arasında fark anlamlı bulunmadı (2.03 ± 1.67 ve 2.29 ± 0.91 pg/ml, $p= 0.143$) (Şekil 5).

Şekil 5: Klinik ortalama SKB yüksek olan grupta Endotelin-1 düzeyleri ($p=0.143$).



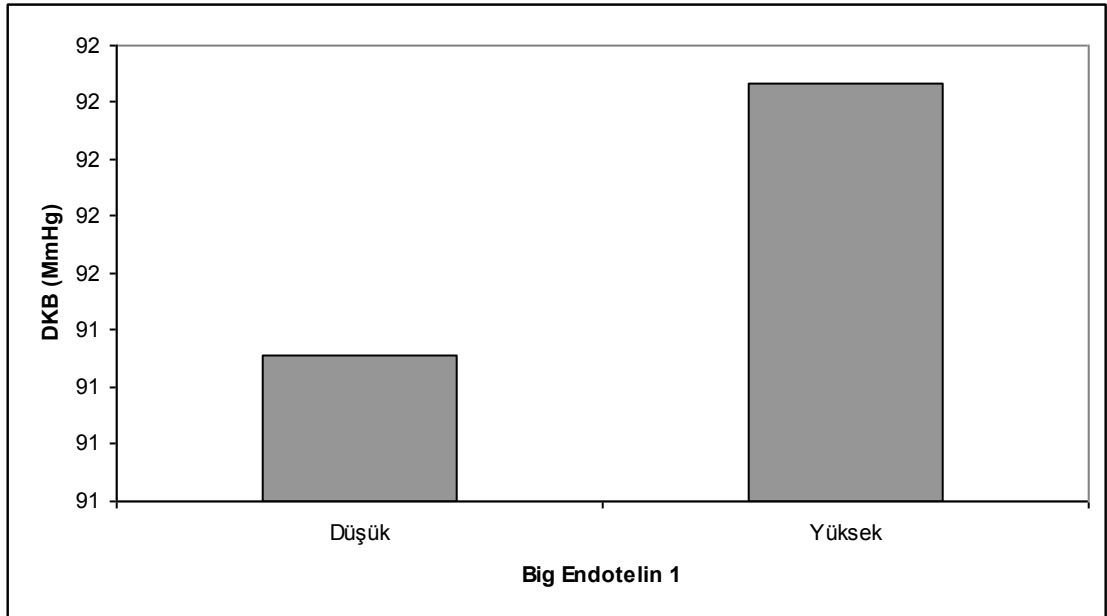
Mikroalbüminüri düzeyleri klinik ortalama DKB yüksek olanlarda ($n:37$, %69) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (112.6 ± 172.2 ve 44.6 ± 87.9 mg/gün, $p=0.008$). Yüksek klinik DKB olan grubun NO düzeyleri, daha düşük klinik DKB olan gruba göre azalmış olmasına rağmen istatistiksel olarak aralarındaki fark anlamlı bulunmadı (66.03 ± 36.32 ve 82.58 ± 74.92 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.830$) (Şekil 6).

Şekil 6: Klinik ortalama DKB yüksek olan grupta NO düzeyleri (p=0.830).



Klinik ortalama DKB yüksek olan grubun ET-1 düzeyleri, klinik ortalama DKB daha düşük olan gruba göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak aralarındaki fark anlamlı değildi (2.09 ± 1.30 ve 2.01 ± 2.10 pg/ml, $p=0.333$) (Şekil 7).

Şekil 7: Klinik DKB yüksek olan grupta Endotelin-1 düzeyleri (p=0.333).



Dipper olan ve olmayan hipertansiyonlu gruplarda MAU, NO ve ET-1 düzeyleri arasındaki fark ise anlamlı değildi (sırasıyla p=0.780, p=0.780, p=0.533).

Vücut Kitle İndeksi ile NO, ET-1, MAU arasında korelasyon ilişkisi anlamlı değildi (r=0.08 p=0.572, r= - 0,25 p=0.070, r=0.16 p=0.257) (Tablo 11).

Serum albümin, BUN, kreatinin düzeyleri normal ve düşük NO gruplar arası fark yoktu (sırasıyla p=0.909, p=0.375, p=0.217).

Benzer şekilde serum albümin, BUN, kreatinin düzeyleri ET-1 normal ve yüksek olan gruplar arasında anlamlı değildi (sırasıyla p=0.095, p=0.161, p=0.264).

Mikroalbüminüri ile 24 saatlik idrar elektrolitleri (Na, K, Cl, Ca Mg) ve kreatin klerensi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13: MAU ile 24 saatlik idrarda bakılan elektrolitler ve KKr'nin korelasyonu.

Mikroalbüminüri		
	r	p
UNa(mmol/gün)	0.10	0.47
UK (mmol/gün)	0.70	0.61
UCl (mmol/gün)	0.05	0.74
UCa (mg/gün)	0.09	0.51
UMg (mg/gün)	0.12	0.41
KKr(ml/dk/1,73m ²)	0.21	0.14

UNa: İdrar Sodyumu, UK: İdrar Potasyumu, UCl: İdrar Kloru,

UCa: İdrar Kalsiyumu, UMg: İdrar Magnezyumu, KKr:Kreatinin klerensi

Dipper olan ve olmayan hipertansiyonu olan hasta gruplarında 24 saatlik idrar elektrolitleri düzeyleri arasındaki fark ise anlamlı değildi (Na için p=0.805, K için p=0.421, Cl için p=0.872, Ca için p=0.144, Mg için p=0.813, KKr için p=0.675).

Klinik ortalama SKB ve DKB'ne göre idrar elektrolitleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı (p>0.05). İdrar elektrolitleri ile NO, ET-1 ve MAU arasındaki korelasyon ilişkisi anlamlı değildi (p>0.05). NO ile 24 saatlik idrarda bakılan elektrolitler ve NO ile kreatinin klerensi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Na için r=-0.07 p=0.632, K için r= -0.10 p=0.487, Cl için r= -0.11 p=0.443, Ca için r= -0.09 p=0.560, Mg için r=0.20 p=0.882, KKr için r=0.07 p=0.594).

ET-1 ile 24 saatlik idrarda bakılan elektrolitler ile kreatin klerensi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Na için $r = -0.12$ $p = 0.394$, K için $r = -0.8$ $p = 0.544$, Cl için $r = -0.13$ $p = 0.351$, Ca için $r = 0.10$ $p = 0.492$, Mg için $r = -0.11$ $p = 0.410$, KKr için $r = -0.04$ $p = 0.765$).

5.TARTIŞMA

Esansiyel HT, arteriyel endotel disfonksiyonu ve NO salınımindaki değişiklikler ile ilişkilendirilmektedir. Endotel disfonksiyonu varlığı subklinik ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların artmış riski ile ilişkilidir. Hem yaşlanma hem de hipertansiyon endotel fonksiyonlarında bir azalma ile karakterizedir (125). Hipertansiyonun erken evresinde idrarda albümin ekskresyonunda artış endotel disfonksiyonun önemli bir göstergesidir. Ateroskleroz ve kardiyovasküler bozulma ile ilişkili olan MAU'nin bağımsız risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (129,130,131,132).

Literatürde prehipertansiyon ile plazma NO ve ET-1 seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır ve HT hastalarında endotel disfonksiyonunun endojen bir göstergesi olan plazma NO daha düşük, ET-1 seviyeleri ise daha yüksek olarak bulunmuştur (127,128,133,134). Endotel disfonksiyonu olduğunda başlangıçta nitrik oksitin plazma düzeyleri düşmeden önce biyoyararlanımında progressif bir azalma olduğu, daha sonra plazma NO düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (11,12). Guagnano ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada; endotel hasarı saptanmış prehipertansif mikroalbuminürik hastalarda plazma NO seviyesinde azalma gözlemlenmiştir (135). Yeni tespit edilmiş esansiyel hipertansiyonlu olgularda endotelyal disfonksiyonu göstergelerini araştırıldığı bu çalışmada nitrik oksit, endotelin-1, ambulatuvar kan basıncı, 24 saatlik idrarda elektrolitler (Na, K, Cl, Ca, Mg), kreatinin klerensi ve mikroalbumin değerlerinin ölçümleri yapılmıştır. Çalışmamızda yeni tanı almış erken dönem esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda mikroalbuminüri ile NO arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulamadık. Ancak MAU var olan hastalarda serum NO düzeylerini daha düşük saptadık. Çalışmamızda endotel disfonksiyonu olan mikroalbuminürik hastalarda NO düzeylerinin düşüklüğünün istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır. Bunu hipertansiyonun yeni gelişmiş olmasına ve NO biyoyararlanımının bozulup henüz serum düzeylerinin düşmediği erken dönemde olmasına bağlamaktayız.

İskelet kası ve plazma endotelin-1 düzeyleri normotansif bireylere göre hipertansif bireylerde yaşla birlikte arttığı bildirilmektedir (136). Egzersizle hipertansif olgularda endotelin-1 seviyelerini normalize olduğu ve normotansiflerin

iskelet kasında ET(A) reseptörünün ekspresyonu arttığı bildirilmektedirler (136). Çalışmamızda endotel disfonksiyonu olan mikroalbuminürik olgularda ET-1 düzeylerinde artış mevcuttur. Ancak MAU düzeyleri ile bu ET-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hipoalbuminemi daha çok makro ve mikroalbuminüri diyabetik olgularda ve malnütrisyonu olan geriyatrik vakalarda görülmektedir. Prehipertansif mikroalbuminüri olgularda daha nadir rastlanan bir durumdur (137). Çalışmamızda ise erken dönem esansiyel HT'li mikroalbuminürisi pozitif olgularda serum albumin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Fakat BUN ve kreatinin seviyeleri ile MAU arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Mikroalbuminürisi olan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan çalışmalar artmış morbidite ve mortaliteyi ortaya koyarken aynı zamanda artmış albumin atılımının, yaygın damar hasarını yansıttığını da göstermiştir (138). Ayrıca MAU hipertansiyona bağlı böbrek hasarının da erken bir bulgusudur. Esansiyel HT olan ve tedavi almayan 279 hastada yapılan bir çalışmada sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı ile mikroalbuminüri pozitif korelasyon göstermiştir (139). Biz de yüksek klinik SKB ile MAU arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu saptadık. Yüksek klinik SKB olan grupta MAU düzeyleri düşük klinik SKB olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Benzer şekilde çalışmamızda klinik ortalama DKB ile MAU arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. MAU düzeyleri yüksek klinik DKB olanlarda anlamlı olarak daha yüksekti.

Noktürnal kan basıncı endorgan hasarı ile ilişkilendirilmiştir (140). Dipper olmayan olgular kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar açısından daha fazla risk taşırlar. Bu durum ise dipper olmayan tipe sahip olanlarda endotel fonksiyonunda daha fazla bozulma olması ile açıklanmaktadır. Yukihito ve ark. erken dönem esansiyel HT tanısı almış hastalarda ambulatuvar kan basıncı ritmi ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Nitrik oksit üretiminin dipper olmayan HT olgularında daha az miktarda olduğunu gözlemlemişlerdir (141). Çalışmamızda ise dipper HT'si ve dipper olmayan HT'si olan gruplar arasında NO, ET-1 ve MAU düzeyleri arasındaki fark anlamlı değildi. Bunu olguların hipertansiyonun ve endotel hasarının henüz serum NO ve ET-1 düzeylerinin yükselmediği erken dönemde olmasına bağlamaktayız.

Vücut Kitle İndeksi yüksekliğinin endotelial etkilenme ve MAU'yi kolaylaştırıcı etkisinin olmasında genetik yatkınlığın olabileceğini söyleyen yayınlar mevcuttur (126,129). Ancak bizim çalışmamızda VKI ile MAU arasında anlamlı istatistiksel bir korelasyon bulunmamıştır.

Prehipertansiyon aşamasında esansiyel hipertansiyon kadınlarda nitrik oksit azalması ile ilgili yapılmış bir çalışmada idrar elektrolitleri ile NO karşılaştırılmıştır. Düşük NO ile düşük idrar kalsiyumunun kan basıncındaki artışın ciddi bir göstergesi olabileceği düşünülmüş ancak yüksek SKB ile düşük NO'nun natriürez ve kalsiürezle ilişkili olmadığı belirtilmiştir (142). Bizim çalışmamızda da NO ile idrar elektrolitlerinin arasındaki ilişkilerin hiçbiri anlamlı değildi. Benzer şekilde MAU ve ET-1 ile idrar elektrolitlerinin arasındaki ilişkiler de anlamlı değildi. Ayrıca MAU, NO ve big ET-1 ile kreatinin klerensi arasında da bir ilişki bulunmadı.

Olgularda prehipertansif dönemde serum NO düzeyleri azalmadan ve ET-1 düzeyleri yükselmeden önce MAU'nin gelişmesi bize endotel hasarının erken dönemde başladığını düşündürmektedir. Endotel disfonksiyonu göstergesi olarak prehipertansif olgularda serum NO ve Endotelin-1 düzeyleri yeterli bir gösterge olmayabilir. Aşırı HT geliştikten sonra endotel hasarının artması ile serum NO düzeylerinin azalması ve ET-1 düzeylerinin yükselmesi gözlemlenebilir.

6. SONUÇ

Yeni tespit edilmiş esansiyel hipertansiyonlu olgularda;

1-Sistolik (n:46, %85) ve diyastolik kan basıncı yüksek (n:37, %69) olanlarda MAU pozitif (>30 mg/gün) olarak saptanmıştır.

2-Endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olan MAU'nin pozitif olduğu olgularda MAU ile serum NO ve Endotelin-1 düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$).

3-MAU düzeyi yüksek olanlarda serum albümin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (**$p=0.018$**).

4-İdrar elektrolitleri seviyelerinde endotel disfonksiyonu olan yeni tanı almış esansiyel hipertansiyon olgularında endotel disfonksiyonu olmayanlara göre anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

5-Endotel disfonksiyonu göstergesi olarak erken dönem tanı almış olgularda serum NO ve Endotelin-1 düzeyleri yeterli bir gösterge olmayabilir. Serum NO ve Endotelin-1 düzeyleri ile hipertansiyonlu olgularda uzun dönemde kardiovasküler hastalıklar açısından prognozu göstermedeki rolünü anlamak için ve kesin karara varabilmek için özellikle aşikar hipertansiyonlu olgularda anlamlı sonuçlara ulaşabilecek geniş katılımlı randomize ve kontrollü çalışmalarla araştırılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Morse SA, Dang A, Thakur V, Zhang R, Reisin E. Hypertension in chronic dialysis patients: pathophysiology, monitoring, and treatment. *Am J Med Sci*, 325:194-201, 2003.
2. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-175.
3. Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995, 38: 87-104.
4. Harrap SB. Genetics. In: Oparil S, Weber MA, eds. *Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999:ch.4
5. Yilmaz G, Aksulu HE, Demirel E, et al. Modulation by endothelium of the vascular effects of angiotensin II. *Agents Actions* 1987; 21: 184-190.
6. Ulf Landmesser, Helmutxler. Endotel Fonksiyonu ve Hipertansiyon. *Türkiye klinikleri* 2007 cilt 2, sayı 3.
7. Parving HH. Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *A J Hypertens Suppl* 1996;14(2):S89-93; discussion S93-4
8. Mimran A, Ribstein J Microalbuminuria in essential hypertension. *A J Hum Hypertens* 1996;10(10):657-61
9. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, Baldari G Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 1992;61(1):94-7
10. Nesovic M, Stojanovic M, Nesovic MM, Ciric J, Zarkovic M. Microalbuminuria is associated with salt sensitivity in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1996; 10(9):573-6
11. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol.* 2009 Jun;157(4):527-36

12. Martin W. Nitroxyl anion--the universal signalling partner of endogenously produced nitric oxide? *Br J Pharmacol.* 2009 Jun;157(4):537-9.
13. Chobanian Av ve ark. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VII). The JNC VII Report *JAMA*2003;289:2560–2572.
14. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension.* 2008 Nov;52(5):818-827.
15. Pickering G:Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972;52:570-83
16. RivaRocci S. Un nuovo sfigmomanometro. *Gaz Med Torino.* 1896;47:981.
17. Korotkov N. A contribution to the problem of methods for the determination of the blood pressure. *Izv Imperatorskoi Voennomeditsinskoy Akad.* 1905;11:365.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003 Dec;42(6):1206-1252.
19. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2005 Feb 8;111(5):697-716.
20. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension.* 2000 Nov;36(5):894-900.
21. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of “masked hypertension” detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA.* 2004 Mar 17;291(11): 1342-1349.
22. Manios ED, Koroboki EA, Tsiygoulis GK, et al. Factors influencing white-coat effect. *Am J Hypertens.* 2008 Feb;21(2):153-158.

23. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996;275:1571-1576.
24. Alderman MH. Blood pressure management: individualized treatment based on absolute risk and the potential for benefit. *Ann Intern Med*. 1993 Aug 15;119(4):329-335.
25. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999; 5:357-382.
26. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008; 117(19): 2544-2565.
27. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, Lefevre ML, Mackenzie TD, Oggedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2013 Dec 18.
28. Blumenfeld JD, Mann SJ, Laragh JH: Clinical evaluation and differential diagnosis of the individual hypertensive patient, in Laragh JH, Brenner BM: *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*, ed 2, New York, 1995, Raven Press, pp 1897-1911.
29. Kaplan NM: *Clinical Hypertension* 8th. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, p 63.
30. Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992;72:231-300.

31. Hunt SC, Hopkins PN, Lalouel JM. Hypertension. In: King RA, Rotter JI, Motulsky AG, eds. *The Genetic basis of Common Diseases*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002. pp. 127-54.
32. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545-556
33. Braun MC, Doris PA. Mendelian and trans-generational inheritance in hypertensive renal disease. *Ann Med*. 2012 Jun;44 Suppl 1:S65-73.
34. Ji W, Foo JN, O’Roak BJ, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet*. 2008 May;40(5):592-599.
35. Rossier BC, Stutts MJ. Activation of the epithelial sodium channel (ENaC) by serine proteases. *Annu Rev Physiol*. 2009;71:361-379.
36. Luft FC. Geneticism of essential hypertension. *Hypertension*. 2004 Jun;43(6):1155-1159.
37. Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet*. 41(6):677-687:2009. Epub. May 10, 2009.
38. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA): diagnosis, variability of phenotype and regulation of potassium homeostasis. *Steroids* 1995;60: 48-51.
39. Arngrimsson R, Siguroardottir S, Frigge ML, et al. A genomewide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p 13. *Hum Molec Genet* 1999;8:1799.
40. Ong KL, Cheung BM, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension*. 2007 Jan;49(1):69-75.
41. Nichols W, O’Rourke M. Aging: a physical perspective. In: Safar M, O’Rourke MF, eds. *Arterial stiffness in hypertension*. New York: Elsevier; 2006:379-397.
42. Luc M, Bortel V, Struijker-Boudier H, et al. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension*. 2001;38:914-921.

43. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999 Jul 27;100(4):354-60.
44. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 2002 May 22-29;287(20):2677-2683.
45. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension*. 2006 Mar;47(3): 502-508.
46. Henry JP, Liu J, Meehan W. Psychosocial stress and experimental hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995:905-922.
47. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, et al. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):913-923.
48. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, et al. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens*. 1988;6(10):763-777.
49. Oparil S, Chen Y-F, Berecek K. The role of the central nervous system in hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995:713-740.
50. Shigetoh Y, Adachi H, Yamagishi S, et al. Higher heart rate may predispose to obesity and diabetes mellitus: 20-year prospective study in a general population. *Am J Hypertens*. 2009 Feb;22(2):151-155.
51. Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *Jd Hypertens*. 2006 Apr;24(4):603-610.
52. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 28;52(18):1482-1489.

53. Williams B, Lacy PS. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 18;54(8):705-713.
54. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:76-97.
55. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1979-87.
56. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998;32:1039-43.
57. Williams GH. Hypertensive vascular disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL ed). 15th edition. McGraw Hill. Newyork. 2001;Vol 2, 1414-1430.
58. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension*. 1997;30(5):1144-1149.
59. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993;21:129-35.
60. Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK, et al. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly versus young subjects. *Hypertension* 1997;29:700-5.
61. Stehouwer CDA, Lambert J, Donker AJM, Van Hinsbergh VWM. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997;34:55-68.
62. Yamori Y, Liu L, Ikeda K, et al. Different associations of blood pressure with 24-hour urinary sodium excretion among pre- and post-menopausal women. WHO Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison (WHO-CARDIAC) Study. *J Hypertens*. 2001 Mar;19(3 pt 2):535-538.

63. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1988 Jul 30;297(6644):319-328.
64. Alderman MH. Presidential address: 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension: dietary sodium and cardiovascular disease: the “J”-shaped relation. *J Hypertens*. 2007 May;25(5):903-907.
65. Morris Jr RC, Sebastian A, Forman A, et al. Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension*. 1999 Jan;33(1):18-23.
66. Barba G, Cappucio FP, Russo L, et al. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. *Hypertension* 1996;27:1160-4.
67. Sasaki S, Zhang X-H, Kestelott H. Dietary sodium, potassium, saturated fat, alcohol and stroke mortality. *Stroke* 1995;26:783-9.
68. Mac Gregor GA, Sever PS. Salt-overwhelming evidence but still no action: can a consensus be reached with the food industry. *Br Med J* 1996;312:1287-9.
69. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994;23:171-5.
70. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:633-9.
71. Laragh JH. The renin system and four lines of hypertension research. *Hypertension* 1992;20:267-79.
72. Massie BM, McPhee SJ. Systemic Hypertension. In: *Current Medical Diagnosis and Treatment* (Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA ed). 44th edition. McGraw Hill. New York. 2005; 404-429.
73. McCarron DA, Reusser ME. Finding consensus in the dietary calcium-blood pressure debate. *J Am Coll Nutr*. 1999;18(5 Suppl):398-405.

74. Laragh JH, Sealey JE. Renin-angiotensin-aldosterone system and the renal regulation of sodium, potassium, and blood pressure homeostasis. In: Windhager EE, ed. Renal physiology, sec 8 of Handbook of physiology. New York: Oxford University Press; 1992:1409-1541.
75. Campbell DJ. Critical review of prorenin and (pro)renin receptor research. *Hypertension*. 2008 May;51(5):1259-1264.
76. DiBona GF. Functionally specific renal sympathetic nerve fibers: role in cardiovascular regulation. *Am J Hypertens*. 2001 Jun;14(6 pt 2):163S-170S.
77. DiBona GF. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Nov; 279(5):R1517-R1524.
78. Googfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996;334:1649-54.
79. Zhou MS, Schulman IH, Raij L. Nitric oxide, angiotensin II, and hypertension. *Semin Nephrol*. 2004 Jul;24(4):366-378.
80. Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev*. 2000 Dec;52(4):639-672.
81. Ponnuchamy B, Khalil RA. Cellular mediators of renal vascular dysfunction in hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Apr;296(4): R1001-R1018.
82. Kwon TH, Nielsen J, Kim YH, et al. Regulation of sodium transporters in the thick ascending limb of rat kidney: response to angiotensin II. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003 Jul;285(1):F152-F165.
83. Liu F-Y, Cogan M. Angiotensin II stimulation of hydrogen ion secretion in the rat early proximal tubule. Modes of action, mechanisms, and kinetics. *J Clin Invest*. 1988;82:601-607.
84. Leong PK, Devillez A, Sandberg MB, et al. Effects of ACE inhibition on proximal tubule sodium transport. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(4):F854-863.

85. Lee DH, Riquier AD, Yang LE, et al. Acute hypertension provokes acute trafficking of distal tubule Na-Cl cotransporter (NCC) to subapical cytoplasmic vesicles. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 Apr;296(4):F810-818.
86. Nogueira EF, Bollag WB, Rainey WE. Angiotensin II regulation of adrenocortical gene transcription. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 Apr 29;302(2):230-236.
87. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, et al. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev*. 2005 Apr;85(2):679-715.
88. Guyton A, Hall J, Coleman T, et al. The dominant role of the kidneys in long-term arterial pressure regulation in normal and hypertensive states. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995:1311-1326.
89. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007 Jan;292(1):C82-C97.
90. Carey RM, Wang ZQ, Siragy HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension*. 2000 Jan;35(1 pt 2):155-163.
91. Carey RM. Update on the role of the AT2 receptor. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005 Jan;14(1):67-71.
92. Dzau VJ, Gibbons GH, Cooke JP, et al. Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials, and perspectives. *Circulation* 1993;87:705-19.
93. Lever Af, Harrap SB. Essential hypertension: a disorder of growth with origins in childhood? *J Hypertens* 1992; 10:101-20.
94. Sarma R.V.S.N. . Endotelial dysfunction. Available at:www.drSarma.in.
95. Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost*. 1997;77:408-423.
96. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med*. 1996;47:315-331.

97. Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH, et al. The endothelial cell ecto - ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *J Clin Invest.* 1997;99:1351-1360.
98. Lijnen HR, Collen D. Endothelium in hemostasis and thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;39:343-350.
99. Li, H., Forsterman, U., 2000. Nitric oxide in pathogenesis of vascular disease. *J. Pathol.* 190, 244-254.
100. Furchgott R F, Zawadzki JV. Obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
101. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
102. Janssens SP, Shimouchi A, Quertermous T, et al. Cloning and expression of a cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1992;267:14519-22.
103. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001; 85: 342-50.
104. Esper RJ. Interrogando al endotelio. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 429-439.
105. Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. New York: Authors' Publishing House; 1992. p.211-38.
106. Ferroni P Et al: Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nut Met.& cardiovascular diseases* 2006;16: 222-233.
107. Alexander RW, Hennigar RA, Griendling KK. Hypertension: Mechanisms and therapy. In: Braunwald E, Hollenberg N editors. *Atlas of Heart Diseases.* Philadelphia: Current Medicine Inc.; 1995. chapter 4.
108. Atherosclerosis involves more than just lipids: Focus on inflammation. *Eur. Heart. J.* 19-26.
109. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109:III27-III32.

110. Kirkpantur A. ve Altun B. Endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon. *Türk J. Cardiol.* 2006;9:55-61.
111. Heitzer T, Sclingszig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104:2673-2678.
112. Brovkovych V, Dobrucki LW, Brovkovych S, et al. Nitric oxide release from normal and dysfunctional epithelium. *J Physiol Pharmacol.* 1999;50:575-586.
113. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
114. Barton M, Kiowski W. The therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 2001; 3: 322-30.
115. Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT, et al. Working under pressure: the vascular endothelium in arterial hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000;14:617-630.
116. Deng YB, Wang XF, Le GR, Zhang QP, Li CL, Zhang YG. Evaluation of endothelial function in hypertensive elderly patients by high-resolution ultrasonography. *Clin Cardiol* 1999; 22: 705-10.
117. Hardie KL, Kinlay S, Hardy DB, Wlodarczyk J, Silberber JS, Fletcher PJ. Reproducibility of brachial ultrasonography and flow-mediated dilatation (FMD) for assessing endothelial function. *Aust N Z J Med* 1997; 27: 649-52.
118. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations: dippers and nondippers. *Circulation.* 1990;81:700-702
119. Jensen-Urstad K, Rosfors S. A methodological study of arterial wall function using ultrasound technique. *Clin Physiol* 1997; 17: 557-67.
120. Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart* 1997; 78: 22-7.
121. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial Dysfunction: from physiology to therapy. *J Moll Cell Cardiol* 1999; 31: 61-74.

122. Kaplan NM. Clinical Hypertension. 7th ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1998. p.74-246.
123. Zhang S, Day I, Ye S. Nicotine induced changes in gene expression by human coronary artery endothelial cells. *Atherosclerosis* 2001; 154: 277-83.
124. Masserli F H. The ABCs of Antihypertensive Therapy. New York: Authors' Publishing House; 1994. p.37-45.
125. Ferrari E. et al. Coronary syndromes following aspirin withdrawal . A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:456-459
126. Hashimoto M, Kozaki K, Eto M, et al. Ouchi Y Association of coronary risk factors and endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery. *Hypertens Res* 2000; 23: 233-8.
127. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D. Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation*. 2003;107(14):1891-5.
128. Wu CJ, Wang L, Li X, Wang CX, Ma JP, Xia XS. [Impact of adding folic acid, vitamin B(12) and probucol to standard antihypertensive medication on plasmahomocysteine and asymmetric dimethylarginine levels of essential hypertensionpatients]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2012 Dec;40(12):1003-8.
129. Pedrinelli R. Microalbuminuria in essential hypertension. A marker of systemic vascular damage? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(3):379-81
130. Pontremoli R. Microalbuminuria in essential hypertension—its relation to cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(11):2113-5
131. Van Zwieten PA. Endothelial dysfunction in hypertension.A critical evaluation. *Blood Press Suppl* 1997;2:67-70
132. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994;2;344(8914): 14-8.
133. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 652-8

134. Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, et al. Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension* 1997;29:242-47.
135. Guagnano MT, Ferroni P, Santilli F, et al. Determinants of platelet activation in hypertensives with microalbuminuria. *Free Radic Biol Med.* 2009;46:922-7.
136. Nyberg M, Mortensen SP, Hellsten Y. Physical activity opposes the age-related increase in skeletal muscle and plasma endothelin-1 levels and normalizes plasma endothelin-1 levels in individuals with essential hypertension. *Acta Physiol (Oxf).* 2013 Mar;207(3):524-35.
137. Vischer UM, Giannelli SV, Weiss L, Perrenoud L, Frangos E, Herrmann FR. The prevalence, characteristics and metabolic consequences of renal insufficiency in very old hospitalized diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2011 Apr;37(2):131-8.
138. Pedrinelli R, Dell'omo G, Penno G, et al. Microalbuminuria, a parameter independent of metabolic influences in hypertensive men. *Journal of Hypertension* 2003;21(6):1163-1169
139. Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, et al. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:360–365
140. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society *BMJ* 22 April 2000;320:1128
141. Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, et al. Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and non-dippers. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2039-43.
142. Gerasimovska-Kitanovska B, Zafirovska K, Bogdanovska S, Lozance L, Severova-Andreevska G. Decreased nitric oxide in women with essential hypertension in prehypertensive phase. *Croat Med J.* 2005 Dec;46(6):889-93. *Br J Pharmacol.* 2009 June; 157(4): 537–539.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

20

TOPLANTI TARİHİ : 02/10/2012
TOPLANTI NO : 2012/19

KARARLAR :

- 2- B.E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İbrahim YILDIRIM'ın sorumluluğunda yapılacak olan 2012-111-18/09 Protokol no'lu "Yeni Tespit Edilmiş Esansiyel Hipertansiyonlu Olgularda Endotelial Disfonksiyonu Göstergelerinin Araştırılması" konulu çalışmanın Etik Kurallara uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı