

Esansiyel hipertansiyonlu bireylerde endotel disfonksiyonu biyobelirteçleri olarak NO, endotelin ve mikroalbuminüri

NO, endothelin and microalbuminuria as biomarkers of endothelial dysfunction in subjects with essential hypertension

Kemal Mağden¹, Tahir Bezzin²

1Gebze Fatih Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

2Gebze Fatih Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Esansiyel hipertansiyonun patogeneğinde (EH) endotel disfonksiyonu ve nitrik oksit (NO), endotelin-1 (ET-1) deki dengesizlik yer almaktadır. Çalışmamızın amacı yeni tanı almış EH'lu bireylerde mikroalbuminüri ile serum NO seviyeleri ve ET-1 ile arasındaki ilişkiyi, dipper ve non-dipper HT olan hastalarda NO, endotelin 1 düzeyleri ile ilişkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmaya Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğine başvuran, EH'lu olan 18 yaş üstü toplam 54 hasta (kadın=27, (yaş=46,1±12,8 yıl) alındı. NO, Endotelin 1, Ambulatuvar kan basıncı, kreatinin klerensi ve idrarda mikroalbumin değerleri ölçümleri yapıldı. Mikroalbuminüri 30-300mg/gün olanlar pozitif olarak kabul edildi. NO değeri 64,14 µmol/L altında olanları düşük grup, 64,14 µmol/L ve üzerinde olanları normal grup, ET-1 değeri 2,67 pg/ml altında olanları düşük, 2,67 pg/ml ve üzerinde olanları yüksek grup olarak sınıflandırdık. Mikroalbuminürinin endotel disfonksiyonunun kuvvetli bir göstergesi olması dolayısıyla mikroalbuminüri olmayan grup kontrol grubu olarak alındı

BULGULAR: ET-1 ve NO düzeyleri endotel disfonksiyonu olan (n=17) ve olmayan (n=37) EH'lu bireylerde benzer bulundu [60.6 (8.3-111.4) ve 62.3 (6.6-271.8), p=AD ve 2.30 (0.32-6.63) ve 1.59 (0.28-8.87), p=AD]. Mikroalbuminüri ile ne ET-1 ne de NO düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı. Serum albumin düzeyleri endotel disfonksiyonu olan grupta anlamlı olarak düşük bulundu [3.90 (3.4-4.5) ve 4.10 (3.8-4.7), p=0.018]. Dipper ve non-dipper hasta grubunda 24 saatlik idrarda elektrolit atılımında anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hipertansiyonun yeni gelişmiş oluşu ve NO biyoyararlanımının bozulup henüz serum NO düzeylerinin düşmemiş olması; esansiyel hipertansiyonlu mikroalbuminürik olan ve olmayan bireylerde NO ve ET-1'in benzer düzeyde oluşunu açıklayabilir.

Anahtar Kelimeler: nitrik oksit, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, mikroalbuminüri, endotelin-1

İletişim / Correspondence:

Dr. Kemal Mağden

Gebze Fatih Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

E-mail: bezgintahir3@yahoo.com

Başvuru Tarihi: 31.12.2018

Kabul Tarihi: 24.07.2020

ABSTRACT

INTRODUCTION: Endothelial dysfunction, imbalance in the nitric oxide (NO) and Endothelin-1 (ET-1) play role in the pathogenesis of essential hypertension (EH). We aim to investigate relationship between microalbuminuria (MA) and NO, ET-1 levels in the newly diagnosed patients with EH, is also to search relationship between MA and NO, ET-1 levels in patients with dipper and non-dipper HT.

METHODS: Patients above 18 years old with newly diagnosed EH who presented to outpatient nephrology clinic of Bülent Ecevit University Hospital were included into the study (n=54, female=27, age=46,1±12,8 years). NO, Endothelin-1, ambulatory blood pressure, creatine clearance and urinary albumin measurement were done. Whom MA was 30-300mg/day were accepted as positive. A NO value below 64,14 µmol/ was accepted as lower grup, above that assumed as normal grup. ET-1 value of lower than 2,67 pg/ml was low, above that value was accepted as high grup. MA negative patients with EH was accepted as control grup.

RESULTS: Levels of ET-1 and NO were found to be similar among MA positive (n=17) and negative (n=37) patients [60.6 (8.3-111.4) vs. 62.3 (6.6-271.8), p=NS] and [2.30 (0.32-6.63) vs. 1.59 (0.28-8.87), p=NS]. There were neither correlation of MA with NO nor MA with ET-1. Serum albumin levels were lower in endothelial dysfunction group [3.90 (3.4-4.5) vs. 4.10 (3.8-4.7), p=0.018]. There were no significant difference about urinary electrolyte excretion in patients with Dipper and Non-dipper HT.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Recent onset of hypertension, impairment of NO bioavailability and absence of decrease of NO levels can describe similar NO and ET-1 levels in EH with and without microalbuminuria

Keywords: nitric oxide, hypertension, endothelial dysfunction, microalbuminuria, endotelin-1

GİRİŞ

Kan basıncını belirleyen parametreler kalp debisi ve periferik arteriyel direnç olup hipertansiyona neden olan faktörler bunlardan herhangi birinde veya her ikisinde artışa sebep olurlar. Esansiyel hipertansiyondan (EH) sorumlu spesifik bir etiyolojik neden yoktur. EH'un patogenezinde artmış intravasküler sıvı hacmi, sempatik hiperaktivite, renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivitesindeki artışa bağlı vazokonstriksiyon, vazodilatatör etkisi olan prostaglandinlerde ve nitrik oksitte (NO) azalma, vazokonstriktör etkisi olan endotelinde artma ve sonuçta periferik vasküler direncin artması yer almaktadır (1). Ayrıca çevresel faktörler, yaş, cinsiyet, genetik yapı, yaşam tarzı ve sosyoekonomik durumun da etkisi vardır (2). Hipertansiyonda vasküler direnç artışına karşın endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) ve prostasiklin gibi vazodilatatör etkinliği olan mediyatörlerin salınmasının azalması söz konusudur (3).

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. Endotel disfonksiyonu tanım olarak endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) ulaşılabilirliği ve oksidatif strese bozukluk nedeniyle endotel hücrelerinin fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğramasıdır (4). Endotel disfonksiyonu, endotel kökenli nitrik oksitin damar koruyucu ve antiaterojenik etkilerinin kaybindan kaynaklanan, hipertansiyonun inme, miyokard infarktüsü, koroner mikrovasküler disfonksiyon ve arter sertliğinde artış gibi makrovasküler komplikasyonları ile ilişkilendirilmektedir (5).

Mikroalbuminüri ile endotel disfonksiyonu arasında kuvvetli ilişkilerin olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır ve bu çalışmalarda mikroalbuminüri ile endotel disfonksiyonu arasında yüksek oranda bir paralellik olduğu gösterilmiştir. Esansiyel hipertansiyonun erken döneminde NO reseptörlerinin azaldığını ve biyoyararlanımının bozulduğunu gösteren çok az sayıda çalışma vardır. Endotel disfonksiyonu bulunan kişilerde erken

dönemde NO ve endotelin 1 serum düzeyleri ile ilgili veriler az sayıdadır. Hipertansiyonun ilerleyen döneminde ancak plazma NO düzeylerinin azaldığı bulunmuştur.

Yeni tanı almış esansiyel hipertansiyonlu bireylerde de mikroalbuminüri, endotelin-1 ve NO düzeyleri ve aralarında ilişki olup olmadığı daha önce yeterince çalışılmamıştır. Bu amaçla yeni tanı ilaç kullanmayan hipertansif hastalarda; mikroalbuminüri düzeyine bakarak endotel hasarı olan ve olmayan grupları tespit etmeyi ve bu gruplar arasında da plazma NO ve endotelin-1 düzeyleri, 24 saatlik idrarda kreatin klerensi değerlerini ve ambulatuvar kan basıncı ölçüm verilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Ayrıca endotel disfonksiyonunda mikroalbuminüri varlığı ile serum NO seviyeleri ve ET-1'in hipertansiyon ile arasındaki ilişkiyi, dipper ve non-dipper HT olan hastalarda kanda NO, endotelin 1 düzeyleri ile ilişkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğine Mart - Aralık 2012 tarihleri arasında başvuran, primer hipertansiyonu olan ve eşlik eden diyabetes mellitus, periferik arter hastalığı, aterosklerotik kalp hastalığı, kalp yetmezliği gibi hastalıkları olmayan 18 yaş üstü 54 hasta dahil edildi ve çalışmamız için Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurul'undan onay alındı.

Çalışmaya daha önce antihipertansif tedavi almayan veya düzensiz antihipertansif tedavi alan (kan basıncı kontrol altında olmayan) son 1 hafta içinde antihipertansif ilaç kullanımı olmayan hastalar katıldı. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirilerek yazılı onam formu alındı. Gebelik ve lohusa olanlar, ilaç kullanmakta olan hipertansiyon hastaları, malignitesi olan hastalar, kontrolsüz psikiyatrik hastalığı olanlar, genel durumu kötü ve felçli hastalar, alkol, intravenöz ilaç ve madde bağımlılığı olan hastalar ve sekonder hipertansiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalarda; NO, Endotelin 1, Ambulatuvar kan basıncı, 24 saatlik idrarda sodyum, 24 saatlik idrarda potasyum, 24 saatlik idrarda klor, 24 saatlik idrarda kalsiyum, 24 saatlik idrarda magnezyum, 24 saatlik idrarda kreatinin klerensi ve 24 saatlik idrarda mikroalbumin değerleri ölçümleri yapıldı. Mikroalbuminüri 30-300mg/gün olanlar pozitif olarak kabul edildi. NO değeri 64,14 µmol/L altında olanları düşük grup I, $\geq 64,14$ µmol/L olanları normal grup, ET-1 değeri 2,67 pg/ml altında olanları düşük, $\geq 2,67$ pg/ml olanları yüksek grup olarak sınıflandırdık.

Hastaların 24 saatlik idrarı usülüne uygun toplandı. İdrar örneklerinin laboratuvara teslim edildiği esnada biyokimya tüplerine açlık venöz kan örnekleri alındı. Kanlar tamamen pıhtılaşmadan sonra 3500 devir /dk'de 5 dk santrifuj edilerek serum kısımları ayrıldı. 24 saatlik idrar örneğinin volüm ölçümü yapıldı. Daha sonra serum ve idrar örnekleri analiz edilinceye kadar -80° C'de saklandı. Serum nitrik oksit düzeyleri Enzo markalı (Enzolive Sciences, Lausen, Switzerland) nitrik oksit (total) elisa kitiyle ölçüldü. Serum endotelin düzeyinin ölçümü ELISA prensibine dayanan Enzo firmasının Human Big Endothelin-1 (Enzolive 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 kalsiyum, magnezyum ve kreatinin düzeyleri ile serum kreatinin düzeyleri kolorimetrik yöntemle, idrar mikroalbumin düzeyleri immunotürbidimetrik yöntemle BS-2000M (Mindray, Shenzhen, China) cihazında çalışıldı. Kreatinin klirensi idrar kreatinin, serum kreatinin ve idrar hacmi kullanılarak $[CCr = (\text{idrar kreatinin}) \times (\text{idrar volümü}) / (\text{serum kreatinin}) \times 1440]$ hesaplandı.

Tüm hastaların kan basıncı yatar pozisyonda ERKA marka sfingomanometre ile ölçülmüştür. Bu ölçüm ortalamalarına dayanılarak hastalar daha düşük ve daha yüksek olarak 2 gruba ayrıldı. Klinik SKB:130mmHg sınır olarak alındı ve bunun üzerinde olanlar yüksek grubu oluşturdu. Klinik

DKB:85mmHg sınır olarak alındı ve bunun üzerinde olanlar da yüksek grubu oluşturdu.

Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu (AKBM) ile kan basıncı profilinin değerlendirilmesi amacı ile davet edilen hastalar, normalde bir günlerini nasıl geçiriyorlarsa benzer aktivitelerde bulunmaları konusunda uyarılarak, sabah saat 10:00'da AKBM cihazı takıldı. Delmar Reynolds 2007 Cihazı ve bu cihaza ait bilgisayar programı çalışma için kullanıldı. Uygun ölçüdeki manşon dominant olmayan kola yerleştirildi. Cihaz 08.00 ile 24:00 saatleri arası her 30 dakikada bir, 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 'non-dipper' olarak tanımlandı.

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.

BULGULAR

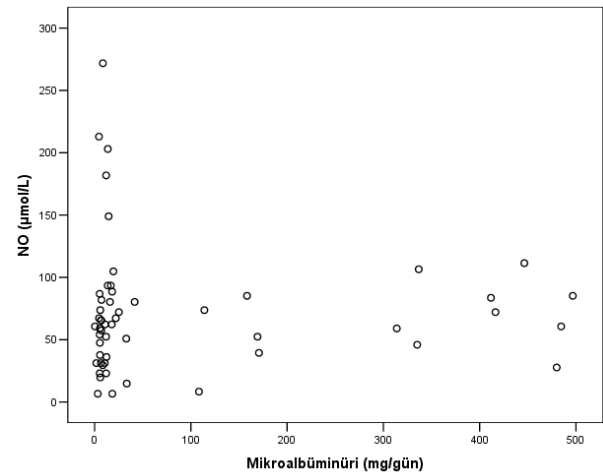
Hastaların 27'si kadın (%50) idi. Yaş ortalaması 46,1±12,8 idi. Mikroalbüminüri olmayan grup kontrol grubu olarak alındı Mikroalbüminürinin >30mg/gün üzeri pozitif değeri olarak kabul edildi. Hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Laboratuvar sonuçları Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri			
		Ortalama±S.S	Minimum-Maksimum
Yaş		46.1±12.83	21-81
VKI		31.053±6.02	19.4-52.8
SKB (mmHg)		138.8±16.68	120-180
DKB (mmHg)		91.48±10.84	70-120
		n	%
Cinsiyet	Erkek	27	50
	Kadın	27	50
AKBM	Dipper	11	20.4
	Nondi pper	43	79.6

KI, Vücut kitle indeksi; SKB, Sistolik kan basıncı; DKB, Diyastolik kan basıncı; AKBM, Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu

Tablo 2. Laboratuvar sonuçları		
	Ortalama±S.S	Minimum-Maksimum
Albumin (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	0.46-3.42
Nitrik Oksit (µmol/L)	71.24±51.48	7-272
Big 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	24.8-414.9
BUN:Kan üre nitrojeni		

Çalışmada mikroalbüminüri düzeyi ile NO düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r=0.06$, $p=0.237$) (Şekil 1, Tablo 3). Mikroalbüminüri olan grupla kontrol grubu arasında NO düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.873$) (Tablo 4). Benzer şekilde mikroalbüminüri ile Big ET-1 düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r=0.06$ $p=0.663$) (Şekil 2, Tablo 3). Mikroalbüminüri olan grupla mikroalbüminüri olmayan grup arasında ET-1 düzeyleri bakımından da anlamlı istatistiksel bir fark bulunmadı ($p=0.165$) (Tablo 4).

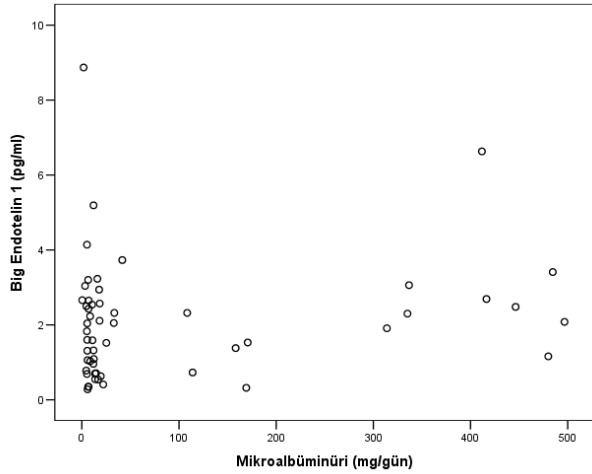


Şekil 1. Mikroalbüminüri ile NO arasındaki korelasyon ($p=0.237$).

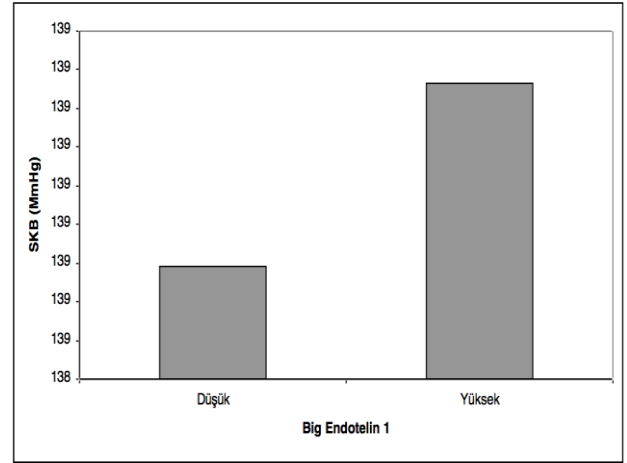
Tablo 3. Mikroalbüminüri ile NO, Big Endotelin-1 ve VKI'nin korelasyonu		
Mikroalbüminüri	r	p
NO	0.16	0.237
Big ET-1	0.06	0.663
VKI	0.16	0.257

NO, Nitrik Oksit; Big ET-1, Big Endotelin-1; VKI, Vücut kitle indeksi.

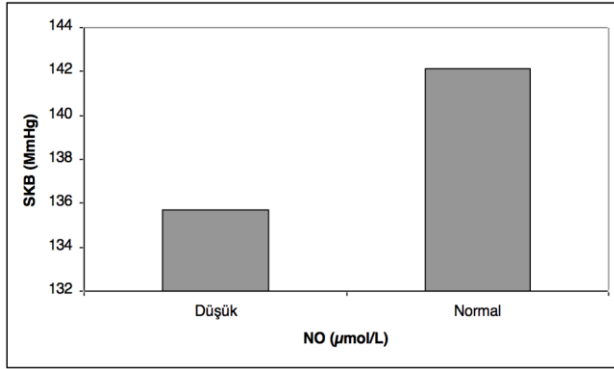
Mikroalbüminüri olan grupla olmayan grup arasında albumin düzeyleri karşılaştırıldığında mikroalbüminüri olan grupta serum albumin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.018$) (Tablo 4). Mikroalbüminüri olan ve olmayan gruplar arasında BUN ve kreatinin düzeyleri bakımından da anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.092$, $p=0.278$ sırasıyla) (Tablo 4).



Şekil 2. Mikroalbüminüri ile Big Endotelin-1 arasındaki korelasyon ($p=0.663$)



Şekil 4. Big Endotelin-1 düzeylerine göre ortalama SKB değerleri ($p=0.143$)



Şekil 3. NO düzeylerine göre klinik ortalama SKB değerleri ($p=0.802$).

Klinik ortalama SKB yüksek olan grupta mikroalbüminüri düzeyleri klinik ortalama SKB daha düşük olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.011$). Nitrik oksit düzeyleri düşük olan grup ile normal olan grup arasında klinik ortalama SKB değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0.802$) (Şekil 3).

Big Endotelin-1 düzeyi düşük grup ile Big ET-1 düzeyi yüksek grup arasında ortalama klinik SKB değerleri bakımından fark bulunmadı ($p=0.143$) (Şekil 4).

Tablo 4. Mikroalbüminüri ile NO, Big Endotelin-1, Albümin, BUN ve Kreatinin arasındaki ilişki

	Mikroalbüminüri var n=17	Mikroalbüminüri yok n=37	p
NO	60.6 (8.3-111.4)	62.3 (6.6-271.8)	0.873
Big ET-1	2.30(0.32-6.63)	1.59(0.28-8.87)	0.165
Albümin	3.90(3.4-4.5)	4.10(3.8-4.7)	0.018
BUN	14(10-27)	14(9-23)	0.092
Kreatinin	1.0(0.46-3.42)	0.92(0.55-1.40)	0.278

NO, Nitrik Oksit; Big ET-1: Big Endotelin-1; BUN, Kan üre nitrojeni..

Mikroalbüminüri düzeyi yüksek hasta grubunun klinik ortalama DKB değerleri mikroalbüminüri düzeyi düşük olanlara göre daha yüksek bulundu ($p=0.008$). NO düzeyi düşük hasta grubunun NO düzeyi normal gruba kıyasla klinik ortalama DKB daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.830$).

Big Endotelin-1 düzeyi yüksek olan grubun düşük olan gruba kıyasla klinik ortalama DKB değeri daha yüksek gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.333$).

Ambulatuvar kan basıncı monitörü (24 saat tansiyon holter) ile değerlendirilen dipper ve nondipper hipertansiyonu olan hasta gruplarında MA, NO ve Big ET-1 düzeyleri arasındaki fark ise anlamlı değildi (MA için $p=0.780$, NO için $p=0.780$, Big ET-1 için $p=0.533$).

Vücut kitle indeksi ile NO düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r=0.08$, $p=0.572$). Vücut kitle indeksi ile Big ET-1 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r= -0.25$ $p=0.070$). Vücut kitle indeksi ile mikroalbuminüri arasında anlamlı istatistiksel bir korelasyon bulunmadı ($r=0.16$ $p=0.257$) (Tablo 3).

Nitrik oksit düzeyleri normal olan grupla NO düzeyleri düşük olan grup arasında serum albümin düzeyleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmadı ($p=0.909$). Aynı gruplar arasında BUN ve kreatinin düzeyleri karşılaştırıldığında da fark anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0.375$, $p=0.217$).

Big endotelin 1 düzeyleri normal olan grupla Big ET-1 düzeyleri yüksek olan grup arasında serum albümin düzeyleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmadı ($p=0.095$). Aynı gruplar arasında BUN ve kreatinin düzeyleri karşılaştırıldığında da fark anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0.161$, $p=0.264$).

Mikroalbuminürisi olan ve olmayan gruplar arasında MA ile 24 saatlik idrarda bakılan elektrolitler (İdrar Na, İdrar K, İdrar Cl, İdrar Ca ve İdrar Mg) ve kreatin klerensi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (İdrar Na için $r= -0.10$ $p=0.47$, İdrar K için $r= -0.70$ $p=0.61$, İdrar Cl için $r= -0.05$ $p=0.74$, İdrar Ca için $r= -0.09$ $p=0.51$, İdrar Mg için $r= -0.12$ $p=0.41$, CCr için $r= -0.21$ $p=0.14$) (Tablo 5).

Ambulatuvar kan basıncı monitörü ile değerlendirilen dipper ve non-dipper hipertansiyonu olan hasta gruplarında 24 saatlik idrar elektrolitleri düzeyleri arasındaki fark ise anlamlı değildi (idrar Na için $p=0.805$, İdrar K için $p=0.421$, idrar Cl için

$p=0.872$, idrar Ca için $p=0.144$, idrar Mg için $p=0.813$, CCr için $p=0.675$).

Klinik ortalama SKB daha düşük olan grubun 24 saatlik idrar elektrolitleri düzeyleri ile klinik ortalama SKB daha yüksek olan grubun 24 saatlik idrar elektrolitleri düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı (idrar Na için $p=0.422$, idrar K için $p=0.990$, idrar Cl için $p=0.296$, idrar Ca için $p=0.558$, idrar Mg için $p=0.933$, CCr için $p=0.729$).

Klinik ortalama DKB daha düşük olan grubun 24 saatlik idrar elektrolitleri düzeyleri ile klinik ortalama DKB daha yüksek olan grubun 24 saatlik idrar elektrolitleri düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı (idrar Na için $p=0.244$, idrar K için $p=0.256$, idrar Cl için $p=0.347$, idrar Ca için $p=0.113$, idrar Mg için $p=0.434$, CCr için $p=0.470$).

24 saatlik idrar elektrolitleri düzeyleri ile NO, Big ET-1 ve MA arasındaki ilişkilerin hiçbiri anlamlı değildi. NO ile 24 saatlik idrarda bakılan elektrolitler ve NO ile kreatinin klerensi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (idrar Na için $r=-0.07$ $p=0.632$, idrar K için $r= -0.10$ $p=0.487$, idrar Cl için $r= -0.11$ $p=0.443$, idrar Ca için $r= -0.09$ $p=0.560$, idrar Mg için $r=0.20$ $p=0.882$, CCr için $r=0.07$ $p=0.594$).

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

TARTIŞMA

Esansiyel hipertansiyon, arteryel endotel disfonksiyonu ve nitri oksit salınımındaki değişiklikler ile ilişkilidir. Endotel disfonksiyonu varlığı subklinik ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların artmış riski ile ilişkilidir. Hem yaşlanma hem de hipertansiyon endotel fonksiyonlarında azalma ile ilişkilidir (7). Hipertansiyonun erken evresinde idrarda albümin ekskresyonunda artış endotel disfonksiyonun önemli bir göstergesidir. Ateroskleroz ve kardiyovasküler bozulma ile ilişkili

olan mikroalbüminürinin bağımsız risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (8-11).

Yeni tespit edilmiş esansiyel hipertansiyonlu olgularda endotelial disfonksiyonu göstergelerini araştırdığımız bu çalışmada nitrik oksit, endotelin-1, ambulatuvar kan basıncı, 24 saatlik idrarda (24sİ) Na, 24 saatlik idrarda K, 24 saatlik idrarda Cl, 24 saatlik idrarda Ca, 24 saatlik idrarda Mg, 24 saatlik idrarda kreatinin klerensi ve 24 saatlik idrarda mikroalbümin değerleri ölçümleri yapıldı. Literatürde HT 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 (12-15).

Endotel disfonksiyonu olduğunda başlangıçta nitrik oksitin plazma düzeyleri düşmeden önce biyoyararlanımında progressif bir azalma olduğu, daha sonra plazma NO düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (7, 16). Guagnano ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada; endotel hasarı saptanmış hipertansif mikroalbüminürik hastalarda plazma NO seviyesinde azalma gözlemlenmiştir (17). Çalışmamızda yeni tanı almış esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda mikroalbüminüri ile NO arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulamadık ancak MA var olan hastalarda plazma NO düzeylerini daha düşük bulduk. Çalışmamızda endotel disfonksiyonu olan mikroalbüminürik hastalarda NO düzeylerinin düşüklüğünün istatistiksel olarak anlamsız çıkması; hipertansiyonun yeni gelişmiş olması ve NO biyoyararlanımının bozulup henüz serum düzeylerinin düşmediği erken dönemde olması nedeniyle olabilir.

Nyberg ve ark. iskelet kası ve plazma endotelin-1 düzeyleri normotansif bireylere göre hipertansif bireylerde yaşla birlikte arttığını bildirmektedir. Egzersizle hipertansif hastalarda endotelin-1 seviyelerini normalize olduğu ve normotansiflerin iskelet kasında ET(A) reseptörünün ekspresyonu arttığı bildirilmektedirler (18). Bizim çalışmamızda endotel disfonksiyonu olan mikroalbüminürik hastalarda big ET-1 düzeylerinde artış mevcuttur ancak MA düzeyleri ile bu big ET-1 düzeyleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hipoalbüminemi daha çok makro ve mikroalbüminüri diyabetes mellituslu hastalarda ve malnütrisyonu olan geriyatrik vakalarda görülmekte olup hipertansif mikroalbüminüri hastalarda daha nadir rastlanan bir durumdur (19). Çalışmamızda ise esansiyel HT'li mikroalbüminürisi pozitif hastalarda serum albümin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. BUN ve kreatinin seviyeleri ile MA arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Mikroalbüminürisi olan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan çalışmalar artmış morbidite ve mortaliteyi ortaya koyarken aynı zamanda artmış albümin atılımının, yaygın damar hasarını yansıttığını da göstermiştir (20). Ayrıca MA 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 mikroalbüminüri pozitif korelasyon göstermiştir (21). Biz de klinik ortalama SKB ile MA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu bulduk. Klinik ortalama SKB yüksek olan grupta MA düzeyleri klinik ortalama SKB daha düşük olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Benzer şekilde çalışmamızda klinik ortalama DKB ile MA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Klinik ortalama DKB yüksek olanlarda MA düzeyleri klinik ortalama DKB daha düşük olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Noktürnal kan basıncı uç organ hasarı ile ilişkilidir (22). AKBM'nin non-dipper HT'ye sahip olan hastalar kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar açısından dipper HT'ye sahip olanlara göre daha fazla risk taşırlar. Bu durum ise non-dipper tipe sahip olanlarda, dipper tipi olanlara göre endotel fonksiyonunda daha fazla bozulma olması ile açıklanmaktadır. Yukihito ve ark. esansiyel HT tanısı almış hastalarda ambulatuvar kan basıncı ritmi ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Dipper HT grubuna göre NO üretiminin non-dipper HT hastalarında daha az miktarda olduğunu gözlemlemişlerdir (23).

Çalışmamızda ise Dipper HT ve non-dipper HT si olan gruplar arasında NO, big ET-1 ve MA düzeyleri arasındaki fark anlamlı değildi.

VKI yüksekliğinin endotelial etkilenme ve MA'yi kolaylaştırıcı etkisinin olmasında genetik yatkınlığın olabileceğini söyleyen yayınlar mevcuttur (20, 24). Ancak bizim çalışmamızda VKI ile MA arasında anlamlı istatistiksel bir korelasyon bulunmadı.

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 (25). Bizim çalışmamızda da NO ile idrar elektrolitlerinin arasındaki ilişkilerin hiçbiri anlamlı değildi. Benzer şekilde MA ve big ET-1 ile idrar elektrolitlerinin arasındaki ilişkiler de anlamlı değildi. MA, NO ve big ET-1 ile kreatinin klerensi arasında da bir ilişki bulunmadı.

Çalışmamızda yeni tanı esansiyel hipertansiyonlu hastaların yaş ortalamaları, esansiyel hipertansiyonlu hastaların genel yaş ortalamalarından daha yüksekti. Bunun nedeni hastaların geç başvurmaları ve hastalık farkındalıklarının düşük olması olabilir.

Endotel disfonksiyonu göstergesi olarak erken dönem tanı almış hastalarda serum NO ve Big Endotelin-1 düzeyleri yeterli bir gösterge olmayabilir. Ancak bu konuda kesin karar verebilmek için daha geniş katılımlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Vaka sayısının azlığı bu çalışmanın kısıtlılığı olabilir. Serum NO ve Big Endotelin-1 düzeyleri ile hipertansiyonlu hastalarda uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklar açısından prognozu göstermedeki rolünü anlamak için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Morse SA, Dang A, Thakur V, et al. Hypertension in chronic dialysis patients:

pathophysiology, monitoring, and treatment. Am J Med Sci, 325:194-201, 2003.

2. 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
3. Yılmaz G, Aksulu HE, Demirel E, et al. Modulation by endothelium of the vascular effects of angiotensin II. Agents Actions 1987; 21: 184-190.
4. Ferroni P, Basili S, Paoletti V, Davì G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. Nut Met.& cardiovascular diseases 2006;16: 222-233.
6. Ulf Landmesser, Helmutxler. Endotel Fonksiyonu ve Hipertansiyon.Türkiye klinikleri 2007 cilt 2, sayı 3.
7. Versari D, Daghini E, Virdis A, et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. Br J Pharmacol. 2009 Jun;157(4):527-36
8. Pedrinelli R. Microalbuminuria in essential hypertension. A marker of systemic vascular damage? Nephrol Dial Transplant 1997;12(3):379-81
9. Pontremoli R. Microalbuminuria in essential hypertension—its relation to cardiovascular risk factors. Nephrol Dial Transplant 1996; 11(11):2113-5
10. Van Zwieten PA. Endothelial dysfunction in hypertension.A critical evaluation. Blood Press Suppl 1997;2:67-70
11. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. Lancet 1994;2;344(8914): 14-8.
12. 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
13. Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, et al. Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. Hypertension 1997;29:242-47.
14. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, et al. Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. Circulation. 2003;107(14):1891-5.

15. Wu CJ, Wang L, Li X, et al. Impact of adding folic acid, vitamin B(12) and probucol to standard antihypertensive medication on plasmahomocysteine and asymmetric dimethylarginine levels of essential hypertension patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2012 Dec;40(12):1003-8.
16. Martin W. Nitroxyl anion--the universal signalling partner of endogenously produced nitric oxide? *Br J Pharmacol*. 2009 Jun;157(4):537-9.
17. Guagnano MT, Ferroni P, Santilli F, et al. Determinants of platelet activation in hypertensives with microalbuminuria. *Free Radic Biol Med*. 2009;46:922-7.
18. 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.
19. Vischer UM, Giannelli SV, Weiss L, et al. The prevalence, characteristics and metabolic consequences of renal insufficiency in very old hospitalized diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2011 Apr;37(2):131-8.
20. 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
21. 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
22. O'Brien E, Coats A, Owens P, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British hypertension society. *BMJ*. 2000;320(7242):1128-1134.
23. 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.
24. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994;2;344(8914): 14-8.
25. Gerasimovska-Kitanovska B, Zafirovska K, et al. 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.