

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPERTANSİYON TANISI OLAN HASTALARDA
SERUM ELABELA DÜZEYİ İLE HİPERTANSİF
NEFROPATİ İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yusuf DOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Erhan ÖNALAN**

**ELAZIĞ
2022**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Nevzat GÖZEL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Erhan ÖNALAN _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

_____	
_____	
_____	
_____	
_____	

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince katkılarından ötürü Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki çok değerli hocalarıma;

Uzmanlık tezim başta olmak üzere diğer bilimsel çalışmalarda da yol gösterici, desteğini her zaman hissettiğim, tez danışmanım, kıymetli hocam Doç. Dr. Erhan ÖNALAN'a;

Bu çalışmanın oluşturulmasında emekleri olan Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ebru ÖNALAN'a, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi İlay BURAN'a, Fırat Üniversitesi Hastanesi Genel Dahiliye, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Nefroloji kliniğinde görevli hemşire ve sağlık personellerine;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, iyi niyetli, yardımsever çok değerli mesai arkadaşlarım olan Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki araştırma görevlilerine;

Maddi ve manevi her konuda danışabileceğim, yardımlarına başvurduğum, her zaman yanımda olan Fırat Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Tuncay Kuloğlu'na, Fırat Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Emrullah Fırat'a ve Elazığ Adliyesinde görev yapan adli tabip Uzm. Dr. Muhammet BATBAŞ'a;

Kendilerine olan borcumu anlatmakta kelimelerin yetersiz kaldığı, her zaman benim için en iyisini isteyen ve düşünen şükür sebeblerim olan annem Kumru DOĞAN'a, babam Mehmet Tefik DOĞAN'a, ağabeyim Dr. Yunus DOĞAN'a, ablam Sevilay MUTLUAY'a, eniştem Mehmet Coşkun MUTLUAY'a ve biricik yeğenlerim Furkan ve Zeynep'e;

En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

ÖZET

Hipertansiyon, sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzerinde ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır. Hipertansiyon, tüm nedenlere bağlı ölümlere katkıda bulunan başlıca faktördür. İnme (iskemik ve hemorajik) ve koroner arter hastalığı için ana risk faktörüdür. Ayrıca, hipertansiyonu olan kişiler böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık ve diğer tıbbi durumlara yatkındır. Dünya çapında yaklaşık 1,4 milyar yetişkinin (kadınların %20'si ve 18 yaşından büyük erkeklerin %25'i) hipertansiyona sahip olduğu tahmin edilmektedir. Hipertansiyon son dönem böbrek yetmezliğinin ikinci en yaygın nedenidir. Renal replasman tedavisi gören tüm hastaların % 30'unda hipertansif nefropati nedeniyle son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir.

Toddler veya Apela olarak da bilinen Elabela, 32 aminoasit içeren olgun formda sekretuar sinyal içeren 54 aminoasitlik bir peptittir. Elabela, böbrek dâhil birçok dokuda eksprese edilen bir G proteinine bağlı reseptör olan apelin reseptörünün (APJ) endojen bir ligandıdır. Embriyogenez sırasında etki eder ve yetişkinlerde salgılanan bir hormonal peptid olarak kanda dolaşır.

Çalışma grubu, 30-75 yaş aralığındaki bireylerden oluşturuldu. Hastalar, hipertansif nefropatisi olan ve olmayan hipertansif hastalar şeklinde 2 gruba ayrıldı. Çalışma grubu HT tanısı olup hipertansif nefropatisi olan 37 kişi ve hipertansiyonu olup hipertansif nefropatisi olmayan 50 kişi olmak kaydıyla 87 hasta grubundan oluştu. Kontrol grubu ise; non-hipertansif, ek hastalığı ve lipid metabolizma bozukluğu olmayan benzer yaş ve cinsiyetteki 50 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Hasta grubu: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye Bilim Dalı poliklinik ve kliniğine başvurmuş hastaların geriye dönük dosya taramasından elde edilecek verilere bağlı olarak oluşturuldu.

Plazma Elabela düzeyleri üç grup arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Bu farklılığın tüm gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görüldü.

Sonuç olarak bu çalışmamızda Elabelanın hipertansiyon durumunda nefropatiden bağımsız bir şekilde plazma düzeyinin azaldığı saptandı. Birkaç çalışmada nefropati durumunda Elabelanın düzeyinin azaldığı çalışılmış olsa da bu

azalmanın nefropatiye spesifik olmadığını, eşlik eden diğer kronik hastalıklara bağlı olabileceğini söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, hipertansif nefropati, Elabela



ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF SERUM ELABELA LEVEL AND HYPERTENSIVE NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF HYPERTENSION

Hypertension is defined as a systolic blood pressure of 140 mmHg or more and/or a diastolic blood pressure of 90 mmHg or more. Hypertension is a major contributor to all-cause mortality. Also, people with hypertension are predisposed to kidney failure, heart failure, peripheral vascular disease, and other medical conditions. It is estimated that approximately 1.4 billion adults worldwide (20% of women and 25% of men over 18 years old) have hypertension. Hypertension is the second most common cause of end-stage renal failure. End-stage renal failure developed due to hypertensive nephropathy in 30% of all patients receiving renal replacement therapy.

Elabela, also known as Toddler or Apela, is a 54 amino acid peptide containing a secretory signal in mature form containing 32 amino acids. Elabela is an endogenous ligand of the apelin receptor (APJ), a G protein-coupled receptor expressed in many tissues, including kidney. It acts during embryogenesis and circulates in the blood as a secreted hormonal peptide in adults.

The study group consisted of individuals between the ages of 30-75. The patients were divided into 2 groups as hypertensive patients with and without hypertensive nephropathy. The study group consisted of 87 patients, 37 of whom were diagnosed with hypertension and had hypertensive nephropathy, and 50 people who had hypertension but did not have hypertensive nephropathy. The control group is; It was formed from 50 healthy individuals of similar age and gender, who were non-hypertensive, did not have any comorbidity or lipid metabolism disorder. Patient group: It was formed based on the data obtained from the retrospective file scanning of the patients who applied to the outpatient clinic and clinic of Firat University, Faculty of Medicine, Department of General Internal Medicine.

When the plasma Elabela levels were compared between the three groups, a statistically significant difference was found ($p < 0.001$). It was seen that this difference was due to the difference between all groups.

In conclusion, in our study, it was determined that the plasma level of Elabela decreased in hypertension, independent of nephropathy. Although a few studies have

shown that the level of Elabela decreases in the case of nephropathy, we can say that this decrease is not specific to nephropathy and may be due to other accompanying chronic diseases.

Keywords: Hypertension, hypertensive nephropathy, Elabela



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
1.GİRİŞ	1
1.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflandırması	1
1.2. Hipertansiyon Epidemiyolojisi.....	2
1.3. Hipertansiyon Etiyolojisi.....	2
1.4. Hipertansiyon Tanısı	4
1.5. Hipertansif Hasta Değerlendirmesi	5
1.6. Hipertansiyonlu Hastalarda Organ Hasarı.....	5
1.7. Hipertansiyona Bağlı Kalp Yetmezliği	6
1.8. Hipertansiyona Bağlı Vasküler Yaşlanma ve Remodelling	7
1.9. Hipertansiyona Bağlı Endotel Disfonksiyonu	7
1.10. Hipertansiyona Bağlı Nörovasküler ve Kognitif Disfonksiyon	8
1.11. Hipertansif Retinopati	9
1.12. Hipertansif Nefropati.....	10
1.12.1. Hipertansif Nefropati Patolojisi	11
1.13. Elabela, Apelin, Apelin Reseptörü	15
1.13.1. Elabelanın Merkezi Sinir Sistemindeki Hipertansif Etkileri	16
1.13.2. Elabelanın Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	17
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
2.1. Çalışmaya katılma kriterleri:	21
2.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri:	21
2.3. İstatistiksel Analiz	21

3. BULGULAR	22
4.TARTIŞMA	33
5. KAYNAKLAR	36
6. ÖZGEÇMİŞ.....	52



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Hipertansif Glomerülopati	12
Şekil 2.	Elabelanın Kardiyovasküler Etkileri	19
Şekil 3.	Gruplara Göre VKİ'nin Karşılaştırılması (ortalama)	23
Şekil 4.	Gruplara Göre Glukozun Karşılaştırılması (ortalama)	24
Şekil 5.	Gruplara Göre AST'nin Karşılaştırılması (ortanca)	25
Şekil 6.	Gruplara Göre Ürenin Karşılaştırılması (ortanca)	25
Şekil 7.	Gruplara Göre Kreatinin Karşılaştırılması (ortanca)	26
Şekil 8.	Gruplara Göre Kalsiyumun Karşılaştırılması (ortanca)	26
Şekil 9.	Gruplara Göre Fosforun Karşılaştırılması (ortanca)	27
Şekil 10.	Gruplara Göre GFR'nin Karşılaştırılması (ortanca)	27
Şekil 11.	Gruplara Göre Hemoglobinin Karşılaştırılması (ortalama)	28
Şekil 12.	Gruplara Göre PLT'nin Karşılaştırılması (ortalama)	28
Şekil 13.	Gruplara Göre PTH'nin Karşılaştırılması (ortalama)	29
Şekil 14.	Gruplara Göre Elabelanın Karşılaştırılması (ortanca)	30
Şekil 15.	Hipertansif Grupta Elabela Düzeyi ile Hastalık Süresinin Karşılaştırılması	31
Şekil 16.	Hipertansif Nefropati Grubunda Elabela Düzeyi ile PLT'nin Karşılaştırılması	32
Şekil 17.	Hipertansif Nefropati Grubunda Elabela Düzeyi ile PTH'nin Karşılaştırılması	32

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kan Basıncı Düzeylerine Göre Sınıflandırma	1
Tablo 2. Yetişkinler İçin Kan Basıncı Sınıflandırması	1
Tablo 3. Hipertansif Hastalarda İleri Değerlendirmenin Amacı	5
Tablo 4. Yaşa Göre Hipertansif Retinopati Sıklığı	9
Tablo 5. Vasküler, Glomerüler ve Tübülointerstisyel kompartmanlarda yüksek tansiyonun neden olduğu değişiklikler	12
Tablo 6. Grupların Yaş, Cinsiyet, Vücut Ölçüleri ve Tansiyon Ölçümlerine Göre Karşılaştırılması	22
Tablo 7. Grupların Kan Değerlerinin Karşılaştırılması	24
Tablo 8. Gruplara Göre Elabela Düzeyinin Karşılaştırılması	29
Tablo 9. Elabela Düzeylerinin Korelasyonu	31

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiotensin converting enzim
ALT	: Alanin aminotransferaz
APJ	: Apelin reseptörü
APP	: Amiloid prekürsör protein
Aβ	: β amiloid proteini
AST	: Aspartat aminotransferaz
AT1R	: Anjiotensin-2 Tip-1 reseptör
AT-2	: Anjiotensin-2
BMP 6/7	: Body matrix protein 6/7
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes mellitus
ECM	: Ekstraselüler matriks
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
eNOS	: Endotelial nitrik oksit sentaz
ERK	: Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz
ESH/ESC	: Avrupa Hipertansiyon Derneği ve Avrupa Kardioloji Derneği
ET-1	: Endotelin-1
FGS	: Fokal segmental glomerüloskleroz
GBM	: Glomerüler bazal membran
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HGB	: Hemoglobin
HIF-α/β	: Hipoksiye bağlı faktör- α/β
HT	: Hipertansiyon
IL-1β	: İnterlökin-1 β
kg	: Kilogram
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
m	: Metre
MAPK	: Mitojenle etkinleşen protein kinaz
MI	: Miyokard infarktüsü
mmHg	: Milimetre civa

NO	: Nitrik oksit
PLT	: Platelet
PTH	: Paratiroid hormon
RAAS	: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SKB	: Sistolik kan basıncı
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TG	: Trigliserit
TGF-β	: Tümör büyüme faktörü- β
VKİ	: Vücut kitle indeksi



1. GİRİŞ

1.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflandırması

Hipertansiyon (HT), sistolik kan basıncının (SKB) 140 mmHg ve üzerinde ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB) 90 mmHg ve üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır (1). 80 yaş ve üzerindeki kişilerde SKB'nin 150 mmHg'ya kadar olması normal kabul edilmektedir (2).

120/80 mmHg'nın altındaki değerler normal kan basıncı olarak tanımlanır. SKB'nin 120-139 mmHg arasında olması ve/veya DKB'nin 80-89 mmHg arasında olması artmış kan basıncı olarak tanımlanır. HT, SKB'nin 140 mmHg ve üzerinde olması ve/veya DKB'nin 90 mmHg ve üzerinde olmasıdır. HT iki evreye ayrılmıştır. Evre 1 HT, SKB 140-159 mmHg arasında ve/veya DKB 90-99 mmHg arasında olan hastaları kapsar. Evre 2 HT, SKB ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 100 mmHg olan hastaları kapsar (Tablo 1) (3).

Tablo 1. Kan Basıncı Düzeylerine Göre Sınıflandırma

Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Artmış	120-139	ve/veya	80-89
HT	≥ 140	ve/veya	≥ 90
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	≥ 160	ve/veya	≥ 100

Kan basıncının daha detaylı bir sınıflandırması Avrupa Hipertansiyon Derneği ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESH / ESC) tarafından yapılmıştır (Tablo 2) (4).

Tablo 2. Yetişkinler İçin Kan Basıncı Sınıflandırması

Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 HT	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İzole Sistemik HT	≥ 140	ve	<90

1.2. Hipertansiyon Epidemiyolojisi

2015 yılında dünyadaki HT prevalansının 1.13 milyar olduğu ve Orta ve Doğu Avrupa'da 150 milyonun üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (5). Yetişkinlerde HT prevalansı % 30-45 civarındadır. 2015'te erkek ve kadınlarda küresel yaş standartlaştırılmış prevalansı sırasıyla %24 ve %20'dir. HT ilerleyen yaşlarda giderek daha yaygın hale gelir. 60 yaş üstü kişilerde prevalansı %60'dan fazladır (6). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında HT prevalansı kadınlarda %46,3, erkeklerde %37,7 şeklinde bulunmuştur. Bu çalışmada HT tedavisi alanlar ve SKB 140 mmHg ve üzerinde ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg ve üzerinde olanlar hipertansif olarak kabul edilmiştir (7).

1.3. Hipertansiyon Etiyolojisi

Primer (esansiyel veya idiyopatik) HT, sekonder bir neden olmaksızın kan basıncının normal homeostatik kontrol mekanizmalarının düzensizliğinden kaynaklanan sebebi bilinmeyen sistemik hipertansiyondur. Tüm HT vakalarının %95'inden fazlasını oluşturur. Sekonder HT, altta yatan bir bozukluğa bağlı oluşan sistemik hipertansiyondur. HT vakalarının %5'inden azını oluşturur. Hipertansiyonun çeşitli nedenleri aşağıda gösterilmiştir (8).

1. Primer (Esansiyel veya İdiyopatik) HT

2. Sekonder HT

- Renal Nedenler
 - ✓ Renal Parankimal Hastalıklar
 - Akut Glomerülonefritler
 - Kronik Nefritler
 - Polikistik Böbrek Hastalığı
 - Hidronefroz
 - Diyabetik Nefropati
 - ✓ Renovasküler Hastalıklar
 - Renal Arter Darlığı
 - İntrarenal Vaskülit
 - ✓ Renin Salgılayan Tümörler

- ✓ Renoprival
- ✓ Primer Sodyum Retansiyonu
 - Liddle Sendromu
 - Gordon Sendromu
- Endokrin Nedenler
 - ✓ Akromegali
 - ✓ Hipotiroidi
 - ✓ Hipertiroidi
 - ✓ Hiperkalsemi (Hiperparatiroidi)
 - ✓ Adrenal Bez Kaynaklı Nedenler
 - Kortikal
 - ❖ Cushing Sendromu
 - ❖ Primer hiperaldosteronizm
 - ❖ Konjenital Adrenal Hiperplazi
 - ❖ Belirgin Mineralokortikoid Artışı (Meyan Kökü)
 - Medullar
 - ❖ Feokromasitoma
 - ✓ Ekstra Adrenal Kromafin Tümörler
 - ✓ Karsinoid Tümör
 - ✓ Ekzojen Hormonlar
 - Östrojen
 - Glukokortikoidler
 - Mineralokortikoidler
 - Sempatomimetikler
 - Tiramin İçeren Besinler
 - Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
- Aort Koarktasyonu
- Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon
- Nörolojik Hastalıklar
 - ✓ İntrakraniyal Basınç Artışı
 - Beyin Tümörleri
 - Ensefalit

- Respiratuar Asidoz
 - ✓ Uyku Apne Sendromu
 - ✓ Quadripleji
 - ✓ Ailesel Disotonomi
 - ✓ Akut Porfiria
 - ✓ Guillain-Barré Sendromu
 - ✓ Kurşun Zehirlenmesi
- Akut Stres
 - ✓ Psikojenik Hiperventilasyon
 - ✓ Hipoglisemi
 - ✓ Yanıklar
 - ✓ Pankreatit
 - ✓ Alkolü Bırakma
 - ✓ Alkol ve Madde Bağımlılığı
 - ✓ Orak Hücre Krizi
 - ✓ Postoperatif
 - ✓ Resüsitasyon Sonrası
- Artmış İntravasküler Volüm

1.4. Hipertansiyon Tanısı

Yüksek HT prevalansı nedeniyle, her vizitte kan basıncı ölçümü düşünülmelidir. Whelton ve çalışma arkadaşlarına göre kan basıncı ölçümleri, 2 veya daha fazla bağımsız durumda 2 veya daha fazla uygun ölçümü temel alır. HT tanısı, ancak uygun teknik kullanılarak kan basıncı ölçüldükten sonra kalifiye bir klinisyen tarafından doğrulanır. Uygun teknikler aşağıda sıralanmıştır:

- Kan basıncının ölçümünden önce en az 30 dakika boyunca nikotin ve kafeinden uzak durulmalı
- Civa sfıgmomanometresi veya yakın zamanda kalibre edilmiş bir aneroid cihazı kullanılmalı
- Kan basıncı kafının mesanesi üst kolun% 80'ini çevrelemeli
- Hasta otururken, sırt destekli ve kol çubuklu ve kalp seviyesinde desteklenerek en az 5 dakika dinlendikten sonra ölçüm yapılmalı

- 2 dakika arayla yapılan iki ayrı ölçümün ortalaması alınmalı (9)

1.5. Hipertansif Hasta Değerlendirmesi

Tanı kriterlerine göre HT varlığı doğrulandıktan sonra, klinisyen kapsamlı bir öykü almalı, fizik muayene yapmalıdır. Sonrasında tam idrar tetkiki, tam kan sayımı, lipid profili, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), kreatinin, potasyum, sodyum, kalsiyum, açlık kan şekeri ve elektrokardiyogram tetkikleri yapılmalıdır (10). Bu değerlendirmenin amacı, diğer kardiyovasküler risk faktörlerini, son organ hasarını ve sekonder HT formlarını tanımlamaktır (Tablo 3) (11,12). Sekonder HT, yüksek kan basıncı ölçümleri olan genç hastaları (<30 yaş) incelerken klinisyen tarafından dikkate alınmalıdır (13).

Tablo 3. Hipertansif Hastalarda İleri Değerlendirmenin Amacı

Diğer Kardiyovasküler Risk Faktörleri	Son Organ Hasarı	Sekonder HT
-Sigara kullanımı	-Sol ventrikül hipertrofisi	-Renal parankimal hastalık
-Hiperlipidemi	-Angina pectoris	-Renovasküler hastalık
-Diabetes Mellitus (DM)	-Geçirilmiş miyokard infarktüsü (Geçirilmiş anjiyoplasti veya koroner revaskülarizasyon)	-Primer hiperaldosteronizm
-60 yaşından büyük olmak	-İnme veya geçici iskemik atak	-Alkol ve uyuşturucu kaynaklı
-65 yaşından küçük bir kadın akrabada veya 55 yaşından küçük bir erkek akrabada pozitif aile öyküsü	-Nefropati	-Feokromasitoma / paraganglioma
	-Periferik arter hastalığı	-Cushing Sendromu
	-Retinopati	-Hipotiroidi / Hipertiroidi
		-Aort koarktasyonu
		-Primer hiperparatiroidi
		-Konjenital adrenal hiperplazi
		-Mineralokortikoid fazlalığı sendromları
		-Akromegali

1.6. Hipertansiyonlu Hastalarda Organ Hasarı

HT aracılı organ hasarı, artmış kan basıncının neden olduğu son organlarda (kalp, kan damarları, beyin, göz ve böbrek) yapısal veya fonksiyonel değişiklikleri ifade eder (14). HT aracılı organ hasarı, şiddetli veya uzun süredir devam eden HT’de yaygındır. Ancak daha az şiddetli HT’de de bulunabilir. Daha geniş tarama yöntemleri

ile HT aracılı organ hasarı, asemptomatik hastalarda giderek daha belirgin hale gelmektedir (15).

1.7. Hipertansiyona Bağlı Kalp Yetmezliği

HT; inme, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon ve periferik vasküler hastalık gibi çok sayıda kardiyovasküler hastalık için önde gelen risk faktörüdür (16).

En yaygın olarak kabul edilen hipertansif kalp yetmezliği modelinde; kronik basınç aşırı yüklenmesi, sol ventrikül hipertrofisi gelişmesine yol açar. Progresif hipertrofi ve kalpteki fibrotik değişiklikler, progresif diyastolik disfonksiyona yol açar ve sonuç olarak diyastolik kalp yetmezliği oluşur. Sonuç olarak, kronik hacim ve aşırı basınç yükü olursa sistolik disfonksiyona ilerler (17). Birden fazla mekanizmanın bu hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu görülmektedir. Miyosit düzeyinde, artan mikrotüp yoğunluğu başlangıçta daha iyi kontraktileteye ve sol ventrikül kütlesine yol açar (18). Daha sonraki aşamalarda, kardiyak miyosit içindeki düzensizlikler, gevşeme ve sertliğin artmasına neden olur. Titin proteininin anormal kalsiyum kullanımı, mikrotübül düzensizliği ve hiperfosforilasyonu bu patolojik süreçte rol oynamaktadır (19,20). Membranometalloproteaz adı verilen enzimler nedeniyle artan kollajen devir hızı ve artmış fibrotik yeniden şekillenme nihayetinde hem diyastolik hem de sistolik disfonksiyonun gelişmesine neden olur (21,22). HT’de hem mikrovasküler direnç hem de reaktivite bozulmuştur. Bu durum, sistolik ve diyastolik kalp yetmezliğinin gelişmesine katkıda bulunabilir (23, 24).

Klinik açıdan hipertansif kalp hastalığı, HT’nin kalp üzerindeki patofizyolojik ve klinik etkisine dayanarak 4 kategoriye ayrılabilir:

Derece I: Sol ventrikül hipertrofisi olmayan izole sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu

Derece II: Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu

Derece III: Klinik kalp yetmezliği (korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile dispne ve pulmoner ödem)

Derece IV: Kalp yetmezliği ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile dilate kardiyomiyopati (25)

1.8. Hipertansiyona Bağlı Vasküler Yaşlanma ve Remodelling

Vasküler yaşlanmada vasküler sertleşmeye katkıda bulunan HT'nin temel özellikleri fibroz, perivasküler inflamasyon ve vasküler kalsifikasyondur (26). HT, hem vasküler düz kas hücresinin sertliğini hem de yapışmasını artırır (27). Kan basıncının yükselmesi vasküler düz kas hücresinde prokontraktıl sinyalinin geri dönüşümlü aktivasyonuna neden olur. Hipertansif yaşlı farelerde endotelial disfonksiyon gelişimi, artmış vasküler reaktif oksijen radikalleri ve yüksek endotelial endotelin-1(ET-1) ekspresyonu gözlenmiştir. Bu mekanizmalara kısmen düz kaslara özgü G-12/13 ve G-q/11 alfa subünitlerinin indüksiyonu aracılık eder (28).

Kemik morfogenetik proteinler ve diğer proteinler tarafından düzenlenen vasküler kalsifikasyon, vasküler yaşlanmanın önemli bir özelliğidir ve yaşlı hastalarda izole sistolik HT'de gözlenmiştir. Bu nedenle kemik morfogenetik proteinler vasküler hasarın altında yatan moleküler süreçlerin merkezindedir. Örneğin; BMP6, redoks bağımlı bir şekilde osteojenik ve kondrojenik transkripsiyon faktörleri Runx2 ve Msx2'yi indükler (29). Ayrıca, inflamatuvar hücrelerin vasküler duvar içine alınmasını sağlayarak vasküler hastalığın oluşmasına katkı sağlar (30). Buna karşılık, BMP7 aşırı basınç yükü altında sol ventrikülü yeniden şekillendirir (31).

1.9. Hipertansiyona Bağlı Endotel Disfonksiyonu

HT ile ilişkili endotel disfonksiyonu, anormal reaktif oksijen radikalleri üretimi ve daha sonra nitrik oksidin (NO) vasküler biyoyararlanımındaki azalma ile karakterizedir (32, 33). Sonuç olarak; gevşetici özelliğinin yanında, trombosit adezyonu ve agregasyonunun inhibisyonu, lökosit adezyonu ve migrasyonu ve düz kas hücresi proliferasyonu dahil olmak üzere NO ile ilgili diğer koruyucu aktiviteler bozulur. Bu nedenle, işlevsiz bir endotelin ateroskleroza ve kardiyovasküler olayların ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (34).

Esansiyel HT'si olan hastalarda mikrosirkülasyon düzeyinde endotel disfonksiyonu mevcuttur. Bu tür değişiklikler koroner ve periferik vasküler bölgeler de dahil olmak üzere birçok vasküler bölge düzeyinde belgelenmesine rağmen, mevcut insan verilerinin çoğu önkol mikrosirkülasyonundan gelir (35). Esansiyel HT'si olan hastaların önkol mikrodolaşımında endotel agonistleri olan asetilkolin ve bradikinin varlığı birçok çalışmada ikna edici bir şekilde belgelenmiştir (36, 37).

1.10. Hipertansiyona Bağlı Nörovasküler ve Kognitif Disfonksiyon

Yüksek arteriyel kan basıncının beyinde zararlı etkileri mevcuttur (38). İnme için önde gelen risk faktörü olarak bilinen HT, aynı zamanda Alzheimer hastalığına bağlı bilişsel bozulmada da bir faktördür (39).

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar HT'nin; bilişsel düşüş, zayıf bilişsel performans ve demans ile açıkça ilişkili olduğunu kanıtlamaktadır (40-44). Ayrıca yükselmiş kan basıncı, hafif bilişsel bozukluğu olan yetişkinler arasında artan ilerleme ve bilincin kötüleşmesi ile de ilişkilidir (45).

Kan basıncında akut veya kronik yükselmelerin nörovasküler etkilerini araştırmak için çeşitli hayvan modelleri kullanılmıştır (46). Daha iyi çalışılan modeller, kan basıncında akut yükselmelere neden olan AT-2'nin pressör dozlarının uygulanmasını veya birkaç gün boyunca kan basıncında gecikmiş yükselmeler üreten subpressör dozlarının uygulanmasını içerir (47). Akut veya kronik AT-2 uygulamasıyla indüklenen HT'de, nörovasküler bağlantıda ve endotele bağlı yanıtlarda zayıflama görülmüştür (48-50).

Atrofi, mikro infarktlar ve mikro infarktların neden olduğu beyin hasarı ve kanamalar bilişsel bozukluğun önemli belirleyicileridir. Bilişsel fonksiyonlar ile ilgili beyin bölgelerindeki (hipokampus, medial talamus ve frontal lob) infarktlar, hacim olarak küçük olmasına rağmen bilişsel işlev bozukluğuna neden olabilir. Beyaz cevher lezyonlarının hacmi ve yeri de bilişsel işlev bozukluğunun derecesi ve zamansal gelişimi ile ilişkilidir. Bu lezyonlar, ön talamus ile frontal korteks arasındaki bağlantıyı bozarak bilişsel fonksiyonları etkileyebilir (51-53). Ek olarak; beyin atrofisi, hipokampus ve prefrontal korteks gibi kritik beyin bölgelerindeki gri maddeyi azaltarak bu duruma katkıda bulunabilir (54).

HT, bir zamanlar tamamen nörodejeneratif bir hastalık olarak kabul edilen bir durum olan Alzheimer Hastalığı için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Alzheimer Hastalığı nöropatolojik olarak hiperfosforile tau proteinleri, hücre dışı amiloid β peptitleri ($A\beta$) ve intranöronal agregatları birikimi ile karakterizedir. $A\beta$, amiloid prekürsör proteininin (APP) β - ve γ -sekretaz enzimleri tarafından proteolitik olarak yıkılmasından üretilir (39). Birçok çalışma, deneysel hipertansiyonun $A\beta$ birikimini ve tau proteinlerinin fosforilasyonunu desteklediğini göstermiştir. AT-2, aort koarktasyonu, renal arter stenozu veya genetik modellerde uygulanarak indüklenen

hipertansiyon, A β mikrovasküler birikimini veya nöronal tau proteinlerinin fosforilasyonunun arttırır (55-58). HT'nin Alzheimer Hastalığı patolojisini kötüleştirebileceği çeşitli mekanizmalar vardır. A β , kısmen vasküler ve perivasküler yollarla yoluyla temizlenir. Sonuç olarak, hipertansiyonun neden olduğu vasküler ve perivasküler hasar, A β 'nın birikmesine yol açabilir. Vasküler disfonksiyon ile ilişkili NO ve prostasiklin biyoyararlanımının kaybı da APP'yi ve A β 'yı arttırabilir. Bu nedenle NO azalması, APP ve β -sekretazı arttırır (59). HT mediyatörleri de APP'yi arttırabilir. Örneğin AT-2; APP, β - ve γ -sekretazı arttırarak invitro ve invivo A β üretimini arttırır (55, 60).

Bu klinik ve deneysel gözlemler, HT'nin Alzheimer Hastalığı patolojisini geliştirme potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, HT'nin Alzheimer Hastalığında patojenik bir faktör olup olmadığı ve Alzheimer Hastalığı'ndaki bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunup bulunmadığı belirsizliğini korumaktadır (61).

1.11. Hipertansif Retinopati

HT; retina, koroid ve optik sinir dolaşımına zarar verebilir. Böylece gözün hem anatomik yapısı hem de fizyolojik işlevini etkilenir (62). Hipertansif retinopati prevalansı demografik popülasyonlar arasında değişmekle birlikte, diyabetik olmayan hastalarda %2 ile %17 arasında değişmektedir. Hipertansif retinopati, 45 yaşın altındaki erkeklerde ve 65 yaş üstü erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (Tablo4). Çin ve Afrikakökenli Amerikalılarda, Kafkasyalılara göre daha sık görülür (63).

Tablo 4. Yaşa Göre Hipertansif Retinopati Sıklığı

Yaş	Erkek (%)	Kadın (%)
20-34	11.1	6.8
35-44	25.1	19
45-54	37.1	35.2
55-64	54	53.3
65-74	64	69.3
≥ 75	66.7	78.5
Tüm Gruplar	34.1	32.7

Hipertansif retinopatinin bulguları, kan basıncında akut bir artış veya kronik yüksek kan basıncı ile ortaya çıkabilir. Bu da esansiyel veya sekonder HT sonucu olabilir (64-66).

Hastalığın ilk aşamasında retina arterlerinin daralması belirgindir ve vazokonstriktif faz olarak adlandırılır. Fazla iş yükü; yüksek tansiyon, damarların intimal kalınlaşması ve daralması ile endotel hasarına neden olur (67).

Kontrolsüz HT devam ederse, bu kan-retina bariyerinin bozulmasına ve plazma materyalinin retinaya sızmasına neden olur ve eksüdatif fazın işareti olan retinanın birden fazla tabakasında sıvı ve kan birikmesine neden olur. Bu aşamada ortaya çıkan ek iskemik bulgular arasında; pamuk yünü lekeleri, (sinir lifi tabakası enfarktları) (cotton wool spots) retina damarı endotel değişiklikleri (mikroanevrizmalar) ve retina kanamaları bulunur (68).

1.12. Hipertansif Nefropati

Hipertansif nefropati, DM sonrası son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) ikinci en sık sebebidir. Çoğu hipertansif hastada hafif-orta şiddette hipertansif nefroskleroz gelişir, ancak SDBY'ye küçük bir oranda ilerler. Bununla birlikte, kan basıncı değerleri uzun süre kontrol edilemediğinde SDBY gelişen hastaların yüzdesi önemli ölçüde artar. Ayrıca, hipertansif nefropati ve SDBY'nin önümüzdeki yıllar içinde, özellikle yaşlanma ve kardiyovasküler hastalıklardan sağkalımın artması nedeniyle daha da artması beklenmektedir (69-73).

Yüksek kan basıncı böbreğin tüm bölümlerini etkileyebilir: damarlar, glomerüller ve tubulointerstitium. 1918'de Theodor Fahr ve Franz Volhard tarafından nefrosklerozun tanımından başlanarak, hipertansif böbrek hastalığı hakkında bir dizi çalışma yayınlanmıştır (74, 75). Yıllar boyunca dikkatler çoğunlukla kılcal damarlardaki nefroanjiosklerozda, hiyalinoziste ve renin anjiotensin aldosteron sisteminde (RAAS) neden olan hasarda toplanmıştı. Ancak daha yakın zamanlarda, diğer histolojik yönler ve moleküler mekanizmalara ışık tutulmasıyla nefroanjioskleroz olarak bilinen klasik hipertansif böbrek hastalığı tablosu tamamen yeniden düzenlenmiştir (76).

1.12.1. Hipertansif Nefropati Patolojisi

1.12.1.1. Küçük Damarlarda Hasar

Küçük arteriyollerdeki intimal kalınlaşma, hipertansiyonun gelişimi ve ilerlemesi sırasında ortaya çıkar. Düz kas hücreleri miyofibroblastlara dönüştükten sonra ortamdaki intimal tabakaya göç ederler ve intimal kalınlaşmaya neden olurlar. Ortamdaki düz kas hücrelerinin aksine miyofibroblastlar, lümenin uzun eksenine boyunca hizalanır. Uzamış miyofibroblastlar, lümen kalibresi üzerinde çok az veya hiç etkisi olmayan duvar sertliğine neden olurlar. HT, ayrıca medya tabakasının incelmeye ve düz kas hücrelerinin atrofik veya eksik olduğu bölgelerde hiyalin materyalinin birikmesine neden olur. Hyalinosis olarak bilinen bu süreç, düz kas hücrelerinin kaybı ile karakterizedir ve bu nedenle arterioloskleroza ayırt edilmelidir. Hyalinosis ve hücre kaybının bir sonucu olarak, küçük damarların duvarı, endotel geçirgenliğine ve plazma proteinlerinin medyaya göçüne bağlı olarak daha da genişler (77).

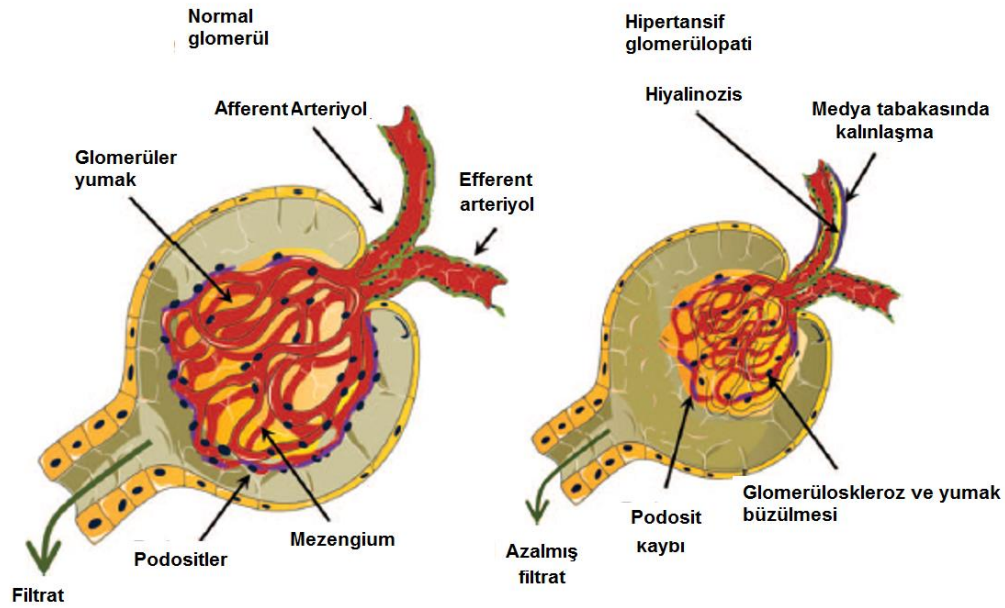
HT’de hyalinosis spesifik olarak afferent arteriyoldemeydana gelir. Bu durum intraglomerüler hemodinamikte küçük değişikliklere neden olurken, DM’deki hyalinosis afferent arteriyolüve daha geniş ölçüde efferent arteriyolü etkileyerek intraglomerüler basınçta önemli bir artışa neden olur (78). Hyalinosisin yaşlanan böbreklerde de bulunması, hipertansif böbrek hastalığına özgü bir bulgu olmadığını gösterir (77, 79).

1.12.1.2. Glomerüler Hasar

Küçük damarları içeren herhangi bir değişiklik glomerüler hasara dönüşür. HT’de afferent arteriyolün daralması, glomerüler yumağın küçülmesine ve iskemiye neden olur. Kalan nefronlarda hipertrofi ve hiperfiltrasyon olur. Obezite, sigara içme veya DM gibi diğer risk faktörlerinin de varlığı hipertansif hastalardaki SDBY’nin neden ortaya çıktığını açıklar (Tablo 5) (Şekil 1) (77-79).

Tablo 5. Vasküler, Glomerüler ve Tübülointerstisyel kompartmanlarda yüksek tansiyonun neden olduğu değişiklikler

Bölüm	Değişiklikler	Etkileri
Damarlar	Düz kas hücrelerinin miyofibroblastlara dönüşmesi ve küçük arteriollerin intimal kalınlaşması	Lümeninde çok az etkisi olan veya hiç etkisi olmayan duvar sertliği
	Medya tabakasının incelmesi ve afferent arteriolde hyalinozis	Azalmış filtrasyon
	İntraglomerüler kılcal damarların hiyalin madde ile tıkanması	Hipoksi
Glomerüller	Büyük arterlerde elastik liflerin bozulması	Kavisli, interlobüler ve afferent arteriollerde laminar-pulsatil akış kayması İntraglomerüler basınçta artış ve mikroalbüminüri
	Ekstraselüel matrikste birikim	FSGS
	Glomerüler yumağın tamamen kollajen ile değiştirilmesi	Global glomerüloskleroz
Tübüller	Kapsüler adezyon ve segmental skarlar	Azaltılmış glomerüler filtrasyon
	Hücre dilatasyonu ve düzleşmesi; hücre atrofisi ve kaybı	Proteinüri
	Epitelyal-mezenkimal geçiş	Tübülointerstisyel fibrozis ve Kronik Böbrek Hastalığı



Şekil 1. Hipertansif Glomerülopati

HT’de olduğu gibi afferent arteriyolu etkileyen büyük değişiklik olduğuunda glomerüller; glomerüler yumağın genişlemesi ve hiyalin materyali tarafından kılcal damarların tıkanması ile hipertrofik hale gelir. Periglomer ler ekstraselüler matrikste hiyalin birikimive fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) oluşur (74, 75, 77, 80).

1.12.1.3. Podosit Kaybı

Podositler, protein kaybına karşı glomerüler bir bariyer oluşturan epitel hücreleridir. Komşu podositlerin ayakları birbirine kenetlenir ve yarık diyaframlar olarak adlandırılan belirli hücre hücre birleşimleri yoluyla seçici filtrasyon bariyeri oluştururlar. Podocin, nefrin, sinaptopodin ve podocalyxin gibi birçok podosit proteini, glomerüler diyaframın yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü korur (81, 82). Olgun podositler terminal olarak farklılaşmış hücreler olduğuundan, kayıpları geri dönüşü olmayan hasara yol açar (83).

HT’de podosit kaybının ana mekanizması, podosit hasarı ile başlayan ve hücre ölümü ile biten bir süreç olan glomerüler bazal membrandan (GBM) hücre ayrılmasıdır (84).

Podosit dekolmanını tetikleyen en önemli faktör, kılcal strese neden olan kılcal hipertansiyona bağlı hiperfiltrasyon ve glomerüler hipertrofidir. Podosit hücre yüzeyinin genişlemesi, podositlerin ayrılmasına ve kaybına neden olan bir süreç olan hücre düzleşmesine ve podosit kaybına neden olur. Podosit kaybı ve filtrasyon bariyerinin bozulması sonuç olarak proteinüriye neden olur (85).

AT-2ve yüksek glikoz seviyeleri gibi mekanik stres, oksidatif stres, inflamasyon, metabolik ve vazoaktif faktörler de podosit hasarına katkı sağlar (86). Podositler, glomerüler bazal membrandan ayrıldıktan sonra idrara geçerler. Ayrılmadan önce yaralı podositler bazı proteinleri idrara salabilir. Bu proteinlerden biri olan nefrin, podosit filtrasyon yarık alanının ve lateral membranın ana proteinidir (87).

Sinaptopodin, anyonik proteinlerin geçişini önleyen negatif bir yük bariyeri veren, farklılaşmış podositlerde yüksek oranda eksprese edilen, prolin açısından zengin aktinle ilişkili bir proteindir (88-90).

Bazı çalışmalarda, podosit spesifik proteinlerin ve/veya podosit atılımının proteinüriden önce geldiğini ve böbrek hasarına erken tanı ve terapötik yaklaşım için

umut verici bir senaryo açtığını gösterilmiştir. Ancak, idrarda canlı podositlerin gösterilmesi, tüm laboratuvarlarda mevcut olmayan karmaşık bir prosedürdür (91). Bununla birlikte, HT hastalarının idrarında ve preeklampitik kadınların idrarında yüksek mRNA seviyeleri bulunabilmesi bu yaklaşımın glomerüler hasar ve hipertansif nefropatinin erken teşhisi için uygun olduğunu düşündürür (87, 92-94).

1.12.1.4. Tübülointersitisyel Hasar

Hipertansif hastalarda, epitelyal tübüler hücrelerde dilatasyondan düzleşme, atrofi ve kayba kadar değişen birçok durum olabilir (74). Distal tübül epitel hücrelerine göre hipoksik hasara daha duyarlı olan proksimal tübül epitel hücreleri, hücre sağkalımına ve adaptasyonuna neden olan karmaşık bir transkripsiyonel yanıtı aktive eder. Bu yanıtın ana düzenleyicisi olan hypoxia-inducible factor- α (HIF- α), yapısal olarak eksprese edilmiş bir β alt birimi ve oksijenle düzenlenmiş α alt birimi içeren heterodimerik bir transkripsiyon faktörüdür. Hipoksiste, HIF- α proteini HIF- β ile dimerleşir. Böylece tumor growth factor β 1 (TGF β 1), kollajen oluşuma ve fibrozise yol açan diğer extracellular matrix (ECM) proteinlerini kodlayan genlere bağlanır (95).

Hipoksi, interstisyel kollajen üretimini sağlayan fibroblastları aktive eder. Ayrıca, proksimal tübüler epitel hücrelerinin hipoksiye maruz kalması, miyofibroblastik bir fenotipi indükleyerek kollajen birikimine ve mitokondriyal hasarı artırarak apoptozise ve tübüler hücrelerin kaybına yol açar (95).

Hipoksinin aracılık ettiği fibrotik yanıt kalıcı inflamasyona neden olur. Hipoksi, yaralanma bölgelerinde biriken ve bağışıklık hücrelerini aktive eden enflamatuvar hücreler için güçlü bir başlangıç sinyalidir. Ayrıca, interstisyumdaki intrinsic kök hücre popülasyonlarının işlevini değiştirebilir ve renal mezanjiyal hücrelerde interleukin-1 β (IL-1 β) ve IL-1 β ile indüklenen fosfolipaz-A2 ekspresyonunu artırabilir. Fosfolipaz-A2, prostaglandinler ve lökotrienler gibi lipid medyatörlerinin üretimi için yağ asitleri sağlar. Ayrıca HIF-2 α 'yı bağlayarak enflamatuvar ve fibrojenik tepkileri güçlendirir (96).

İyi bilinen bir başka tübülointersitisyel hasar indükleyicisi, AT-2'dir. RAS'ın en güçlü vazokonstriksiyon ajanı olan bu peptidin; hücre proliferasyonunda, hipertrofisinde, reaktif oksijen türevlerinin üretiminde, inflamasyonda, sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin indüksiyonu yoluyla ECM üretiminde önemli

bir rol oynadığı bilinmektedir (97). AT-2, periglomerüler ve peritübüler boşluklarda çoğalan fibroblastların miyofibroblastlara geçişini teşvik ederek ECM birikimine katkıda bulunur (98).

1.13. Elabela, Apelin, Apelin Reseptörü

Toddler veya Apela olarak da bilinen elabela, iki araştırma grubu tarafından yeni keşfedilen 32 aminoasit içeren olgun formda sekretuar sinyal içeren 54 aminoasitlik bir peptittir (100, 100). Elabela, böbrek dâhil birçok dokuda eksprese edilen bir G proteinine bağlı reseptör olan apelin reseptörünün (APJ) endojen bir ligandır. Embriyogenez sırasında etki eder ve yetişkinlerde salgılanan bir hormonal peptid olarak kanda dolaşır (100).

APJ, inhibitör G proteinlerine bağlı olduğunu gösteren boğmaca toksinine duyarlıdır. APJ aktivasyonu cAMP üretimini inhibe edebilir (101).

APJ sinyali; kan basıncı, anjiyogenez, kardiyovasküler fonksiyon, sıvı homeostazı, enerji metabolizması, hücre proliferasyonu / göçü, apoptoz, oksidatif stres ve inflamasyonun önemli bir düzenleyicisidir (102, 103-105). Bir çalışmada APJ için bir ligand olan elabelanın silinmesi, farede hipertansiyon ve proteinüriye neden olduğu ve elbalea uygulamasının bu semptomları hafifletebildiği gösterilmiştir (106).

Hem apelin hem de APJ; kalp, beyin, pankreas, akciğer, karaciğer, böbrek ve plasentada yaygın olarak bulunur (107-109). Ayrıca çeşitli damarların endotel hücrelerinde de eksprese edilir (110-112). Apelinin sistemik infüzyonları insanlarda ve kemirgenlerde kan basıncını düşürür ve glomerüler arteriyollerin vazodilatasyonuna neden olarak diürez artışına neden olur (113-115). Apelin, endothelial nitrik oksit sentazın (eNOS) ekspresyonunu ve aktivitesini uyarır. NO'nun endotelial üretimini artırır ve AT-2'nin vazokonstrüktif aktivitesini antagonize eder (110, 115-118). Apelin, serebral arter vasküler düz kas hücrelerindeki kalsiyum ile aktive edilmiş potasyum kanalını inhibe ederek serebral arterin vasküler tonusunu kontrol eder (119).

Apelin-APJ sistemi ayrıca anjiyogenik potansiyele sahiptir. İn vitro apelin tedavisi endotel hücrelerini ve vasküler düz kas hücrelerini çoğalmaya teşvik eder (120-123). Miyokard infarktüsü (MI) sonrası apelin, anjiyogenezi artırıp kardiyak onarımı iyileştirirken, APELIN eksikliği invivo miyokardiyal anjiyogenezi tehlikeye

atar (124, 125). Yapılan bir çalışmada, APJ'nin tümör kan damarlarında oldukça zengin olduğunu ve Apelin-APJ sinyalleşmesinin farmakolojik blokajının tümör anjiyogenezini ve büyümesini engellediğini gösterilmiştir (126).

Apelin, PKC ϵ ve ERK $\frac{1}{2}$ sinyal yolunu aktive eden güçlü bir kardiyak kontraktilete uyarıcısıdır (127, 128). Sistemik Apelin tedavisi, koroner kan akımını artırır, kardiyak kontraktileti artırır ve hemodinamik profili iyileştirir (113, 129).

Elabela 54 aminoasitlik okuma çerçevesi içerir (130). Olgun formu, diferansiyel bölünmenin bir sonucu olarak elabela-32, elabela-22 ve elabela-11 izoformlarını içerir. En kısa izoform olan Elabela-11, omurgalı türler arasında yüksek oranda bulunmuştur (131). Elabelanın mRNA veya peptidi, indüklenmiş pluripotent kök hücrelerde, insanın embriyonik kök hücrelerinde ve farenin embriyonik endoderminde tespit edilmiştir. Yetişkinlerde elabela ekspresyonu böbrekte, prostatta, plasentada ve plazmada tespit edilir. Ancak apelin ve APJ kadar yaygın değildir (99, 123, 130).

Apelin gibi elabela da kalbin endotel hücrelerinde ve çeşitli kan damarlarında bol miktarda eksprese edilir. Apelin gibi elabela da kardiyak kontraktileti artırır ve kalp dokularında koroner vazodilatasyonu indükler (131, 132). Elabela, stres anında kalpte anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ekspresyonunu azaltarak kalp fonksiyonunu iyileştirir (133). Sıçanlarda elabela enjeksiyonu diürezi artırır (134). Ayrıca fare embriyonik anjiyogenezi için de elabela gereklidir (106).

1.13.1. Elabelanın Merkezi Sinir Sistemindeki Hipertansif Etkileri

Elabela, kardiyovasküler aktiviteleri kontrol eden nöronlarda eksprese edilir. Elabelanın merkezi sinir sistemine etkisi ilk olarak Santoso ve arkadaşları tarafından, intraserebroventriküler elabela-21 enjeksiyonunun hipotalamik paraventriküler çekirdekte vazopressin salımını artırdığı ve kortikotropin salgılayan nöronları aktive ettiği bildirilmiştir (135-37). Geng ve arkadaşları, paraventriküler çekirdeklere elabela-21 enjeksiyonunun, hipertansif sıçanlarda renal sempatik sinir aktivitesinde, kalp hızında ve ortalama arter basıncında artışlara neden olduğunu bildirmiştir. APJ'nin anjiyotensin-2 tip-1 reseptörü (AT1R) inhibitörü losartan tarafından bloke edilmemesi, elabelanın santral üzerindeki bu etkilerinin RAS'tan bağımsız olduğunu

gösterir. Paraventriküler çekirdeklere kronik elabela-21 infüzyonu santral sinir sistemini aktive eder, vazopressin salımını teşvik eder (135).

1.13.2. Elabelanın Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

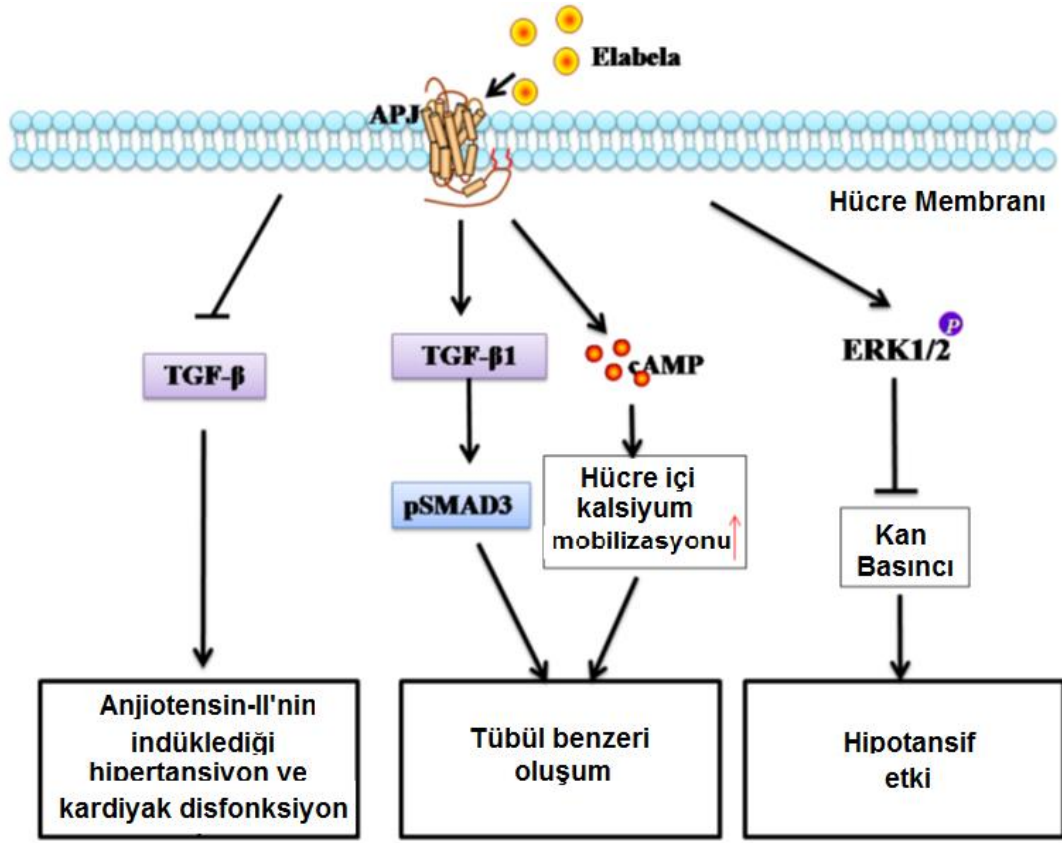
Elabela, kardiyovasküler fonksiyonları düzenlemede önemli bir rol oynar. Elabela plazmada bulunur. Elabelanın sentezi, embriyonik dönemde yüksektir ve erişkin dönemde azalır. Erişkinlerde çoğunlukla kalpteki fibroblastlarda ve endotel hücrelerinde sentezlenir. Apelin ve APJ reseptörü, endotel hücrelerinde fazlaca eksprese edilir. Kardiyak hastalıklarda Elabela sentezinin fibroblastlarda ve endotel hücrelerinde indüklendiği düşünülmektedir. Apelin mRNA düzeylerinin miyokard infarktüsü geçiren fare kalplerinde çok az değişiklik göstermesine rağmen, şiddetli kalp yetmezliğinde azaldığı gösterilmiştir (138, 139).

Apeline çok benzeyen Elabela, kardiyak inotropi ve vasküler fonksiyonun düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Ayrıca, miyokard infarktüsü geçirmiş kalpte hem Elabela hem de APJ'nin artması, iyi korunmuş sol ventrikül sistolik işlevi gibi görünmektedir. Bu da Elabela-APJ sisteminin hastalıklı miyokarda kardiyak fonksiyonu düzenlemede önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (123).

Elabela, kardiyak kontraktileti ve sol ventrikül kontraktilesini güçlendirir ve sol ventrikül tarafından oluşturulan basıncı artırır (123). Ayrıca, kardiyak gelişim düzenleyicisi olan hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazın (ERK) 1/2 aktivasyonu ile nanomolar seviyede koroner vazodilatasyona neden olur (131). İlginç bir şekilde, Elabela tarafından indüklenen kardiyak kontraktileti, ERK 1/2 aktivasyonunun baskılanmasıyla inhibe edilir ve MAPK/ERK yolu inhibitörü U0126, Elabela kaynaklı inotropiyi önemli ölçüde azaltır. Elabelanın sıçanlardaki akut kardiyovasküler etkileri; kardiyak kontraktileti, ejeksiyon fraksiyonunu, kardiyak outputu ve vazodilatasyonu artırmasıdır (132). Bu tür çalışmalar, Elabela'nın sadece infarktüs sonrası kardiyak remodellingde arttığını değil, aynı zamanda apelin reseptörünün uyarılmasıyla artarak ERK 1/2'ye bağlı bir şekilde kardiyak kontraktiletinin artmasında anahtar rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle, Elabela-APJ reseptör sisteminin uyarılması ve ardından ERK 1/2 aktivasyonu, kalp kasılmasını doğrudan iyileştirerek kalpteki hemodinamik stresi hafifletir (131).

Elabelanın, kalp yetmezliğinde kalbi koruyucu etkileri vardır. Farelerde anjiotensin-2 kaynaklı hipertansiyon ve kardiyak bozukluğu hafifletir (133). Elabela, TGF- β 1'in artışı baskılar (140). TGF- β artışının baskılanması, sol ventrikül hipertrofisinin yanı sıra interstisyel fibrozu baskılar. Sol ventrikül yeniden şekillenmesini ve kalp yetmezliğini azaltır (141). Bu bulgulara dayanarak Elabela'nın muhtemelen TGF- β inhibisyonu yoluyla vasküler ve kardiyak fonksiyonları düzenlediği düşünülmektedir (Şekil 2).

Elabelanın anti hipertansif etkileri vardır. Apelin-13, hem normal Sprague-Dawley'de hem de spontan hipertansif sıçanlarda hipotansif etkilere neden olur. Elabela, reseptörünü apelin ile paylaşır. Bu nedenle, Elabelanın vasküler tonusu da düzenlediği düşünülmektedir. Son zamanlarda, Elabelanın önceden büzülmüş fare aort halkalarını gevşettiği de gösterilmiştir (123). Ek olarak, Elabelanın Sprague-Dawley sıçanlarında uygulanması apelin-13'e benzer şekilde kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir (142). Apelinin aksine, Elabela aracılı vasküler dilatasyon NO'dan bağımsızdır. Kardiyak Elabela aşırı ekspresyonu kan basıncını düşürür. Ek olarak; ERK aktivitesi, spontan hipertansif sıçanlar dahil olmak üzere çeşitli hipertansiyon modellerinde damarlarda ve böbreklerde artar (143). ERK aşırı vazokonstrüksiyona neden olabilir (144). Bu nedenle, ERK'nin aşırı aktivitesi, obezite ile ilişkili hipertansiyon dahil olmak üzere çeşitli hipertansiyon formlarının patogenezi ile ilişkilidir (145, 146). Ek olarak, sentetik insan Elabela peptidi ERK aktivasyonuna yol açar. Bir ERK inhibitörü olan PD98059, hipertansiyonun hayvan modellerinde damar genişletici ve hipotansif etkilere sahiptir. Bu da Elabela'nın sıçanlarda in vivo olarak güçlü hipotansif etkiler gösterdiğini düşündürmektedir. Lena Ho ve arkadaşları eksojen Elabela infüzyonunun hipertansiyonu iyileştirdiğini göstermişlerdir (147, 148). Bu nedenle Elabelanın, ERK aktivasyonunu baskılayarak anti hipertansif etkisi ortaya çıkmaktadır (149).



Şekil 2. Elabelanın Kardiyovasküler Etkileri

2. GEREÇ ve YÖNTEM

25.10.2018 tarih,17/02 etik kurul kararı ile çalışmaya başlanılmıştır. Çalışma grubu, 30-75 yaş aralığındaki bireylerden oluşturuldu. Hastalar, hipertansif nefropatisi olan ve olmayan hipertansif hastalar şeklinde 2 gruba ayrıldı. Çalışma grubu HT tanısı olup hipertansif nefropatisi olan 37 kişi ve hipertansiyonu olup hipertansif nefropatisi olmayan 50 kişi olmak kaydıyla 87 hasta grubundan oluştu. Kontrol grubu ise; non-hipertansif, ek hastalığı ve lipid metabolizma bozukluğu olmayan benzer yaş ve cinsiyetteki 50 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Hasta grubu: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye Bilim Dalı poliklinik ve kliniğine başvurmuş hastaların geriye dönük dosya taramasından elde edilecek verilere bağlı olarak oluşturuldu. Hipertansif hastalarda;

1. Evre I/II retinopatili, uzun süreli hipertansiyon öyküsü varlığı
2. HT dışında diğer böbrek yetmezliği nedenlerinin gösterilememesi
3. Serum kreatinin $\geq 1,8$ mg/dl; GFR ≤ 40 ml/dk olan bireyler hipertansif nefropati olarak kabul edilecektir. Tansiyon arterieli $>130/80$ mmHg olan veya antihipertansif ilaç kullanıp tansiyon ölçümü normal olan bireyler hipertansif olarak kabul edildi.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin anamnezleri alınarak sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü ve aile hikâyeleri yönünden sorgulandı. Tüm çalışma grubu için demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi değerleri) kayıt edildi. Hastaların glomerular filtrasyon hızı; Cockcroft-Gault Formülüne göre hesaplandı.

$$\text{GFR} = (140 - \text{yaş}) \times \text{Vücut Ağırlığı (kg)} / 72 \times \text{Serum Kreatinini (mg/dl)}$$

Kadın ise $\rightarrow \times 0.85$

Hastaların rutin biyokimya örnekleri Hastanemiz Merkezi Biyokimya Labotaruvarında çalışıldı. Glukoz, AST, ALT, üre, kreatinin, Lipid düzeyleri, tam kan sayımı, kalsiyum, fosfor, Parathormon sonuçları rutin olarak istenen tetkiklerin kayıtlarından elde edildi. Diğer kan numuneleri aprotininli tüplere 1ml olarak alındı. Aprotininli ve düz biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri yarım saat içinde 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Aprotininli tüplere alınan kan örnekleri santrifügasyondan sonra çalışılınca kadar -80°C 'de saklandı. Tüm

örnekler toplandıktan sonra serum elabela düzeyleri, enzyme linked-immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü.

2.1. Çalışmaya katılma kriterleri:

1- 30-75 yaş aralığında olan HT tanısı almış hastalar

2.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1- 30 yaşından küçük olanlar

2- DM tanısı olanlar

3-Primer renal hastalık tanısı olanlar ve non-hipertansif renal patolojisi olanlar

4- Kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, akut enfeksiyon, hipotirodizm tanısı olan hastalar

5- Malignite varlığı ve SDBY olup hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisi alan hastalar

2.3. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n,% değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma, medyan, interquartilerange (25-75 persantil değerleri) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında Independent Samples t testi, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırmasında One Way ANOVA, normal dağılıma uymayan değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında ise Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

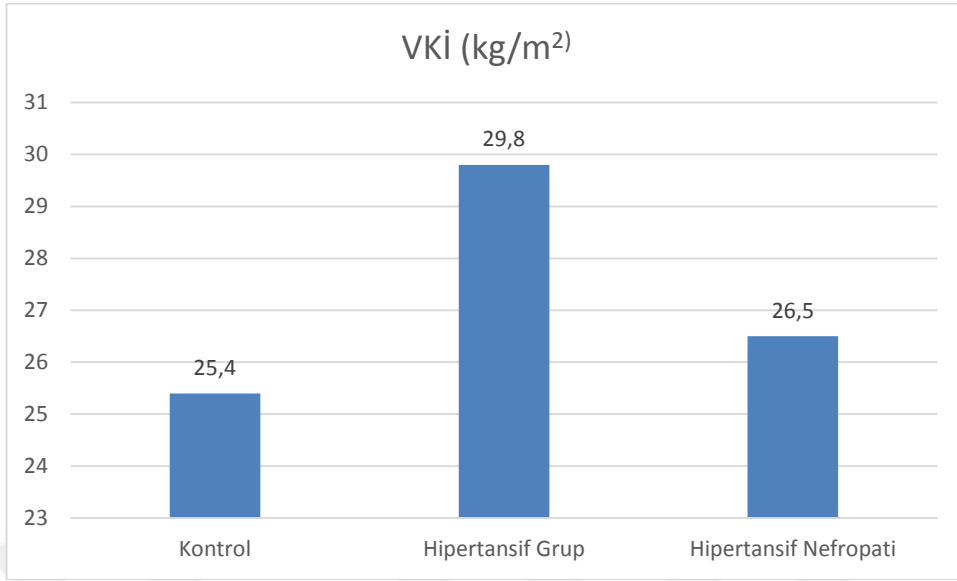
Çalışmaya hipertansif nefropatisi olan 37 hasta, hipertansif olan ancak nefropatisi olmayan 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 137 kişi dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen katılımcılar ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,951$). Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,270$). Gruplar arasında boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) (Tablo 6) açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Boy için bu farklılığın kontrol grubu ile hipertansif grup ve hipertansif nefropati grubu arasındaki farktan kaynaklandığı, kilo ve VKİ için ise bu farklılığın hipertansif grup ile kontrol grubu ve hipertansif nefropati grubu arasında olduğu görülmüştür. Gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Bu farklılığın sistolik kan basıncı için kontrol ve hipertansif grup arasındaki farktan ve kontrol ile hipertansif nefropati grubu arasındaki farktan kaynaklandığı görülmüştür. Diyastolik kan basıncı açısından da tüm gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı görülmüştür. Hipertansif grup ile hipertansif nefropati grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,191$) (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların Yaş, Cinsiyet, Vücut Ölçüleri ve Tansiyon Ölçümlerine Göre Karşılaştırılması

		Kontrol	Hipertansif Grup	Hipertansif Nefropati	p
		Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
Cinsiyet, n(%)	Erkek	24 (48,0)	25 (50,0)	19 (51,4)	0,951*
	Kadın	26 (52,0)	25 (50,0)	18 (48,6)	
Yaş (yıl)		59 (52,75-63,25)	61 (49-69)	65 (52-69)	0,270**
Boy (m) (Ort±SS)		1,70±,1 ^a	1,655±,1 ^b	1,657±,1 ^b	0,004***
Kilo (kg) (Ort±SS)		74,1±14,2 ^a	81,2±13,7 ^b	72,8±13,2 ^a	0,008***
VKİ (kg/m ²) (Ort±SS)		25,4±3,4 ^a	29,8±5,5 ^b	26,5±4,6 ^a	<0,001***
Sistolik Tansiyon (mmHg)		120 (115-125) ^a	135 (130-140) ^b	140 (130-150) ^b	<0,001***
Diastolik Tansiyon		70 (65-80) ^a	80 (80-90) ^b	90 (80-90) ^c	<0,001***
Hastalık Süresi (yıl)		-	6 (2-10)	10 (3-15)	0,191****

*Kikare testi, **Kruskal Wallis testi, ***OneWay ANOVA testi, ****Mann-Whitney U testi, uygulanmıştır. IQR: Interquartilerange. ^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup



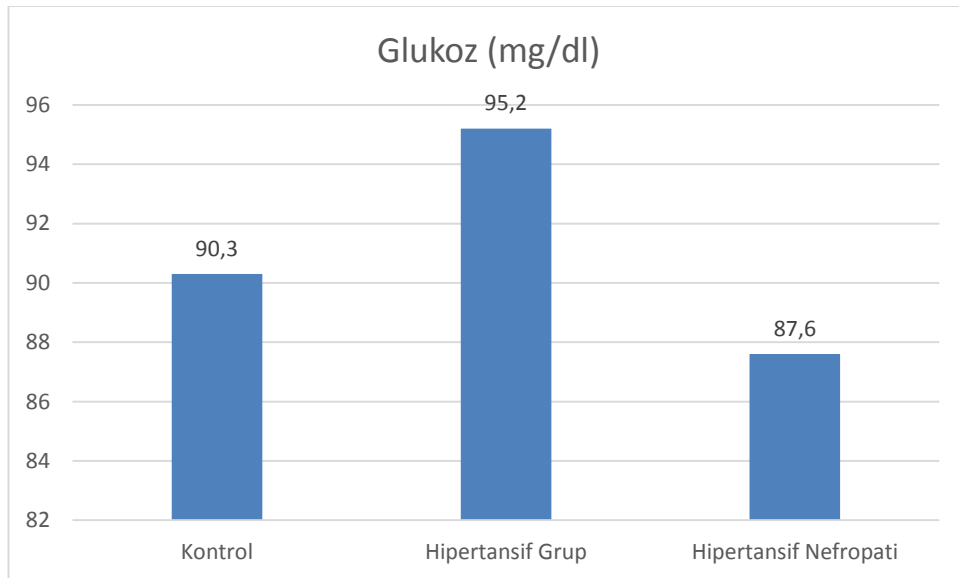
Şekil 3. Gruplara Göre VKİ'nin Karşılaştırılması (ortalama)

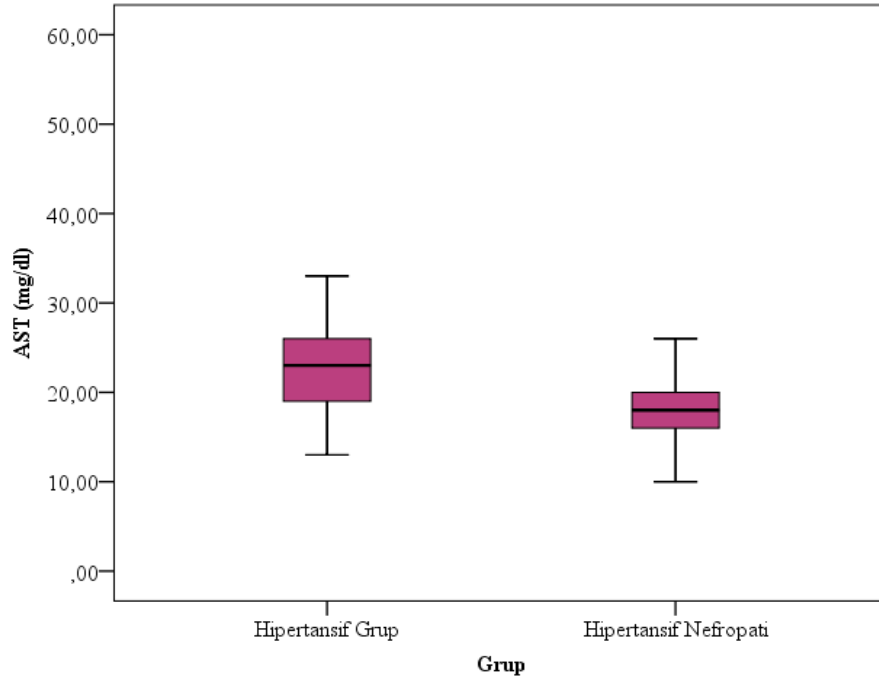
Gruplar arasında glukoz düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmuştur (0,007). Bu farklılığın hipertansif grup ile hipertansif nefropati grubu arasında olduğu görülmüştür. Hipertansif grubun AST ve kalsiyum düzeyi hipertansif nefropati grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hipertansif nefropati grubunun fosfor ve PTH düzeyleri hipertansif gruptan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplar arasında üre, kreatinin ve GFR açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Bu farklılığın her üç grupta farklılıktan kaynaklandığı görülmüştür. Gruplar arasında Hgb değeri açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Bu farklılığın hipertansif nefropati grubu ile hipertansif grup ve kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklandığı görülmüştür. Son olarak gruplar arasında PLT açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,022$). Bu farklılığın hipertansif nefropati grubu ile kontrol grubu arasından kaynaklandığı görülmüştür. Gruplar arasında total kolesterol, LDL, trigliserit ve ALT açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7, Şekil 4-13).

Tablo 7. Grupların Kan Değerlerinin Karşılaştırılması

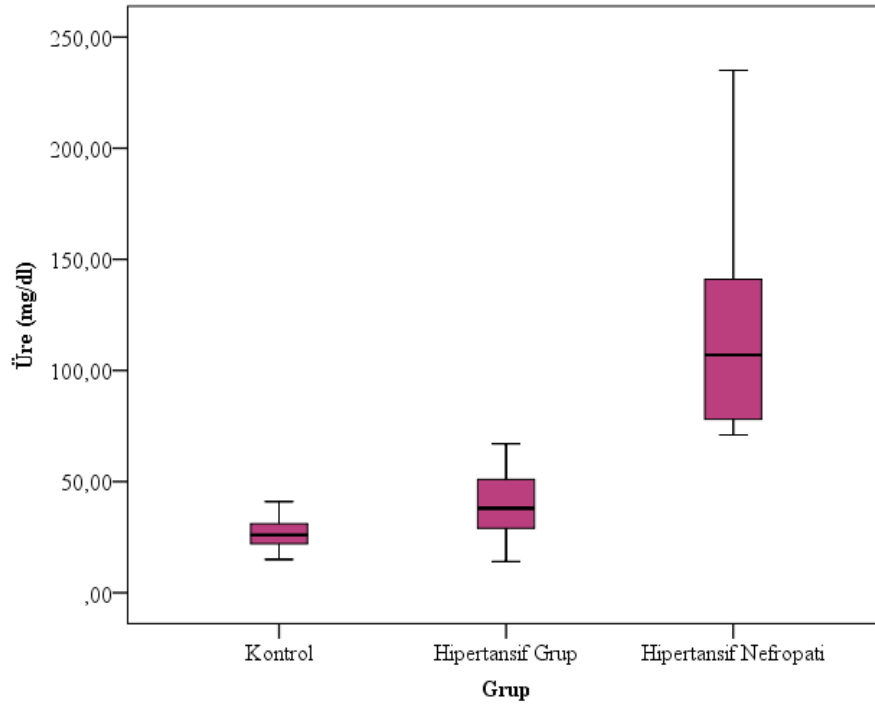
	Kontrol	Hipertansif Grup	Hipertansif Nefropati	p
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
T. Kolesterol (mg/dl) (Ort±SS)	172,5±30,0	180,4±45,6	180,4±44,7	0,545*
LDL (mg/dl) (Ort±SS)	100,6±25,5	114,4±34,6	108,8±30,5	0,077*
TG (mg/dl)	-	132,0 (100,0-157,0)	126,0 (105,0-157,0)	0,850**
Glukoz (mg/dl) (Ort±SS)	90,3±10,2 ^{a,b}	95,2±12,0 ^a	87,6±12,1 ^b	0,007*
AST (mg/dl)	-	23,0 (19,0-26,0)	18,0 (16,0-20,0)	<0,001**
ALT (mg/dl)	-	19,0 (13,0-27,0)	16,0 (12,0-20,0)	0,086**
Üre (mg/dl)	26,0 (22,0-31,0) ^a	38,0 (29,0-51,0) ^b	107,0 (78,0-141,0) ^c	<0,001***
Kreatinin (mg/dl)	,7 (,6-,9) ^a	,9 (,7-1,1) ^b	2,9 (2,4-4,0) ^c	<0,001***
Kalsiyum (mg/dl)	-	9,0 (8,8-9,4)	8,7 (8,3-9,4)	0,021**
Fosfor (mg/dl)	-	3,6 (3,1-4,0)	4,0 (3,2-4,8)	0,023**
GFR (ml/dk)	134,6 (123,3-146,3) ^a	90,5 (67,1-125,4) ^b	23,9 (17,7-31,0) ^c	<0,001***
Hgb (g/dl) (Ort±SS)	14,0±1,4 ^a	13,7±1,7 ^a	11,5±2,4 ^b	<0,001*
PLT (*1000/μl) (Ort±SS)	270,4±64,4 ^a	258,7±67,7 ^{a,b}	224,9±98,8 ^b	0,022*
PTH (pg/ml)	-	66,8 (51,0-104,0)	206,6 (147,2-375,7)	<0,001**

*OneWay ANOVA testi, **Mann-Whitney U testi, ***Kruskal Wallis testi, uygulanmıştır. IQR: Interquartilerange. ^{a,b,c}Farklılığın kaynaklandığı grup

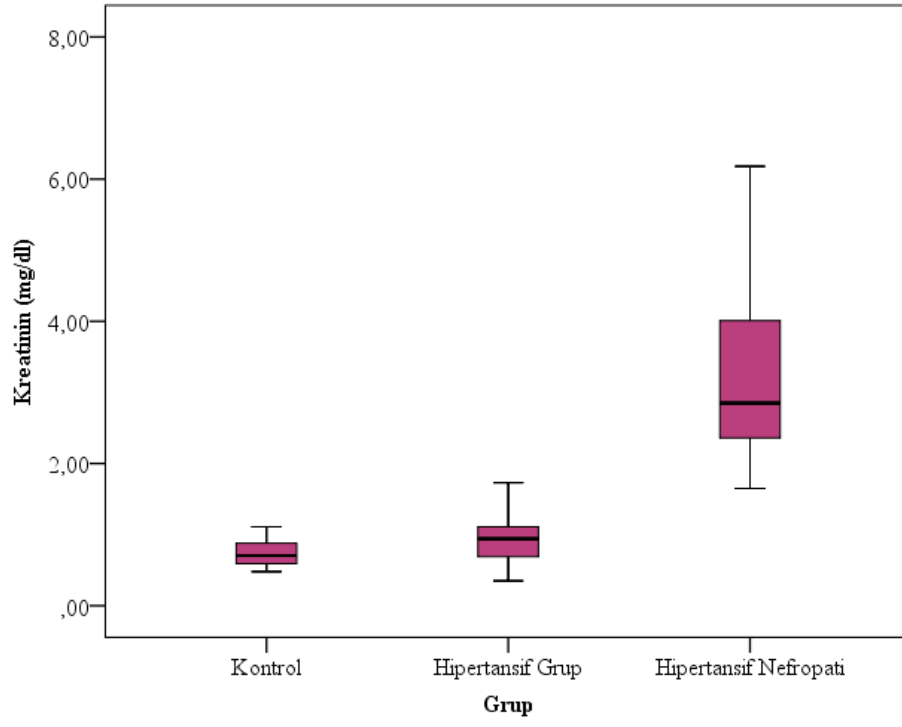
**Şekil 4.** Gruplara Göre Glukozun Karşılaştırılması (ortalama)



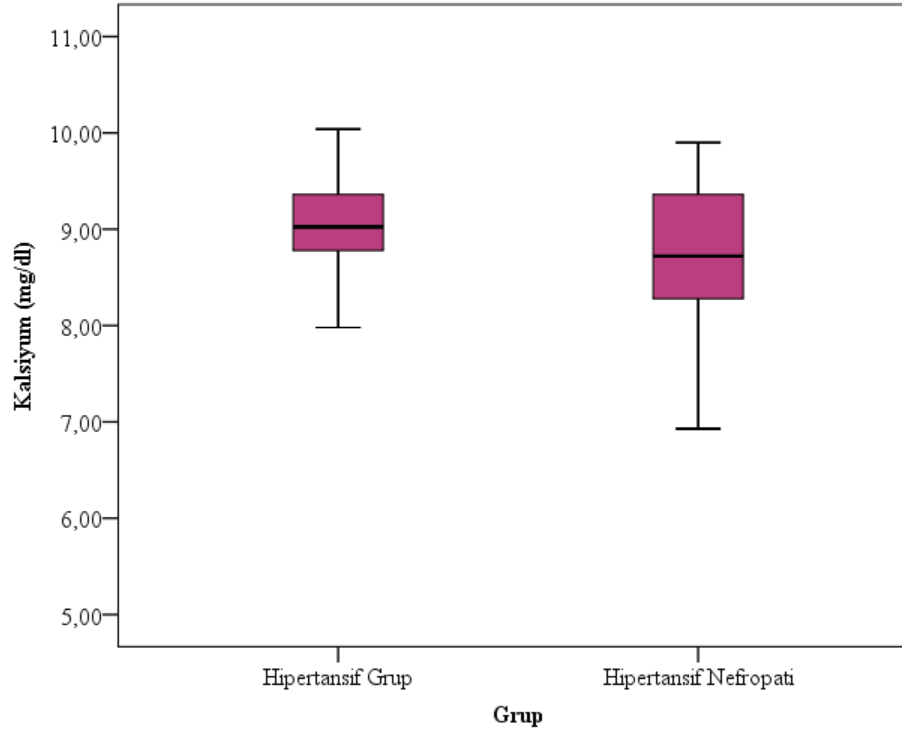
Şekil 5. Gruplara Göre AST'nin Karşılaştırılması (ortanca)



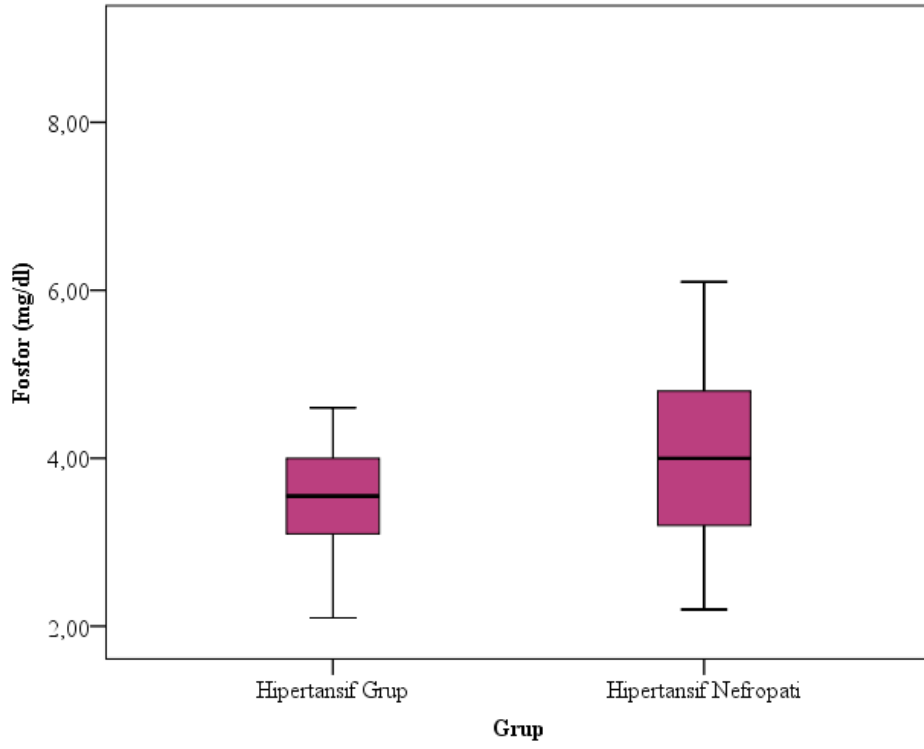
Şekil 6. Gruplara Göre Ürenin Karşılaştırılması (ortanca)



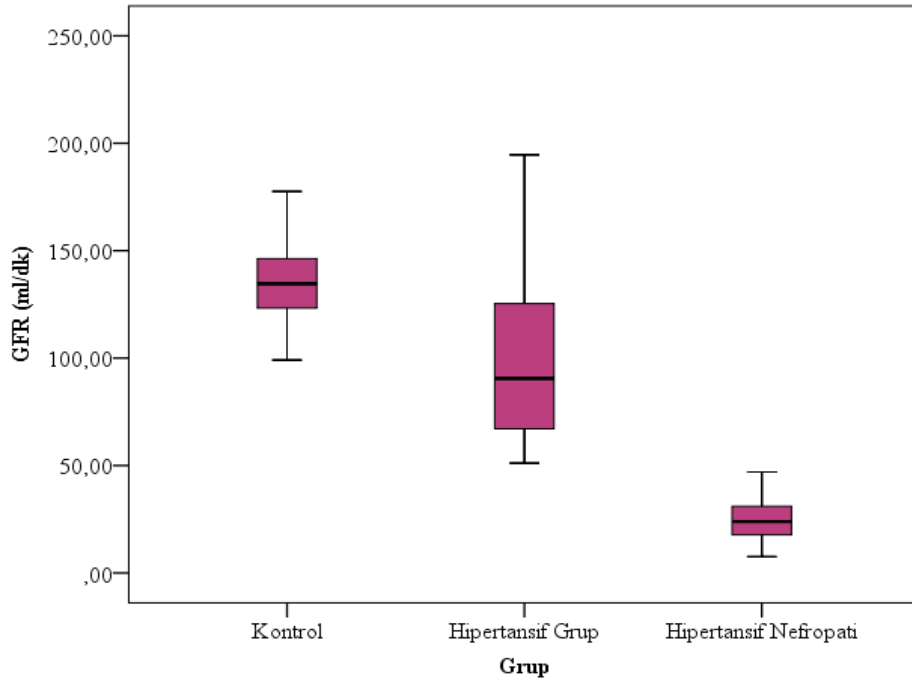
Şekil 7. Gruplara Göre Kreatinin Karşılaştırılması (ortanca)



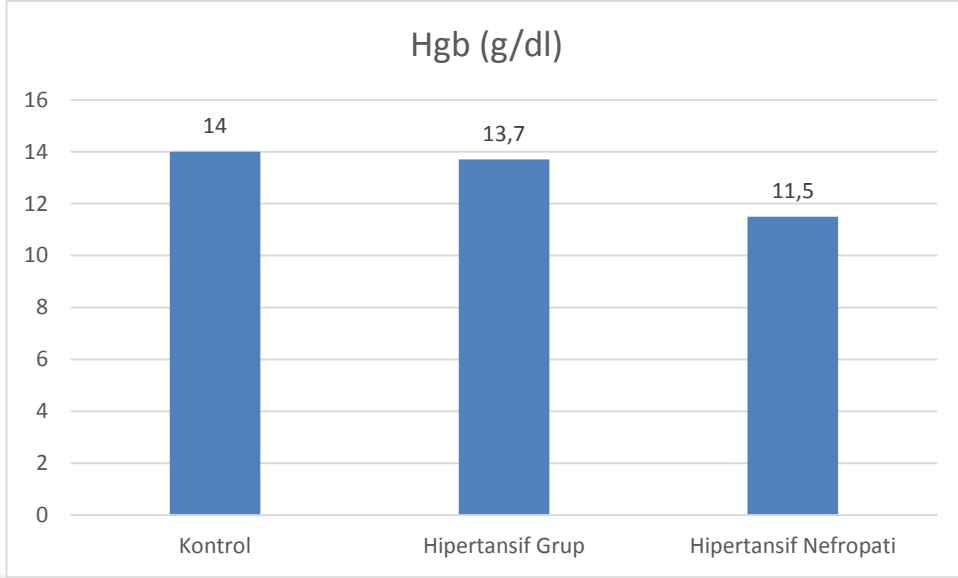
Şekil 8. Gruplara Göre Kalsiyumun Karşılaştırılması (ortanca)



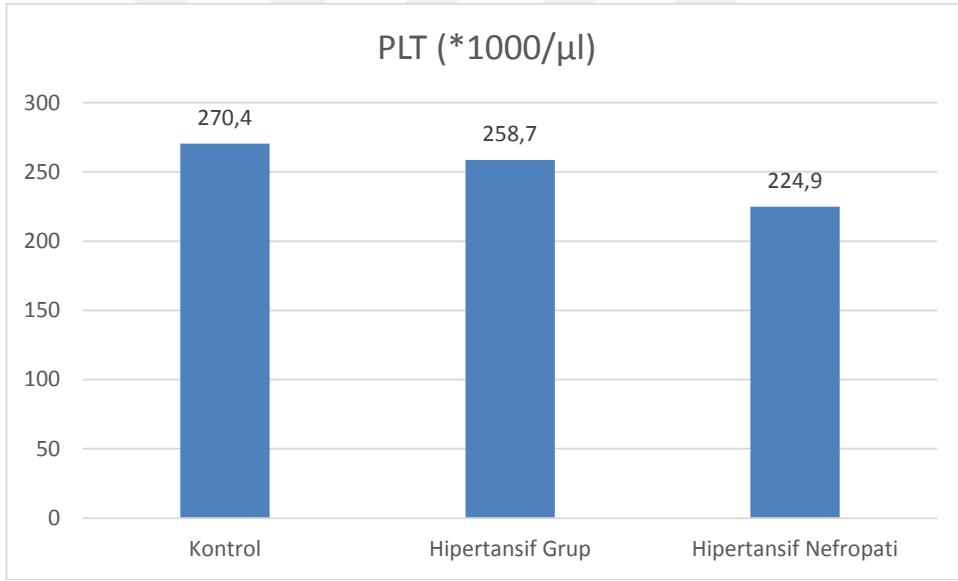
Şekil 9. Gruplara Göre Fosforun Karşılaştırılması (ortanca)



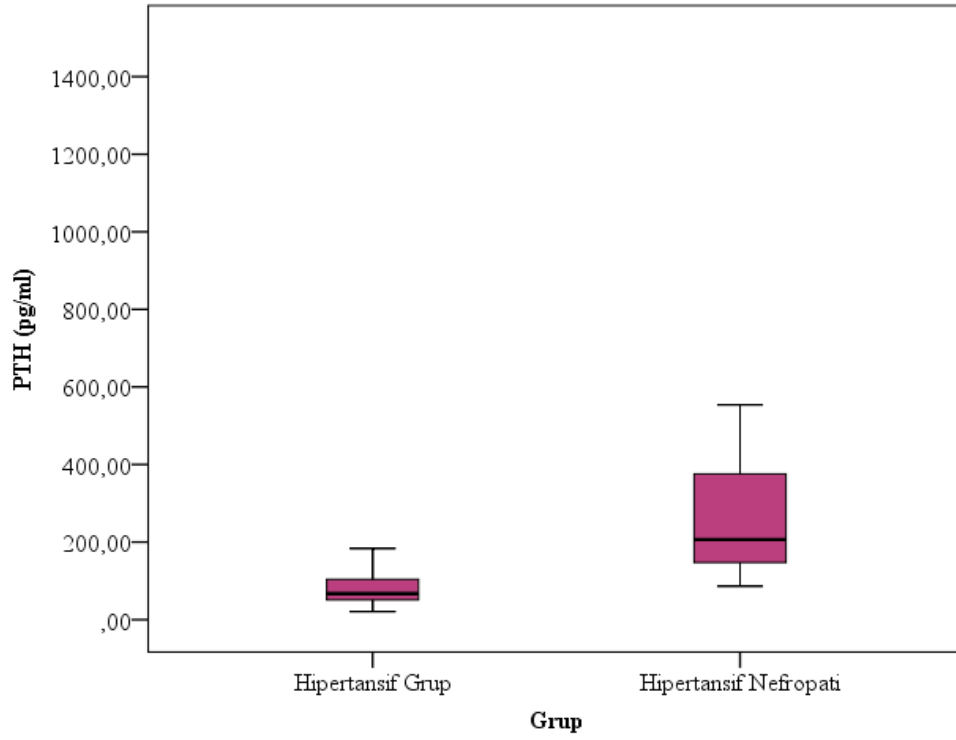
Şekil 10. Gruplara Göre GFR'nin Karşılaştırılması (ortanca)



Şekil 11. Gruplara Göre Hemoglobinin Karşılaştırılması (ortalama)



Şekil 12. Gruplara Göre PLT'nin Karşılaştırılması (ortalama)



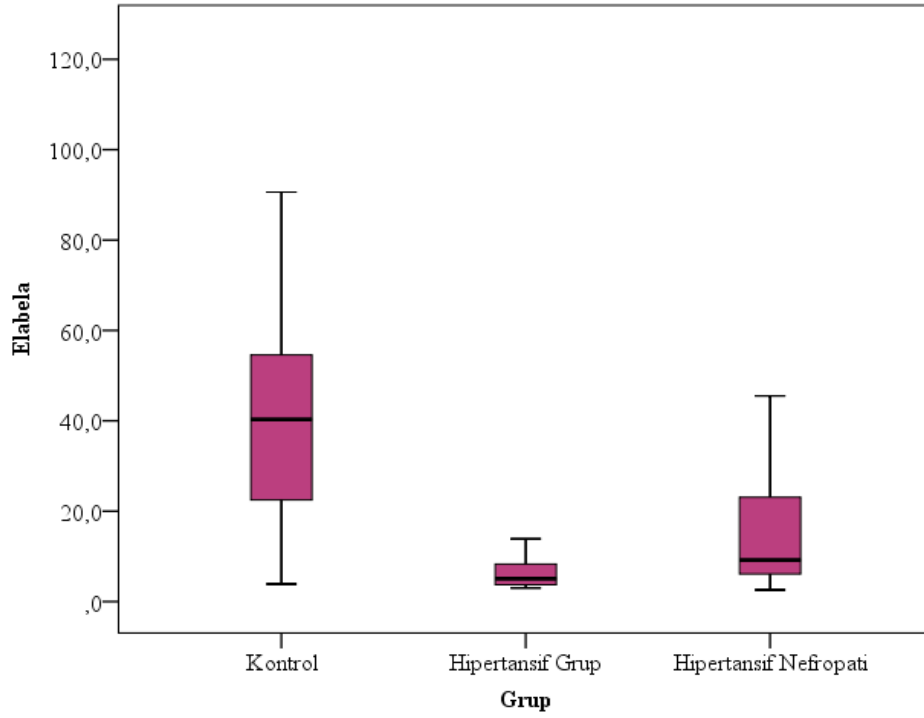
Şekil 13. Gruplara Göre PTH'nin Karşılaştırılması (ortalama)

Gruplar arasında Elabela düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu farklılığın tüm gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görülmüştür (Tablo 8, Şekil 14).

Tablo 8. Gruplara Göre Elabela Düzeyinin Karşılaştırılması

	Kontrol	Hipertansif Grup	Hipertansif Nefropati	p
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
Elabela	40,3 (22,5-54,6) ^a	5,1 (3,7-8,3) ^b	9,2 (6,1-23,1) ^c	<0,001*

*Kruskal Wallis testi, uygulanmıştır. IQR: Interquartilerange. ^{a,b,c}Farklılığın kaynaklandığı grup

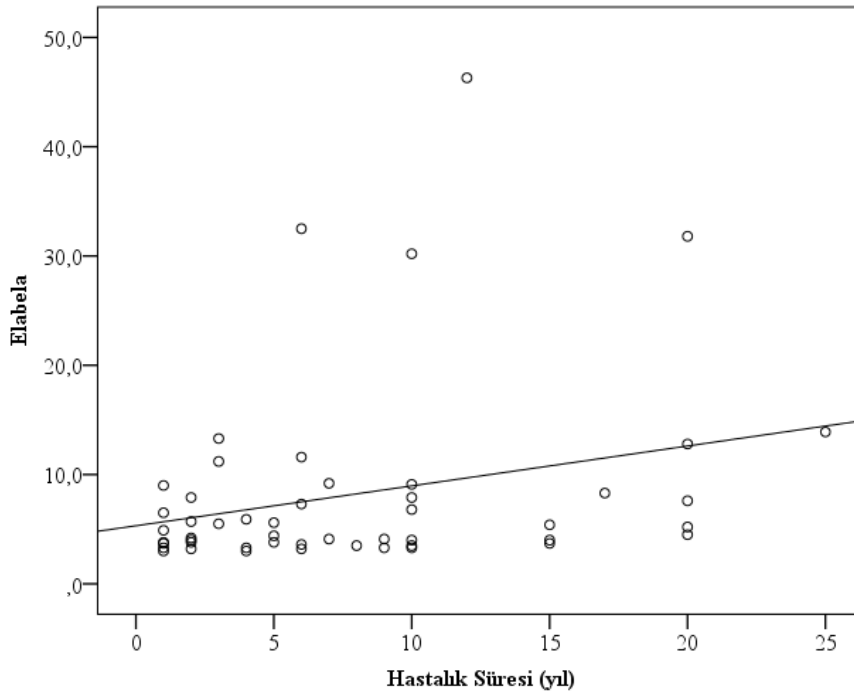


Şekil 14. Gruplara Göre Elabelanın Karşılaştırılması (ortanca)

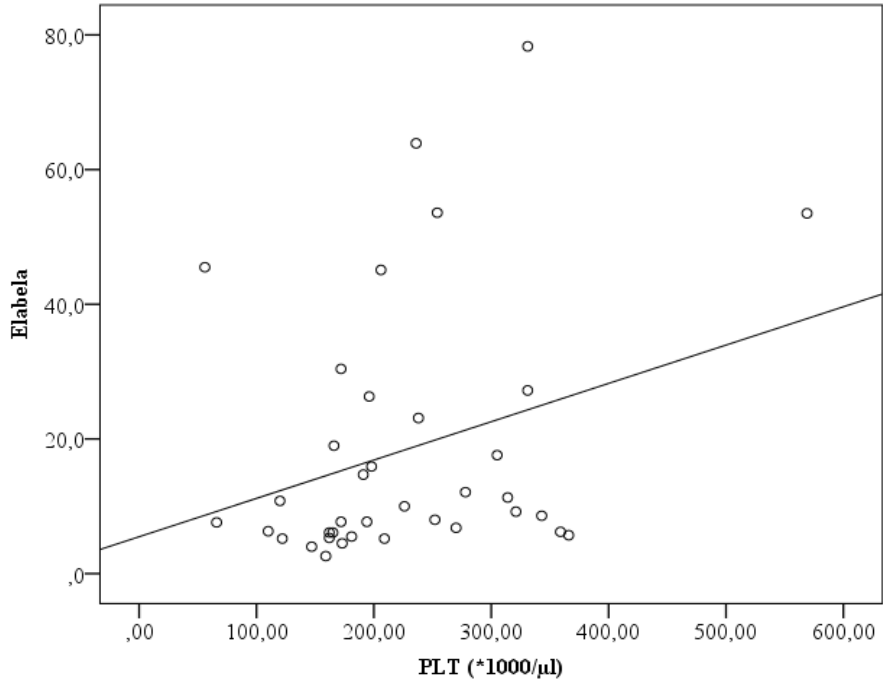
Yapılan korelasyon analizi sonucunda hipertansif grupta Elabela düzeyi ile hastalık süresi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Şekil 15). Hipertansif nefropati grubunda ise Elabela düzeyi ile PLT ve PTH arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (Tablo 9, Şekil 16, 17).

Tablo 9. Elabela Düzeylerinin Korelasyonu

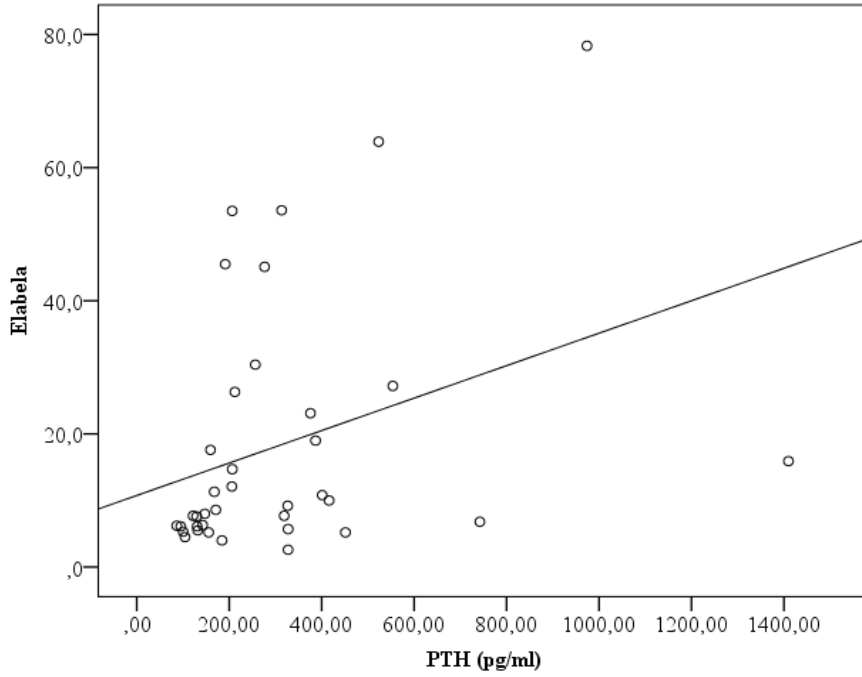
	Hipertansif		HipertansifNefropati	
	Elabela	Elabela	Elabela	Elabela
	r	p	r	p
Yaş	,069	,633	,291	,080
Boy (m)	-,024	,867	-,254	,130
Kilo (kg)	-,107	,460	-,179	,289
VKİ (kg/m2)	-,128	,376	-,092	,587
SKB (mmHg)	,176	,221	,162	,339
DKB (mmHg)	,214	,135	,012	,944
Hastalık Süresi (yıl)	,302*	,033	-,050	,768
Total Kolesterol (mg/dl)	,004	,980	-,049	,774
LDL (mg/dl)	-,085	,557	,074	,663
Trigliserit (mg/dl)	-,063	,662	-,116	,495
Glukoz (mg/dl)	,142	,326	-,007	,968
AST (mg/dl)	-,024	,869	-,104	,542
ALT (mg/dl)	-,070	,629	-,203	,227
Üre (mg/dl)	,092	,526	,138	,417
Kreatinin (mg/dl)	,058	,690	,097	,569
Kalsiyum (mg/dl)	-,231	,106	-,321	,053
Fosfor (mg/dl)	,154	,286	-,038	,823
GFR (ml/dk)	-,176	,221	-,252	,132
Hgb (g/dl)	-,101	,485	-,247	,140
PLT (*1000/µl)	,131	,366	,353*	,032
PTH (pg/ml)	,215	,134	,449**	,005



Şekil 15. Hipertansif Grupta Elabela Düzeyi ile Hastalık Süresinin Karşılaştırılması



Şekil 16. Hipertansif Nefropati Grubunda Elabela Düzeyi ile PLT'nin Karşılaştırılması



Şekil 17. Hipertansif Nefropati Grubunda Elabela Düzeyi ile PTH'nin Karşılaştırılması

4. TARTIŞMA

Hipertansiyon, tüm nedenlere bağlı ölümlere katkıda bulunan başlıca faktördür. İnme (iskemik ve hemorajik) ve koroner arter hastalığı için ana risk faktörüdür. Ayrıca, hipertansiyonu olan kişiler böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık ve diğer tıbbi durumlara yatkındır. Dünya çapında yaklaşık 1,4 milyar yetişkinin (kadınların %20'si ve 18 yaşından büyük erkeklerin %25'i) hipertansiyona sahip olduğu tahmin edilmektedir (150). Hipertansiyon SDBY'nin ikinci en yaygın nedenidir. Renal replasman tedavisi gören tüm hastaların % 30'unda hipertansif nefropati nedeniyle SDBY gelişmiştir (151).

Elabela, 32 aminoasit içeren olgun formda sekretuar sinyal içeren 54 aminoasitlik bir peptittir (100). Literatürde Elabelanın fonksiyonu ve çeşitli hastalıklarda düzeyi ile ilgili birçok çalışma vardır. Biz çalışmamızda Elabelanın sağlıklı grup, hipertansif grup ve hipertansif nefropatili gruptaki düzeylerini araştırdık.

Li ve ark. Elabelanın hipertansiyon hastalarındaki düzeyi ile ilgili yaptığı bir çalışmada, Elabelanın sağlıklı kişilere kıyasla hipertansiyon hastalarında önemli ölçüde azaldığını saptamıştır ($p=0.001$). Bu çalışmaya cinsiyet, yaş, VKİ açısından benzer SKB ve DKB kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olan 31 hipertansif birey ve 31 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Bu bireylerin LDL, HDL, TG ve glukoz değerlerinde anlamlı fark yoktur (152).

Bizim çalışmamızda yaş olarak benzer, kan basınçları arasında anlamlı farklılık olan hipertansif 50 hasta ve kontrol grubundaki 50 hastanın serum elabela düzeyleri incelendi. Li ve ark. (152)'in çalışmasına benzer şekilde serum Elabela düzeyi hipertansif grupta daha düşük bulundu ($p<0,001$).

Chen ve ark. (140) akut böbrek hasarının nedenlerinden biri olan iskemi reperfüzyon hasarını fareler üstünde incelemişlerdir. İskemi reperfüzyon ile yaralanan farelerde Elabelanın mRNA seviyelerine bakılmış ve nefropatide azaldığı gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda da Elabelanın hipertansif nefropatisi olan grupta sağlıklı kişilere göre daha düşük düzeyde olduğu saptandı ($p<0,001$).

Xu C. ve ark. (153) 253 farenin böbrek dokusunda RNAskop ve immünfloresan yöntemi kullanarak incelemesinde Elabelanın böbrekteki yeri bulunmaya çalışılmıştır. anti-ELA antikorumun kullanıldığı bu yöntemde Elabelanın daha çok toplayıcı tübül

epitel hücrelerinin apikal membranında olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada tuza duyarlı farelerle tuza dirençli fareler kıyaslanmıştır. Fazla miktarda tuz verilmesi sonrası tuza duyarlı farelerin medullasında daha düşük apela sekresyonu gözlenmiştir. Tuza duyarlı farelerde ELA-32 verilmesinin fazla miktarda tuz verilmesi kaynaklı hipertansiyonu, fibrozu ve iltihabı baskıladığı saptanmıştır (153).

Yine bu çalışmada fazla miktarda tuz diyetinden sonra tuz duyarlı farelerde radyoteleometri ile kan basıncı ölçümü yapılmıştır. Eksojen ELA-32 infüzyonunun, tuz duyarlı farelerde fazla miktarda tuz verilmesine bağlı oluşan hipertansiyonu önemli ölçüde baskıladığı görülmüştür (Ortalama Arter Basıncı: 113.0 ± 1.7 - 133.8 ± 1.5 mmHg, $p < 0.001$; SKB: 122.5 ± 1.8 - 142.9 ± 2.6 mmHg, $p < 0.01$; DKB: 105.8 ± 2.3 - 127.4 ± 0.9 mmHg, $p < 0.001$) (153).

Nefropatide Elabelanın düşük bulunduğu çalışmamızda Xu C. ve ark.'ın RNAskop ve immünfloresan yöntemle Elabelanın böbrek toplayıcı tübüllerinde fazla miktarda saptadığını destekler niteliktedir. Benzer şekilde hipertansiyonda da Elabelanın düşük saptanması Elabelanın hipertansiyon üzerindeki koruyucu olduğunun göstergesi olabilir.

Elabelanın kan basıncı üzerindeki etkisini invivo olarak araştıran bir çalışmada farelere apelin-13, Elabela ve analogları intravenöz bolus (0.65 - 65 nmol/kg) şeklinde verilerek ardından nabız ve kan basıncı sürekli karotisten izlenmiştir. Apelin-13, uygulanmasından 30 saniye sonra zirve etkisi ile doza bağımlı bir şekilde ortalama arter basıncını hızla düşürdüğü gözlenmiştir. Ortalama arter basıncında 35 mmHg'lik bir düşüşe karşılık gelen apelin-13'ün maksimal hipotansif etkisi, 19.6 nmol/kg ve 65 nmol/kg dozlarda olduğu saptanmıştır (154).

Çalışmamızdaki hipertansif nefropatisi olmayan grup ile sağlıklı bireyler arasındaki sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki farklılık ile ($p < 0.001$) yine aynı iki gruptaki elabela düzeyindeki farklılık ($p < 0.001$) olması Elabelanın kan basıncı üzerine olan etkisini destekler niteliktedir.

Zhang ve ark. bir çalışmada, diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesi boyunca serum Elabela konsantrasyonlarının kademeli olarak azaldığını, ancak serum kreatinin düzeylerinin yükseldiğini bildirmiştir. Elabelanın, tip 2 diyabetli hastalarda idrar albümin/kreatinin oranı ile belirgin bir negatif korelasyona ve GFR ile pozitif bir korelasyona sahip olduğu bildirilmiştir (155). Bu sonuçlar Elabelanın diyabetik

nefropatide koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu fikri desteklemek için Zhang ve ark. (156) yakın zamanda, tip 1 diyabetik farelerde subkutan Elabela uygulamasının böbrek fibrozunu ve inflamasyon belirteçlerini azaltarak böbrek hasarında iyileşmeye yol açtığı tespit edildiğini bildirmişlerdir.

Xuehong Lu ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalığının farklı evrelerinde serum elabela seviyeleri ile ilgili çalışmasında kronik böbrek hastalığı olan 60 kişi ve yaş, cinsiyet ve ırk uyumlu 20 sağlıklı kişi çalışmaya alınmıştır. Katılımcılar böbrek fonksiyonlarına göre normal kontrol grubu, CKD1 grubu (evre-1 kronik böbrek hastalığı, 20 hasta), CKD3 grubu (evre-3 kronik böbrek hastalığı, 20 hasta) ve CKD5 grubu (evre-5 kronik böbrek hastalığı) şeklinde gruplandırılmıştır. Çalışma sonucunda serum Elabela seviyeleri, tahmini GFR'deki düşüşlerle kademeli ve önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (157).

Elabelanın tespit edilen böbrek hastalığında koruyucu etkisi bizim çalışmamızda nefropatili gruptaki Elabela düzeyinin sağlıklı gruptaki Elabela düzeyine göre daha düşük olmasıyla desteklenmektedir.

Mevcut literatürde Elabelanın hipertansif nefropatideki düzeyi ile ilgili herhangi bir çalışma bulunamadı. Elabelanın böbrekte, prostatta, plasentada ve plazmada tespit edilmiş olması birçok sistem üzerinde etkileri olduğunu gösterir. Elabelanın kardiyovasküler sistem, merkezi sinir sistemi ve üriner sistem üzerindeki çalışmalar Elabelanın bu sistemler üzerindeki etkisini açıklamaktadır. Hipertansiyon ve nefropati gibi durumlarda Elabela düzeyinin azalmış olması ve eksojen Elabela verilmesinin mevcut patolojiyi iyileştiriyor olması Elabelanın bu sistemler üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir. Bizim de bu çalışmada hipertansif nefropatide Elabela düzeyinin azalmış olduğunu saptamamız mevcut literatürdeki çalışmalar ile uyushmaktadır. Ancak hipertansif nefropati ile daha kapsamlı ve farklı birkaç merkezin çalışmaları ile bu bulguların desteklenmesi gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Day, 2013.
2. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Clin Hyper 2014; 16(1): 14-26.
3. Arıcı M, Birdane A, Güler K, Yıldız BO, Altun B, Ertürk Ş ve ark. Türk hipertansiyon uzlaşı raporu. Türk Kardiyol Dern Arş 2015; 43: 402–409.
4. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. 4.2018
5. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet 2017; 389: 37–55.
6. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA 2013; 310: 959–968.
7. Türk Kardiyoloji Derneği ulusal hipertansiyon tedavi ve takip kılavuzu. (İnternet) <http://old.tkd.org.tr/kilavuz/k03.htm>.
8. Kaplan NM. Kaplan's clinical hypertension. 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American Acute and Chronic Hypertension 107 College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018; 71: 127–248.
10. Chang AR, Sang Y, Leddy J, Yahya T, Kirchner HL, Inker LA, et al. Antihypertensive Medications and the Prevalence of Hyperkalemia in a Large Health System. Hypertension. 2016; 67(6): 1181-1188.

11. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, Taylor B, Rehm J, Murray CJ, Ezzati M. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med* 2009; 6(4): 1000058.
12. Ford ES. Trends in mortality from all causes and cardiovascular disease among hypertensive and nonhypertensive adults in the United States. *Circulation* 2011; 123: 1737–44.
13. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS. Heart disease and stroke statistics 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: 29–322.
14. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993; 88: 1444–1455.
15. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al, Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017; 35: 1727–1741.
16. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133(4): 38–360.
17. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC Heart Fail* 2017; 5(8): 543–551.
18. Tagawa H, Rozich JD, Tsutsui H, Narishige T, Kuppuswamy D, Sato H, McDermott PJ, Koide M, Cooper G 4th. Basis for increased microtubules in pressure-hypertrophied cardiocytes. *Circulation* 1996; 93(6): 1230-1243.
19. Shah SJ, Aistrup GL, Gupta DK. Ultrastructural and cellular basis for the development of abnormal myocardial mechanics during the transition from hypertension to heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 306(1): 88–100.
20. Borbély A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, Hamdani N, Edes I, Gavina C, et al. Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res* 2009; 104(6): 780-786.

21. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation* 2006; 113(17): 2089–2096.
22. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(1): 89-96.
23. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001; 104(6): 735-740.
24. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(4): 263–71.
25. Iriarte M, Murga N, Sagastagoitia D, Morillas M, Boveda J, Molinero E, et al. Classification of hypertensive cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1993 Nov;14 Suppl J:95-101.
26. Guzik TJ, Skiba D, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res* 2017; 113: 1009–1023.
27. Sehgel NL, Sun Z, Hong Z, Hunter WC, Hill MA, Vatner DE, et al. Augmented vascular smooth muscle cell stiffness and adhesion when hypertension is superimposed on aging. *Hypertension* 2015; 65: 370–377.
28. Wirth A, Wang S, Takefuji M, Tang C, Althoff TF, Schweda F, Wettschreck N, Offermanns S. Age-dependent blood pressure elevation is due to increased vascular smooth muscle tone mediated by G-protein signalling. *Cardiovasc Res* 2016; 109: 131–140.
29. Yung LM, Sanchez-Duffhues G, Ten Dijke P, Yu PB. Bone morphogenetic protein 6 and oxidized low-density lipoprotein synergistically recruit osteogenic differentiation in endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2015; 108: 278–287.
30. Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br J Pharmacol* 2017; 174(20): 3496-3513.

31. Merino D, Villar AV, Garcia R, Tramullas M, Ruiz L, Ribas C, et al. BMP-7 attenuates left ventricular remodelling under pressure overload and facilitates reverse remodelling and functional recovery. *Cardiovasc Res* 2016; 110: 331–345.
32. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 2012; 126: 753–67.
33. Virdis A, Taddei S. Endothelial dysfunction in resistance arteries of hypertensive humans: old and new conspirators. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016; 67: 451–7.
34. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005; 111: 363–368.
35. Virdis A, Ghiadoni L, Versari D, Giannarelli C, Salvetti A, Taddei S. Endothelial function assessment in complicated hypertension. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 1761–1770.
36. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, Fasolo CB, Sudano I, Salvetti A. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995; 91: 1981–1987.
37. Virdis A, Duranti E, Colucci R, Ippolito C, Tirota E, Lorenzini G, et al. Ghrelin restores nitric oxide availability in resistance circulation of essential hypertensive patients: role of NAD(P)H oxidase. *Eur Heart J* 2015; 36: 3023–3030.
38. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA.* 2017; 317: 165–182.
39. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016; 388: 505–517.
40. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, et al. Midlife hypertension and 20 year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1218–1227.
41. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology.* 2001; 56: 1683–1689.

42. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005; 64: 277–281.
43. Freitag MH, Peila R, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke*. 2006; 37: 33–37.
44. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1246–1254.
45. Goldstein FC, Levey AI, Steenland NK. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 67–73.
46. Santisteban MM, Iadecola C. Hypertension, dietary salt, and cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018; 38: 2112–2128.
47. Reckelhoff JF, Romero JC. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 284: 893–912.
48. Kazama K, Wang G, Frys K, Anrather J, Iadecola C. Angiotensin II attenuates functional hyperemia in the mouse somatosensory cortex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: 1890–1899.
49. Kazama K, Anrather J, Zhou P, Girouard H, Frys K, Milner TA, Iadecola C. Angiotensin II impairs neurovascular coupling in neocortex through NADPH oxidase-derived radicals. *Circ Res* 2004; 95: 1019–1026.
50. Girouard H, Park L, Anrather J, Zhou P, Iadecola C. Angiotensin II attenuates endothelium-dependent responses in the cerebral microcirculation through NO_x-derived radicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 826–832.
51. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013; 80: 844–866.
52. Biesbroek JM, Weaver NA, Biessels GJ. Lesion location and cognitive impact of cerebral small vessel disease. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131: 715–728.

53. Summers PM, Hartmann DA, Hui ES, Nie X, Deardorff RL, McKinnon ET, Helpen JA, Jensen JH, Shih AY. Functional deficits induced by cortical microinfarcts. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37: 3599–3614.
54. Beauchet O, Celle S, Roche F, Bartha R, Montero-Odasso M, Allali G, Annweiler C. Blood pressure levels and brain volume reduction: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 1502–1516.
55. Faraco G, Park L, Zhou P, Luo W, Paul SM, Anrather J, Iadecola C. Hypertension enhances A β -induced neurovascular dysfunction, promotes β -secretase activity, and leads to amyloidogenic processing of APP. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36: 241–252.
56. Shih YH, Wu SY, Yu M, Huang SH, Lee CW, Jiang MJ, et al. Hypertension accelerates Alzheimer's disease-related pathologies in pigs and 3xTg mice. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10: 73.
57. Carnevale D, Mascio G, D'Andrea I, Fardella V, Bell RD, Branchi I, et al. Hypertension induces brain β -amyloid accumulation, cognitive impairment, and memory deterioration through activation of receptor for advanced glycation endproducts in brain vasculature. *Hypertension* 2012; 60: 188–197.
58. Schreiber S, Drukarch B, Garz C, Niklass S, Stanaszek L, Kropf S, et al. Interplay between age, cerebral small vessel disease, parenchymal amyloid- β , and tau pathology: longitudinal studies in hypertensive stroke-prone rats. *J Alzheimers Dis* 2014; 42: 205–215.
59. d'Uscio LV, He T, Katusic ZS. Expression and processing of amyloid precursor protein in vascular endothelium. *Physiology (Bethesda)* 2017; 32: 20–32.
60. Zhu D, Shi J, Zhang Y, Wang B, Liu W, Chen Z, Tong Q. Central angiotensin II stimulation promotes β amyloid production in Sprague Dawley rats. *PLoS One* 2011; 6: 16037.
61. Iadecola C, Gottesman RF. Cerebrovascular alterations in Alzheimer disease. *Circ Res*. 2018; 123: 406–408.

62. KleinR, KleinBE, MossSE. The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam EyeStudy. *TransAmOphthalSoc.* 1997; 95: 329–348. [discussion48-50].
63. NwankwoT, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National Health andNutrition Examination Survey, 2011–2012. *NCHS Data Brief.* 2013; 133: 1–8.
64. Wong TY, Mitchell P.The eyein hypertension. *Lancet.* 2007; 369(9559): 425–435)
65. Lim LS, Cheung CY, Sabanayagam C, et al. Structur al changes in the retinal microvasculature and renal function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(4): 2970–2976.
66. Seely EW, Ecker J. Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 439–446.
67. Ryan SJ. *Retina.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Mosby; 2006.
68. Wong TY, Mitchell P. Hypertensiveretinopathy. *N Engl J Med* 2004; 351(22): 2310–2317.
69. United States Renal Data System. CKD in the general population. 2015; <https://www.usrds.org/>. USRDS Coordinating Center, Ann Arbor, MI. [Accessed on 27 June 2016].
70. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379: 165–180.
71. Udani S, Lazich I, Bakris GL. Epidemiology of hypertensive kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 11–21.
72. Dasgupta I, Porter C, Innes A, Burden R. Benign hypertensive nephrosclerosis. *QJM* 2007; 100: 113–119.
73. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of theEuropean Society of Hypertension (ESH) and of the European Societyof Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–1357.

74. Meyrier A. Nephrosclerosis: update on a centenarian. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1833–1841.
75. Meyrier A. Nephrosclerosis: a term in quest of a disease. *Nephron* 2015; 129: 276–282.
76. Hill GS, Heudes D, Bariety J. Morphometric study of arterioles and glomeruli in the aging kidney suggests focal loss of autoregulation. *Kidney Int* 2003; 63: 1027–1036.
77. Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 266–270.
78. Alsaad KO, Herzenberg AM. Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. *J Clin Pathol* 2007; 60: 18–26.
79. Kremers WK, Denic A, Lieske JC, Alexander MP, Kaushik V, Elsherbiny HE, et al. Distinguishing age-related from disease related glomerulosclerosis on kidney biopsy: the Aging Kidney Anatomy study. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 2034–2039.
80. Hill GS, Heudes D, Jacquot C, Gauthier E, Bariety J. Morphometric evidence for impairment of renal autoregulation in advanced essential hypertension. *Kidney Int* 2006; 69: 823–831.
81. Arif E, Rathore YS, Kumari B, Ashish F, Wong HN, Holzman LB, Nihalani D. Slit diaphragm protein Neph1 and its signaling: a novel therapeutic target for protection of podocytes against glomerular injury. *J Biol Chem* 2014; 289: 9502–9518.
82. Kriz W, Lemley KV. Mechanical challenges to the glomerular filtration barrier: adaptations and pathway to sclerosis. *Pediatr Nephrol* 2016.
83. Cellesi F, Li M, Rastaldi MP. Podocyte injury and repair mechanisms. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 239–244.
84. Yu D, Petermann A, Kunter U, Rong S, Shankland SJ, Floege J. Urinary podocyte loss is a more specific marker of ongoing glomerular damage than proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1733–1741.
85. Kriz W, Lemley KV. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 258–269.

86. Endlich N, Endlich K. The challenge and response of podocytes to glomerular hypertension. *Semin Nephrol* 2012; 32: 327–341)
87. Li K, Wang J, Yin X, Zhai X, Li Z. Alteration of podocyte protein expression and localization in the early stage of various hemodynamic conditions. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 5998–6011.
88. Durvasula RV, Shankland SJ. Podocyte injury and targeting therapy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 1–7.
89. Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Takagi M, Kodama F, Tomino Y. The role of podocytes in proteinuria. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 15–20.
90. Hara M, Yamagata K, Tomino Y, Saito A, Hirayama Y, Ogasawara S, et al. Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes: establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin. *Diabetologia* 2012; 55: 2913–2919.
91. Kelder TP, Penning ME, Uh HW, Cohen D, Bloemenkamp KW, Bruijn JA, et al. Quantitative polymerase chain reaction-based analysis of podocytopathies is a feasible diagnostic tool in preeclampsia. *Hypertension* 2012; 60: 1538–1544.
92. Kwon SH, Woollard JR, Saad A, Garovic VD, Zand L, Jordan KL, et al. Elevated urinary podocyte-derived extracellular microvesicles in renovascular hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(5): 800-807.
93. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, Fitz-Gibbon PD, Wood-Wentz CM, Turner ST, et al. Podocytopathies predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study. *Hypertension* 2013; 61: 1289–1296.
94. Wang G, Lai FM, Kwan BC, Lai KB, Chow KM, Li PK, Szeto CC. Podocyte loss in human hypertensive nephrosclerosis. *Am J Hypertens* 2009; 22: 300–306.
95. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int* 2008; 74: 867–872
96. Petry C, Huwiler A, Eberhardt W, Kaszkin M, Pfeilschifter J. Hypoxia increases group IIA phospholipase A(2) expression under inflammatory conditions in rat renal mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2897–2905.

97. Macconi D, Remuzzi G, Benigni A. Key fibrogenic mediators: old players. Renin-angiotensin system. *Kidney Int Suppl* 2014; 4: 58–64.
98. Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 635–638.
99. Chng SC, Ho L, Tian J, Reversade B: ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Dev Cell* 2013; 27: 672-680.
100. Pauli A, Norris ML, Valen E, Chew GL, Gagnon JA, Zimmerman S, et al. Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement via Apelin receptors. *Science* 2014; 343: 1248636.
101. Bai B, Tang J, Liu H, Chen J, Li Y, Song W. Apelin-13 induces ERK1/2 but not p38 MAPK activation through coupling of the human apelin receptor to the Gi2 pathway. *Acta Biochim Biophys Sin.* 2008; 40: 311–318.
102. Deng C, Chen H, Yang N, Feng Y, Hsueh AJ. Apela regulates fluid homeostasis by binding to the APJ receptor to activate Gi signaling. *J Biol Chem* 2015; 290: 18261–8.
103. Chaves-Almagro C, Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Valet P, Masri B. Apelin receptors: From signaling to antidiabetic strategy. *Eur J Pharmacol* 2015; 763: 149–59.
104. Chapman NA, Dupre DJ, Rainey JK. The apelin receptor: physiology, pathology, cell signalling, and ligand modulation of a peptide-activated class A GPCR. *Biochem Cell Biol.* 2014; 92: 431–440.
105. Bertrand C, Valet P, Castan-Laurell I. Apelin and energy metabolism. *Front Physiol.* 2015; 6: 115.
106. Ho L, van Dijk M, Chye STJ, Messerschmidt DM, Chng SC, Ong S, et al. ELABELA deficiency promotes preeclampsia and cardiovascular malformations in mice. *Science* 2017; 357: 707–713.
107. Chapman NA, Dupre DJ, Rainey JK. The apelin receptor: physiology, pathology, cell signalling, and ligand modulation of a peptide-activated class A GPCR. *Biochem Cell Biol* 2014; 92: 431–440.

108. Pope GR, Roberts EM, Lolait SJ, O'Carroll AM. Central and peripheral apelin receptor distribution in the mouse: species differences with rat. *Peptides*. 2012; 33: 139–48.
109. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 2003; 84: 1162–72.
110. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept*. 2001; 99: 87–92.
111. Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regul Pept*. 2004; 118: 119–125.
112. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept*. 2005; 126: 233–40.
113. Japp AG, Cruden NL, Barnes G, van Gemenen N, Mathews J, Adamson J, et al. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2010; 121: 1818–27.
114. Lee DK, Saldivia VR, Nguyen T, Cheng R, George SR, O'Dowd BF. Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action. *Endocrinology* 2005; 146: 231–6.
115. Hus-Citharel A, Bouby N, Frugiere A, Bodineau L, Gasc JM, Llorens-Cortes C. Effect of apelin on glomerular hemodynamic function in the rat kidney. *Kidney Int*. 2008; 74: 486–94.
116. Jia YX, Lu ZF, Zhang J, Pan CS, Yang JH, Zhao J. Apelin activates L-arginine/nitric oxide synthase/nitric oxide pathway in rat aortas. *Peptides* 2007; 28: 2023–9.
117. Chun HJ, Ali ZA, Kojima Y, Kundu RK, Sheikh AY, Agrawal R, et al. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. *J Clin Invest* 2008; 118: 3343–54.

118. Sato T, Suzuki T, Watanabe H, Kadowaki A, Fukamizu A, Liu PP, et al. Apelin is a positive regulator of ACE2 in failing hearts. *J Clin Invest* 2013; 123: 5203–11.
119. Modgil A, Guo L, O'Rourke ST, Sun C. Apelin-13 inhibits large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels in cerebral artery smooth muscle cells via a PI3-kinase dependent mechanism. *PLoS ONE* 2013; 8: e83051.
120. Masri B, Morin N, Cornu M, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin (65-77) activates p70 S6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells. *FASEB J* 2004; 18: 1909–11.
121. Liu QF, Yu HW, Sun LL, You L, Tao GZ, Qu BZ. Apelin-13 upregulates Egr-1 expression in rat vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt and PKC signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 468: 617–21.
122. Li L, Li L, Xie F, Zhang Z, Guo Y, Tang G, et al. Jagged-1/ Notch3 signaling transduction pathway is involved in apelin-13- induced vascular smooth muscle cells proliferation. *Acta Biochim Biophys Sin.* 2013; 45: 875–81.
123. Wang Z, Yu D, Wang M, Wang Q, Kouznetsova J, Yang R, et al. Elabela-apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems. *Sci Rep* 2015; 5: 8170.
124. Li L, Zeng H, Chen JX. Apelin-13 increases myocardial progenitor cells and improves repair postmyocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 303: H605–18.
125. Wang W, McKinnie SM, Patel VB, Haddad G, Wang Z, Zhabyeyev P, et al. Loss of Apelin exacerbates myocardial infarction adverse remodeling and ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential of synthetic Apelin analogues. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000249.
126. Zhao H, Tian X, He L, Li Y, Pu W, Liu Q. Apj(+) vessels drive tumor growth and represent a tractable therapeutic target. *Cell Rep* 2018; 25: 1241–54.
127. Szokodi I, Tavi P, Foldes G, Voutilainen-Myllyla S, Ilves M, Tokola H. et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002; 91: 434–40.

128. Perjes A, Skoumal R, Tenhunen O, Konyi A, Simon M, Horvath IG, et al. Apelin increases cardiac contractility via protein kinase Cepsilon- and extracellular signal-regulated kinase-dependent mechanisms. *PLoS ONE*. 2014; 9: e93473.
129. Ashley EA, Powers J, Chen M, Kundu R, Finsterbach T, Caffarelli A, et al. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 73–82.
130. Pauli A, Norris ML, Valen E, Chew GL, Gagnon JA, Zimmerman S, et al. Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement via Apelin receptors. *Science* 2014; 343: 1248636.
131. Huang SK, Shin K, Sarker M, Rainey JK. Apela exhibits isoformand headgroup-dependent modulation of micelle binding, peptide conformation and dynamics. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1859: 767–78.
130. Ho L, Tan SY, Wee S, Wu Y, Tan SJ, Ramakrishna NB, et al. ELABELA Is an endogenous growth factor that sustains hESC self-renewal via the PI3K/AKT pathway. *Cell Stem Cell* 2015; 17: 435–47.
131. Perjes A, Kilpio T, Ulvila J, Magga J, Alakoski T, Szabo Z, et al. Characterization of apela, a novel endogenous ligand of apelin receptor, in the adult heart. *Basic Res Cardiol* 2016; 111: 2.
132. Yang P, Read C, Kuc RE, Buonincontri G, Southwood M, Torella R, et al. Elabela/Toddler Is an endogenous agonist of the apelin apj receptor in the adult cardiovascular system, and exogenous administration of the peptide compensates for the downregulation of its expression in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2017; 135: 1160–1173.
133. Sato T, Sato C, Kadowaki A, Watanabe H, Ho L, Ishida J, et al. ELABELA-APJ axis protects from pressure overload heart failure and angiotensin II-induced cardiac damage. *Cardiovasc Res* 2017; 113: 760–769.
134. Deng C, Chen H, Yang N, Feng Y, Hsueh AJ. Apela regulates fluid homeostasis by binding to the APJ receptor to activate Gi signaling. *J Biol Chem* 2015; 290: 18261–18268.

135. Geng Z, Ye C, Tong Y, Zhang F, Zhou YB, Xiong XQ. Exacerbated pressor and sympathoexcitatory effects of central Elabela in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020; 318: 124–134.
136. Artas G, Ozturk S, Kuloglu T, Dagli AF, Gonen M, Artas H, et al. A novel candidate molecule in the pathological grading of gliomas: ELABELA. *Turk Neurosurg* 2018; 28: 989–994.
137. Santoso P, Maejima Y, Kumamoto K, Takenoshita S, Shimomura K. Central action of ELABELA reduces food intake and activates arginine vasopressin and corticotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Neuroreport* 2015; 26: 820–826.
138. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashley EA, McDonagh TA. 2006. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure* 8(4): 355-360.
139. D'Aniello C, Lonardo E, Iaconis S, Guardiola O, Liguoro AM, Liguori GL, et al. G protein-coupled receptor APJ and its ligand apelin act downstream of Cripto to specify embryonic stem cells toward the cardiac lineage through extracellular signal-regulated kinase/p70S6 kinase signaling pathway. *Circ Res* 2009; 105(3): 231-238.
140. Chen H, Wang L, Wang W, Cheng C, Zhang Y, Zhou Y, et al. ELABELA and an ELABELA fragment protect against AKI. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2694–2707.
141. Ikeuchi M, Tsutsui H, Shiomi T, Matsusaka H, Matsushima S, Wen J, et al. Inhibition of TGF-beta signaling exacerbates early cardiac dysfunction but prevents late remodeling after infarction. *Cardiovasc Res* 2004; 64(3): 526-535.
142. Helker CS, Schuermann A, Pollmann C, Chng SC, Kiefer F, Reversade B, Herzog W. The hormonal peptide Elabela guides angioblasts to the midline during vasculogenesis. *eLife* 2015; 4: e06726.
143. Touyz RM, He G, El Mabrouk M, Diep Q, Mardigyan V, Schiffrin EL. Differential activation of extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 and p38 mitogen activated-protein kinase by AT1 receptors in vascular smooth muscle cells from Wistar-Kyoto rats and spontaneously hypertensive rats. *Journal of hypertension* 2001; 19: 553-559.

144. Watts SW. 5-Hydroxytryptamine-induced potentiation of endothelin-1- and norepinephrine-induced contraction is mitogen-activated protein kinase pathway dependent. *Hypertension* 2000; 35: 244-248.
145. Banday AA, Fazili FR, Marwaha A, Lokhandwala MF. Mitogen-activated protein kinase upregulation reduces renal D1 receptor affinity and G-protein coupling in obese rats. *Kidney international* 2007; 71(5): 397-406.
146. Wojcicka G, Jamroz-Wisniewska A, Widomska S, Ksiazek M, Beltowski J. Role of extracellular signal-regulated kinases (ERK) in leptin-induced hypertension. *Life sciences* 2008; 82(7-8): 402-412.
147. Touyz RM, Deschepper C, Park JB, He G, Chen X, Neves MF, et al. Inhibition of mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase improves endothelial function and attenuates Ang II-induced contractility of mesenteric resistance arteries from spontaneously hypertensive rats. *Journal of hypertension* 2002; 20(6): 1127-1134.
148. Ho L, Van Dijk M, Chye STJ, Messerschmidt DM, Chng SC, Ong S, et al. ELABELA deficiency promotes preeclampsia and cardiovascular malformations in mice. *Science*, 2017; 18:707-713
149. Schreiber CA, Holditch SJ, Generous A, Ikeda Y. Sustained ELABELA Gene Therapy in High-salt Diet-induced Hypertensive Rats. *Curr Gene Ther.* 2017;16(5):349-360.
150. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016; 134(6): 441–450.
151. Schlessinger SD, Tankersley MR, Curtis JJ. Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 655-660.
152. Li Y, Yang X, Ouyang S, He J, Yu B, Lin X, et al. Declined circulating elabela levels in patients with essential hypertension and its association with impaired vascular function: A preliminary study. *Clin Exp Hypertens* 2019: 1-5.

153. Xu C, Wang F, Chen Y, Xie S, Sng D, Reversade B, Yang T. ELABELA antagonizes intrarenal renin-angiotensin system to lower blood pressure and protects against renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020; 318(5): 1122-1135.
154. Murza A, Sainsily X, Coquerel D, Côté J, Marx P, Besserer-Offroy É, et al. Discovery and structureactivity relationship of a bioactive fragment of ELABELA that modulates vascular and cardiac functions. *J Med Chem* 2016; 59: 2962–2972.
155. Zhang H, Gong D, Ni L, Shi L, Xu W, Shi M, et al. Serum Elabela/ Toddler levels are associated with albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48: 1347–1354.
156. Zhang Y, Wang Y, Luo M, Xu F, Lu Y, Zhou X, et al. Elabela protects against podocyte injury in mice with streptozocin-induced diabetes by associating with the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Peptides* 2019; 114: 29–37.
157. Xuehong L, Shengmao L, Rumei L, Wenpeng C, Yu C, Yixian Z, et al. Serum elabela and apelin levels during different stages of chronic kidney disease, *Renal Failure* 2020; 42: 1: 667-672.