

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

118715

**PRİMER HİPERTANSİYONDA PERİNDOPRİL-İNDAPAMİD
KOMBİNE TEDAVİSİNİN KAN BASINCI,
MİKROALBUMİNÜRİ VE TRANSFORMİNG GROWTH
FAKTÖR- β DÜZEYLERİNE ETKİLERİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DR ZERRİN BİCİK

118715

TEZ DANIŞMANI

PROF DR ŞÜKRÜ SİNDEL

**T.C. YÖKSEKÖĞRETİM KURULU
EĞİTİM ARAŞTIRMASI BAKANLIĞI**

ANKARA-2002

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ	1
KISALTMALAR	2
GENEL BİLGİLER	
Primer hipertansiyonun tanımı ve sınıflaması	3
Primer hipertansiyon patogenezi	6
Hipertansiyon ve böbrek	13
ACE inhibitörleri ve böbrek	14
Mikroalbuminüri ve hipertansiyon	15
Transforming Growth Faktör	17
GEREÇ VE YÖNTEM	26
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	29
BULGULAR	30
TARTIŞMA VE SONUÇ	43
ÖZET	54
KAYNAKLAR	55

GİRİŞ

Primer hipertansiyon toplumda görülme sıklığı, patogenezinde aydınlatılmamış bir çok mekanizmanın varlığı ve yeterli kontrol sağlanamadığında renal, kardiyovasküler, serebrovasküler sistemler başta olmak üzere çok sayıda sistemik komplikasyonlarla seyretmesi nedeniyle önemli bir klinik problemdir.

Son yıllarda hipertansiyona bağlı kronik böbrek hastalığı ve nefroskleroz sıklığı hipertansiyona bağlı renal zedelenme mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik çalışmaların artmasına neden olmuştur.

Hipertansiyonda glomerül içi basıncın yükselmesine bağlı olarak gelişen zararlanmanın ilk klinik belirteci mikroalbuminüridir. Rutin laboratuvar tetkiklerinin normal düzeyde seyrettiği dönemde mikroalbuminüri tespit edilmesi renal zararlanma için erken uyarıcıdır. Mikroalbuminürinin başladığı dönemde glomerül ve tübüllerde bir çok büyüme faktörünün varlığı ya da arttığını tespit eden çalışmalar mevcuttur.

Bir çok endokrin, mikro-makrovasküler ya da infektif-inflamatuvar hastalıkta serum ya da dokuda TGF, IGF, PDGF vs gibi büyüme faktörlerinin arttığı gösterilmekle beraber her hasta ya da çalışmada benzeri sonuçlar elde edilememiştir.

TGF- β hücre büyümesi, çoğalması, diferensiyasyonu ve mesengial matrix yapımını düzenleyen bir sitokin olup; böbrek, kalp ve damar duvarı gibi bir çok dokuda fibrozis gelişimini indükler.

Bu çalışma daha önce tedavi görmemiş primer hipertansiyonlu hastalarda bir angiotensin konverting enzim inhibitörü olan perindopril ile diüretik olan indapamid kombinasyon tedavisinin ; kan basıncı kontrolü, mikroalbuminüri, serum TGF- β düzeyleri ve sol ventrikül fonksiyonel indekslerine etkisini ve böylece hipertansif nefropati gelişimini önlemeye katkısını incelemek üzere planlanmıştır.

KISALTMALAR:

TGF: Transforming Growth Factor	LAP: Latency Associated Protein
IGF: Insulin-like Growth Factor	IL: Interleucin
PDGF: Platelet Derived Growth Factor	TNF-α: Tumor Necrotising Factor Alfa
JNC: Joint National Committee	CsA: Cyclosporin A
NO: Nitric Oxide	HDL: High Density Lipoprotein
AT: Angiotensin	LDL: Low Density Lipoprotein
RAS: Renin Angiotensin System	SVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
ACE: Angiotensin Converting Enzyme	EF: Ejection Fraction
ACE-I: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor	SKB: Sistolik Kan Basıncı
FF: Filtration Fraction	DKB: Diyastolik Kan Basıncı
ACTH: Adrenocorticotrophic hormon	OKB: Ortalama Kan Basıncı
PTH: Parathormon	BUN: Blood Urea Nitrogen
GBM: Glomerul Basal Membran	Cr: Creatinin
	CrCl: Creatinin Clearance

PRİMER HİPERTANSİYONUN TANIMI VE SINIFLAMASI

Belirli bir nedene bağlı olmaksızın arteriyel kan basıncının yüksek ölçülmesi “primer”, “idiyopatik” ya da “esansiyel” hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Erişkin grupta görülen hipertansiyonun % 90-99’unu bu grup oluşturur. Sekonder hipertansiyon ise genel hipertansiyon pratiğinde az bir yer tutar. Sekonder hipertansiyon nedenleri Tablo I’de belirtilmiştir (36):

Tablo I: Sekonder Hipertansiyon Nedenleri

I. İZOLE SİSTOLİK HİPERTANSİYON		2. Adrenokortikal hiperfonksiyon (Cushing hastalığı ve sendromu, primer hiperaldosteronizm, doğumsal ve edinilmiş adrenogenital sendromlar)
1. Aort regürgitasyonu		3. Feokromastoma
2. Tirotoksikoz		4. Miksödem
3. Hiperkinetik kalp sendromu		5. Akromegali
4. Ateş		
5. Arteriyovenöz fistül		
6. Patent duktus arteriyozis		
II. SİSTOLİK / DİYASTOLİK HİPERTANSİYON		C. Nörojenik
A. Renal		1. Psikojenik
1. Akut ve kronik glomerulonefrit		2. Diensefalik sendrom
2. Akut ve kronik piyelonefrit		3. Familial disotonomi
3. Polikistik böbrek hastalığı		4. Polinöritler
4. Renovasküler stenoz ve renal infarkt		5. Akut artmış intrakranial basınç
5. Diğer böbrek hastalıkları (Diyabetik nefropati, arteriyoler nefrosklerozis, vs)		6. Akut spinal kord kesisi
6. Renin salgılayan tümörler		D. Diğer
B. Endokrin		1. Aort koarktasyonu
1. Oral kontraseptifler		2. Damariçi volüm artışı
		3. Poliarteritis nodoza
		4. Hiperkalsemi
		5. İlaçlar (glukokortikoidler, siklosporin vs.)
		6. Gebelik toksemisi
		7. Akut intermittant porfiriya

Primer hipertansiyonun tanı ve tedavisi kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal hastalık gelişimine bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından büyük önem taşır. Kan basıncının normal ve patolojik sınırları geçmişten bugüne farklı değerlerle tanımlanmıştır. 1997 yılında yayınlanan Birleşik Ulusal Komite (JNC = Joint National Committee)'nin VI. Raporunda kan basıncı yüksekliğinin geleneksel hafif, orta ve yüksek tanımlaması yetersiz kabul edilerek yeni bir sınıflama tekniği önerilmiştir (33).

Tablo II'de JNC VI'nın onsekiz yaş ve üstü erişkin grup için önerdiği kan basıncı sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo II: Erişkinlerdeki kan basıncı sınıflaması * (JNC VI)

<i>Kategori</i>	<i>Sistolik (mmHg)</i>	<i>Diastolik (mmHg)</i>
• Optimal †	< 120	< 80
• Normal	< 130	< 85
• Yüksek-Normal	130-139	85-89
• Hipertansiyon ‡		
Evre I (hafif)	140-159	90-99
Evre II (Orta)	160-179	100-109
Evre III (Ciddi)	≥180	≥110
* Bu tanımlar, antihipertansif kullanmayan ve akut hastalık bulunmayan erişkinler için geçerlidir. Sistolik ve diastolik kan basıncı değişik sınıflara düştüğünde, o kişinin kan basıncı durumunu sınıflandırmada daha yüksek olan sınıf seçilmelidir. İzole sistolik hipertansiyon sistolik kan basıncı ≥140 mmHg ve diastolik kan basıncı < 90 mmHg olarak tanımlanmıştır. † Kardiyovasküler riskle ilişkili optimal kan basıncı 120/80 mmHg den düşük basınçtır. ‡ İlk muayeneden sonraki iki ya da daha fazla kontrol muayenesinde iki ya da daha fazla ölçümün ortalaması esas alınmıştır.		

JNC VI'ya göre hipertansiyon hastalarına kan basıncı yüksekliği yanında taşıdıkları risk faktörü ve hedef organ hasarına göre risk sınıflaması yapılmıştır.

Majör Risk Faktörleri :

- Sigara
- Dislipidemi
- Diabetes Mellitus
- 60 yaş üstü
- Aile öyküsü (Kadında 65 yaş altı, erkekte 55 yaş altında birinci derece yakınında kardiyovasküler hastalık öyküsü)

Hedef organ hasarı bulguları :

- Kalp hastalığı
Sol ventrikül hipertrofisi
Anjina ya da daha önce geçirilmiş miyokard infarktüsü
Daha önce geçirilmiş koroner revaskülarizasyon
- Geçici iskemik atak veya inme
- Nefropati
- Periferik arter hastalığı
- Retinopati

Buna göre ;

A Risk grubu: Majör risk faktörleri (-), Hedef organ hasarı (-), Kardiyovasküler hastalık (-)

B Risk grubu: Diyabet dışındaki risk faktörlerinden bir ya da fazlası (+), Hedef organ hasarı (-), kardiyovasküler hastalık (-)

C Risk grubu: Risk faktörleri (+), Hedef organ hasarı(+). Kardiyovasküler hastalık (+)

Tedavi protokolü seçiminin bu gruplara göre yapılması tavsiye edilmektedir (38,73).

PRİMER HİPERTANSİYON PATOGENEZİ

Uzun yıllardır bilinen $\text{Kan Basıncı} = \text{Kalp debisi} \times \text{Periferik direnç}$ eşitliği halen geçerliliğini korumakla birlikte; her geçen gün bu eşitliğin her bir komponentini etkileyen yeni bir mekanizma ya da moleküler düzeyde bir faktörün keşfedilmesi hipertansiyon patogenezinin hala çok bilinmeyenli bir denklem olduğunun kanıtıdır. Bu karmaşık denklemi etkilediği kanıtlanmış ve / veya düşünülen faktörler aşağıda belirtilmiştir (5,36).

- Genetik faktörler
- Aşırı sodyum alımı – Renal sodyum retansiyonu
- Renin-Anjiyotensin sistemi
- Stres ve aşırı sempatik etkinlik (63)
- Periferik direnç
- Hücre zarındaki değişiklikler
- Endotel işlev bozukluğu
- Obezite
- İnsülin direnci – Hiperinsülinemi
- Vazoaktif peptidler – Anormal steroid metabolizması- Prostaglandinler
- Fetal koşullar (düşük doğum ağırlığı)
- Alışkanlıklar (fizik aktivite, sigara,alkol,kafein)
- Diğer (hiperürisemi, cinsiyet, hematolojik bulgular....)

Bu faktörlerden çalışma konumuzu etkileyenler şöyle özetlenebilir:

Genetik:

Kan basıncının genetik bileşeni aile çalışmaları yapılarak incelenir. Bu çalışmalarda en değerli veriler tek yumurta ikizleri ve evlat edinilmiş çocuklardan elde edilmektedir. İkizler genetik etkiyi, evlat edinilmiş çocuklar ise çevre faktörlerini araştırmak için çok iyi denek oluşturular. Primer hipertansiyonlu ailelerin çocuklarında hipertansiyon gelişme olasılığı % 30-60 oranında bulunmuştur.

Genetik olarak bazı ilişkilerin insanlarda saptanmış olması duruma netlik kazandırmamakta daha da önemlisi insanlarda saptanan özgül genetik bozukluklar ile hipertansiyon ilişkisi sadece bazı bireylerde bozulmuş bir fizyopatolojik yola işaret eder. Bunların başında sendrom X olarak bilinen hipertrigliseridemi, obezite, hiperinsülinemi düşük HDL düzeyi ve hipertansiyonla seyreden klinik tablo gelir. Bu sendromun genetik geçişi ve aile dağılımı çok iyi tanımlanmasına rağmen hipertansiyon genetiğini aydınlatmada yetersiz bir model oluşturmaktadır (36,37).

Genetik çalışmalarla en çok araştırılan gen anjiyotensinojen geni olup, genin her iki yanında (biri 174. kodon diğeri 235.kodon olmak üzere) polimorfizm tanımlanmıştır. Bu konuda insan çalışmaları çelişkili sonuçlar verirken hayvan çalışmalarında daha sağlam sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin anjiyotensinojen geni olmayan homozigot farelerin tansiyonu belirgin olarak düşük olup, bunlara yüksek sodyumlu diyet verilse bile kan basıncı yükselmemektedir (13).

Bunun dışında halen üzerinde yoğun olarak çalışılan ancak çelişkili sonuçlar alınan çok sayıda çalışma vardır. Bunlara örnek olarak hücre iskeletini oluşturan protein olan adducin'i kodlayan gen, lipoprotein lipaz geni komşuluğunda olası bir loküs, boğmaca toksini duyarlı G proteini geni ve 8. kromozomda olası bir mutasyonun hipertansiyonla ilişkili bulunması gösterilebilir. Tablo III'te insanda hipertansiyona yol açtığı düşünülen genetik mekanizmalar gösterilmiştir (16,17,37,74).

Tablo III: İnsanda hipertansiyona yol açan genetik mekanizmalar

GENETİK MUTASYON	MEKANİZMA
Glukokortikoid reseptörleri	Artan glukokortikoidler
Anjiyotensinojen gen polimorfizmi	Artan anjiyotensinojen
SA geni	Bilinmiyor
Lipoprotein lipaz	İnsülin rezistansı
Kalıtsal hiperaldosteronizm	Artan mineralokortikoid etki
Konjenital adrenal hiperplazi	Artan mineralokortikoid etki
Liddle sendromu	Hipopotasemi
Gitelman sendromu	Hipopotasemi
Polikistik böbrek hastalığı	Böbrek kistleri

Sodyum ve hipertansiyon:

Sodyum ve hipertansiyon ilişkisini kanıtlayan epidemiyolojik, klinik ve deneysel veriler mevcuttur. Tuz tüketmeyen ilkel toplumlarda primer hipertansiyon gözlenmez ve bu toplumlarda ilerleyen yaşla birlikte hipertansiyon görülmez. Gelişmiş toplumlarda yapılan çalışmalarda ise tuz tüketimi ile hipertansiyon sıklığı arasında ilişki saptanmıştır. Klinikte hipertansiflerde tuz kısıtlamasının kan basıncını düşürdüğü, deneysel olarak genetik predispoze deney hayvanlarında tuzdan zengin diyetin kan basıncını yükselttiği gözlenmiştir.

Hipertansiyon gelişimi ve sodyum ilişkisinin patogenezinin iki mekanizma sorumlu tutulur (79):

Tuz duyarlılığı: Tuz yüklenmesine farklı bireylerde farklı kan basıncı yükselmesi cevabı gözlenmesi bazı kişilerin tuza daha duyarlı olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Bunun mekanizması renal sodyum atılımındaki bir defekt, sodyum-hidrojen değişim aktivitesindeki sodyum

duyarlılığı artması, sempatik sinir sisteminde sodyum duyarlılığı artması veya düz kasta sodyum duyarlılığı ile birlikte artmış kalsiyum içeri alımı olabilir (34). Hangi mekanizma ile olursa olsun sodyum duyarlılığının insülin direnci, mikroalbuminüri ve kan basıncının gece düşmeme eğilimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tuz duyarlılığı ileri yaşta ve kadınlarda daha fazladır. Kalıtsal olduğu düşünülmeyle birlikte tek bir genin sorumluluğu kanıtlanamamıştır.

Renal sodyum retansiyonu: Normalde kan basıncı yükseldiğinde böbrekten sodyum ve tuz atılımı artar. Normal perfüzyon basıncı 100mmHg iken sodyum atılımı da 150 meq/gün olarak dengede tutulur. İntravasküler basınç artışıyla artan renal perfüzyon basıncına cevap olarak proksimal tübül ve henle kulpundan sodyum ve su atılımı artırılarak intravasküler volüm normal basınç düzeyi sağlayacak düzeye getirilir (Basınç- natriürezis fenomeni). Primer hipertansiyonda ve deneysel genetik hipertansiyonda basınç-natriürezis düzenlemesi yapılamaz. Bu tür hipertansiyon diüretik dışı ilaçlarla düşürülürse bu durumda reaktif sodyum retansiyonu gelişir. Sekonder hipertansiyon formlarında ise kan basıncı düşürüldüğünde bu mekanizmanın da normale döndüğü gözlenir. İnsanlarda renal transplantasyonla ilgili çalışmalar hipertansiyonun böbrek ile taşınabilir bir anormallik olduğunu düşündürmektedir. Primer hipertansiyona ikincil olarak gelişen nefrosklerozlu zencilerde normotansif vericiden yapılan transplantasyon sonrasında hastaların normotansif oldukları gösterilmiştir (34,37).

Renin – Anjiyotensin Sistemi ve Hipertansiyon

Arteriyel kan basıncı kontrolü nöral, endokrin ve metabolik faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu oluşur. Nöroendokrin komponentler genellikle vazokonstriktör ve vazodilatör maddeler arasında dengeyi sağlarlar. Vazokonstriktör sistemi renin - anjiyotensin sistemi (RAS), sempato-adrenal sistem, endotelin, vazopressin, tromboksan ve serotonin; vazodilatör sistemi ise

mekanizmayla düzenlenir. Bunların en önemli iki tanesi; makula densadaki sodyum yükü ve afferent arterioldeki baroreseptörlerdir (41).

Anjiyotensinojen:

α -2 globulin yapısında bir glukoproteindir. Esas kaynağı karaciğer olup, başta plasenta ve bir çok dokudan da salınır ancak plazma düzeyine etkileri bilinmemektedir. Böbrekte proksimal tübül hücresinde sentezlenir. Muhtemelen hem renal tübüle hem de intersitisyuma salınarak lokal oluşan anjiyotensinler için substrat fonksiyonu görür. Primer hipertansiyonlu hastalarda anjiyotensinojen düzeyleri genellikle normaldir. Normalde anjiyotensinojen değişiklikleri anjiyotensin (AT) oluşum hızını etkilemez, çünkü artan AT II düzeyleri negatif feedback ile renin salınımını inhibe ederler. Bu inhibisyonun oluşmadığı hallerde malign hipertansiyon gelişir.

Anjiyotensin konverting enzim(ACE):

AT I'in karboksi ucundan His-Leu dipeptidini ayırarak AT II'yi oluşturur. Bu dönüşümün fizyolojik olarak en güçlü olduğu alan pulmoner vasküler yataktır. Ancak ACE aktivasyonu vasküler endotel, makrofaj, merkezi sinir sistemi, böbrek ve böbreküstü bezinde de tanımlanmıştır. Son yıllarda AT II'nin oluşumunda ACE'den bağımsız yolların varlığı tanımlanmıştır. İn vitro modellerde AT II'nin nötrofillerdeki katepsin G, vasküler dokulardaki doku plasminojen aktivatör ve tonin, tripsin, kallikrein tarafından AT I aşaması pas geçilerek doğrudan anjiyotensinojenden oluşturulduğu gösterilmiştir. Bu alternatif yolun her zaman mı yoksa ACE inhibitörleri kullanıldığında mı aktive olduğu ve klinik önemi hakkında henüz yeterli bilgi yoktur (41).

Kalp ve damar endotelinde lokal AT II oluşumunda önemli rolü olan kimaz enzimi ACE de bağımsız aktivite gösterir. Kimaz kalpte intersitisyumda yerleşmiş olup pozitif inotropiden çok doku RAS'ında bulunup proliferasyon ve fibrozisten sorumlu tutulmaktadır. Damar duvarında ise ACE endotelde yerleşmiş iken, kimaz adventisyada yer alır. Damarda AT II

oluşumunun % 70'inden kimaz sorumludur. Kardiyovasküler olaylarda kardiyomiyopati gelişimi yada anjiyoplasti sonrası restenoz gelişiminden kimazın sorumlu olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır.

Anjiyotensin II (AT II):

AT II'nin kan basıncı ve elektrolit hemostazı için üç temel fonksiyonu vardır; periferel arterioller ve prekapiller vazokonstriksiyon, renal tübüler sodyum reabsorbsiyonu ve aldosteron biyosentezi. AT II glomerüler filtrasyonu azaltırken renal kan akımını da düşürür ve sonuç olarak filtrasyon fraksiyonu (FF) artar. FF'nin artması esas etki alanının efferent arteriol olduğunu gösterir. Azalan üriner akım ve natriürez ise afferent arteriolde ki etkilerini gösterir.

AT II'nin böbrekteki hücrel ve moleküler etkileri, hipertrofi – hiperplazi ve ekstrasellüler matriks değişiklikleri olarak incelenebilir. AT II yeni protein sentezini AT II reseptörünü etkileyerek direkt başlatabileceği gibi mesengial hücrelerde gen ekspresyonuna yol açarak da başlatabilir. İn vivo çalışmalarda intrarenal AT II infüzyonunun *early response gene* (ERG-I) oluşturarak hücre büyümesini aktive edebileceği gösterilmiştir. AT II ayrıca TGF- β (Transforming Growth Factor- β) ve PDGF (Platelet Derived Growth Factor) gibi büyüme faktörleri yolu ile de mesengial büyümeyi etkileyebilir (23). AT II'nin hücre kültürü çalışmalarında mesengial hücrelerde fibronektin, tip I ve tip IV kollajenin ve biglikan gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezini artırdığı gösterilmiştir. Ekstrasellüler matriks üzerindeki bu etkiden AT II etkisiyle ortaya çıkmış TGF- β ekspresyonunun sorumlu tutulur (24).

AT II reseptörleri:

AT II antagonistlerinin gelişimi AT II reseptörlerinin daha iyi sınıflanabilmesini sağlamıştır. İki tip AT II reseptörü iyi tanımlanmıştır. AT₁ reseptörleri vasküler dokuda, böbreklerde, sürrenal bezlerde, kalp ve karaciğerde yoğun olarak bulunurlar ve erişkinlerde AT II'nin hemen tüm etkilerinden sorumludurlar. İnsanlarda tek bir formu varken ratlarda AT_{1A} ve

AT₁B olmak üzere iki formu tanımlanmıştır. AT₂ reseptörleri ise daha çok fetal dokularda olup, erişkinlerde beyin ve vasküler dokularda yerleşmişlerdir. Fonksiyonu çok iyi bilinmemekle beraber vasküler alanda antiproliferatif etkiye aracılık ettiği düşünülür.

Aldosteron: Salınımını artıran uyarıların çoğunluğu ,RAS aktivasyonu üstünden çalışır. AT II, potasyum, ACTH, PTH aldosteron salınımını artırırken (71); atrial natriüretik faktör ve dopamin aldosteron salınımını inhibe edici etki yapar. Aldosteronun temel etki yeri böbrek olup ter bezleri, tükürük bezleri, inen ve sigmoid kolonda da bulunur ve tüm organlarda sodyum tutup potasyum kaybına yol açar. Sadece böbrek medullasında H⁺ transportuna etki eder. Yarı ömrü 30 dakikadır. Karaciğerde metabolize olur, hepatik disfonksiyonda plazma düzeyleri artabilir.

HİPERTANSİYON VE BÖBREK

Son yıllarda renal hastalık tanıları arasında hipertansif nefroskleroz tanısının daha fazla yer alması, hafif ve orta dereceli hipertansiyonun böbrek yetmezliğine yol açtığı yönündeki kuşkuları güçlendirmiştir. Geçmişte yapılan retrospektif çalışmalarda hafif-orta hipertansiyon ile böbrek yetmezliği gelişimi ile ilgili olarak çelişkili raporlar sunulurken daha yakın tarihlerde gerçekleştirilen Perera, HDFP (Hypertension Detection and Followup Program) ve MRFIT (Multipl Risk Factor Intervention Trial) çalışmalarında bu ilişkiyi doğrulayan sonuçlar elde edilmiştir (14).

Hipertansif renal zedelenmede iki patogenetik mekanizmadan söz edilir. İlki; hipertansiyon afferent arteriolde iskemi yaratarak nefropati yapmaktadır. Bu fonksiyonel bir daralma olup, hipertansif anne ve babaların normotansif çocuklarında da izlenebilir. Bu fonksiyonel anormalliğin artmış sempatik aktivite ya da AT II' ye değişmiş cevapla ilgili olabileceği ve genetik olarak belirlenebileceğini iddia eder. İkincisi ise hemodinamik hipotezdir.

Glomerüler kapiller hipertansiyon ve hiperperfüzyonun renal hasar yarattığını iddia eder. Sistemik hipertansiyonun afferent arterioller direnç (otoregülasyon) ile glomerüllere yansması önlenir. İleri dönemlerde otoregülasyon kaybı ile intraglomerüler basınç artar. Oluşan glomerüler hipertansiyonda single nefron glomerüler filtrasyon hızını artırmakta, mesengial makromolekül trafiği hızlanmakta, proteinüri gelişmekte ve renal hasar giderek artmaktadır.

ACE İNHİBİTÖRLERİ VE BÖBREK

Böbrek yetmezliği modellerinde bazı antihipertansif ajanların daha avantajlı olabileceğini düşündürmüştür. Antihipertansif ilaçlardan ACE-I'leri güçlü nefroprotektif etkileri nedeniyle normotansiflerde bile kullanılabilir.

ACE-I lerinin böbrek yetmezliği progresyonunu önlemek açısından en iyi tanımlanmış etki mekanizması glomerüler hipertansiyonu gidermesidir. ACE-I kullanımı AT II nin renal mikrovasküler alandaki etkilerini antagonize ederek afferent ve özellikle efferent arteriollerde vazodilatasyonla intraglomerüler basıncı düşürürler ve glomeruloskleroz gelişimini engellerler. Bu etki hemodinamik koruma olup bunun dışında çok sayıda mekanizma böbreğin korunmasına katkıda bulunur (66).

- Renal glomerüler hücrelerde hipertrofi ve hiperplazinin inhibisyonu, ekstrasellüler matriks proteinlerinin down regülasyonu
- Mesengial makromolekül trafiğinin önlenmesi, proteinürinin azaltılması
- Tübülointersitisyel hasarın azaltılması
- Endotelin, TGF- β , PDGF ve diğer mediatörlerin azaltılması bu mekanizmalar arasında sayılabilir (8).

AT II nin spesifik reseptörler aracılığı ile insan fetal mesengial hücrelerinde proliferasyon yarattığı gösterilmiştir. Benzer mitojenik etki erişkin mezengial hücrelerde de gösterilmiştir. ACE-I lerinin glomeruloskleroz gelişiminde kritik rol oynayan mezengial hücreleri selektif olarak etkilediği ve mezengial ve endotelyal hücrelerde beklenen proliferasyonu azalttığı kabul edilmektedir (56).

ACE-I lerinin nefropatili hastalarda protein ekskresyonunu % 30 azalttığı bilinmektedir. Bu etkiye sistemik ve glomerüler basınç azalmasıyla birlikte glomerül bazal membranına direkt etki de katkıda bulunmaktadır. ACE-I lerinin antiproteinürik etkisi kan basıncı ve serum kreatinin değerlerinden bağımsızdır (69).

MİKROALBUMİNÜRİ VE HİPERTANSİYON

İdrarla normal protein atılım hızı sağlıklı bireylerde 80 ± 24 mg/gün'dür ve normalin üst sınırı olarak 150 mg/gün kabul edilmektedir. İdrarla atılan tüm proteinin % 15-20 (5-50 mg/gün) kadarı albumindir. Sağlıklı kişilerde idrarla albumin atılım hızı (Urinary albumin excretion rate, UAER) 5-20 μ g/dk kabul edilir. Eğer bu miktar 20-200 μ g/dk (30-300mg/gün veya 20-200mg/L) sınırlarında kalıyorsa mikroalbuminüri olarak ifade edilir. 300 mg/gün üzerinde ise makroalbuminüri olarak tanımlanır (6,10).

Hemodinamik değişiklikler:

Mikroalbuminürinin altında yatan patofizyoloji üç majör faktörü kapsar;

- Afferent ve efferent vaskülertonustaki imbalans,
- Artmış efektif renal plazma akımı

- Ekstrasellüler sıvı volümünden dolayı intraglomerüler basınç artar. Artmış hidrostatik basınç renal hiperfiltrasyona yol açar ve sonuçta glomerüler filtrasyon hızında artış olur.

Glomerüler bazal membran(GBM) ve mezengium değişiklikleri:

Mikroalbuminürinin GBM' daki anyonik grupların azalması sonucu ortaya çıktığına dair yayınlar olmakla birlikte mikroalbuminüriye eşlik eden idrarla Ig G atılımındaki artış patolojinin sadece GBM yük selektivitesindeki değişiklikle açıklanamıyacağını göstermektedir. Zira Ig G' nin oldukça büyük bir boyuta ve nötral veya katyonik yüke sahip olması GBM size selektivitesinde de bir değişikliğe işaret etmektedir (21).

Tübüler değişiklikler:

Mikroalbuminürinin patogenezi ele alınırken dikkate alınması gereken bir diğer komponent tübüler disfonksiyondur. Zira filtre olan albuminin normalde % 95'i proksimal tübülden reabsorbe olmaktadır.

Sonuç olarak mikroalbuminürinin ortaya çıkışında tek bir faktörden çok multifaktöriyel bir etkileşimin önemli olduğu kabul edilmektedir. Diyabette olduğu gibi hipertansiyonda da mikroalbuminüri hedef organ hasarı belirteçidir ve mortalite ve morbidite artışına işaret eder. Hipertansif nefropati ve böbrek yetmezliği gelişimi konusunda da risk faktörü olarak değerlendirilir. Mikroalbuminüri-serebrovasküler hastalık ve mikroalbuminüri-retinopati arasında anlamlı ilişki tespit eden çok sayıda çalışma mevcuttur. Nefrosklerozla mikroalbuminüri arasında ortak patogenetik mekanizmalar (renal hemodinamik değişiklikler) tanımlanmış olması da hipertansif nefropatide mikroalbuminürinin rolü olduğunu düşündürmektedir (57).

TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR

Transforming Growth Faktör Beta (TGF β) birçok fonksiyonu yanında hücre üzerinde en önemli etkisi büyümedir. Bu etkisini hücre çoğalması ve extrasellüler matriks yapımı şeklinde gösterir. TGF β normal gelişimde olduğu kadar bir çok patolojik olayda doku başkalaşımında da rol oynar. Hayvan deneylerinde pulmoner fibrozis, sistemik skleroz KC fibrozisi gibi bir çok hastalıkta fibrozisle sonuçlanan olaylardan TGF- β 'nın sorumlu olduğu gösterilmiştir (92).

TGF β sitokin ailesinin bilinen beş adet izoformu vardır. TGF β izoformları % 64 ile %82 oranında birbirinin aynı aminoasit dizilimi ile karakterizedirler. Bunlardan TGF β_1 , TGF β_2 , TGF β_3 memeli dokularında gösterilmiştir. TGF β_4 ve TGF β_5 esas olarak kanatlılarda bulunurlar. TGF β aktif formları 12500 d molekül ağırlığında homodimer olarak bulunurlar. Santral yapı tüm TGF β izoformlarında aynı iken tepe ve uç birimlerdeki varyasyonlar aralarındaki farklılığı yaratırlar. TGF β ve reseptörlerinin bağlanma alanlarının yapısal özellikleri henüz tam olarak tanımlanamamıştır, ancak bu yapının üç boyutlu olarak tanımlanması ile TGF β agonist ve antagonistleri üretilerek farmakolojik kullanıma sunulabileceği düşünülmektedir (10).

TGF β benzeri proteinleri içeren daha büyük bir protein ailesi tanımlanmıştır ki; bu grubun içinde aktinler, inhibin, Müllerian inhibitör faktör ve kemik morfogenetik faktör yer alır.

TGF β Dağılım Ve Gelişimsel Düzenlenmesi

Memeli dokularındaki TGF β izoformları benzer yapı ve fonksiyonel özelliklere sahiptirler. İnsitu ve immünohistokimyasal tekniklerle üç izoformun varlığı gösterilmiştir ancak bunların lokalizasyonu muhtemelen doku gelişim kaynaklarına göre değişiklik göstermektedir (51,54). Örneğin meneksler ve koroid pleksus sadece TGF β_1 içerirken glial hücrelerde hem TGF β_2 hem de TGF β_3 varlığı gösterilmiştir. İnsan böbreği üzerinde yapılan çalışmalarda TGF

β_1 ve TGF β_3 çoğunlukla tübül epitel hücresinde gösterilirken, TGF β_2 mRNA glomerüllerde yoğun olarak gösterilmiştir. Böbrek gelişiminde TGF β 'nın nasıl bir rol aldığı çok iyi bilinmemektedir. Ancak TGF β 'nın postnatal ekspresyonunu inceleyen bir çalışmada, 4-5 günlük neonatal böbrekteki TGF β_1 düzeyi 6-8 haftalık erişkin böbrekten birkaç kat fazla bulunmuştur(15,22).

TGF β Bağlayan Proteinler Ve Aktivasyonu

TGF β molekülü prekürsör form olarak sentezlenir. Latent prekürsör formun C terminal ucu aktif formu oluşturur ve bu form 200 kat daha potenttir. Latent fazdaki TGF β ; bağlayıcı proteinle (TGF β -BP) bağlı olmadığı sürece latent fazını sürdürür. Latent fazda iken tüm izoformlar benzer yapı göstermesine rağmen TGF β -BP'nin aynı homojen yapıyı göstermemesi nedeniyle aktif halde iken farklı yapılar gösterirler. Latent fazda iken [latency associated protein (LAP)] karbonhidrat yapı korunur. Ancak TGF β 'nın hücre dışına salınabilmesi için glikozilasyona ihtiyaç vardır. TGF-BP; TGF'in reseptörleriyle olan bağlantısında rol almaz. TGF-BP ve LAP'tan ayrılmış matur TGF β 'in aktive olması çeşitli yollarla olur. Örneğin osteoklastlardaki TGF β , perisellüler asidifikasyon ile veya plazmin, katepsin D, glikozidaz ve sialidazlar gibi enzimatik yollarla aktive olabilir. Glomerüllerde ise TGF β aktivasyonu muhtemelen glomerüler endotelial hücre ve mesangial hücre içinde olur. Son zamanlarda hücre dışı ortamlarda da TGF β aktivasyonunu sağlayan moleküllerin varlığı gösterilmiştir (59,76,77).

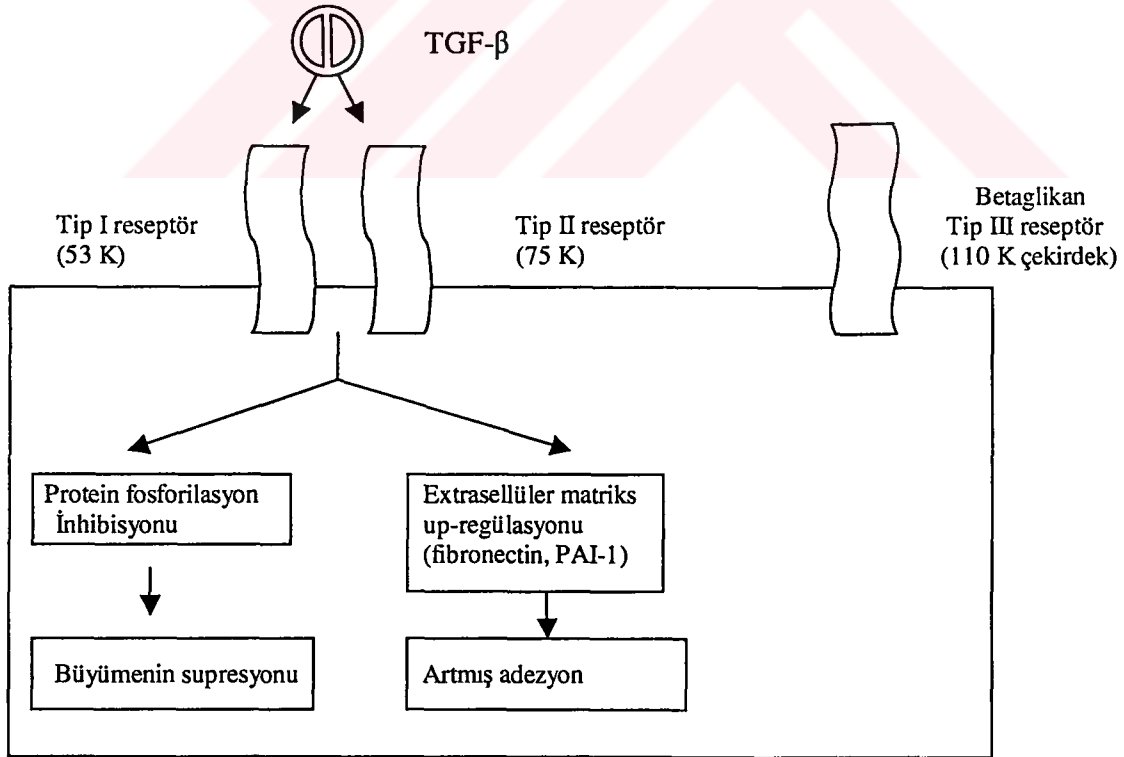
Kondroitin/dermatan sülfat yapısında proteoglikan olan dekorinin ise TGF β 'nın çekirdek yapısına bağlanarak aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (90). Dekorin glomerüler epitel hücre ve mesangial hücrelerden salınır ve salınımı bizzat TGF β tarafından stimüle edilir. TGF

β 'ya kuvvetle bağlanarak inhibe eden bir diğer protein de α -2 makroglobulindir. TGF β_2 'ye TGF β_1 'den daha fazla affinitesi vardır ve ortamdan uzaklaştırılmasında rol oynar (41,43).

TGF β Reseptörleri

TGF β reseptörleri kompleks bir grup proteindir. Reseptörler mesengial, epitelyal, hematopoietik ve neuroektodermal kökenli hemen her tür hücre grubunda bulunmuştur (87).

Çok fazla sayıda membran ilişkili protein bulunmasına rağmen, üç tane çok iyi tanımlanmış TGF β reseptörü (TGF β R) tanımlanmıştır: Tip I, Tip II ve Tip III (Betaglikan). Tip I ve Tip II çok yaygın olarak bulunurlar ve TGF β_1 ve TGF β_3 'e TGF β_2 'den daha fazla affiniteleri vardır. TGF β tip III reseptör proteoglikan betaglikan yapısında tanımlanmıştır ancak fizyolojik aktivitesi hakkında henüz kesinlik kazanmış bilgiler yoktur (76,77,78).



Şekil 2: TGF- β 'nın hücre yüzey resptörüne bağlanma şeması

TGF β Fonksiyonları ve Mekanizması

TGF β tarafından stimüle edilen fonksiyonlar esas olarak hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks yapımı olarak iki ana başlıkta toplanabilir.

Hücre Büyümesi:

TGF β 'nın hücre proliferasyonu fonksiyonunu bir dizi faktör etkiler:

- Hücre tipi,
- Differensiyasyonun derecesi,
- Diğer büyüme faktörlerinin varlığı
- Spesifik hücre kültür vasatının niteliği bunlar arasında en önemlileridir.

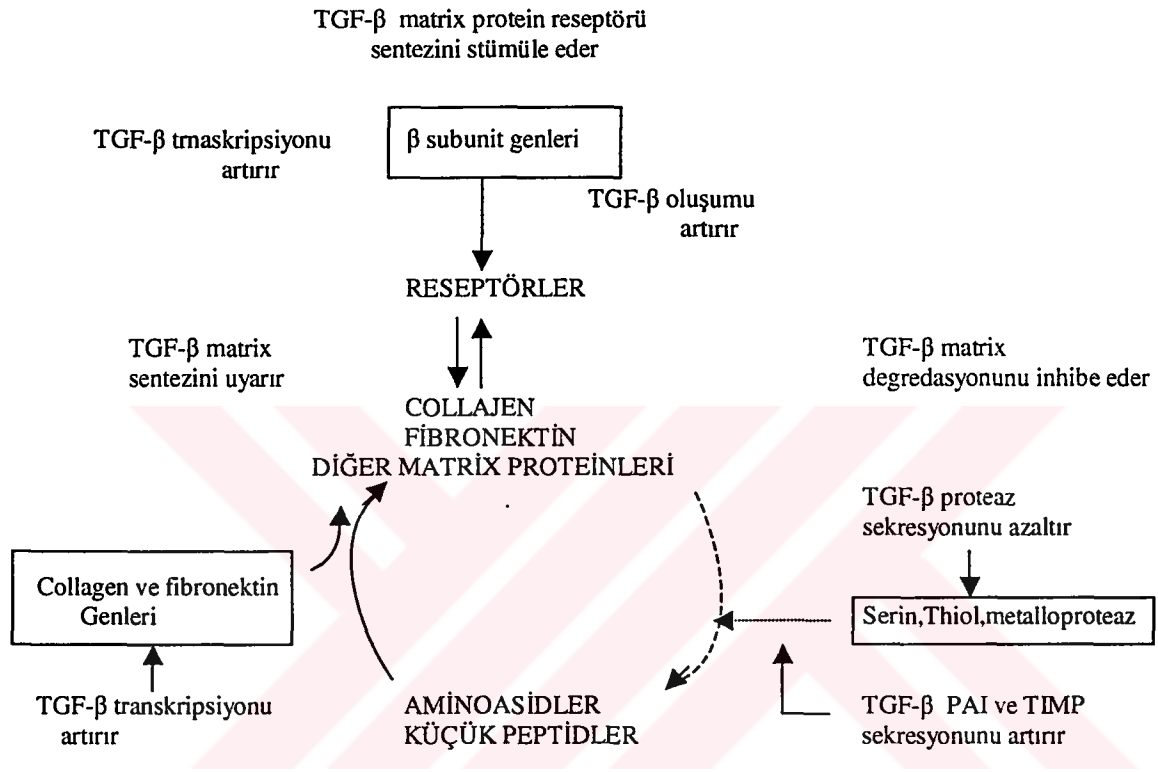
TGF β düz kas, osteoblast, kondrosit, fibroblast gibi hücrelerde bifonksiyonel olup, hücreler az ve seyrek ise inhibitör, toplu ise proliferatif rol oynar. Böbrek dokusunda ise glomerül endotelial ve epitelyal hücrelerde proliferasyonu inhibe eder. Aynı durum mesengial hücre proliferasyonu için de geçerlidir. TGF β 'nın mesengial hücre proliferasyonu üzerindeki inhibitör etkisi TGF β 'ya karşı nötralizan antikorlarla inhibe edilebilmiştir (67,68).

Bifonksiyonel etki mekanizması paradoksal olarak TGF β 'nın düşük konsantrasyonlarında (1-2 fg/hücre) potent bir mitogen olan PDGF AA (platelet derived growth factor AA) salınımını stimüle ederek proliferasyonu uyarması, yüksek konsantrasyonlarda ise PDGF reseptör down regülasyonu ile proliferasyonu inhibe etmesinin gösterilmesi ile kanıtlanmıştır (9,28,72).

Ekstra sellüler matriks yapımı:

TGF β ekstrasellüler matriks yapımında genellikle pozitif yönde önemli bir role sahiptir. Bu aktivite hem artmış yapım hem de azalmış ekstrasellüler matriks proteini yıkımı ile olur. İlaveten TGF β , ekstrasellüler matriks proteinleri yıkımını sağlayan kollajenaz, transin/serin proteaz ve plazminojen aktivatör ekspresyonunu azaltır. Proteaz inhibitörü olan plazminojen

aktivatör inhibitör (PAI) ve doku metalloproteinaz (TIMP)' ın stimülasyonu ile ekstrasellüler matriks yapımını artırıcı etki yapar (31,48).



Şekil 3: TGF-β'nın ekstrasellüler matriks yapımındaki üç majör etkisi :Sentezin stimülasyonu, degradasyonun inhibisyonu ve adezyon reseptörlerinin regülasyonu

Glomerül hücresi tarafından matriks yapımı glomerül basal membranda depozisyonlar oluşumunda majör rol oynar.

TGF β Regülasyonu:

TGF β sisteminde bir çok seviyede regülasyon vardır:

- mRNA düzeyindeki düzenlemeler memelilerdeki üç izoformda **genetik** geçişten etkilenmektedir.
- Latent kompleksin aktivasyonu seviyesindeki düzenlemeler ise intrasellüler ve ekstrasellüler çok sayıda bağlayıcı proteinin varlığı ya da yokluğundan etkilenir.
- Çeşitli reseptörlerin modülasyonu da genetik sinyal düzeyinde yapılır.

İn vitro olarak ; epidermal growth faktör (EGF) TGF β_1 sentezini, retinoik asit ise TGF β_2 sentezini artırıcı etki yaparken, deksametazon her ikisi içinde inhibitör etki yapar. İlginç olarak TGF β 'nın kendisi; izoformlarının ekspresyonunda etkilidir. TGF β_1 sadece kendi mRNA'sını artırırken TGF β_2 her üç izoform üzerinde de artırıcı etki yapar. PDGF'de cilt insizyonu çevresindeki fibroblastlar da TGF β_1 'i artırır. TGF β sisteminin up regülasyonu henüz açık değildir. Son çalışmalarda genetik düzenleyici mekanizmalar gösterilmiştir:

Artmış TGF- β düzeyleriyle seyreden hastalıklarda yapılan çalışmalarda TGF- β 'nın üç izoformu için çok sayıda genetik polimorfizm tanımlanmıştır. Özellikle TGF- β_1 üzerinde yapılan çalışma sayısı çok fazladır ve renal skarlaşma ile ilişkili olarak yüksek TGF- β düzeyleri ve mutatif genler gösterilmiştir (47,58).

TGF- β_1 için 19. kromozomda 10, 25 ve 263. kodonlarda (2), TGF- β_2 için 1. kromozomda 5' UTR (5' untranslated region) bölgesinde 4 nükleotid insersiyonu ve exon 1'de tek nükleotid polimorfizmi (1) ve TGF- β_3 için 14. kromozomda 24. kodonda çok sayıda mikrosatellit polimorfizm tanımlanmıştır (17,25,58,59).

Son yıllarda genetik çalışmalarda önemli mesafeler alınması bir çok araştırmacıyı bu alanda çalışmaya yönlendirmiştir (83).

TGF β_1 için çok sayıda forbol ester cevabından sorumlu bölge (AP-1 sites) bulunurken TGF β_2 ve TGF β_3 promotorlarının spesifik cAMP cevaplı elementler içerdği gösterilmiştir (46).

Spesiyal Renal Hastalıklarda TGF β

Glomerulonefritler (GN):

Model GN'li ratların glomerüllerinde ekstrasellüler matriks yapımında artışla seyreden TGF β_1 mRNA seviyesinde artış gösterilmiştir (10).

TGF β_2 IL 1 ve TNF α tarafından indüklenen NO yapımını bloke ederek inflamasyonun down regülasyonunda da rol oynar (19,60).

Buna göre inflamatuvar böbrek hastalıklarında TGF β 'nın dual rolü olduğu söylenebilir. İnflamatuvar olay sonrasında skarlaşmaya yol açarken, toksik mediatörleri suprese ederek inflamasyonun şiddetini azaltabilir (30,44,75).

Renal İskemi

Renal iskemik hasarda ilk 30 dakikada tübül hücrelerinde TGF β mRNA seviyelerinin 3-5 kat arttığı ve 17 saat kadar bu yüksekliğin korunduğu gösterilmiştir. Bu hücrelerde protein içeriği ve volüm artarken hücre proliferasyonu azalmıştır. Benzeri bir bulgu kontrilateral nefrektomi sonrası kompensatuvar renal hipertrofide de gözlenmiştir. Bu bulgular TGF β 'nın böbrek hipertrofisinde rol aldığına kanıttır (29).

Diabet

Diabetik nefropati hem glomerül hem de tübül elementlerinin hipertrofisi, glomerül mesengiumunda progresif ekstrasellüler matriks birikimi ve glomerül ve tübül basal membranında kalınlaşmayla seyreder.

Bu metabolik olaylar artmış glukozun farklı metabolik yolları (örneğin nonenzimatik glikozillenme, polyol yolunun aktivasyonu, myoinozitol metabolizmasının bozulması, hormonal cevabın değişmesi) bozmasıyla oluşur (11,35).

Bunlara ilave olarak bu hücre gruplarında yüksek glukozun etkisiyle TGF β 'nın arttığı ve diabetik nefropati patogenezinde ekstrasellüler matriks artışı ile seyreden renal hipertrofidan sorumlu olduğu kanıtlanmıştır (70).

Polikistik Böbrek

Polikistik böbrek hastalığında kist formasyonunun patogenezinde hücre büyümesi, hücre matriks interaksiyonları ve/veya sıvı sekresyonlarının rol aldığı düşünülür. Ancak polikistik ratlardan alınan hücre örneklerindeki TGF β 'nın kist epiteline eklenmesiyle belirgin bir büyüme ve kistleşme gösterilememiştir (76).

Sıvı – Elektrolit

Ratlarda indüklenmiş hipokaleminin TGF β_2 ile ilişkili olduğunu gösteren öncül çalışmalar mevcuttur. TGF β_2 'nin uzamış hipokalemide gözlenen böbrek hipertrofisinden sorumlu olduğu düşünülür. Aynı araştırma grubu ciddi su kaybı ile seyreden fare modellerinde yüksek TGF β ekspresyonu göstermişlerdir.

İmmünperoksidaz ile boyanan TGF $\beta_{1, 2, 3}$ ' e karşı antikorlarla yapılan araştırmalarda jukstaglomerüler aparatta ve intralobüler arterlerde TGF β_2 bulunduğu gösterilmiş.

Araştırmacılar RAS sisteminin uzamış stimülasyonunda TGF β_2 ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (44,76).

Transplantasyon

TGF β ' nın bir çok hemopoietik hücre, timosit, T ve B lenfosit, mast hücre, sitotoksik T hücre ve lenfokin aktivated killer hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu cevap TGF β 'nın immünsupresif olarak kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. Gerçektende TGF β 'nın CsA'dan 100 000 kat daha potent T lenfosit leri suprese edici etkisi vardır. İlk çalışmalar TGF β 'nın deneysel KC, böbrek, kalp ve pankreas transplantlarında greft rejeksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir. Daha da ötesi TGF β 'nın CsA'nın etki mekanizmasında da rol oynadığına dikkat çekilmiştir, çünkü CsA tedavisi alan deneklerin T hücrelerinde TGF β mRNA ekspresyonu artmıştır. Bir spekülasyon olarak transplante böbrekte CsA tarafından TGF β 'nın up regülasyonu sadece ilacın immünsupresif etkisini artırmakla kalmaz CsA'nın indüklediği fibrozisten de sorumlu olduğu düşünülür (45). Ayrıca CsA'nın renal vazokonstriktör etkisini de TGF β ' nın yönettiği düşünülmektedir, çünkü hem TGF β hem de CsA tek başına endotelin salınımını stümüle eder (65,81).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi:

Hipertansiyon polikliniğine Mart 2000 – Ekim 2000 tarihleri arasında başvuran ilk defa hipertansiyon tanısı alan primer hipertansiyonlu 40 hasta çalışma grubu olarak belirlendi. Bu hastalardan biri 2. diğeri 4. ayda olmak üzere takipleri terkettiği için çalışma dışında bırakılmışlardır. 27 kadın 11 erkek olmak üzere toplam 38 hasta ile çalışma tamamlanmıştır.

Poliklinikte hipertansiyon tespit edilen hastalarda rutin biyokimya (açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, total kolesterol, HDL, LDL kolesterol, trigliserid, total protein, albumin, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor değerleri) kan sayımı, tam idrar tahlili, kreatinin klirensi, troid fonksiyon testleri, telekardiyografik ve elektrokardiyografik tetkiklerle sekonder hipertansiyon nedenleri dışlandı.

Primer hipertansiyon olduğu kabul edilerek çalışma grubuna alınan 40 hastada başlangıç tetkiklerine ilave olarak 24 saatlik idrarda proteinüri ve mikroalbuminüri, ekokardiyografi, göz fundoskopik değerlendirmesi yapıldı, kan ve idrar TGF β_2 düzeyi bakılmak üzere serum ve 24 saatlik idrar örnekleri alınarak -70°C ' de saklandı.

Hastaların 6 aylık tedavi ve takip periyodu sonunda tetkikleri tekrarlandı ve yine kan ve idrar TGF β_2 düzeyi bakılmak üzere serum ve 24 saatlik idrar örnekleri alındı.

Kan Basıncı Ölçümü:

Tüm hastaların kan basınçları 15 dakikalık istirahetten sonra klasik standard hand-grip sfingomanometre ile önce oturarak her iki koldan sonra yatarak her iki koldan ölçüldü. Elde edilen SKB ve DKB değerleri kaydedildikten sonra; $OKB = [(diastolik \times 2 + sistolik) / 3]$ formülüyle hesaplandı (40).

TGF β_2 ölçümü:

Hastalardan tedavi öncesinde ve 6 aylık takip ve tedavi sonrasında 12 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde ve yatar pozisyonunda alınan venöz kan örneklerinden serum ayrıştırılarak, örnek toplama süresince - 70° de bekletildi. Çalışmadan önce serum örnekleri oda ısısında çözündürülerek Quantikine® R&D systems human TGF β_2 ELISA kitiyle ölçüldü.

TGF- β_2 gen çalışması:

DNA iizolasyonu; hastalardan alınan EDTA'lı kan örneklerinden amonyum bromid tuzları kullanılarak denaturasyon-presipitasyon yapıldı. R&D systems® human TGF β_2 PCR Primar Pair™ kiti ile PERKIN ELMER 9600 cihazında DNA amplifikasyonları { her bir karışım için;

5 μ L 10 x dNTP mix

5 μ L 10 x Taq buffer (MgCl₂ ile)

0.5 μ L Taq DNA polymerase(5 units/ μ L)

36.5 μ L steril distile su mix } yapıldı.

Amplifikasyon siklusları ve dereceleri ;

4 dakika 94 °C

45 saniye 94 °C

45 saniye 55 °C

45 saniye 72 °C

10 dakika 72 °C

olarak programlandı.

PCR amplifikasyonlarından sonra sonra ürünler ; % 1,5 'luk agaroz jel elektroforezinde yürütülerek büyüklük belirleyici (size marker)'ye göre değerlendirildi. Buna göre 340. baz çiftinde (+) bulunanlar TGF- β_2 (+), (-) bulunanlar TGF- β_2 (-) kabul edildi.

Mikroalbuminüri ölçümü:

Hastalara uygun yöntemle toplatılan 24 saatlik idrarda kreatinin (pikrat yöntemi) ve protein (presipitasyon yöntemi) ve albumin ölçümü yapıldı.

İdrarda albumin ölçümü nefelometri yöntemi(TURBOX ®, Orion Diagnostica) kullanılarak yapıldı. Bu yöntemle 2.6 – 16.6 mg/L arasındaki değerler normoalbuminüri 16.6 - 200mg/L arasındaki değerler mikroalbuminüri olarak kabul edildi.

Ekokardiyografi:

Bütün hastalara tedavi öncesinde ve 6 aylık tedavi sonrasında ekokardiyografik inceleme yapıldı. İki boyutlu M-mode dopler eko incelemesi General Elektrik RT 6700 ® cihazı ile yapıldı. Hipertansiyon ve kalbin yapısal etkileşimini izlemek amacıyla sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerlendirildi.

Fundoskopik değerlendirme:

Tüm hastalar mikrovasküler uç organ hasarının değerlendirmek üzere göz kliniğinde konsülte edilerek fundoskopik muayeneden geçirildiler. Hipertansif retinopati varlığı ve dereceleri tespit edildi.

Tedavi ve takip:

Hastalar; JNC IV' e göre evre I hipertansif olanlar 2 mg perindopril + indepamid 0.625 mg/gün, evre II hipertansif olanlar 4 mg perindopril + indepamid 1.250mg/gün perindopril tedavisi başlanarak takibe alındılar. Tüm hastalar her ay kontrole çağırılarak geçen süredeki anamnezleri ve ayrıntılı fizik muayene ile değerlendirildiler. 6 aylık takip sonunda tüm hastalarda rutin biyokimya (açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, total kolesterol, HDL, LDL kolesterol, trigliserid, total protein, albumin, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor değerleri) kan sayımı, tam idrar tahlili, kreatinin klirensi, telekardiyografik ve elektrokardiyografik tetkiklerle beraber mikroalbuminüri, ekokardiyografik muayene ve TGF β_2 düzeyleri tekrarlandı.

Kontroller süresince hiçbir hastada ilaç değişimi gerektirecek yan etki gözlenmedi. 6 hastada ise hafif hipertansiyon nedeniyle 2 mg perindopril + indepamid 0.625 mg/gün dozuyla başlanan tedavinin yeterli kan basıncı kontrolü sağlamaması nedeniyle 4 mg perindopril + indepamid 1.250mg/gün dozuna çıkarıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Tüm verilerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağılıma uyan gruplarda ortalama $\pm$ SD (standart sapma) olarak; dağılım aralığı geniş olanlarda ise median (max-min) olarak değerlendirildi. Bağımlı gruplar arasındaki karşılaştırmalar normal dağılım gösteren parametrelerde Student t testi ile; normal dağılım göstermeyenlerde ise nonparametrik Wilcoxon işaret testi ile yapıldı. Elde edilen değerlerde $p < 0.05$ olduğunda anlamlı kabul edildi.

Gruplar arası bağıntı (Korelasyon) analizleri normal dağılım gösterenlerde Pearson iki yönlü bağıntı analizi; normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman bağıntı analizi ile yapıldı. Sonuçlar bağıntı katsayısı (r) ve anlamlılık katsayısı (p) olarak alındı, $p < 0.05$ olduğunda anlamlı kabul edildi. Gruplar arası genetik ilişki Fisher exact test ile değerlendirildi.

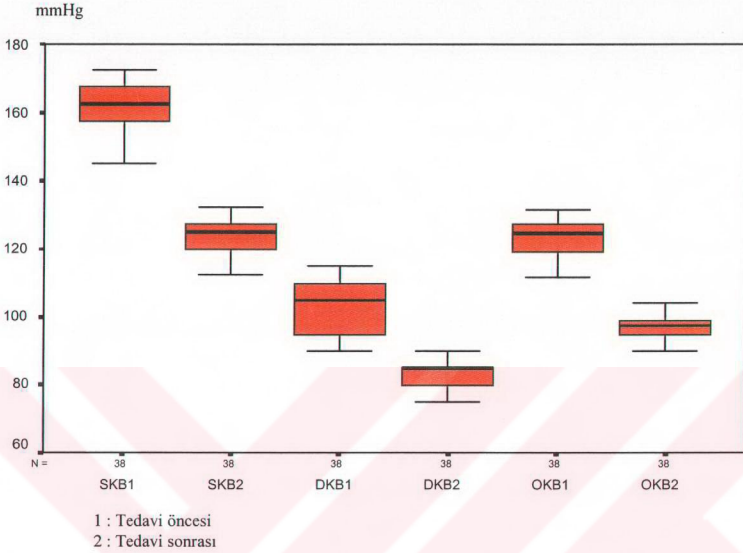
BULGULAR

JNC VI' e göre evre I ve evre II primer hipertansiyonu olan toplam 38 hasta çalışmaya alınarak elde edilen sonuçlar değerlendirildi. Hastaların 27'si kadın, 11'i erkekti. Yaş ortalamaları 46.3 ± 6.5 s(min 34 – maks 57) yıldı. Hastaların hepsi yeni tanı almış olduğundan hiç birinde daha önce ilaç alma öyküsü yoktu.

Tablo IV: Çalışma grubundaki hastaların demografik ve başlangıç fizik özellikleri

Parametre	Sonuç
Yaş (ortalama $\pm$ SD)	46.3 ± 6.5
Cinsiyet (Kadın/ Erkek)	27 / 11
İlaç öyküsü olan	0
Hipertansiyon süresi	Bilinmiyor (İlk Tanı)
EKG değişikliği	0

Tedaviye başlandıktan sonra yapılan kan basıncı takiplerinde tedaviye iyi yanıt alındığı gözlemlendi. Hem oturarak hem de ayakta alınan SKB, DKB ve OAB' larında tedavi sonrasında tedavi öncesi değerlere göre anlamlı bir azalma gözlemlendi.



Şkil 4: Tedavi öncesi ve sonrası kan basıncı değışimleri

Tablo V: Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında SKB, DKB ve OAB değeri

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
SKB (mmHg)			
Otururken	165.1±8.1	122.7±7.0	<0.0001
Ayakta	159.6±6.1	125.2±6.3	<0.0001
DKB (mmHg)			
Otururken	103.4±6.6	83.6±3.7	<0.0001
Ayakta	103.6±6.8	83.1±2.9	<0.0001
OAB (mHg)			
Otururken	123.9±5.2	97.1±3.3	<0.0001
Ayakta	122.3±5.3	96.7±3.6	<0.0001

Evre I hipertansiyon tanısı alan 8 (%21.1) hastaya 2 mg perindopril + indepamid 0.625 mg/gün, evre II hipertansiyon tanısı alan 30 (%78.9) hastaya 4 mg perindopril + indepamid 1.250 mg/gün dozunda perindopril başlandı. Evre I hipertansiyonlu hastalarda iki tanesinde 1. ayın sonunda yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamadığı için ilaç dozu 4 mg perindopril + indepamid 1.250mg/gün olarak artırıldı ve 2. ayın sonunda her iki hastada da kan basıncı kontrolü sağlandı.

Tedavi süresince toplam 11 (% 28.9) hastada yan etki izlendi;

- 7 (% 18.4) hastada öksürük
- 3 (% 7.8) hastada konstüpyasyon
- 1 (% 2.6) hastada ise öksürükle beraber seyreden boğazda yanma ve kuruma hissi görüldü ancak hiçbirinde tedaviyi sonlandıracak derecede olmadı.

Tedavi öncesi ve sonrasında yapılan biyokimya tetkikleri gözden geçirildiğinde (Tablo 6);

AKŞ değerlerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla beraber her iki grubun hem bireyleri hem de ortalamaları normal sınırlarda olduğundan klinik olarak anlamlı bulunmadı.

BUN, kreatinin, total protein, albumin, sodyum, potasyum, ürik asit ve kreatinin klirensi değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu.

Dislipidemi hipertansiyon ve uç organ hasarı için risk faktörü oluşturduğundan hiperkolesterolemisi olan hastalara antihipertansif tedaviyle birlikte NCEP (Natal

Cholesterol Education Programme) önerilerine uygun antikolesterol tedavi verildi. Tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol değerlerinde anlamlı düşüş ($p=0.002$), HDL değerlerinde anlamlı yükselme ($p=0.003$) gözlenirken LDL değerlerindeki değişim anlamlı bulunmadı.

Çalışma grubuna alınarak sonuçları değerlendirilen 38 hastanın tedavi öncesinde 6 (% 15.8) tanesinde mikroalbuminüri tespit edildi. Tedavi sonrasında ise 2 (%5.3) hastada mikroalbuminüri vardı. Bu iki hastanın biri daha önce mikroalbuminürisi olan, ikincisi ise daha önce mikroalbuminürisi olmayan bir hastaydı. Sonradan mikroalbuminüri tespit edilen hasta evre I hipertansiyonu olup 2 mg perindopril + indepamid 0.625 mg/gün tedavisi başlanan ancak cevap alınamayarak ilaç 4 mg perindopril + indepamid 1.250 mg/gün 'e çıkarılan hastalardan bir tanesi idi. Ancak bu hastanın da kan basıncı 2. aydan itibaren kontrol altına alınmıştı. Bu hastanın özgeçmişinde bir teyzesinde tip II DM olduğu biliniyordu. Hastaya diğer testlerine ilave olarak oral glukoz yükleme testi yapıldı sonuç negatifti.

Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrasında bakılan mikroalbuminüri değerlerinde ise anlamlı bir düşme gözlemlendi ($p=0.04$).

Serum TGF β_2 değerleri hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında geniş bir aralıkta düzensiz dağılım gösterdiğinden median değerleri alınarak Wilcoxon testi ile değerlendirildi ve değişim istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Tedavi sonrasında tekrarlanan ölçümlerde 17 (%44.8) hastada TGF- β serum düzeyleri azalmış, 11 (% 28.9) hastada başlangıç düzeyi ile aynı kalmış ve 10 (% 26.3) hastada ise başlangıç düzeylerine göre artmış bulundu.

İdrar TGF β_2 değerleri tedavi sonrasında anlamlı bir düşüş gösterdi ($p=0.000$). Tedavi sonrasındaki değişimleri ayrıntılı olarak incelendiğinde 31 (% 81.6) hastada TGF β_2 idrar düzeyleri azalmış, 4 (% 10.5) hastada düzeyler değişmemiş ve 3 (% 7.9) hastada ise başlangıç

düzeyine göre artış tesbit edildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında rutin biyokimya, Crcl, mikroalbuminüri ve TGF β_2 düzeyleri tablo VI' da gösterilmiştir.

Tablo VI: Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında rutin biyokimya, Crcl, mikroalbuminüri ve serum ve idrar TGF β_2 düzeyleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
AKŞ(mg/dL)	102.6±11.7	99.0±9.8	0.03
BUN(mg/dL)	14.6±3.8	15.6±3.5	AD
Cr(mg/dL)	0.9±0.1	0.9±0.1	AD
Tprot(mg/dL)	7.7±0.4	7.6±0.5	AD
Alb(mg/dL)	4.8±0.2	4.6±0.3	AD
Tkol(mg/dL)	221.2±36.6	205±35.6	0.002
HDL(mg/dL)	43.0±10.9	48.0±12.6	0.003
LDL(mg/dL)	144.4±33.6	132.5±47.3	AD
Na(mEq/L)	143.6±3.3	141.8±2.8	AD
K(mEq/L)	4.7±0.4	4.2±0.5	AD
Üras(mg/dL)	5.1±1.2	5.6±2.3	AD
CrCl(ml/dk)	98.4±24.1	102.6±23.4	AD
*Mikroalbuminüri(mg/L)	6.0(1-150)	5.0(1-42)	0.04
*serumTGF β_2 (pg/ml)	32.8 (1.9-294.6)	1.9(1.9-255.0)	AD
*idrarTGF β_2 (pg/ml)	16.4 (0.87-204.5)	6.3 (0.87-21.9)	0.000

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

* Median (min-max) olarak verilmiştir

AD: Anlamlı değil

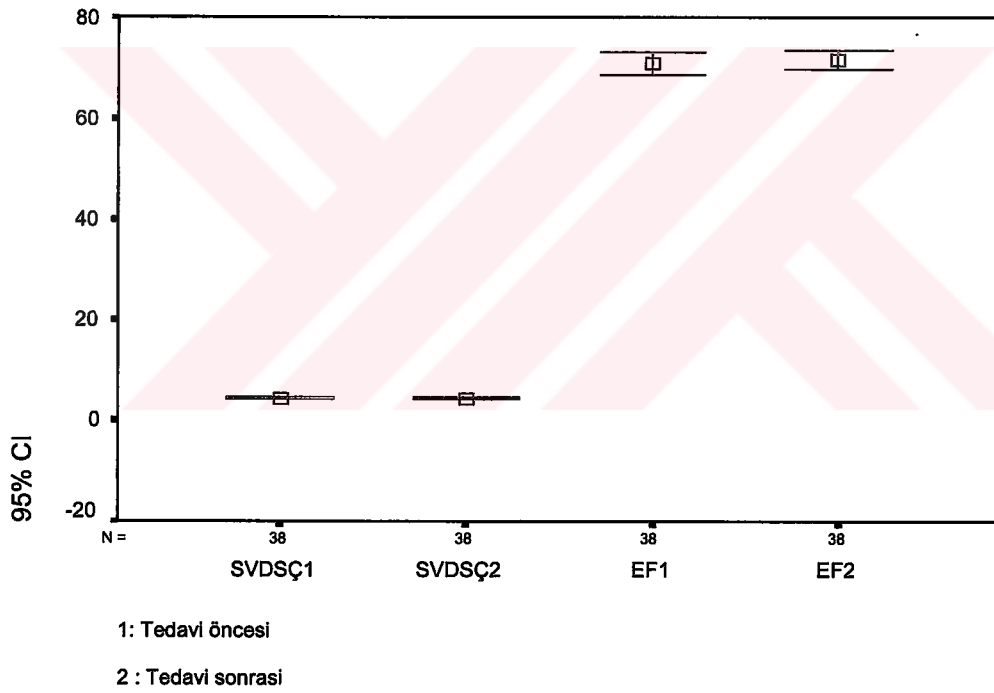
Mikroalbuminürisi olan hastalarının tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesinde; kan basınçlarında {SKB (p=0.001), DKB (p=0.004), OKB (p=0.001)}, idrar TGF β_2 (p= 0.000) ve mikroalbuminürlerinde (p=0.002) anlamlı düşüş olduğu gözlemlendi. LDL (p=0.007) dışında kalan diğer parametrelerde ise anlamlı bir değişiklik olmadı (Tablo VII).

TabloVII: Mikroalbuminürik grubun tedavi öncesi ve sonrası sonuçları

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
SKB(mmHg)	166.6±7.5	115±6.3	0.001
DKB(mmHg)	100.8±8.0	82.5±4.1	0.004
OKB(mmHg)	122.7±5.0	96.6±4.5	0.001
BUN(mg/dL)	12.1±2.9	14.6±3.6	AD
Cr(mg/dL)	0.9±0.02	0.9±0.01	AD
Tkol(mg/dL)	210.0±14.8	200.8±35.7	AD
HDL(mg/dL)	45.5±12.9	49.6±10.5	AD
LDL(mg/dL)	144.5±17.8	118.3±29.2	0.007
Ür. As(mg/dL)	5.4±2.7	5.0±0.7	AD
SVDSÇ(cm)	4.6±0.4	4.6±0.3	AD
EF(%)	69.8±5.4	75.6±5.4	AD
Mikroalbuminüri(mg/L)*	28.0(4-150)	12.08(4-40)	0.02
Serum TGF(pcgr/L)*	44(1.9-103)	40.3(1.9-114.5)	AD
İdrar TGF(pcgr/L)*	37.5(15.5-170.8)	6.4(1.9-19.2)	0.02

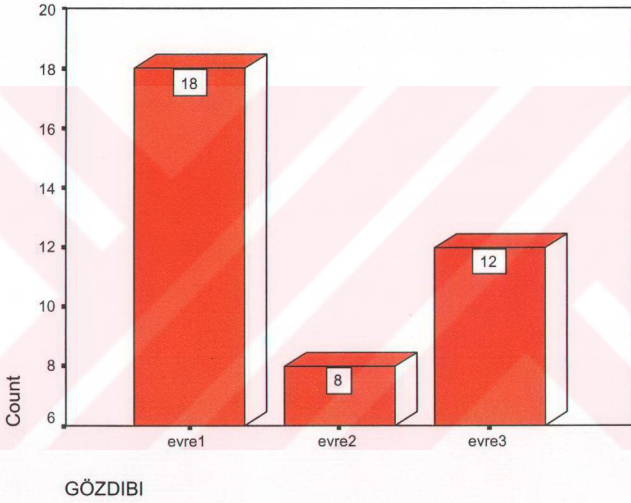
Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. * Median(min-max) AD=anlamlı değil

Hastalarının başlangıçta yapılan ekokardiyografik değerlendirmelerinde sol ventrikül fonksiyonlarında (EF ve SVDSÇ ile değerlendirildi) bozulma olmadığı gözlemlendi. Çalışma protokolü gereği olarak altı aylık takiplerin sonucunda tekrarlanan ekokardiyografilerde de patolojik değişim ve her iki ölçüm arasında anlamlı bir fark yoktu.



Şekil 5: Ekokardiyografik değerlendirme sonuçları

Hastaların göz dibi incelemesinde 18 (% 47.4) hastada hipertansif retinopati görülmezken, 8 (% 21.1) hastada 1°derece hipertansif retinopati, 12 (% 31.6) hastada ise 2° hipertansif retinopati görüldü.



Şekil 6: Göz dibi bulguları

Retinopatinin varlığı ve derecesi mikroalbuminüri varlığı ve derecesi ile ilişkili bulunmadı. 2° retinopatisi olmasına rağmen mikroalbuminürisi olmayan hastalar olduğu

gibi, proteinüri sınırına yakın derecede mikroalbuminürisi olmasına rağmen retinopatisi olmayan hastalar da vardı.

Hastaların tamamında iyi kan basıncı kontrolü sağlandığı ve ikinci bir göz dibi değerlendirmesi için süre kısa olduğundan takip periyodu sonunda tekrar göz dibi değerlendirilmesi yapılmadı.

Mikroalbuminüri ve TGF β_2 'nin uç organ hasarını değerlendirme de erken belirteç olduğu düşünülerek(6) tedavi öncesi ve sonrasında parametrelerin yüksek kan basıncın , mikroalbuminüri ve TGF β_2 ile etkileşimlerini gözlemek amacıyla korelasyonlar incelendi.

Gerek tedavi öncesi gerek tedavi sonrası değerlendirmelerde kan basıncı yüksekliği ile mikroalbuminüri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Aynı şekilde; BUN, cr, CrCl ve serum TGF β_2 ile de korelasyon bulunmadı. Mikroalbuminüri ile hipertansif retinopati gelişimi arasındaki ilişki iyi bilinmesine rağmen bizim çalışma grubumuzda anlamlı korelasyon bulunmadı ($r = 0.009$, $p = 0.959$).

Mikroalbuminüri ile idrar TGF β_2 düzeyleri arasında hem tedavi öncesinde ($r_s = 0.360$, $p = 0.02$) hem de tedavi sonrasında ($r_s = 0.341$, $p = 0.03$) anlamlı korelasyon bulundu.

Ekokardiyografik incelemelerde tedavi öncesi SVDSÇ ve EF değerlerinde anlamlı ilişki yokken tedavi sonrasında mikroalbuminüri ile SVDSÇ arasında pozitif korelasyon bulundu ($p = 0.02$) (Tablo VIII) .

Tablo VIII: Tedavi öncesi ve sonrasında mikroalbumnüri ile ilişkisi olabilecek parametrelerin korelasyonları

Mikroalbuminüri ile korelasyon	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	r_s	p	r_s	p
yaş	0.026	0.878	****	****
göz	-0.009	0.959	****	****
SKB	-0.120	0.460	0.190	0.253
DKB	-0.020	0.904	0.010	0.953
OKB	-0.109	0.517	0.010	0.953
BUN	-0.088	0.599	0.090	0.593
Cr	0.005	0.977	-0.007	0.967
CrCl	0.045	0.789	-0.170	0.296
serumTGF β_2	0.022	0.894	0.247	0.135
idrarTGF β_2	* 0.360	*0.026	*0.341	*0.036
SVDSÇ	-0.123	0.461	*0.372	0.021
EF	0.173	0.298	-0.038	0.822

* (+) korelasyon **** Sadece bir kez değerlendirilmiştir.

r_s Nonparametrik dağılım gösterdiğinden Spearman korelasyonu yapılmıştır

TGF β_2 'nin hipertansif nefropati gelişiminde sebep mi sonuç mu olduğu sorusuna halen cevap aranmaktadır. Yeni tanı almış hafif ve orta dereceli hipertansiyonlu hastalarda serum ve idrar TGF β_2 düzeylerinin diğer laboratuvar ve klinik parametrelerle olası ilişkisi bize nefropati gelişimi için yol göstereceğinden bu parametreler ile de korelasyon testleri yapıldı. Serum TGF β_2 düzeylerinin yaşla ilişkisi yoktu. Kan basıncı , BUN, Cr, CrCl, SVDSÇ ve EF ile de tedavi öncesi ve sonrası değerler ilişki göstermezken; tedavi öncesi serum TGF β_2 düzeyleri retinopati gelişimi ile güçlü korelasyon gösterdi ($p=0.001$). Serum TGF β_2 düzeyleri ile yapılan korelasyon testlerinin sonuçları tablo IX' da gösterilmiştir.

Tablo IX: Tedavi öncesi ve sonrasında serum TGF β_2 ile diğer parametrelerin korelasyonları

serumTGF β_2 ile korelasyon	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	r_s	p	r_s	p
yaş	0.422	0.008	****	****
göz	-0.944	**0.001	****	****
SKB	-0.044	0.791	0.013	0.941
DKB	-0.094	0.573	-0.108	0.517
OKB	-0.076	0.651	-0.113	0.499
BUN	0.235	0.155	-0.007	0.965
Cr	-0.092	0.585	-0.235	0.155
CrCl	-0.016	0.925	-0.050	0.764
Mikroalbuminüri	0.022	0.894	0.247	0.135
SVDSÇ	-0.062	0.712	0.217	0.190
EF	0.278	0.091	0.033	0.844

** güçlü (+) korelasyon

**** Sadece bir kez değerlendirilmiştir

r_s : Nonparametrik dağılım nedeniyle Spearman korelasyon uygulanmıştır

Diğer parametrelerle anlamlı bir ilişki göstermezken; idrar TGF β_2 düzeyleri ile mikroalbuminüri arasında hem tedavi öncesinde ($r_s = 0.360$, $p = 0.02$) ve hem de tedavi sonrasında ($r_s = 0.341$, $p = 0.03$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu . Tablo X' da idrar TGF β_2 düzeyleri ile yapılan korelasyon testleri gösterilmiştir.

Tablo X: Tedavi öncesi ve sonrasında idrar TGF β_2 düzeyleri ile diğer parametrelerin korelasyonları

idrar TGF β_2 ile korelasyon	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	r_s	p	r_s	p
yaş	0.109	0.515	****	****
göz	-0.249	0.131	****	****
SKB	-0.077	0.644	0.041	0.806
DKB	-0.206	0.215	0.023	0.892
OKB	-0.261	0.113	0.310	0.854
BUN	-0.191	0.252	0.275	0.094
Cr	0.031	0.854	0.193	0.246
CrCl	0.038	0.823	- 0.047	0.779
Mikroalbuminüri	* 0.360	0.026	* 0.341	0.036
SVDSÇ	0.006	0.970	-0.033	0.842
EF	0.132	0.428	0.223	0.178

* (+) korelasyon **** Sadece bir kez değerlendirilmiştir
 r_s : Nonparametrik dağılım nedeniyle Spearman korelasyon uygulanmıştır

İzolasyon ve PCR amplifikasyonlarından sonra agaroz jel elektroforeziyle DNA yapısı değerlendirildiğinde 340. baz çiftinde; 3 hastada (+) TGF- β_2 gen polimorfizmi saptandı. Bu hastaların diğer laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde diğer sonuçlarla anlamlı ilişki bulunmadı.

Ancak idrar TGF- β_2 düzeyleri tedaviye rağmen yükselme gösteren hasta grubuyla birebir eşlenen genotip gösterdiği tespit edildi ($p<0.001$).



TARTIŞMA VE SONUÇ

Primer hipertansiyonun tanı ve tedavisi; kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal morbidite mortaliteyi azaltmak amacıyla önem taşır. Toplumda hafif ve orta derecelerde seyreden hipertansiyonlu hastalarda bile özellikle kardiyovasküler nedenlere bağlı morbidite ve mortalite riski çok artmıştır. Bu nedenle hafif hipertansiyonlu hastalarda da etkin tedavinin önemi giderek artmaktadır.

1950'lerin sonlarına doğru ağızdan alınarak etkili olabilen antihipertansif ilaçların bulunması; geçen zaman içinde bu ilaçların sadece kan basıncı çok yüksek olanlarda değil hafif ve orta dereceli hipertansiflerde de kullanılan formlarının geliştirilmesi hipertansiyon tedavisinin önemli kilometre taşları olmuştur. Bu gelişmeye paralel olarak artan ilaç kullanımına rağmen yeterli kontrol sağlanamayan hafif ve orta şiddette primer hipertansiyonlu hastaların tedavisinde başka ilaç dışı önlemlerin de önemli olduğunu vurgulamıştır.

Hipertansiyon tedavisinde ilaç dışı yöntemler: Sigaranın bırakılması, kilo verilmesi, diyetle sodyum kısıtlaması, potasyum alımının artırılması, kalsiyum alımının artırılması, kafein ve alkol alımının sınırlandırılması ve fizik aktivitenin artırılarak düzenli izotonik egzersizler yapılmasıdır (18,39,52).

Hipertansiyonun ilaçla tedavisinde önceleri basamak tedavisi önerilirken bu uygulamanın yetersiz kaldığı durumların fazlalığı her hastanın bireysel olarak değerlendirilerek uygun ilaç seçimine karar verilmesi eğilimini ortaya çıkarmıştır. Günümüzde halen kullanımda olan antihipertansifler ve tercih edilecekleri klinik durumlar şöyle özetlenebilir (3,38,88):

Diüretikler : Eskiden birinci basamak olarak tercih edilirlerken, JNC VI'de ikinci tercih olarak tavsiye edilmektedirler. Yaşlı hasta grupları için halen kıymetli bir seçenek olup, diyabet, hiperürisemi ve postural hipertansiyonda kullanımı uygun değildir.

Beta blokerler: Koroner arter hastalığının eşlik ettiği hipertansiyonda tercih edilirler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kalp blokunda kesin kontrendikedirler.

Santral α adrenerjik agonistler: Yan etki sıklığı nedeniyle artık sadece gebelikte kullanılan oral antihipertansiflerdir.

α -Bloklerler: Dislipideminin ve prostat hipertrofisinin eşlik ettiği hipertansiyonda tercih edilir. Postural hipertansiyon ve idrar inkontinansında kontrendikedir.

İmidazolinler: Hafif ve orta dereceli hipertansiyonda monoterapötik ajan olarak kullanılır. Bilinen önemli bir kontrendikasyonu yoktur.

Direkt etkili vazodilatörler: Sempatik stimülasyon yapıcı etkisi nedeniyle kullanımı oldukça sınırlı olan potent antihipertansiflerdir.

Kalsiyum antagonistleri :Yaşlılarda ve anjinalı hastalarda tercih edilir, Kalp bloku ve kalp yetmezliğinde kullanılmazlar.

ACE-I: Sol ventrikül disfonksiyonu ve DM 'ta tercih edilir. Böbrek koruyucu etkisi iyi bilinmektedir. Gebelik ve renovasküler hastalıkta ve periferik damar hastalığında kontrendikedir.

AT II reseptör antagonistleri: ACE-I ile benzer etki ve kullanım alanları vardır.

Nötral peptidaz inhibitörleri: Endojen ANP metabolizmasını bloke ederek etkin kan basıncı kontrolü sağlarlar. Ancak güçlü anjiyonörotik ödem yapması ve yeterli Faz IV insan çalışması olmadığından klinik kullanıma girmemiştir.

ACE-I' lerinin sistemik ve intraglomerüler basıncı düşürmelerinin yanında özellikle DM gibi spesifik hastalıklarda renoprotektif etkiye sahiptirler (3,85).

Perindopril , kullanımı giderek artan ikinci kuşak ACE-I' lerindendir. Bu çalışmada perindoprilin etkin bir diüretik olan indepamidle sabit kombinasyonunun antihipertansif etkisinin yanında uc organ hasarını engelleyici etkilerini de araştırmak amaçlanmıştır.

Bu ilacın antihipertansif etkinliği dışında en fazla serebrovasküler ve kardiyovasküler koruyucu etkilerinin çalışılmış olması (82,86); renal etkileri üzerinde yeterli çalışma olmaması ayrıca primer hipertansiyonda tedavinin glomerüler skleroz göstergelerinden biri olan TGF β_2 'düzeylerine etkilerinin daha önce çalışılmamış olması nedeniyle bu çalışmayı planladık (55).

ACE-I 'lerinin en önemli farmakolojik aktivitesi anjiyotensin I'in aktif anjiyotensin II'ye dönüşmesini azaltmalarıdır. Bu ilaçların tümü ACE için spesifiktir ve başka enzim sistemleriyle hiç etkileşmezler. Ancak ACE tek yönlü etkili bir enzim değildir. Bradikinin, P maddesi, ve luteinize edici hormonu uyarıcı faktör (LHRH) gibi peptidlerin yıkımına da katkıda bulunur(26). Böylece ACE-I'leri bradikinin birikimiyle de vazodilatör etki gösterir. ACE-I etkisiyle kan basıncının düşmesi periferel direncin düşmesine bağlıdır. Kalbin karşılaştığı(64) direncin azalması; kalp debisini, kalp hızını artırmadan artırır ki bu da istenen bir durumdur.

Ortak mekanizma ile etki etmelerine rağmen ACE-I'leri arasında da farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar vardır. Bu nedenle ACE-I'lerinin birbiriyle karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Perindopril ile kaptopril karşılaştırılmıştır. Perindoprilin 4 mg/gün dozunun Kaptoprilin 25 mg X 2 /gün dozundan üstün olduğu; perindopril ile %75, kaptopril ile %60 yeterli kan basıncı kontrolü sağlandığı ve 24 saatlik kan basıncı kontrolünde perindoprilin daha üstün olduğu gösterilmiştir (27).

ACE-I'lerinin diüretik kombinasyonlarının ACE-I dozunu artırma ya da her birinin ayrı ayrı kullanımından daha etkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (49,50).

Bizim çalışmamızda hastalar perindopril + indepamid kombinasyonu ile tedavi edildiler ve tüm hastalarda etkin kan basıncı kontrolü sağlandı. Evre I hipertansiyon tanısı alan 8 (%21.1) hastaya 2 mg perindopril+0.625 mg indepamid/gün, evre II hipertansiyon tanısı alan 30 (%78.9) hastaya 4 mg perindopril+1.250 mg indepamid/gün dozunda tedavi başlandı. Evre I hipertansiyonlu hastaların ikisinde 1. ayın sonunda yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamadığı için ilaç dozu 4 mg perindopril+1250 mg indepamid/gün olarak artırıldı ve 2. ayın sonunda her iki hastada da kan basıncı kontrolü sağlandı.

6 aylık tedavi süresi sonunda oturuken ölçülen SKB / DKB 'larında 42.4 / 19.8 mmHg; ayakta ölçülen SKB / DKB 'lerinde 34.4 / 20.5 mmHg azalma olmuştur. OAB ise oturuken 26.8 mmHg ayakta ise 25.6 mmHg azalmıştır.

Çalışma grubu yan etki sıklığı yönünden değerlendirildiğinde % 18.4 hastada öksürük, % 7.8 hastada konstipasyon ve % 2.6 hastada öksürükle beraber seyreden boğazda yanma ve kuruma hissi görüldü. Bu hastaların tamamı evre II hipertansiyonu olup daha yüksek doz tedavi alanlardı. Ancak hiçbir hastada bu yan etkiler tedaviyi kesecek boyutta olmadı.

Perindopril+indepamid kombinasyonunun yeterli kan basıncı kontrolünü minimum yan etkiyle sağladığını gördükten sonra böbrek fonksiyonları ve hipertansiyonun böbrek dokusu üzerine yaptığı etkileri değerlendirdik.

ACE inhibisyonu sonucunda efferent arteriollerdeki vazodilatasyon sonucu renal perfüzyonun bozulmasına sekonder olarak böbrek fonksiyonlarında bozulma hatta böbrek yetmezliği izlenebilmektedir. Bu sorun özellikle ağır kalp yetmezliği olan, hipovolemik ve bilateral renal arter stenozu olan hastalarda görülür. Renal arter stenozu olan hastalarda ACE-I 'leri kullanımı sonucunda gelişen böbrek yetmezliği örnekleri çok fazladır. Aynı şekilde ilerlemiş konjestif kalp yetmezliği olgularında da ACE-I kullanımı sonucu böbrek yetmezliği gelişimi yoğun bakım ünitelerinin sık karşılaşılan sorunlarından (91). Ancak hipertansiyonda

da böbrek fonksiyon bozukluğu gelişebilir. Bu durumda daha uygun alternatif ilaçlara geçilerek tedavi sürdürülmelidir (91,93).

Bizim çalışmamızda; tedavi öncesinde BUN ortalama 14.6mg/dL, tedavi sonrasında ortalama 15.6 mg/dL olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.110$).

Aynı şekilde tedavi öncesi kreatinin 0.9 mg/dL, kreatinin klirensi ise 98.4 ml/dk iken tedavi sonrasında kreatinin 0.9 mg/dL, kreatinin klirensi ise 102.6 ml/dk olup değişimleri istatistiksel anlam göstermedi (sırayla $p=0.499$, $p=0.245$). Bu sonuçlar bize hastaların tedavi öncesi normal olarak bulunan böbrek fonksiyonlarının uyguladığımız ilaç tedavisinden olumsuz yönde etkilenmediğini gösterdi.

Son yıllarda renal hastalık tanıları arasında hipertansif nefroskleroz tanısının daha fazla yer alması; hafif ve orta dereceli hipertansiyonun böbrek yetmezliğine yol açtığı yönündeki kuşkuarı güçlendirmiştir.

Mikroalbuminüri üriner albumin atılım hızı olup 20-200 mg/L sınırlarında bulunan albumin atılımını ifade eder. Mikroalbuminüri klinik olarak yeni başlamış diyabetik nefropatiyi izlemekte kullanılır, ama aynı zamanda hipertansiyonda da mortalite de dahil olmak üzere bir dizi renal ve kardiyovasküler kötü prognozün göstergesi olarak kabul edilir (32).

Hipertansiyonda mikroalbuminüri patofizyolojisi karmaşıktır ve oluşumunda farklı anatomik lokalizasyonlarda farklı mekanizmaların etkisi vardır. Afferent ve efferent arteriollerde vasküler tonus imbalansı sonucunda gelişen intraglomerüler basınç artışı bu patofizyolojik mekanizmalar arasında en çok araştırılan ve kabul görenidir.

Glomerül bazal membran yük selektivitesindeki değişiklik tek başına mikroalbuminüriyi açıklamaya yetmez. Kontrolsüz hipertansiyonda mikroalbuminüriye Ig G atılımındaki artışın da eşlik etmesi büyüklük selektivitesinde de bir değişiklik olduğuna delildir.

Normal albumin atılımında filtre edilen albuminin % 95'inin tübüllerden reabsorbe olduğu düşünüldüğünde mikroalbuminüriye tübüler disfonksiyonun da katkıda bulunduğu görülür.

Nefroskleroz ile mikroalbuminüri arasında ortak patogenetik mekanizmaların (glomerüler hemodinamik değişiklikler) varlığı hipertansif nefropatide mikroalbuminürinin rolü için önemli bir kanıttır (6).

Bigazzi ve arkadaşlarının çalışmasında uzun süreli izlemde normal üriner albumin atılımı olan primer hipertansiyonlu hastalarla mikroalbuminürisi olan hastalar arasında kardiyovasküler olay sıklığının normoalbuminüriklerde anlamlı olarak az olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada mikroalbuminürik grupta kreatinin klirensi azalması ilk altı aylık izlemde daha fazla bulunmuştur. Kreatinin klirensindeki bu azalma serum kolesterol düzeyi ve ürik asit düzeyleri ile de bağlantılı bulundu (6).

Bizim çalışma grubumuzda tedavi öncesinde 6 (% 15.8) hastada mikroalbuminüri tespit edildi, etkin bir kan basıncı kontrolü sağlanan tedavi sonrasında bu 6 hastanın 5'i normoalbuminürik duruma geldi. Tüm hastaların mikroalbuminüri değerleri başlangıçta median 6.0 mg/L iken tedavi sonrasında median 5.0 mg /L olmuştur ($p=0.04$). Mikroalbuminürik grup kendi içinde değerlendirildiğinde tedavi öncesi değerler median 28.0 mg/L iken tedavi sonrasında median 12.0 mg/L ($p= 0.02$) bulundu. Bu grubun kreatinin klirensi ortalamalarında minimal bir düşme gözlense de (Ort $CrCl_1 = 88.4$ ml/dk, Ort $CrCl = 82.6$ ml/dk) bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.4$).

Mikroalbuminüri ile kan basıncı yüksekliğinin derecesi arasında korelasyon bulunmamıştır. Bunun nedeni yukarıda literatür örnekleriyle açıkladığımız gibi mikroalbuminüri düzeylerinin sadece sistemik kan basıncından değil; RAS aktivasyonu

sonucunda intraglomerüler basınç artışı ve sonucunda bazal membran geçirgenliğinin bozulması ve olaya tübüler disfonksiyondan da etkilenmesi olabilir (84).

Her ikisi de hipertansiyonun mikrovasküler komponenti olmasına ve hemen daima birlikte seyretmesine rağmen bizim çalışma grubumuzda hipertansif retinopati ve mikroalbuminüri arasında da korelasyon bulunmamıştır. Hasta grubunun uzun bir zaman aralığında belirlenmiş olması onların göz muayenelerinin de farklı göz hekimlerince yapılmış olmasına neden olmuştur. Hipertansif retinopati klasik bir muayene yöntemidir ve sınıflaması kesin kriterlere bağlıdır. Ancak özellikle erken evrelerde muayeneyi yapan hekim, muayene yapılan ortam ve alete bağlı olarak göreceli farklı değerlendirmeler olabilir

Ancak yine hipertansiyona bağlı mikrovasküler doku zararlanması göstergesi olan retinopatik değişiklikler ile serum TGF- β_2 düzeyleri arasında güçlü korelasyon ($r = 0.944$, $p = 0.001$) bulundu. İdrar TGF- β_2 düzeyleri ile böyle bir ilişki görülmedi. Sitokinlerin idrardaki düzeyleri daha çok böbrekte gelişen patolojik olayların bir belirteci iken serum düzeyleri başka dokulardaki patolojilere işaret edebilir. Retinopati ile serum TGF- β_2 ilişkisi bu mekanizma ile açıklanabilir.

Diyabetik nefropatiyi önlemede ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkileri dışında doğrudan mikroalbuminüriyi azalttıklarına yönelik çok sayıda çalışma ve kanıt varken; hipertansif nefropatide kan basıncını düşürmek dışında etkilerinin varlığı halen tartışmalıdır (80,82,84).

Bu çalışmada hem anlamlı düzeylerde kan basıncı kontrolü sağlanmış hem de mikroalbuminüride anlamlı azalma gözlenmiştir. Ancak bu etkinin sadece kan basıncı kontrolüyle mi yoksa kullanılan ACE inhibitörünün spesifik etkisinin de katkısıyla mı olduğunu ayırabilecek bir kriter olmadığından belki aynı çalışma diğer antihipertansiflerle de tekrarlanarak bu sorunun cevabı araştırılabilir.

TGF- β normal ve patolojik doku gelişiminde hücre proliferasyonu ve extrasellüler matriks yapımından sorumlu olduğu kadar, fibrotik değişikliklerden de sorumlu bir mediatördür.

Beş izoformu olan TGF- β 'nın insan böbreği üzerinde yapılan çalışmalarda tübül epitel hücresinde TGF- β_1 ve β_3 , glomerül ve jukstaglomerüler organda TGF- β_2 formunun daha yoğun olduğu gösterilmiştir. Jukstaglomerüler organda yer alması nedeniyle hipertansiyondan en çok etkilenen izoform olacağı ve glomerülde fazla miktarda eksprese edildiğinden glomerüler sklerozun iyi bir göstergesi olacağı düşüncesiyle, serum ve idrarda TGF- β_2 çalışmaya karar verdik.

Primer glomerül hastalıklarında TGF- β 'nın dual rolü olduğunu kanıtlayan çalışmalar vardır. İnflamasyon sonucunda fibroblastik aktiviteyi artırarak skarlaşmaya yol açarken, toksik mediyatörleri, suprese ederek inflamasyonun şiddetini azaltabilirler (53).

Son dönem böbrek yetmezlikli ve hipertansif hastalarda TGF- β düzeyleri ile kan basıncı yüksekliği arasında korelasyon gösteren çalışmalar olmakla birlikte primer hipertansiyonda yapılmış çalışma sayısı hem çok az hem de birbirleriyle çelişkili sonuçlar içermektedir.

Bizim çalışmamızda serum TGF- β düzeyleri ile kan basıncı yüksekliği arasında korelasyon bulunamamıştır (SKB için $r = 0.044$, $p = 0.791$, DKB için $r = 0.094$, $p = 0.573$, OKB için $r = 0.076$, $p = 0.651$).

Primer hipertansiyon patogenezinde RAS' i aktivasyonunun ne kadar önemli yer tuttuğu çok iyi bilinen bir mekanizmadır. Ang II'nin damar düz kas hücresi için kuvvetli konstrüktör etkili molekül olmasının yanında , böbrekte lokal olarak bir kemokin gibi aktivasyon gösterdiği de bilinmektedir.

Glomerül ve tübül epitelinde doğrudan proliferatif ve fibrogenik etkileri yanında; uyarıda bulunduğu TGF- β , endotelin ve PDGF aracılığıyla da indirekt olarak skarlaşmaya katkıda bulunur.

Ang II' nin inhibisyonu etkin kan basıncı kontrolü sağlamanın yanında, bu mekanizma nedeniyle gerek tübül, gerekse glomerülde skarlaşmayı yavaşlatma ya da durdurması nedeniyle de son derece önemlidir (92).

Bizim çalışmamızda tedavi öncesinde alınan TGF - β_2 serum düzeyleri çok geniş bir aralıkta dağılım göstermekteydi (min: 1.9 - max: 294.6) ve kan basıncı yüksekliği ile ilişkili değildi. Tedavi sonrasında tekrarlanan ölçümlerde ise 17 (%44.8) hastada TGF- β serum düzeyleri azalmış, 11 (% 28.9) hastada başlangıç düzeyi ile aynı kalmış ve 10 (% 26.3) hastada ise başlangıç düzeylerine göre artmış bulundu. Serum TGF- β_2 düzeylerindeki bu değişken sonuçlar; inflamasyon, hücre çoğalma ve büyümesi, skarlaşma gibi bir çok reaksiyon zincirinde yer alan TGF- β 'nın bizim çalışma grubumuzda kan basıncı ve Ang II inhibisyonundan bağımsız faktörlerden de etkilendiği şeklinde yorumlanabilir.

Serum TGF- β_2 düzeyleri mikroalbuminürik grupta incelendiğinde de 3 (% 50) hastada artış, 3 (% 50) hastada ise azalma şeklinde bir dağılım görüldü.

Glomerül ve tübül epitelindeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle oluştuğu bilinen ve hipertansif nefropatinin erken belirteçlerinden kabul edilen mikroalbuminüri ile serum TGF- β_2 düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı.

TGF- β tüm inflamatuvar olaylarda hem patolojik sürecin sürmesi hem de otokontrolünde yer alan bir mediatördür. Bu nedenle serum düzeyleri hipertansiyonun tetiklediği mekanizmalar dışında bir çok faktörden etkilenir. Ancak idrarda atılan miktarlar ile serum düzeyleri karşılaştırıldığında glomerüler ya da tübüler artmış TGF- β ekspresyonu için kesin yorumlar yapılabilir (7,92).

Üriner sitokin ölçümlerinin, serum düzeylerine kıyasla kronik renal hastalığın progresyonunu belirlemede daha yararlı olduğunu bildiren yazılar vardır(7,61,62).Gerçekten de dolaşımdaki sitokinler farklı dokulardan kaynaklanabileceği gibi; glomerüler filtrasyonlarında da aydınlatılmamış bir çok nokta vardır. Renal fibrozis gelişiminde rolü olabilecek sitokinlerin doğrudan renal dokuda exprese edilerek idrarla atılacağı hipoteziyle nefroskleroz progresyonunu takip edebilmek için sitokinlerin idrarda ölçülmesi gerekir (89).

Çalışma grubumuzda başlangıçta yüksek olarak bulunan idrar TGF- β_2 düzeyleri { median 37.5 (15.5-170.8) pcgr/L} iyi kan basıncı kontrolü sağlanmış 6 aylık tedavi sonunda düşük { median 6.4 (1.9-19.2) pcgr/L} bulundu ($p= 0.02$).

İdrar TGF- β_2 düzeyleri ile mikroalbuminüri düzeyleri arasında hem tedavi öncesinde ($p= 0.02$), hem de tedavi sonrasında ($p=0.03$) anlamlı korelasyon tesbit edildi.

Bu bulgular bize literatürle uyumlu olarak; renal hastalık gelişiminde rolü iyi bilinen mikroalbuminüri gibi idrar TGF- β_2 düzeylerinin de değerli bir uyarıcı olduğunu gösterdi (47,89).

Artmış TGF- β düzeyleriyle seyreden hastalıklarda yapılan çalışmalarda TGF- β 'nın üç izoformu için çok sayıda genetik polimorfizm tanımlanmıştır. Özellikle TGF- β_1 üzerinde yapılan çalışma sayısı çok fazladır ve renal skarlaşma ile ilişkili olarak yüksek TGF- β düzeyleri ve mutatif genler gösterilmiştir(47,58).

TGF- β_1 için 19. kromozomda 10, 25 ve 263. kodonlarda (2), TGF- β_2 için 1. kromozomda 5' UTR (5' untranslated region) bölgesinde 4 nükleotid insersiyonu ve exon 1'de tek nükleotid polimorfizmi (1) ve TGF- β_3 için 14. kromozomda 24. kodonda çok sayıda mikrosatellit polimorfizm tanımlanmıştır (17,25,58,59).

Son yıllarda genetik çalışmalarda önemli mesafeler alınması bir çok araştırmacıyı bu alanda çalışmaya yönlendirmiştir (83).

Biz de çalışma grubumuzda TGF- β_2 'nin genetik mutasyonlarını ve varsa bunların klinik parametrelerle ilişkilerini bulmak üzere genetik çalışma planladık. Elde ettiğimiz sonuçlarda 3 hastada TGF- β_2 geninde mutasyon tespit ettik. Polimorfik gen taşıyan bu 3 hastanın; etkin tedaviye rağmen idrar TGF- β_2 düzeyleri yüksek olan hastalar olması kayda değer bulundu.

Sonuç olarak;

- ACE-I + diüretik kombinasyonu hafif ve orta şiddette hipertansiyon tedavisinde etkin kan basıncı kontrolü sağlamaktadır.
- Bu tedavi renal hastalık progresyonu göstergesi olan mikroalbuminüriyi azaltmaktadır.
- Renal fibroz gelişimini izlemek için bir çok faktörden etkilenebilen serum TGF- β_2 düzeyi yerine idrar TGF- β_2 düzeylerine bakmak tercih edilmelidir.
- ACE-I + diüretik tedavisinin kan basıncını düşürmekten bağımsız olarak renal hastalık gelişimini önleyici etkisine kanıt olarak idrar TGF- β_2 düzeylerini düşürmesi gösterilebilir.
- Etkin tedaviye rağmen renal skarlaşmanın önlenemediği hastalarda genetik eğilim akla gelmelidir. Bunu kanıtlamak için çok sayıda hasta içeren gruplarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Bu çalışmada yeni tanı almış JNC VI'ya göre 1. ve 2. evre primer hipertansiyonlu hastalar perindopril + indapamid kombinasyonu ile tedavi edilerek sonuçları değerlendirilmiştir. 27 kadın, 11 erkek, toplam 38 hasta 6 ay süreyle takip edildi. Her hasta için tedavi öncesi ve sonrasında SKB, DKB ve OAB'larının (otururken ve ayakta) anlamlı olarak düştüğü görüldü (her biri için $p < 0.0001$).

Tedavi süresince toplam 11 (% 28.9) hastada yan etki izlendi; ancak hiçbirinde tedaviyi sonlandıracak derecede olmadı.

Başlangıçta da normal sınırlarda bulunan BUN, Cr ve kreatinin klirensi değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmazken, mikroalbuminürde belirgin azalma izlendi ($p=0.04$).

Tedavi sonrasında yapılan ölçümlerde TGF- β_2 serum düzeylerindeki değişim anlamlı değilken, idrar TGF- β_2 düzeylerinde anlamlı bir azalma izlendi. Hipertansif nefropatinin erken belirteçlerinden kabul edilen mikroalbuminüri ile serum TGF- β_2 düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı. Ancak retinopatik değişiklikler ile serum TGF- β_2 düzeyleri arasında güçlü korelasyon ($r=0.944$, $p=0.001$) tesbit edildi. İdrar TGF- β_2 düzeyleri ile mikroalbuminüri arasında da tedavi öncesi ve sonrasında korelasyon bulundu.

Tedaviye rağmen idrar TGF- β_2 düzeyleri yüksek seyreden hastalarda TGF- β_2 gen polimorfizmi tespit edildi.

Bu sonuçlarla perindopril + indapamid kombinasyonunun primer hipertansiyonda etkin kan basıncı kontrolü sağladığı ve mikroalbuminüri ve idrar TGF- β_2 düzeylerini kontrol altına alarak hipertansif nefropati gelişimini engelleyici etkisi olduğu söylenebilir. Ancak etkin tedaviye rağmen nefroskleroza giden hastaların varlığı gelecekteki tedavi yaklaşımlarının genetik temeller üzerinde olacağını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Alansari A,Hajeer AH, Bayat A, Eyre S, Carthy D, Ollier WE, Two novel polymorphism in the human transforming growth factor beta 2 gene, Genes Immun 2(5):295-6, 2001
2. Anbazhagan R, Bornman DM, Johnston JC, Westra WH, Gabrielson E, The S387Y Mutation of the Transforming Growth Factor- β Receptor Type I Gene Is Uncommon in Metastase of Breast Cancer and Other Common Types of Adenocarcinoma, Cancer Research,59:3363-3364,1999
3. Arık N, Korkmaz M, Hipertansiyon Tedavisi: Nefroloji, Ed Arık N, Roche Medikal Yayınları, İstanbul,2001
4. Arık N, Korkmaz M, Hipertansiyona Giriş, Tanımlamalar ve Klinik Değerlendirme: Nefroloji, Ed Arık N, Roche Medikal Yayınları, İstanbul,2001
5. Arık N, Korkmaz M, Primer Hipertansiyonun Patogenezi: Nefroloji, Ed Arık N, Roche Medikal Yayınları, İstanbul,2001
6. Bagazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM: Microalbumnuria as a marker of cardiovascular and renal disease in essential hypertension. J Hypertens. 16:1325-33,1998
7. Baroni EA, Costa RS, Volpini R, Coimbra TM, Sodium bicarbonate treatment reduces renal injury, renal production of transforming growth factor-beta, and urinary transforming growth factor-beta excretion in rats with doxorubicin-induced nephropathy, Am J Kidney Dis , 34:328-337,1999
8. Barton M, Kiowski W, The Therapeutic Potential of Endotelin Receptor Antagonists in Cardiovascular Disease, Current Hypertension Reports,Vol 3, No 4, 322-332,2001

9. Bassols A, J Massagué, Transforming Growth Factor β Regulates the Expression and Structure of Extracellular Matrix Chondroitin/Dermatan Sulfate Proteoglycans, *The Journal of Biological Chemistry*, Vol 263, No 6, 3039-3045, 1988
10. Bassuk JA, Pichler R, Rothmier JD, Pippen J, Gordon K, Meek RL, Induction of TGF- β 1 by the matricellular protein SPARC in a rat model of glomerulonephritis, *Kidney Int*, Vol 57, 117-128, 2000
11. Basta E, Bakris G, Choices and Goals in the Treatment of the Diabetic Hypertensive Patient, *Current Hypertension Reports*, Vol 3, No 5, 387-391, 2001
12. Bedir A, Mikroalbumnüri, Diyabetik Nefropati Ed. N Arık, 1996, s 39-47
13. Biggart S, Chin D, Fauchon M, Cardew G, du Fou L, Harker N, Quinn E, Keller C, Vincent R, Mayne L, Association of genetic polymorphisms in the ACE, ApoE, and TGF beta genes with early onset ischemic heart disease, *Clin Cardiol*, 21(11):831-6, 1998
14. Border WA, Ruoslahti E, Transforming Growth Factor- β in Disease: The Dark Side of Tissue Repair, *J Clin Invest*, Vol 90, 1-7, 1992
15. Burrow C R, Regulatory molecules in kidney development, *Pediatr Nephrol* Vol 14, 240-253, 2000
16. Burt DW, Paton IR, Molecular cloning and primary structure of the chicken transforming growth factor-beta 2 gene, *DNA Cell Biol*, 10(10), 723-34, 1991
17. Cambien F, Ricard S, Troesch A, Mallet C, Générénaz L, Evans A, Polymorphism of the Transforming Growth Factor- β 1 Gene in Relation to Myocardial Infarction and Blood Pressure, *Hypertension*, Vol 28, No 5, 881-887, 1996
18. Champlain J, Do Most Antihypertensive Agents Have a Sympatholytic Action?, *Current Hypertension Reports*, Vol 3, No 4, 305-313, 2001

19. Chandra M, Susin M, Abitbol C, Remission of relapsing childhood nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil, *Pediatr Nephrol* 14: 224-226,2000
20. Chu TY, Lai JS, Shen CY, Liu HS, Chao CF, Frequent Aberration of the transforming growth factor- β receptor II gene in cell lines but no apparent mutation in pre-invasive and invasive carcinomas of the uterine cervix, *Int J Cancer*: 80, 506-510,1999
21. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE, Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people, *BMJ*, 300, 297-300, 1990
22. Daopin S, Piez KA, Ogawa Y, Davies DR, Crystal Structure of Transforming Growth Factor-beta 2: An Unusual Fold for the Superfamily, *Science*, Vol 257, 359-73,1992
23. El Nahas A M, Renal scarring: the role of angiotensin II, *Nephrol Dial Trans Vol* 10, Supp 9, 28-31,1995
24. Felmeden DC, Lip G Y H, Resistant Hypertension and The Birmingham Hypertension Square, *Current Hypertension Reports*, Vol 3, No 3, 203-208,2001
25. Freedman BI, Yu H, Spray BJ, Rich SS, Rothschild CB, Bowden DW, Genetic linkage analysis of growth factor loci and end-stage renal disease in African Americans, *Kidney Int*, 51(3):819*25,1997
26. Grossman E, Goldbourt U, Meta-analyses of Antihypertensive Therapy: Are Some of Them Misleading?, *Current Hypertension Reports*, Vol 3, No 5,381-386,2001
27. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organisation-Internal Society of Hypertension guidelines for management of hypertension, *J Hypertens* ,17: 151-183,1999
28. Hadrava V, Kruppa U, Russo RC, Lacourcière Y, Tremblay J, Hamet P, Vascular smooth muscle cell proliferation and its therapeutic modulation in hypertension, *Am Heart Journal*, Vol 122, No 4 Part 2,1198-1203

29. Horikoshi S, McCune B, Ray PE, Kopp JE, Sporn MB, Klotman PE, Water Deprivation Stimulates Transforming Growth Factor- β_2 Accumulation in the Juxtaglomerular Apparatus of Mouse Kidney, J Clin Invest, Vol 88,2117-2122,1991
30. Isaka Y, Fujiwara Y, Ueda N, Kaneda Y, Kamada T, Imai E, Glomerulosclerosis Induced by In Vivo Transfection of Transforming Growth Factor- β or Platelet Derived Growth Factor gene into the Rat Kidney, J Clin Invest, Vol 92, 2597-2601, 1993
31. Jelkmann W, Pagel H, Wolff M, Fandrey J, Monokines Inhibiting Erythropietin Production in Human Hepatoma Cultures and in Isolated Perfused Rat Kidneys, Life Sciences, Vol 50, 301-308
32. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feld-Rasmussen B, Microalbuminuria reflects a generalised transvascular albumin leakiness in clinical healthy subjects, Clin Sci ;88,629-633, 1995
33. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, Arch Intern Med: 157,2413-2446, 1997
34. Kamitani A, Wong ZYH, Fraser R, Davies D L, Connor J M, Foy CJW, α -adducin gene, blood pressure and sodium metabolism in human, Hypertension, 32: 138-43
35. Kang MJ, Ingram A, Ly H, Thai K, Scholey JW, Effects of diabetes and hypertension on glomerular transforming growth factor- β receptor expression, Kidney International, Vol 58,1677-1685,2000
36. Kaplan N M : Detection and Control of Hypertension in the Population: Clinical Hypertension, Williams & Wilkins, Maryland, 1998, 14-15
37. Kaplan N M : primary Hypertension: Pathogenesis: Clinical Hypertension, Williams & Wilkins, Maryland, 1998,41-88

38. Kaplan N M : Treatment of hypertension: Drug Therapy: Clinical Hypertension, Williams & Wilkins, Maryland, 1998, 181-264
39. Kaplan N M : Treatment of hypertension: Nondrug Therapy: Clinical Hypertension, Williams & Wilkins, Maryland, 1998,159-180
40. Kaplan N M :Measurement of Blood Pressure: Clinical Hypertension, Williams & Wilkins, Maryland, 1998, 19-36
41. Kaplan NM: Pathogenesis of primary hypertension in Clinical Hypertension, Williams&Wilkins, Seventh ed. 1998, s 41-100
42. Kartha S, Toback FG, Adenine Nucleotides Stimulate Migration in Wounded Cultures of Kidney Epithelial Cells, J Clin Invest, Vol 90, 288-292,1992
43. Kunz D, Walker G, Pfeilschifter J, Transforming growth factor- β_2 inhibits interleukin 1 β -induced expression of inducible nitric oxide synthase in rat renal mesangial cells, Inflamm Res, 46:327-331,1997
44. Laviades C, Varo N, Diez J, Transforming Growth Factor β in Hypertensives With Cardiorenal Damage, Hypertension, Vol 36:517-522,2000
45. Ledbetter S, Kurtzberg L, Doyle S, Pratt BM, Renal fibrosis in mice treated with human recombinant transforming growth factor beta2, Kidney Int 58(6), 2376-76,2000
46. Lioubin MN, Madisen L, Roth RA, Purchio AF, Characterisation of Latent Transforming Growth Factor- β_2 from Monkey Kidney Cells, Endocrinology, Vol 128 No 5,2291-2296,1991
47. Li B, Khanna A, Sharma V, Singh T, Suthanthiran M, August P, TGF- β_1 DNA Polimorohisms, Protein Levels and Blood Pressure, Hypertension, Vol 33 part II, 271-275,1999
48. Lieske JC, Toback FG, Regulation of renal epithelial cell endocytosis of calcium oxalate monohydrate crystals,Am J Physiol, 264(5 pt 2),800-807,1993

49. London GM, Asmar RG, O'Rourke ME, Safar ME, Improvement in large artery mechanical properties with the very low dose perindopril/indapamid combination- The Reason Project, Abstract in XI. European Meeting On Hypertension, 15-19 June 2001
50. Luft FC, Angiotensin, Inflammation, Hypertension and Cardiovascular Disease, Current Hypertension Reports, Vol 3, No1, 61-68, 2001
51. MacCallum J, Bartlett JM, Thompson AM, Keen JC, Dixon JM, Miller WR, Expression of transforming growth factor beta mRNA isoforms in human breast cancer, Br J Cancer, 69(6):1006-9, 1994
52. Markovitz JH, Jonas BS, Davidson K, Psychologic Factors as Precursors to Hypertension, Current Hypertension Reports, Vol 3, No1, 25-33, 2001
53. Massagué J, The TGF- β Family of Growth and Differentiation Factors, Cell, Vol 49, 437-38, 1987
54. McDonnell GV, Kirk CW, Hawkins SA, Graham CA, Mult Scler, 5(2):105-9, 1999
55. McGregor G A, Kaplan N M, fast-Facts Hypertension, Treatment, Health Press, 2001, 39-55
56. Methot D, Reudelhuber TL, Knockout of renin-Angiotensin System Genes: Effects on Vascular Development, Current Hypertension Reports, Vol 3, No1, 68-74, 2001
57. Mikhail N, Fukuda N, Tremblay J, Hamet P, Platelets, growth factors and vascular smooth muscle cells in hypertension and diabetes, J Cardiovasc Pharmacol, 22 Suppl 6: S64-74, 1993
58. Nishimura DY, Purchio AF, Murray JC, Linkage Localisation of TGFB2 and Human Homebox Gene HLX1 to Chromosome 1q, Genomics, 15, 357-64, 1993
59. Nunes I, Gleizes PE, Metz CN, Rifkin DB, Latent Transforming Growth Factor- β Binding Protein Domains Involved in Activation and Transglutaminase-dependent Cross-Linking of Latent Transforming Growth Factor- β , The Journal of Cell Biology, Vol 136, No 5, 1151-1163, 1997

60. Okuda S, Languino LR, Roushlati E, Border WA, Elevated Expression of Transforming Growth Factor- β and Proteoglycan Production in Experimental Glomerulonephritis, *J Clin Invest*, Vol 86,453-56,1990
61. Pfeilschifter J, Pignat W, Leighton J, Marki F, Vosbeck K, Alkan S, Transforming growth factor β_2 differentially modulates interleukin-1 β - and tumour- necrosis-factor- α - stimulated phospholipase A₂ and prostaglandin E₂ synthesis in rat renal mesangial cells, *Biochem J*, 270, 269-271,1990
62. Pfeilschifter J, Vosbeck K, Transforming Growth Factor β_2 Inhibits Interleukin 1 β - and Tumor Necrosis Factor α - Induction of Nitric Oxide Synthase in Rat Renal mesengial Cells, *Biochem Biophysical Res Communic*, Vol 175,No 2,372-379,1991
63. Pickering T G, Mental Stress As a Causal Factor in the Development of Hypertension and Cardiovascular Disease, *Current Hypertension Reports*, Vol 3, No 3, 249-254,2001
64. PROGRESS Collaborative Group, Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack, *The Lancet*, Vol 358(29), 1033-1041,2001
65. Raafat R, Travis LB, Kalia A, Diven S, Role of transplant induction therapy on recurrence rate of segmental glomerulosclerosis, *Pediatr Nephrol*,14: 189-194,2000
66. Raij L, Effects of ACE inhibitors and calcium channel bloklers on the development of glomerular sclerosis, *Nephrol Dial Trans* Vol 10, Supp 9,23-27,1995
67. Rappolee DA, Mark D, Banda MJ, Werb Z, Wound Macrophages Express TGF- α and Other Growth Factors in Vivo: Analysis by mRNA Phenotyping, *Science* Vol241,708-712,1988
68. Ray PE, McCune B, Gomez RA, Bruggeman LA, KlotmAn PE, Induction of transforming growth factor-beta 2-3 in the juxtaglomerular apparatus and renal vaskular smooth muscle cells of young rats and infants, *Exp Nephrol* Mar-Apr;2(2), 129,1994

69. Remuzzi G, Renoprotective Effect of ACE Inhibitors: Dissecting the Molecular Clues and Expanding the Blood Pressure Goal, *Am J Kid Dis*, Vol 34(5), 951-954,1999
70. Riser BL, Denichilo M, Cortes P, Baker C, Grondin JM, Yee J, Narins RG, Regulation of Connective Tissue Growth Factor Activity in Cultured Rat Mesangial Cells and Its Expression in Experimental Diabetic Glomerulosclerosis, *J Am Soc Nephrol*, 11: 25-38,2000
71. Ruilope LM, Garcia-Puig J, Hyperuricemia and Renal Function, *Current Hypertension Reports*,Vol 3, No 3, 197-202,2001
72. Sage E H, Bornstein P, Extracellular proteins That Modulate Cell-Matrix Interactions,*The Journal of Biological Chemistry*, Vol 266,No 23: 14831-14834,1991
73. Schneider RE, Martus P, Klinbeil A, Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension:a meta analysis of randomised double-blind studies, *JAMA*; 275,1507-1513,1996
74. Senior K, The complex puzzle of gene variation and essential hypertension, *Mol Med Today*,5 (12): 506,1999
75. Shankland SJ, Pippin J, Pichler RH, Gordon KL, Freidman S, Gold LI, Johnson RJ, Couser WG, Differential expression of transforming growth factor- β isoforms and receptors in experimental membranous nephropaty, *Kidney International* Vol 50, 116-124,1996
76. Sharma K, Ziyadeh F N, The Transforming Growth Factor – β System and the Kidney *Seminars in Nephrology*, Vol 13, No 1,1993: 116-128
77. Sharma K, Ziyadeh FN, The emerging role of transforming growth factor- β in kidney disease, *Am J Physiol*, 266(6pt2), 839-42
78. Sporn MB, Roberts AB, Autocrine growth factors and cancer, *Nature*, Vol 313, 745-747, 1985

79. Sugiyama F, Yagami K, Paigen B, Mouse Models of Blood Pressure Regulation and Hypertension, *Current Hypertension Reports*, Vol 3, No1, 41-51, 2001
80. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents, Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agent with plasebo, *N Engl J Med*, 328(13), 914-21, 1993
81. Thompson DA, Spies A, Stephan RN, Brooks SP, Grande CC, Tomasi TB, Prolongation of survival of rat kidney allografts by transforming growth factor beta2, *Transplant proc*, 28(3), 1948-51, 1996
82. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nefrosklerosis, *Kidney Int*, 48, 851-857, 1995
83. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Use of Gene Markers to Guide Antihypertensive Therapy, *Current Hypertension Reports*, Vol 3, No 5, 410-418, 2001
84. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, Tight Blood Pressure Control and Risk of Macrovascular and Microvascular Complications in Type II Diabetes: UKPDS 38, *BMJ*, 317, 703-713, 1998
85. Verdecchia P, Using Out of Office Blood Pressure Monitoring in the Management of Hypertension, *Current Hypertension Reports*, Vol 3, No 5, 400-405, 2001
86. Walters MR, Bolster A, Dyker G, Lees KR, Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion in stroke patients, *Stroke*, 32 (2), 473-478, 2001
87. Wells R G, Yankelev H, Lin HY, Lodish HF, Biyosentthesis of the Type I and Type II TGF- β Receptors, *J Biol Chem*, Vol 272 No 17, 11444-11451, 1997
88. Winer N, Weber MA, Sowers JR, The Effect of Antihypertensive Drugs on Vascular Compliance, *Current Hypertension Reports*, Vol 3, No 4, 297-304, 2001

89. Wong W, Singh AK, Urinary cytokines: clinically useful markers of chronic renal disease progression?, Curr Opin Nephrol Hypertens, 10(6), 807-11,2001
90. Yamada Y, Hosoi T, Makimatp F, Tanaka H, Seino Y, Ikeda K, Transforming Growth Factor- β 1 Gene Polymorphism and one Mineral density in Japanese Adolescents, The American Journal of Medicine, Vol 106,477-479, 1999
91. Zanchetti A, The Antiatherogenic Effects of Antihypertensive Treatment: Trials Completed and Ongoing, Current Hypertension Reports, Vol 3, No 4, 350-359,2001
92. Zarif L, Covic A, Iyengar S, Inaccuracy of Clinical Phenotyping Parameters for Hypertensive Nephrosclerosis, Nephrol Dial Transplant, 15: 1801-1806,2000
93. Zucchelli P, Zuccala A, Gaggi R, Comparison of the effects of ACE inhibitors and calcium channel blockers on the progression of renal failure, Nephrol Dial Trans Vol 10, Supp 9,46-51,1995