

Primer Hipertansiyonu Olan Normotansif Bireylerin Birinci Derece Yakınlarında Uyarılmış Endotel ve Renin-Anjiyotensin Sistem Fonksiyonu

The Function of Stimulated Endothelium and Renin-Angiotensin System in Normotensive Subjects With a Family History of Hypertension

Celalettin Usalan¹, Özlem Tiryaki², Ayşe Şahin², Hakan Büyükhatipoğlu²

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Gaziantep

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Gaziantep

ÖZET

Bu çalışmada sağlıklı kan vericilerinde flebotomi sonrası uyarılmış renin-anjiyotensin sistemi (RAS) ve endotel aktivasyonunun tespit edilmesi amaçlandı. Çalışmaya sağlıklı kan vericileri, ailesinde hipertansiyon olmasına göre iki gruba ayrıldı; grup 1, ailede hipertansiyon öyküsü olan ve bu sebeple ileride hipertansiyon gelişimi açısından risk altında olan sağlıklı kan vericileri (Grup 1, n=75, 68E, 7K, 21-52) ve grup 2, ailede hipertansiyon öyküsü olmayan sağlıklı kan vericileri (Grup 2, n=75, 69E, 6K, 21-48). Her iki grupta flebotomi öncesi ve sonrası plazma renin, nitrik oksit (NO) ve plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 (PAI-1) düzeyleri ölçüldü. Flebotomide standart olarak 400-500 mL kan alındı. NO düzeyleri kemoluminesans yöntemi ile, PAI-1 aktivite düzeyi kromojenik esey metodu ile ve plazma renin aktivitesi (PRA) düzeyi ise enzimatik kinetik yöntemler kullanılarak ölçüldü. Ortalama bazal plazma renin, NO ve PAI-1 aktivite düzeyleri açısından her iki grupta anlamlı bir fark saptanmadı. Flebotomi sonrası (uyarılmış) ortalama PRA, plazma PAI-1 aktivite ve NO düzeylerinde her iki grupta da belirgin artış saptandı (p<0.001). Flebotomi sonrası ortalama PRA (p<0.05, Şekil 4) ve plazma PAI-1 aktivite (p<0.005, düzey artışı grup 1'de grup 2'ye göre daha belirgindi). Flebotomi sonrası ortalama plazma NO düzeyi her iki grupta da artmasına rağmen grup 1'deki artış grup 2'ye göre daha azdı.

Sonuç olarak, ailesinde hipertansiyon öyküsü olan ve olmayan normotansif bireylerde, flebotomi sonrası artmış renin, NO ve PAI-1 cevabı, hipertansiyonun erken evresinde RAS ve endotel fonksiyon anormalliğinin olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: nitrik oksit (NO), plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 (PAI-1), plazma renin aktivitesi (PRA), renin-anjiyotensin sistemi (RAS)

ABSTRACT

In this study, the aim is to observe the renin-angiotensin system (RAS) and endothelium after phlebotomy in healthy blood donors. Healthy blood donors were divided into two subgroups according to the presence of hypertensive relatives (Group 1) or not (Group 2). Plasma levels of renin, nitric oxide (NO) and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) were studied before and after phlebotomy in each group. 400-500 mL of blood was taken in phlebotomies as usual. NO levels were studied by chemoluminescence method, PAI-1 activity were studied by chromogenic assay method and plasma renin activity were studied by enzymatic kinetic methods. No statistically significant difference was observed between the mean baseline plasma renin, NO and PAI-1 level of the two groups. Evident increase was observed in the (stimulated) mean plasma levels of PRA, PAI-1 activity and NO levels after phlebotomy (p<0,001). The increase in mean plasma levels of PRA and PAI-1 activity is more evident in group 1 than group 2 after phlebotomy. Although mean plasma NO levels increased in both groups after phlebotomy, increase in group 1 was less than that in group 2.

As a conclusion, increased renin, NO and PAI-1 response after phlebotomy in normotensive subjects with or without a family history of hypertension suggests the presence of abnormal RAS and endothelial function in the early stages of hypertension.

Keywords: nitric oxide (NO), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), plasma renin activity (PRA), renin-angiotensin system (RAS)

2006;15 (1) 43-48

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Celalettin Usalan
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Gaziantep
Tel: 0 (342) 360 60 60 Dahili: 77190-2-4-5
Faks: 0 (342) 321 28 55
E-posta: usalanc@hotmail.com

Giriş ve Amaç

Hipertansiyon çok yaygın görülen, önemli morbidite ve mortalite nedeni olan toplumsal bir sorundur (1). İnsanların çoğunda, yaşamları boyunca bir noktada hipertansiyon gelişmektedir.

Hastaların büyük bir kısmının kan basıncı yüksekliliğinin farkında olmaması hipertansiyonun morbidite ve mortalitesini artırmaktadır (2,3)

Hipertansiyon patogenezinde birbiriyle ilişkili çok sayıda faktör sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörlerin hiçbiri tek başına patogenezi tam anlamıyla açıklayamamaktadır (4). Hastalığın en önemli yönlerinden biri kalıtsal özelliğidir. Son dönemlerde üzerinde en çok durulan teorilerden biri hastalığın genetik olarak daha fetal hayatta belirlendiği, daha sonra yaşam sürecinde çeşitli çevresel faktörlerin etkisi ile belirgin hale geldiğidir (5). Renin-angiyotensin sistem (RAS) aktivasyonu ile endotelial düzeydeki fonksiyonel ve yapısal bazı değişikliklerin hipertansiyon patogenezinde önemli rolü vardır (6). Endotel kökenli plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 (PAI-1) ve nitrik oksit (NO) gibi bazı medyatörlerin düzeylerinde hipertansif hastalarda normotansiflere göre anormallikler olduğu bildirilmektedir. Bu faktörler RAS ile etkileşerek hem hipertansiyon gelişiminde, hem de hipertansiyona bağlı komplikasyonların oluşumunda rol alır (7,8). Ancak yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda hipertansif hastalarda bu faktörlerin düzeyleriyle ilişkili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (9). Patogeneizde etkili olduğu bilinen RAS aktivasyonu ve endotel disfonksiyonu gibi değişikliklerin genetik temeli olduğu bilinmektedir (10). Buna bağlı olarak, hipertansiyon gelişme riski bulunan kişilerde genetik olarak belirlenen fizyopatolojik değişikliklerin daha hipertansiyon gelişmeden de bulunduğu ve bunun yaşamın bir noktasında belirgin hale gelerek hipertansiyona sebep olduğu varsayılmaktadır (11). Hipertansiyon gelişmeden genetik eğilimi olan bireylerde bu anormalliklerin saptanmasının tanı, tedavi ve korunma açısından stratejik önemi olduğu açıktır. Hipertansiyon patogenezinde genetik olarak taşınan, normotansif dönemde dahi bulunduğu varsayılan, hipertansif dönemde belirgin hale gelen, ancak klinik olarak tespit edilemeyen bazı anormalliklerin fizyolojik uyarılar sonucu aşikâr hale gelmesi olasıdır.

Biz bu çalışmada, anne veya babasından en az birinde hipertansiyon öyküsü olan ve ileride hipertansiyon gelişimi açısından risk taşıyan normotansif bireylerde RAS ve endotelial düzeydeki olası anormallikleri bazal ve uyarılmış şartlarda incelemeyi amaçladık. Uyarılmış RAS ve endotel

fonksiyonlarını incelemek için sağlıklı kan donörlerini kullandık. Kan bankasına kan vermek için başvuran hastaları iki gruba ayırarak (ailesinde hipertansiyon bulunan ve bulunmayan normotansifler) flebotomi öncesi (bazal) ve flebotomi sonrası (uyarılmış) PRA, PAI-1 aktivite, NO düzeylerini ölçmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Bankası Ünitesi'ne kan vermek amacıyla ayakta başvuran 150 sağlıklı birey dahil edildi. Başvuru sırasında yapılan muayenesinde aşağıdaki durumları tespit edilen bireyler çalışma dışı bırakıldı:

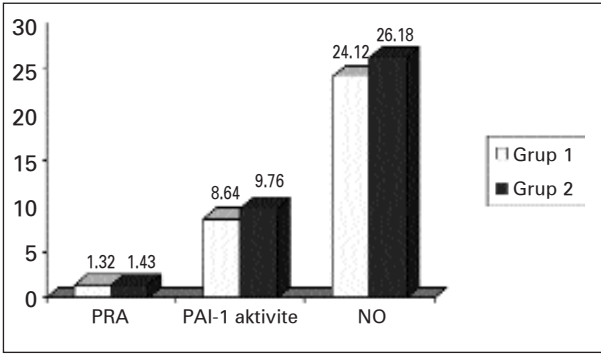
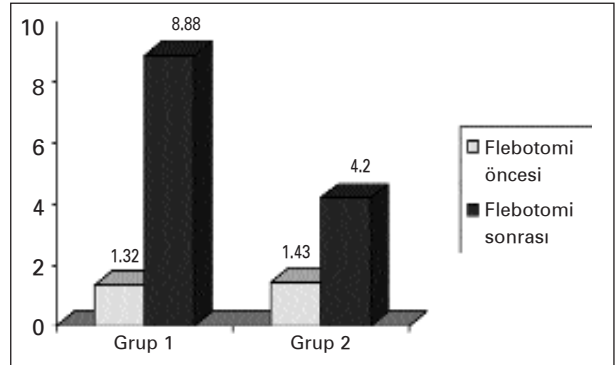
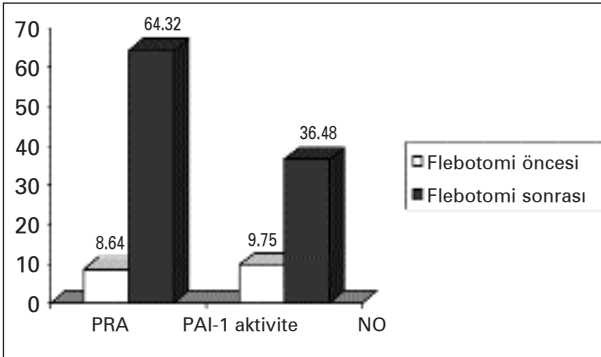
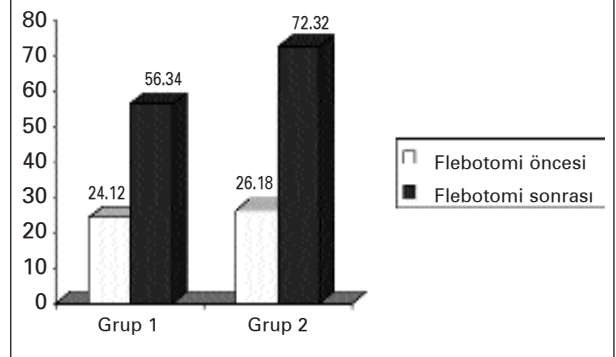
1. Kan alınmasına engel bir durumu olanlar,
2. Hipertansiyonu olanlar,
3. Diyabeti olanlar,
4. Hematolojik bozukluğu olanlar,
5. Konjestif kalp yetmezliği olanlar,
6. Renal yetmezliği bulunanlar,
7. İlaç kullananlar (endotel fonksiyonlarını etkileyen ilaçlar),
8. Sigara kullananlar.

Çalışmaya dahil edilen bireyler ayrıntılı öyküden sonra ailesinde (anne veya babasından en az birinde) hipertansiyon olup olmamasına göre randomize edilerek iki gruba (Grup 1: ailesinde hipertansiyon öyküsü bulunanlar\$ 68 erkek, 7 kadın; ortalama yaş±SD; 35.2±17 ve Grup 2: ailesinde hipertansiyon öyküsü olmayanlar; 69 erkek, 6 kadın; ortalama yaş±SD; 33.6±16) ayrıldı.

Flebotomide, sağlıklı bireylerden 400 mL venöz kan alındı. Flebotomi ile renal perfüzyonda geçici değişikliklerin olabileceği (renal perfüzyonda azalma) ve bunun sonucu RAS'de ve endotel fonksiyonlarında geçici anormallikler olabileceği hipotezi kuruldu. Bütün bireylerden flebotomi işlemi öncesi ve sonrasında rutin biyokimyasal tetkikler ile PRA, plazma PAI-1 aktivitesi ve plazma NO düzeyi çalışılmak için kan örneği alındı. Flebotomi öncesi alınan kan örneğinin bazal şartlardaki RAS aktivasyonu (PRA düzeyi) ve endotel fonksiyonlarının (PAI-1 aktivite ve NO düzeyi) göstergesi olabileceği varsayıldı. Flebotomi sonrası alınan kan örneğinde elde edilecek sonuçların uyarılmış RAS (PRA düzeyi) ve endotel fonksiyonlarının (PAI-1 aktivite ve NO düzeyi) göstergesi olabileceği hipotezi edildi.

Tablo I. Çalışmaya alınan bireylerin demografik, klinik ve rutin biyokimyasal özellikleri

Parametreler	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=75)
Ortalama yaş (yıl)	35.2±17	33.6±16
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	68/7	69/6
Ortalama kan basıncı, mmHg	94.2±1.6	93.8±2.2
Açlık plazma kolesterol düzeyi, mg/dL	166.32±36	170.84±58
Açlık plazma glukoz düzeyi, mg/dL	85.48±28	83.12±32
Plazma kreatinin düzeyi, mg/dL	0.91±1.12	0.93±0.24
Plazma ürik asit düzeyi, mg/dL	6.4±3.6	6.2±2.8
İdrar Na, mEq/gün	172±98	182±112

**Şekil 1.** Her iki grupta bazal düzeylerdeki (flebotomi öncesi) ortalama PRA (ng/ml/sa), plazma PAI-1 aktivite (IU/ml) ve NO (µmol/L) düzeyleri.**Şekil 2.** Her iki grupta flebotomi öncesi ve flebotomi sonrası ortalama PRA değerleri.**Şekil 3.** Her iki grupta flebotomi öncesi ve flebotomi sonrası plazma ortalama PAI-1 aktivite değerleri.**Şekil 4.** Her iki grupta flebotomi öncesi ve flebotomi sonrası plazma ortalama NO değerleri.

Çalışmamızın istatistiksel analizi için 'SPSS for Windows V11.0' programı kullanıldı. Grupların veritabanı parametreleri arasındaki farklar parametrik test olan Paired simple T test kullanılarak, grup 1 ve 2'nin parametrelerindeki değişiklikler ise independent simple T test ile tayin edildi.

Sonuçlar

Her iki grupta demografik özellikler, kan basıncı değerleri ve rutin biyokimyasal değerler açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$)(Tablo I).

Her iki grupta ortalama bazal (flebotomi öncesi) PRA, plazma PAI-1 aktivite ve NO düzeyle-

Tablo II. Çalışmaya alınan bireylerin bazal şartlarda (flebotomi öncesi) ortalama PRA, plazma PAI-1 ve NO düzeyleri

Parametreler	Grup 1	Grup 2	P değeri
PRA, ng/ml/saat	1.32±0.82	1.43±0.76	*AD
PAI-1 aktivite, IU/ml	8.64±4.24	9.76±3.68	AD
NO, µmol/L	24.12±8.72	26.18±8.46	AD

* İstatistiksel olarak anlamlı değil

Tablo III. Her iki grupta flebotomi öncesi (bazal) ve sonrası (uyarılmış) ortalama PRA, plazma PAI-1 aktivite ve NO düzeyleri

Parametreler	Grup 1		Grup 2	
	Bazal*	Flebotomi sonrası*	Bazal*	Flebotomi sonrası*
PRA, ng/ml/saat	1.32±0.82	8.88±2.21 &	1.43±0.76	4.2±1.88&
PAI-1 aktivite, IU/ml	8.64±4.24	64.32±48.54 &	9.76±3.68	36.48±18.72&
NO, µmol/L	24.12±8.72	56.34±14.42 &	26.18±8.46	72.32±18.23&

*Flebotomi öncesi (bazal) vs flebotomi sonrası, (p<0.001)
 *Flebotomi öncesi (bazal) vs flebotomi sonrası, (p<0.001)
 & Grup 1 (Flebotomi sonrası) vs Grup 2 (Flebotomi sonrası) (PRA;p<0.05, PAI-1 aktivite, NO; p<0.005)

ri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo II, Şekil 1).

Flebotomi sonrası (uyarılmış) ortalama PRA (Şekil 2), plazma PAI-1 aktivite (Şekil 3) ve NO düzeylerinde (Şekil 4) her iki grupta da belirgin artış saptandı (p<0.001) (Tablo III). Flebotomi sonrası ortalama PRA (p<0.05, Şekil 2) ve plazma PAI-1 aktivite (p<0.005, Şekil III) düzey artışı grup 1'de grup 2'ye göre daha belirgindi. Flebotomi sonrası ortalama plazma NO düzeyi her iki grupta da artmasına rağmen grup 1'deki artış grup 2'ye göre daha azdı (p<0.005).

Tartışma

Hipertansiyon patogeneğinde tanımlanan anormalliklerin çoğu birey henüz hipertansif olmadan da bulunmaktadır. Bu değişikliklerin ileride hipertansiyon gelişimini göstermesi açısından prediktif değeri vardır. Genetik zemin üzerinde gerçekleşen anormal RAS ve endotel aktivasyonu son yıllarda en çok kabul gören görüştür (12).

Biz bu çalışmamızda, hipertansiyonu olmayan ancak hipertansiyon gelişimi açısından risk oluş-

turan bireylerde RAS aktivasyonu ve endotel fonksiyonlarını araştırmayı amaçladık. Daha önceki çalışmalar baz alındığında bu sistemlerin bazal şartlarda değerlendirilmesinin klinik anlamlılığının düşük olasılığını düşünerek, bu sistemleri fizyolojik olarak uyarılmayı planladık. Bunun içinde RAS aktivasyonu için çok güçlü bir uyarı olduğu daha önce tespit edilen flebotomi metodunu kullandık (13). Hipertansiyonla ilişkili klinik çalışmaların çoğunda RAS aktivasyonu için tuz kısıtlaması ve diüretik tedavisi kullanılmıştır (14). Bu çalışmaların çoğunda tuz kısıtlaması ve diüretik tedavisi sonrası anlamlı derecede PRA düzey artışı saptanmıştır. Bu iki fizyolojik uyarının temelini renal perfüzyondaki düşüş oluşturmaktadır. Olaya fizyopatolojik açıdan bakıldığında flebotominin renal perfüzyon azaltıcı etkisinin daha belirgin olabileceğini öngörmek olasıdır. Bu hipotezi destekler mahiyette son dönemde yayımlanan bir çalışmada flebotomi sonrası belirgin RAS aktivasyonu (PRA düzey artışı) bildirilmiştir (15).

Bizim çalışmamızda, ilk olarak ailesinde hi-

pertansiyon olan normotansif bireylerle ailesinde hipertansiyon olmayan normotansif bireylerin bazal şartlarda PRA, plazma PAI-1 aktivite ve NO düzeyleri karşılaştırıldı. Her iki grupta bu parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda flebotomi işlemi sonrasında her iki grupta PRA, plazma PAI-1 aktivite ve NO düzeylerinin anlamlı olarak arttığı görüldü. PRA düzey artışı RAS aktivasyonunun en önemli göstergelerindedir. (16). PRA düzey artışının her iki grupta da saptanması fizyolojik aksın kalitatif olarak bütün bireylerde korunduğunun bir göstergesidir. Kantitatif olarak aradaki farklar ise genetik olarak belirlenen, ancak klinik olarak belirgin olmayan fizyopatolojik değişikliklerin bir uyarı sonucu oluşan yansımadır.

Plazma PAI-1 aktivite ve NO düzeylerinde de flebotomi sonrası her iki grupta artış saptandı. PAI-1 ve NO endotel kökenli faktörlerden sadece ikisidir. Bu faktörlerle hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu bilinmektedir (17). Ayrıca anjiyotensin II düzeyini veya etkisini bloke eden anjiyotensin konvertan enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri gibi ilaçların kullanılması sonucu gözlenen mortalite azalmasının, en azından bir bölümünden bu ilaçların PAI-1 düzeyini baskılayıcı özelliklerinin sorumlu olabileceği varsayılmaktadır (18). NO vücutta bulunan en önemli vazodilatatörlerdendir. PRA artışına paralel olarak her iki grupta da saptanan PAI-1 aktivite ve NO düzey artışı literatürdeki çalışmalara benzerlik göstermektedir. RAS aktivasyonuna cevap olarak oluşan NO artışı ilginçtir. Literatürde RAS aktivasyonu sonucu NO düzeylerinin değişken olduğu bildirilmektedir (19). Bu çalışmada elde edilen bir başka önemli bulgu, hem ailesinde hipertansiyon olan normotansiflerde, hem de ailesinde hipertansiyon olmayan normotansiflerde PAI-1 aktivite ve plazma NO düzeylerinde artış saptanmış olmasıdır. Bu artışın PRA düzeyi ile paralel olması bu medyatörlerin RAS kontrolünde olmasıyla ilişkili gibi görünmektedir.

Bu çalışmada elde edilen diğer önemli bir bulgu ise flebotomiye cevap olarak oluşan PRA, plazma PAI-1 aktivite ve NO düzey artışlarının ailesinde hipertansiyon olan bireylerle ailesinde hipertansiyon olmayan bireyler arasında farklı olmasıdır. Hipertansiyona kalıtsal yatkınlığı olduğu varsayılan hipertansif aile öyküsü olan grupta

PRA ve PAI-1 aktivite düzey artışı diğer gruba göre daha fazla iken, plazma NO artışı bu grupta daha düşük seviyede kalmıştır. Bu sonuç, daha hipertansiyon gelişmeden klinik olarak belirgin olmayan bazı fizyopatolojik değişikliklerin geliştiğinin bir göstergesidir. Genetik olarak kontrol edildiği varsayılan ve bazal şartlarda belirgin olmayan bu değişiklikler bir fizyolojik uyarı sonucu ilk kez ortaya çıkarılmıştır.

Kaynaklar

1. An epidemiological approach to describing risk associated with blood pressure level. Final report of the Working Group on Risk and High Blood Pressure. Hypertension 1985; 7:641-651.
2. Stamler J, Cirillo M. Dietary salt and renal stone disease. Lancet 1997;349:506-507.
3. Miller JZ, Weinberg MH, Christian JC, et al. Familial resemblance in the blood pressure response to sodium restriction. Am J Epidemiol 1987;126:822-830.
4. Catecholamines in essential hypertension. Lancet 1977;1: 1088-1099.
5. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. Cell 1992;71:169-180.
6. Inoue I, Nakajima T, Williams CS, et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. J Clin Invest 1997;99:1786-1797.
7. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. Hypertension 1995;26:2-9.
8. Yarnel WG, Baker IA, Sweeman PM, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. Circulation 1991;83:836-844.
9. Schiffrin EL, Deng LY, Sventek P, et al. Enhanced expression of endothelin-1 gene in resistance arteries in severe human essential hypertension. J Hypertens 1997;15:57-63.
10. Meade TW, Imeson JD, Gordon D, et al. The epidemiology of plasma renin. Clin Sci 1983;64:273-280.
11. Fisher NDL, Ferri C, Bellini C, et al. Age, gender, and non-modulation. Hypertension 1997;29:980-985.
12. Hunt SC, Cook NR, Oberman A, et al. Angiotensinogen genotype, sodium reduction, weight loss and prevention of hypertension: trials of hypertension prevention, phase II. Hypertension 1998;32:393-401.
13. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. State of the Art Lecture. Hypertension 1989;13:658-667.
14. Giner W, Poch E, Bragulat E, et al. Renin-angiotensin system genetic polymorphism and salt-sensitivity in essential hypertension. Hypertension 2000;35:512-517.
15. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. J Clin Invest

- 1995;95: 995-1001.
16. Usalan C, Erdem Y, Çağlar M, et al. Effect of enalapril on exaggerated erythropoietin response to phlebotomy in erythrocytotic renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(11):2884-9.
17. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma; risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987;2:3-9.
18. Oikiwa T, Freman M, Lo W, et al. Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vivo: a new mechanism for the anti-fibrotic effect of renin-angiotensin inhibition. *Kidney Int* 1997;51:164-172.
19. Vaughan DE. The renin-angiotensin system and fibrinolysis. *Am J Cardiol* 1997;79:12-16.