

Yeni Tanı Konmuş ve Tedavi Edilmemiş İzole Kan Basıncı Yüksekliği Olan Hastalarda Oksidatif DNA Hasarı: Olmesartanın Akut Etkisi

Oxidative DNA Damage in Newly Diagnosed and Untreated Patients with Isolated High Blood Pressure: The Acute Effect of Olmesartan

ÖZ

AMAÇ: Kardiyovasküler risk faktörlerinin damarsal hasarlanmada kullandıkları en önemli ortak yolak oksidatif stres (OS). OS'ye bağlı reaktif oksijen türleri, büyük moleküllerde (lipid, protein vb.) ve DNA'da hasarlanmaya yol açar. 8-OHdG (8-hidroksi-2'-deoksiganosin) oksidatif DNA hasarını (ODH) gösteren oldukça önemli bir moleküldür. Bugün, yeni tanı almış tedavisiz hipertansif hastalarda OS'ye bağlı ODH bulunup bulunmadığı ve antihipertansiflerin bu tabloya etkileri ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır.

Çalışmanın amaçları, yeni tanı almış, tedavi edilmemiş ve OS açısından ek riski bulunmayan birincil hipertansiflerde; 1) ODH bulunup bulunmadığını belirlemek ve kan basıncı normal olanlarla karşılaştırmak, 2) 8-OHdG düzeyi ile ilişkili faktörleri belirlemek 3) olmesartanın 8-OHdG düzeyi üzerindeki akut etkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışmaya; yeni tanı almış, tedavi edilmemiş, OS açısından kan basıncı yüksekliği dışında OS risk faktörü bulundurmayan hafif-orta hipertansif 49 hasta ile, yaş ve cinsiyet uyumu sağlanmış, KB normal olan, OS açısından risk faktörü bulunmayan 20 sağlıklı birey alındı. Çalışma başlangıcında; biyokimyasal çalışmalar, glomerüler filtrasyon hızı, idrar testleri, ekokardiyografi ve serum 8-OHdG düzeyleri ölçümü yapıldı. Hastalara 4 haftalık 20 mg olmesartan tekli tedavisi verildi. Tedavi sonrası ölçümler yinelenildi.

BULGULAR: Hastalarda ortalama serum 8-OHdG düzeyi (6,1±1,0 ng/ml) kontrol grubundan (3,8±0,7 ng/ml) anlamlı derecede yüksekti (p<0,001). Olmesartan tedavisi sonrası 8-OHdG düzeyi anlamlı olarak düştü (4,6±0,9 ng/ml) (p<0,01), ancak kontrol grubundan yine de yüksek düzeyde idi (p<0,01). Hastalarda 8-OHdG düzeyi ile ilintili bir faktör saptanmadı.

SONUÇ: Tedavi almayan yeni tanı konmuş ve hiçbir ek OS risk faktörü bulunmayan birincil hipertansiflerde ODH vardır. Olmesartan bu sorun üzerinde kan basıncına olan etkisinden bağımsız olarak olumlu etki göstermiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Olmesartan, Oksidatif stres, Birincil hipertansiyon, 8-OHdG

ABSTRACT

OBJECTIVES: Oxidative stress (OS) is the most important common pathway in the pathogenesis of endothelial and vascular damage related with the cardiovascular risk factors. Reactive oxygen species damage the macromolecules and DNA. 8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) is the reliable marker for oxidative DNA damage (ODD). To date, little is known about the presence of OS or ODD in patients with newly diagnosed and untreated primary hypertension (PHT), and the effects of antihypertensives on the ODD.

The aims of the study was 1) to determine the oxidative DNA damage and to compare with normotensive healthy persons, 2) to determine the factors related with 8-OHdG level, and 3) to investigate the acute effect of olmesartan on 8-OHdG levels, in patients with newly diagnosed untreated PHT.

MATERIAL and METHODS: We enrolled 49 newly diagnosed, never treated, mild to moderate hypertensive patients with no additional cardiovascular or OS risk factors, and age and sex-matched 20 normotensive healthy persons. At the beginning of the study; biochemical tests, glomerular filtration

Ahmet KIYKIM¹
Mahmut SEYHANLI¹
Kenan TURGUTALP¹
Mehmet HOROZ¹
Türkan ÖZCAN²

1 Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

2 Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Mersin, Türkiye

Geliş Tarihi : 20.06.2011

Kabul Tarihi : 04.08.2011

Yazışma Adresi:

Ahmet KIYKIM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Nefroloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Tel : 0 324 337 43 00

E-posta : ahmetkiykim@gmail.com

rate measurement, and urinalysis were performed. Echocardiography was performed. 8-OHdG levels were obtained in all subjects. Olmesartan at a dose of 20 or 40 mg/day was administered for 4 weeks. All measurements were repeated after the treatment period.

RESULTS: Baseline mean levels of 8-OHdG (6.1 ± 1.0 ng/ml) in patients were significantly higher than the control group (3.8 ± 0.7 ng/ml) ($p < 0.001$). Treatment with olmesartan significantly reduced the 8-OHdG levels independent of the blood pressure lowering effect. Mean levels of 8-OHdG after treatment were higher than the controls (4.6 ± 0.9 ng/ml) ($p < 0.01$). There was no correlation between 8-OHdG levels and demographic and laboratory values.

CONCLUSION: ODD is higher in patients with newly diagnosed untreated PHT than normotensive persons, and olmesartan seems to be improve ODD.

KEY WORDS: Olmesartan, Oxidative stress, Primary hypertension, 8-OHdG

GİRİŞ

Kardiyovasküler risk faktörlerinin damarsal hasarlanmada kullandıkları en önemli ortak yolak oksidatif stres (OS). OS'ye bağlı reaktif oksijen türleri, büyük moleküllerde (lipid, protein vb.) ve DNA'da hasarlanmaya yol açar. Deneysel hipertansiyon (HT) modellerinin çoğunda deneklerde reaktif oksijen türlerinin arttığı gösterilmiştir. Öte yandan, insanlarda HT'nin erken evrelerinde OS'nin konumunu yansıtan pek az çalışma vardır ve sonuçları net bir yoruma olanak vermemektedir. Genellikle birincil hipertansif hastaların çoğunda (ülkemizde %83) kan basıncı yüksekliği yanında OS için ek bir risk faktörü bulunmaktadır (1). Bu da çalışmalarda, kan basıncı yüksekliği ile OS ilişkisinin ortaya konmasını güçleştirmektedir. Bazı yazarlara göre, yeni tanı almış ve tedavi edilmemiş hafif-orta evre hipertansiflerde OS artmaktayken (2), bazılarında ise bu hastalarda OS yoktur (3).

Antihipertansif ilaçlar kan basıncı düşürücü etkileri yanında organizma için yararlı olduğu düşünülen başka etkiler de gösterebilmektedir (Ürikozurik etki, antidiyabetik etki, atriyal antiaritmik etkinlik, antiaterojenik etki vb.). Antihipertansif ilaçların insanlardaki birincil HT'de OS üzerindeki etkisi in vivo olarak yeterince araştırılmamıştır. Bazı antihipertansifler (doksazosin, metoprolol) in vitro ortamda OS'yi azaltırken hipertansif insanlarda böyle bir olumlu etki sergileyemediği saptanmıştır (4). *In vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, renin anjiyotensin sistemi (RAS) blokajı yapan antihipertansiflerin diğer antihipertansif sınıflardan daha belirgin bir biçimde OS belirteçlerini etkilediği saptanmıştır (5).

Oksidatif DNA hasarı (ODH), çeşitli patofizyolojik süreçlerde (yaşlanma ve kanser gelişimi gibi) önemli rol oynayan bir süreçtir. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), in vivo ODH değerlendirmesinde en çok tercih edilen belirteç olma özelliği taşımaktadır (6).

Bu çalışmanın amacı, yeni tanı almış, tedavi edilmemiş ve OS açısından ek riski bulunmayan birincil hipertansiflerde; 1) ODH bulunup bulunmadığını belirlemek ve kan basıncı normal olanlar ile karşılaştırmak, 2) 8-OHdG düzeyi ile ilişkili faktörlerin belirlemek 3) olmesartanın 8-OHdG düzeyi üzerindeki akut etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Öncelikle çalışma protokolü için Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya; yeni tanı almış, tedavi edilmemiş birincil hipertansif 49 hasta alındı. Hastalar, Hastanemiz Nefroloji ve Kardiyoloji polikliniklerine başvuran hastalardan, Avrupa Kardiyoloji Topluluğu ve Avrupa Hipertansiyon Topluluğu 2007 kılavuzuna (7) göre tanısı konmuş kişilerden seçildi. Hastaların, kan basıncı yüksekliği dışında ek OS risk faktörü bulundurmaması en önemli özellikleri oldu. Sigara içen, tanı almış kardiyovasküler hastalığı olan, ikincil HT'si olan, akut veya kronik aktif inflamatuvar sorunu bulunan, metabolik hastalığı olan (diyabetes mellitus, hipertürisemi, hiperlipidemi, obesite gibi), neoplastik hastalığı olan, kronik akciğer, karaciğer veya böbrek hastalığı olan, mikroalbuminürik hastalar, steroid olmayan anti inflamatuvar ilaç alanlar, antioksidan alanlar, anemisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubuna; yaş ve cinsiyet uyumu sağlanmış, KB normal olan, OS açısından risk faktörü bulunmayan 20 sağlıklı birey alındı. Kontrol grubu, sağlık durumu iyi bilinen Hastanemiz personelinde seçildi.

Hasta ve kontrol grubu bilgilendirilerek ve onayları alınarak çalışmaya alındılar. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirildi.

Hastaların çalışma başında gerekli veriler elde edildikten ve laboratuvar testleri yapıldıktan sonra olmesartan 20 mg ile tedavileri başlandı. Gerektiğinde doz 40 mg'a çıkıldı.

Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı ölçümleri; kliniklerimizde, standardize ve düzenli ölçümlenen cıvalı basınç ölçer (Riester diplomat presameter, Jungingen, Almanya) ile, evde ise evde ölçüm için denkliği kabul edilmiş dijital koldan ölçüm yapan cihazlarla (Omron M6 comfort, Japonya) yapıldı (7). Hastaların 3 gün boyunca klinik ve ev ölçüm profilleri çıkarıldı. Avrupa HT kılavuzuna göre evre-1 ve evre-2 hipertansifler çalışmaya alındı. Tedavi sonrası hastaların evde günde 6 kez ölçüm yapmaları ve kaydetmeleri istendi. Ortalama bazal sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) değerleri, nabız basıncı (NB) değerleri ile, tedavinin 4. haftasında elde edilen ortalama SKB,

DKB ve NB'leri hesaplandı. Ayrıca, ortalama Δ SKB ($[SKB]_{\text{bazal}} - [SKB]_{\text{tedavi sonu}}$), ortalama Δ DKB ($[DKB]_{\text{bazal}} - [DKB]_{\text{tedavi sonu}}$) değerleri hesaplandı.

Antropometrik ve Laboratuvar Ölçümleri

Tüm hasta ve kontrol grubunda; vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi ölçümleri yapıldı. Sekiz saatlik gece açlığını izleyen açlık kan şekeri ve lipid profili (total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL), serum ürik asid, kreatinin, karaciğer enzimleri, C-reaktif protein (CRP) ölçümleri, spot idrar tetkiki, 24 saatlik idrarda mikroalbuminuri incelemesi yapıldı ve glomerüler filtrasyon hızı (MDRD formülü ile) hesaplandı.

Görüntüleme Testleri

Tüm hastalara, elektrokardiyografi (Hewlett-Packard, MA, A.B.D.), ekokardiyografi (Philips HD11XE, Hollanda) ve böbrek Doppler ultrasonografi (USG) (Siemens Sonoline Versa Plus, Almanya) yapıldı.

8-OHdG Ölçümü

Tüm bireylerde 8-OHdG düzeyi 8-OHdG-EIA kit (BIOXYTECH 8-OHdG-EIA Kit Quantitative Assay for 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine, Oxis Health Products, OR, A.B.D.) kullanılarak yarışmalı ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 11,5 istatistiksel paket programında yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce yapılan güç analizi sonucunda gerçek riskli ve gerçek risksiz hastaları 0,05 Tip I hata ve 0,20 Tip II hata (0,80 güç) ile ayırabilmek için en az 40 hastaya gereksinim duyulduğu belirlendi. Dağılımlar gözden geçirilerek, değerler ortalama \pm SD olarak gösterilmiştir.

Tanıttıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma ve frekans değerleri bulundu. Gruplar arası farklılık bağımsız t-testi veya Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sürekli ölçümler arası ilişkiler Pearson korelasyon testi veya Spearman rank korelasyon testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arası ilişkiler ise ki-kare testi ile değerlendirildi. 8-OHdG ve Δ 8-OHdG düzeyleri ile değişkenler arası ilişkiler çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tüm hastalarda tedaviye 20 mg/gün olmesartan ile başlandı. 10 gün sonra yapılan klinik muayenede kan basıncındaki yükseklik devam eden 14 hastada doz 40 mg'a çıktı. Dört haftalık tedavi sonunda 37 hasta KB normal olan (%75,5), 12 hasta (%24,5) ise kontrolsüz kan basıncına sahip idi. İlaç tüm hastalarda iyi tolere edildi ve kesilmesi gerekmedi. Demografik veriler Tablo I'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Tablo I: Hasta ve kontrol grubunda temel veriler.

Gösterge	Hasta	Kontrol	P
Yaş (yıl)	44,8 \pm 10,7	39,8 \pm 11,4	AD
Cinsiyet (Kadın/Eркеk) (n)	30/19	13/7	AD
VKİ (kg/m ²)	27,4 \pm 4,2	26,2 \pm 2,6	AD
SKB (mean) (mmHg)	152,4 \pm 8,5	110,7 \pm 8,2	<0,001
DKB (mean) (mmHg)	96,3 \pm 3,7	68,7 \pm 7,3	<0,001
NB (mean) (mmHg)	59,2 \pm 6,3	35,2 \pm 4,4	<0,001
Hemoglobin (gr/dl)	14,4 \pm 0,5	13,9 \pm 0,5	AD
Glomerüler filtrasyon hızı (ml/min)	101,4 \pm 6,1	106,5 \pm 10,4	AD
Mikroalbuminuri (mg/gün)	12,2 \pm 4,7	9,6 \pm 3,5	AD
CRP (mg/dl)	0,31 \pm 0,06	0,25 \pm 0,10	AD
Açlık kan şekeri (mg/dl)	84,1 \pm 7,1	87,8 \pm 9,2	AD
Ürik asid (mg/dl)	5,2 \pm 1,1	5,2 \pm 1,0	AD
LDL (mg/dl)	114,3 \pm 32,3	109,4 \pm 27,2	AD
HDL (mg/dl)	43,5 \pm 8,6	46,1 \pm 11,2	AD
SVKİ (gr/m ²)	86,9 \pm 8,0	83,4 \pm 9,8	AD
8-OHdG (ng/ml) _{Bazal}	6,1 \pm 1,0	3,8 \pm 0,7	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **SVKİ:** Sol ventrikül kitle indeksi, **AD:** Anlamlı değil, **NB:** Nabız basıncı, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **8-OHdG:** 8-Hidroksi-2'-deoksiguanosin.

Tablo II: Hastalarda olmesartan öncesi ve sonrası kan basıncı ve 8-OHdG düzeylerindeki değişiklikler.

Gösterge	Bazal	Tedavi sonu	P
SKB (mmHg)	152,4±8,5	137,8±8,5	<0,01
DKB (mmHg)	96,3±3,7	82,0±6,0	<0,01
NB (mmHg)	59,2±6,3	55,8±9,3	<0,01
8-OHdG (ng/ml)	6,1±1,0	4,6±0,9	<0,01

DKB: Diyastolik kan basıncı, **NB:** Nabız basıncı, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **8-OHdG:** 8-Hidroksi-2'-deoksiguanosin.

Bazal serum 8-OHdG düzeyleri hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek idi. Olmesartan tedavisi; SKB, DKB, NB ve serum 8-OHdG düzeyini anlamlı derecede düşürdü (Tablo II). Bununla birlikte, serum 8-OHdG düzeyleri tedavi sonrasında anlamlı düşmesine karşın KB normal olanlarda anlamlı olarak yüksek kaldı (Tablo I). Olmesartan dozu ile 8-OHdG düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı.

Hasta grubunda; SKB, DKB, NB, LDL değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek idi (Tablo-I). Diğer göstergelerde farklılık yoktu.

Tedavi öncesi ve sonrası kan basıncı değerleri ile 8-OHdG düzeyleri arasında anlamlı bir birliktelik yoktu. Ayrıca, Δ SKB ($[SKB]_{\text{bazal}} - [SKB]_{\text{tedavi sonu}}$), Δ DKB ($[DKB]_{\text{bazal}} - [DKB]_{\text{tedavi sonu}}$), ve Δ 8-OHdG ($[8-OHdG]_{\text{bazal}} - [8-OHdG]_{\text{tedavi sonu}}$) ile 8-OHdG düzeyleri arasında da bir ilişki yoktu. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası mikroalbuminüri değerleri arasında fark yoktu. Serum 8-OHdG düzeyleri ile; cinsiyet, hemoglobin, glomerüler filtrasyon hızı, CRP, ürik asid, LDL, HDL, açlık kan şekeri, SVKİ, VKİ arasında anlamlı korelasyon yoktu. Çoklu doğrusal regresyon analizinde de anlamlı bir bağıntı saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın en önemli bulguları; yalnızca kan basıncı yüksekliği bulunan ve henüz tedavi almamış hipertansif hastalarda OS'nin bir yansıması olarak ODD belirteci olan 8-OHdG düzeyinin yüksek bulunması ve dört haftalık olmesartan tedavisinin kan basıncı etkisinden bağımsız olarak bu molekül düzeyini anlamlı düzeyde düşürmesidir (%24,5).

Yeni tanı konmuş ve tedavi edilmemiş hipertansif hastalarda OS ve ODD ile ilgili oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Öte yandan antihipertansif tedavinin bu süreci ne yönde etkilediği de ne yazık ki iyi bilinmemektedir (8). Cracowski ve ark. tedavi almamış hafif-orta düzeyli hipertansif kişilerde lipid peroksidasyon göstergelerinin artmadığını, dolayısı ile OS'nin, HT'nin en azından erken dönemlerinde patogeneze sorumlu tutulamayacağını ileri sürmüştür (2). Diğer yandan, Redon ve ark. hipertansif hasta kanında ve mononükleer hücrelerinde, kan basıncının düzeyinden bağımsız olarak, OS'nin arttığı ve anti-

oksidan direncin düştüğüne ilişkin bulgular elde etmişlerdir (3). OS ve HT ilişkisini değerlendirmeye çalışan diğer çalışmaların hemen tamamında ise çalışmaya alınan hipertansif hastalarda OS'yi etkileyebilecek en az bir OS risk faktörü bulunduğu görülmektedir. Dolayısı ile kan basıncı ve OS ilişkisini belirlemek için daha iyi seçilmiş hasta topluluklarına gereksinim olduğu açıktır. Çalışmamızda iki ayrı klinikte son derece titiz bir değerlendirme ile kan basıncı yüksekliği dışında bilinen hiçbir OS risk faktörünü yapısında barındırmayan hastaların çalışmaya alınmasının bu ilişkiyi değerlendirme açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu kişilerde kan basıncı normal olanlarla karşılaştırıldığında OS göstergesi olabilecek 8-OHdG düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Çalışmamız bu yönüyle yüksek kan basıncının OS ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

AT1 reseptör blokörleri (ARB), kan basıncı düşürücü etkileri yanında antiaterojenik, diyabet gelişimini azaltıcı, antiagregan, atriyal fibrilasyonu engelleyici etkileri ile dikkat çeken moleküllerdir. Bu etkilerin tamamı RAS blokajından kaynaklanan pleiotropik etkilerdir. Bunun yanında ARB'lerin OS'yi düzeltici etkinliği de dikkat çekicidir. ARB'ler anjiyotensin II bağımlı oksidazı inhibe ederek endotel ve damar düz kas hücrelerinde hücre içi süperoksit anyonlarının yapımını azaltır (9). Doran ve ark. bu etkilerin ARB'lerin kan basıncı düşürücü etkilerinden bağımsız olduğunu saptamıştır (10). Kandesartan, valsartan, irbesartan, telmisartan ve losartanın farklı düzeylerde antioksidan etkinliği olduğu deneysel modellerde gözlemlenmiştir (11).

Olmesartan ARB ailesinin en yeni üyelerindedir. Birincil HT'li hastalarda, önerilen dozlarda diğer ARB'lerden daha etkindir (12). Deneysel modellerde olmesartanın kan basıncı düşürücü etkileri dışında önemli pleiotropik etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Totale yakın nefrektomize ratlarda ilerleyici glomerüler hasarı azaltır (13), hipoksi ilişkili sol ventriküler yeniden yapılanma üzerine olumlu etki gösterir (14), ileri evre hipertansif diyastolik kalp yetersizliğinde iyileşme sağlar (15), akut viral miyokarditte miyokardiyal hasarlanmayı azaltır (16) ve son olarak aort ve böbrekte yüksek düzeyde proteinli beslenmeyle ilişkili ortaya çıkan OS'yi düzelttiği belirlenmiştir (17).

Olmesartanın birincil hipertansif insanlarda, arterlerde olumlu bir gelişme olarak, duvar/lümen oranında düşme sağladığı VIOS çalışmasında gösterilmiştir (18). Bu etkinin hangi mekanizma ile gerçekleştiği net olarak bilinmemektedir. Ancak atardamar duvar hasarlanmasında (aterosklerotik veya anevrizmatik) OS'nin rolü iyi bilinmektedir (5). Yapılan bir çalışmada ARB'lerin diğer bütün antihipertansiflerden daha belirgin olarak damar duvarında OS'yi azalttığı gösterilmiştir (5). Diğer yandan olmesartanın insanlarda antioksidan etkinliğinin olup olmadığı, varsa bu olumlu değişikliklerde ne ölçüde yer aldığı bilinmemektedir. İlk kez çalışmamızda, hiç tedavi almamış, izole kan basıncı yüksekliği dışında sorunu olmayan hastalarda, olmesartanın OS'ye bağlı olarak gelişen ODD belirtecini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu etkinin kan basıncından bağımsız olduğu belirlenmiştir. Ancak bu etki normal kan basıncı olan insanlardakinin düzeyine ulaşamamıştır. Olmesartanın ODD'yi baskılama özelliğinin, deneysel modellerde ve insanda sergilediği kan basıncı dışı pleiotropik etkilerde rolü olabileceğini düşündürmüştür.

SONUÇ

Sonuç olarak, izole kan basıncı yüksekliği dışında OS'ye neden olabilecek hiçbir risk faktörü bulunmayan, henüz tedavi almamış birincil hipertansif hastalarda ODD'nin arttığı ve olmesartanın kan basıncı düşürücü etkisinden bağımsız olarak bu sorunu azalttığı hasarlanma belirtecini azalttığı saptanmıştır. Bu bulgu; HT, RAS ve OS arasındaki bağıntıyı destekler görünmektedir. Olmesartanın bu akut etkisinin klinik anlamı, ancak daha geniş hasta gruplarında yapılacak uzun dönem çalışmalar ile ortaya konabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoğlu E, Çağlar S; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases: Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005; 23 (10): 1817-1823
2. Cracowski JL, Baguet JP, Ormezzano O, Bessard J, Stanke-Labesque F, Bessard G, Mallion JM: Lipid peroxidation is not increased in patients with untreated mild to moderate hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 286-288
3. Redon J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A, Sáez GT: Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1096-1101
4. Baykal Y, Yılmaz MI, Celik T, Gok F, Rehber H, Akay C, Kocar IH: Effects of antihypertensive agents, alpha receptor blockers, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers, on oxidative stress. *J Hypertens* 2003; 21(6): 1207-1211
5. Honjo T, Yamaoka-Tojo M, Inoue N: Pleiotropic effects of ARB in vascular metabolism-focusing on atherosclerosis-based cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9(2): 145-152

6. Pilger A, Rüdiger HW: 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 80(1): 1-15
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Kjeldsen SE, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty AM, Laurent S, Lindholm LH, Mancia G, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano JL, The Task Force for The Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension, The Task Force for The Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28(12): 1462-1536
8. Redon J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A, Sáez GT: Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1096-1101
9. Nickenig G, Harrison DG: The AT1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part I: Oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002; 105: 393-396
10. Doran DE, Weiss D, Zhang Y, Griendling KK, Taylor WR: Differential effects of AT1 receptor and Ca2+ channel blockade on atherosclerosis, inflammatory gene expression, and production of reactive oxygen species. *Atherosclerosis* 2007; 195(1): 39-47
11. Ono H, Minatoguchi S, Watanabe K, Yamada Y, Mizukusa T, Kawasaki H, Takahashi H, Uno T, Tsukamoto T, Hiei K, Fujiwara H: Candesartan decreases carotid intima-media thickness by enhancing nitric oxide and decreasing oxidative stress in patients with hypertension. *Hypertens Res* 2008; 31(2): 271-279
12. Stumpe KO: Olmesartan compared with other angiotensin II receptor antagonists: Head-to-head trials. *Clin Ther* 2004; 26 (A): 33-37
13. Fujimoto S, Satoh M, Horike H: Olmesartan ameliorates progressive glomerular injury in subtotal nephrectomized rats through suppression of superoxide production. *Hypertens Res* 2008; 31(2): 305-313
14. Yamashita C, Hayashi T, Mori T, Tazawa N, Kwak CJ, Nakano D, Sohmiya K, Okada Y, Kitaura Y, Matsumura Y: Angiotensin II receptor blocker reduces oxidative stress and attenuates hypoxia-induced left ventricular remodeling in apolipoprotein E-knockout mice. *Hypertens Res* 2007; 30(12): 1219-1230

15. Nishio M, Sakata Y, Mano T, Yoshida J, Ohtani T, Takeda Y, Miwa T, Masuyama T, Yamamoto K, Hori M: Therapeutic effects of angiotensin II type 1 receptor blocker at an advanced stage of hypertensive diastolic heart failure. *J Hypertens* 2007; 25(2): 455-461
16. Seko Y: Effect of the angiotensin II receptor blocker olmesartan on the development of murine acute myocarditis caused by coxsackievirus B3. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110(3): 379-386
17. Namikoshi T, Tomita N, Satoh M, Haruna Y, Kobayashi S, Komai N, Sasaki T, Kashihara N: Olmesartan ameliorates renovascular injury and oxidative stress in Zucker obese rats enhanced by dietary protein. *Am J Hypertens* 2007; 20(10): 1085-1091
18. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, Cooke L, Brosnihan KB, Schiffrin EL, Ferrario CM: The protective effects of angiotensin II blockade with olmesartan medoxomil on resistance vessel remodeling (The VIOS study): Rationale and baseline characteristics. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6(5): 335-342