

## PRİMER HİPERTANSİYON: RENAL VASKÜLER DİSFONKSİYON

### PRIMARY HYPERTENSION: RENAL VASCULAR DYSFUNCTION

Saniye Şen, Sedat Üstündağ, B. Murat Yalçın\*, Gülcan Akbuğday.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, \*Aile Hekimliği AD.

#### ÖZET

Primer Hipertansiyon (HT)'a bağlı böbrek yetmezliklerinin gelişimi erken evrede alınan önlemlerle azaltılabilmektedir. Çalışmamızda, yaş ortalaması 48±9 yıl, sistolik/diyastolik kan basıncı (SKB/DKB) 159±14/ 101±8 mmHg olan, hedef organ hasarsız 245 HT'lu ile yaş ortalaması 46±9 yıl, SKB/DKB 119±8/ 78±5 mmHg olan 141 sağlıklı bireyin, glomerulo-tübül vasküler fonksiyon göstergeleri karşılaştırıldı. Sağlıklı gruba göre, ailede HT öyküsü, SKB, DKB ( $p<0.00001$ ), vücut kitle indeksi (VKİ,  $p<0.0001$ ) ile serumda; glukoz (AKŞ,  $p<0.005$ ), ürik asit (ÜA) ve günlük idrarla atılan protein (UP,  $P<0.001$ ), albumin (UAE), N-Asetil-D-glukosaminidaz (NAG,  $P<0.00001$ ), b-2-mikroglobülin (b2m,  $P<0.005$ ) değerleri HT grubunda yüksek bulundu. Bir hafta diyet tuzunu azaltmaları önerilen 137 hastadan KB >140 ve/ya 90 mmHg de kalan 110 ununda, serum  $Na^+$  unda anlamlı düşüş gözlemlendi ( $P<0.05$ ). VKİ-II. derece (25-30  $kg/m^2$ ) olan hastaların ÜA, UAE ( $P<0.001$ ), NAG, b2m ( $P<0.005$ ) değerleri VKİ-I. derece ( $< 25 kg/m^2$ ) olanlardan yüksek bulundu. Hipertansif retinopati (% 59) ile hasta yaşı ve HT süresi, SKB, DKB, ÜA; sigara ile ÜA, hemoglobin (Hb); AKŞ ile VKİ,  $Na^+$  arasında pozitif ilişki saptandı. Sağlıklı gruba göre, hipertansif erkeklerin AKŞ ( $P<0.05$ ), sCr ( $P<0.005$ ), UAE ( $P<0.0005$ ) ve hipertansif kadınların Hb, b2m ( $P<0.005$ ), VKİ, UP ( $P<0.0005$ ), UA, UAE, NAG ( $p<0.00005$ ) değerleri artmış bulundu. Çalışmamızda, renal vasküler fonksiyonların HT'nun erken evresinde "izlendiğini, erkeklerin sistemik vasküler, kadınların renal vasküler bozulmaya daha yatkın olduğunu, obezite, sigara, tuzla vasküler bozulmanın arttığını gözledik.

#### SUMMARY

Renal failure due to primary hypertension (HT) can be declined with precautions at early stages. In our study, glomerulo-tubular vascular function markers of 245 HT patients without end-organ damage have a mean age of 48±9 years, systolic blood pressure (SBP) 159±14, and diastolic blood pressure (DBP) 101±8 mmHg, were compared to 141 healthy individuals with a mean age of 46±9 and SBP, DBP 119±8, 78±5 mmHg respectively. According to control group, familial HT history, SBP, DBP ( $P<0.00001$ ), body mass index (BMI,  $p<0.0001$ ) and glucose (FBS,  $P<0.005$ ) uric acid (UA,  $P<0.001$ ) in serum, and daily urinary excretion of protein (UP,  $P<0.001$ ), albumin (UAE), N-acetyl-D-glucosaminidase (NAG,  $p<0.00001$ ), fi-2-microglobulin (film,  $P<0.005$ ) were found to be elevated in HT group. A significant decline in serum  $Na^+$  was observed ( $P<0.05$ ) in 110 patients whom SBP / DBP remained > 140 and/or 90 mmHg after a dietary salt restriction for one week. In BMI-II group (25-30  $kg/m^2$ ) UA, UAE ( $P<0.001$ ), NAG, film ( $P<0.005$ ) levels were found to be higher than in BMI-I ( $<25 kg/m^2$ ) group. Positive correlations were found between hypertensive retinopathy (%59-HR) to patient's age, HT duration, SBP, DBP UA; and between smoking to UA, hemoglobin (Hb) and between FBG to BMI, serum  $Na^+$  in HT group. When compared to healthy, increased FBG ( $P<0.05$ ) sCr ( $P<0.005$ ) UA, UAE ( $P<0.0005$ ), in hypertensive males and elevated Hb, fi2m ( $P<0.005$ ), BMI, UP ( $P<0.0005$ ), UA, UAE, NAG ( $P<0.00005$ ) in hypertensive females were found. Our findings suggest that renal vascular dysfunctions were occurred at early stages in HT, males have tendency to systemic, females to renal vascular damages are increased with obesity, smoking, salt.

**Nahtar Kelimeler:** Hipertansiyon, Renal Vasküler Disfonksiyon, Obezite, Sigara, Tuz

**Key Words:** Hypertension, Renal Vascular Dysfunction, Obesity, Smoking, Salt.

## GİRİŞ

Düzenli diyaliz tedavisi gören hastaların ABD'de %27 (1), Türkiye'de %16 (2) sında renal yetmezlik nedenini HT oluşturmaktadır. Kan basıncı (KB) artışıyla, damar duvarındaki nitrik oksit (NO) yapımı azalarak endotel'in vazodilatatör, antiadeziv ve antiagregan özellikleri bozulmaktadır (3). Endotel'deki disfonksiyonla oluşumu artan trombin, trombositlerin aktivasyonu ve agregasyonları ile nötrofillerin kemotaksisini ve endotel'e adezyonlarını hızlandırır (4). Subendotelden salınımı artan von Willebrand Faktör (vWF) reseptörleri aracılığı ile trombositler endotel altındaki kollajen ve yıkımı azalan fibrinojene bağlanır (5). Agregate trombositlerden salınan vazoaaktif aminlerle vasküler düz kas hücrelerinde konstriksiyon, migrasyon oluşur, endotel geçirgenliği artar. Peroksidasyon ürünleri de düşük dansiteli lipidlerin oksidasyonuna yol açar. Subendotele geçişi artan okside lipidler, makrofaja dönüşümüne yol açtığı monositlerle köpük hücresi oluşturarak aterosklerozu başlatırlar (6). Ayrıca KB artışı, pre-post glomerüler kapillerlerde fonksiyon bozukluğu, konstriksiyonla intraglomeruler basıncı ve ultrafiltrata geçen solut, proteinleri artırarak nefroskleroz oluşumu hızlandırır (7). Genetik yatkınlık, ırk, cins, yaş gibi değiştirilemeyen etmenlerin yanı sıra, KB yüksekliğinin şiddeti ve süresi, obezite, beslenme şekli, alışkanlıklar gibi düzeltilebilecek risk etmenleri de hipertansif nefropati oluşumunda rol alırlar (8). KB'nın düşürülmesinin yanı sıra risk etmenlerinin düzeltilmesiyle HT'a bağlı böbrek hastalığı gelişimi önemli derecede yavaşlatılmakta ve azaltılmaktadır (1). Vasküler değişikliklerin geriye dönüşebilir olduğu evrede koruyucu önlemlerin alınması önemlidir. Bu nedenle, hedef organ ve renal fonksiyon bozukluğu oluşmamış HT'lularda, renal vasküler fonksiyon göstergelerini inceleyerek dönüşebilir risk etmenleri ile ilişkilerini araştırdık.

## GEREÇ-YÖNTEM

Çalışmamız, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğinde Aralık 1996-Haziran 2001 arasında incelenerek tanı konulan, daha önce tanı alıp düzenli tedavi görmeyen 245 HT'lu ve 141 sağlıklı bireyde yapıldı. Bireyler, sorgulama ve fizik muayeneden sonra, kan, idrar, EKG'yi içeren ayrıntılı ön incelemeyle seçildi. Hastalarda telekardiografi, renal ultrasonografi, göz dibi muayenesi, gerekli görülenlerde renal radyonükleid inceleme yapıldı. Günde 20 ve daha fazla sigara içen, alkol bağımlılığı olan, gebe ve emziren, idrarda proteinüri ve mikroskopide patoloji saptanan, endojenik kreatinin klirensi (GFR) < 85 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>, yaş > 65 yıl, VKİ 18.5-35 kg/m<sup>2</sup> dışında olanlar çalışmaya alınmadı. HT dışında hastalığı olan, ilaç alan, > III. derece hipertansif

retinopati (HR) saptanan, bir hafta diyetle tuz azaltmaları önerilen 137 hastanın KB değerleri 140 ve 90 mmHg altına düşen 27'si çalışma dışında bırakıldılar.

Çalışmaya, yaşları 30-65 yıl arasında, SKB/DKB değerleri > 140 ve/veya 90 mmHg olan, 169 kadın (K), 86 erkek (E) toplam 245 HT'lu ve yaşları 28-65 yıl arasında, SKB/DKB < 130/85 mmHg olan 83 kadın, 58 erkek toplam 141 sağlıklı birey kontrol olarak alındı. Ön incelemede seçilen bireyler son 48 saat alkol, 10 saat sigara kullanmamaları önerilerek 10-12 saat açlığı izleyen sabah çalışmaya alındılar. Kan ve son 24 saatlik idrar örnekleri alındı. Boy ve kiloları ölçülerek VKİ'leri kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplandı. En az beş dakika dinlendirilerek oturur pozisyonda ölçülen KB'nın yüksek olan koldaki son iki ölçüm aritmetik ortalaması alındı. Kanda; trombosit sayısı (tr), hemoglobin (Hb) ve serumda; kreatinin (sKr), AKŞ, ÜA, total protein (T. prot), albumin (Alb), Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ile idrar incelenmesi, GFR ölçümleri tekrarlandı. Eksi 70 C° de toplanan idrar örneklerinden UP, UAE, NAG, b2m incelenerek 24 saatte atılan değerleri hesaplandı. Her iki grubun verileri cins, sigara içimi, VKİ değeri < 25, 25-29.9, > 30 olanlar ve HT'lular Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1999 sınıflamasına göre gruplandırıldı (8). UP Buret, UAE enzimatik (dds Microalbumine Reagent Set no : DIM20-100), NAG enzimatik (Bohringer-Mannheim no:875406), b2m radioimmunoassay (Immunotech Cultur Company no: 113) yöntemiyle incelendi.

İstatistik Yöntem: Veriler SPSS 8.0 programına yüklendi. Kontrol ve hasta gruplarında, nonparametrik veriler arası farklılık *Chi-Square testi*, parametrik veriler arası farklılık, cins ve sigara içimine göre *Bağımsız Student-T testi*, gruplar içi VKİ ve HT sınıflamasına göre *ANOVA Post-Hoc Tukey testleri*, hastalarda tuz kısıtlama öncesi-sonrası KB ve Na<sup>+</sup>u *Bağımlı Student-T testi* kullanılarak karşılaştırıldı. Her iki grubun parametrik-nonparametrik veriler arası ilişki incelenmesinde *Pearson-Spearman kolerasyon testleri*, veriler arasındaki nedensellik ilişkilerinin araştırılmasında, *Stepwise ve Logistic regresyon analiz testleri* uygulandı. Veriler, ortalama  $\pm$  standart deviyasyon (SD) olarak alındı, P<0.05 olan değer anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Kontrol grubunda %34.8 olan ailede HT öyküsü hasta grubunda % 78 olarak yüksek bulundu (P<0.001). Cins dağılımı ve sigara içme oranı (% 31.9 ve % 25.7) farksız bulundu. Kontrol grubunda ailede HT öyküsü olan ve olmayanların SKB/DKB değerleri farksız (119 $\pm$ 8 / 75 $\pm$ 5, 118 $\pm$ 9 / 78 $\pm$ 6 mmHg), HT grubunda ise • ailede HT olanların SKB/DKB değerleri (164 $\pm$ 13 / 158 $\pm$ 13, 104 $\pm$ 8 / 100 $\pm$ 8 mmHg) yüksek (P<0.01)

bulundu. Diyetle tuz azaltılan 137 hastanın KB >140 ve/veya 90 mmHg da kalan 110'ununda, Na<sup>+</sup> değerleri 143.3±1.5'den 142.8±2.4 mEq/L'ye anlamlı (P<0.05), SKB, DKB değerleri 165±14/103±3 mmHg'den 161±10/101±8 mmHg'ye anlamsız derecede düştü. Bilinen HT süresi 41±37 ay olan hastaların % 26.9'u hafif, % 49'u orta, %24.1'i ağır HT'lu ve Keith-Wagener sınıflamasında % 37.1 inde L, % 21.6 sında II. dereceden toplam % 58.7 oranında HR saptandı. Kontrol grubunda % 25.5'i normal ağırlıkta, %51.8'i kilolu, % 22.7'si I. derece obez, hasta grubunda ise % 16.7'si normal ağırlıkta, % 44.9'u kilolu, % 38.4'ü I. derece obez olup fark anlamlı bulundu (P<0.005). HT ve kontrol grup verileri ve karşılaştırılması Tablo-I de, verilerin cinsine göre karşılaştırılması Tablo-II de, sigara içen/içmeyenlerin verileri Tablo-III de verilmiştir.

Veriler arası ilişki incelenmesinde, kontrol grubunda; aile öyküsünde özellik gözlenmedi. Hasta yaşı ile VKİ (r:0.341, P:0.000), SKB (r:0.246, P:0.004), sKr (r:0.233, P:0.006), Na<sup>+</sup> (r:0.242, P:0.005) pozitif, sigara (r:-0.213, P:0.018), ÜA (r:-0.251, P:0.003) negatif ilişkili bulundu. Değişebilir verilerden SKB ile DKB (r:0.513, P:0.000), Hb (r:0.212, P:0.015); DKB ile Na<sup>+</sup> (r:0.311, P:0.000), K<sup>+</sup> (r:0.203, P:0.018); sigara ile ÜA (r:0.218, P:0.010); Na<sup>+</sup> ile Hb (r:0.182, P:0.038), K<sup>+</sup> (r:0.240, P:0.005) ve AKŞ (r:0.131, P:0.041) pozitif ilişkili bulundu. Ayrıca, sKr ile Hb (r:0.235, P:0.007), ÜA (r:0.366, P:0.000), T. prot (r:0.198, P:0.020), b2m (r:0.176, P:0.043); ÜA ile T. Prot (r:0.198, P:0.020), Alb (r:0.389, P:0.000), NAG (r:0.188, P:0.030); NAG ile UAE (r:0.250, P:0.004), Alb (r:0.200, P:0.021); b2m ile sKr (r:0.176, P:0.043) pozitif ilişkili bulundu. HT grubunda; aile öyküsü ile SKB (r:-0.209, P:0.001), DKB (r:-0.165, P:0.010) negatif; hasta yaşı ile SKB (r:0.185, P:0.004), AKŞ (r:0.161, P:0.012), HR (r:0.224, P:0.000) pozitif ve tr (r:-0.131, P:0.046), T. prot (r:-0.137, P:0.033) Alb. (r:-0.128, P:0.046) negatif ilişkili bulundu. VKİ ile AKŞ (r:0.178, P:0.005); SKB ile HT yaşı (r:0.173, P:0.007), HR (r:0.209, P:0.001); DKB ile HR (r:0.188, P:0.003), sKr (r:0.143, P:0.025), UA (r:0.177, P:0.006); sigara ile ÜA (r:0.262, P:0.000), Hb (r:0.243, P:0.000) pozitif ilişkili bulundu. sKr ile T. prot (r:0.147, P:0.022), Alb (r:0.141, P:0.027), ÜA (r:0.388, P:0.000), Hb (r:0.229, P:0.000); ÜA ile ayrıca Hb (r:0.363, P:0.000), HR (r:0.187 P:0.003); UAE ile Hb (r:0.138, P:0.039), UP (r:0.397 P:0.000), b2m (r:0.279, P:0.000) ; NAG ile yaş (r:0.145 P:0.027), Hb (r:0.138 P:0.039), tr (r:0.175, P:0.008), UP (r:0.198 P:0.002) ayrıca HR ile HT yaşı (r:0.380, P:0.000) pozitif ilişkili bulundu.

Her iki grubun VKİ'lerine göre karşılaştırması Tablo-IV de verilmiştir. DSÖ HT sınıflamasına göre karşılaştırmada, I. derece HT'lularda hasta yaşı (45±9, 49±9, 48±9 yıl, F:3.835) ve HT yaşı (31+32, 45±36, 43±44 ay, F:3.051) II. derece HT'lulardan yüksek bulundu (P<0.05). Üç grubun arasındaki SKB (146±6,

158±9, 174±12 mmHg, F:144.175), DKB (93±5, 100±5, 101±8 mmHg, F:146.028) farkı anlamlı idi (P<0.000).

Nedensellik ilişkilerinin incelemesinde; kontrol grupta, SKB için oluşturulan modelde (P:0.000), DKB (P:0.000), Hb (P:0.027), ÜA (P:0.006); hasta grupta VKİ için oluşturulan modelde (P:0.000) hasta yaşı (P:0.019), SKB için oluşturulan modelde (P:0.000), hasta yaşı (P:0.001), DKB (P:0.000), ÜA (P:0.002); ÜA için oluşturulan modelde (P:0.002), Hb (P:0.017), UAE için oluşturulan modelde (P:0.010), b2m (P:0.013) etkili bulundu.

## TARTIŞMA

Organ komplikasyonu oluşmamış HT'luların renal biyopsi ve otopsi incelemelerinde, nefrosklerozun tipik vasküler bulguları olan arterioller hiyalinozis ve medial hipertrofiyi içeren değişik derecelerde renal parankimal bozulma gözlenmiştir. KB artışıyla başlayan aterosklerozun kalıcı hale getirdiği HT, pre-post glomerüler arteriollerdeki fonksiyon bozukluğu ve vazokonstriksiyonla intraglomerüler basıncı yükseltir, glomerüler kapiller duvarın elektrik yükünü değiştirerek solut ve proteinlerin ultrafiltrata geçişini artırır. Geçiş artan solut ve proteinler, mezangial hücreleri uyarak proliferasyonu ve matriks proteinlerinin sentezini artırır ve mikrotromboembolik olaylarla kapiller duvar bozulmasını kolaylaştırır. Renal parankimin bozulması da HT'un şiddetini artırarak böbrek yetmezliği gelişimini hızlandırır (1,9-10). Genetik yatkınlık, yaş, cinsiyetle ilişkili olan hipertansif renal hastalık değiştirebilir olan KB şiddeti, süresi, obezite, dislipidemi varlığı (1, 10), sigara (11) alkol (12), tuz (13) kullanımı, sature yağlan içeren beslenme şekli (8) ile artış göstermektedir. KB'nın düşürülmesinin yanında, non-farmakolojik yöntemlerle risk etmenlerinin azaltılması ve yaşam stiline değiştirilmesiyle, böbrek yetmezliği gelişimi önemli ölçüde yavaşlatılabilmektedir (14). Ancak başarı oranı, HT ile oluşan renal vasküler etkilenmenin geriye dönüşebilir evrede belirlenmesi ve önlemlerin erken alınması ile artmaktadır.

Çalışmamıza alınan hastaların çoğunluğu hafif ve orta derece HT'lu (%76) idi. Yaş ortalaması 50 yılın altında, bilinen HT süresi 43 ay ve hedef organ bozukluğu gelişmemiş olan hastalarda, renal vasküler etkilenmenin belirgin derecede olduğu gözlemlendi. GFR değerinin normal olmasına karşın belirgin şekildeki ürik asit artışı renal vasküler disfonksiyondan kaynaklanmaktadır. Ürik asit'in böbrekle atılımı voltaja bağımlı, anyonik taşınımı ve karmaşıktır. HT'lulardaki artışın, ürik asit'in antioksidan özelliği nedeniyle lipid peroksidasyon artışına reaktif olarak ya da alkalizasyon bozukluğuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak, HT'daki intrarenal

**Tablo-I:** Kontrol ve Hasta Grup Verilerinin Karşılaştırılması.

Veri	Kontrol G. (n:141)	P	HTG. (n:245)	Veri	Kontrol G. (n:141)	P	HTG. (n:245)
Yaş /yıl	46 ±9	AD	48 ±9	ÜA mg/dl	3.8±1.2	0.00000	4.6 ±1.4
VKİ kg/m <sup>2</sup>	27.3 ±3.8	0.00009	28.8 ±3.8	Na <sup>+</sup> mEq/L	143 ±4	AD	143 + 3
SKBmm/Hg	119 ±8	0.00000	159 ± 14	K <sup>+</sup> mEq/L	4.4 ±.4	AD	4.3 + .4
UKBmm/Hg	78 ±5	0.00000	101 ± 8	Tprot gr/dl	7.4 ±.5	AD	7.4+ .6
GFR ml/dk	104 ±15	AD	106 ± 20	Alb gr/dl	4.6+ .5	AD	4.5 + .5
Hb gr/dl	13.4 ± 1.7	AD	13.6 ±.3	UP mg/gün	93 ±50	0.00090	114 + 67
tr x 10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>	248 ± 59	0.01870	263 ± 56	UAE µg/dk	7 + 8	0.00000	17± 19
sKr mg/dl	.85 ±.13	AD	.88+ .16	NAG mU/dk	2.07 ± 1.5	0.00000	2.99± 2.27
AKŞ mg/dl	87+ 15	0.00206	92 ± 13	P2m nmol/dk	62 + 67	0.00183	85 ±69

AD: Anlamli değil.

**Tablo-II:** Kontrol ve hasta grup kadın/erkek verilerinin karşılaştırılması.

Veri	KONTROL GRUBU				HASTA GRUBU			
	K (n:83)	P	E (n:58)	P(E/E)	E (n:76)	P	K(n:169)	P(K/K)
Yaş	46±9	AD	46±9	0.01886	49±10	AD	47+8	AD
VKİ	27.3±4.2	AD	27.3±3.2	AD	28.1±3.4	AD	29.2±3.9	0.00042
SKB	117±9	0.00742	121±8	0.00000	159±14	AD	159±13	0.00000
DKB	77±6	0.00445	79+4	0.00000	103+9	0.02014	100+8	0.00000
Hb	12.6±1.4	0.00000	14.6±1.3	AD	14.6±1.1	0.00000	13.1 + 1.1	0.00408
tr	255±62	AD	238±51	AD	247±44	0.00483	269±57	AD
sKr	.81±.12	0.00007	.90±.13	0.00104	.99±16	0.00000	.83±.14	AD
AKŞ	88±14	AD	86±19	0.01419	92±13	AD	91±13	AD
ÜA	3.3+8	0.00000	4.6±1.4	0.00013	5.6±1.5	0.00000	4.1±1.2	0.00000
Alb	4.5±.5	AD	4.7±.4	0.00558	4.5±.4	AD	4.5±.5	AD
UP	89±45	AD	101±57	AD	102±50	0.04032	119+73	0.00008
UAE	7±8	AD	8±6	0.00010	16±16	AD	18+21	0.00000
NAG	1.9±1.4	AD	2.3±1.6	0.04998	2.9±1.8	AD	3.1±2.5	0.00001
p2m	63±65	AD	60+69	AD	75±60	AD	90±73	0.00683

**Tablo-III:** Çalışma gruplarında sigara içen ve içmeyenlerin verilerinin karşılaştırması

Veri	KONTROL GRUBU			HT GRUBU		
	Sigafa(-) n:95	P	Sigara (+) n:46	Sigara (-) n: 182	P	Sigara (+) n:63
Yaş	47±10	0.02006	43±9	48±9	AD	46+9
VKİ	27.5±4.0	AD	26.8±3.3	28.9±3.7	AD	28.4±3.8
SKB	119±9	AD	118±8	160±14	0.04538	156±12
DKB	77±5	AD	78±6	101±8	AD	101+7
Hb	13.3±1.6	AD	13.6±1.7	13.4±1.2	0.00038	14.1±1.2
ÜA	3.6±1.2	0.00950	4.3±1.5	4.2±1.3	0.00001	4.8±1.2

Tablo-IV: Kontrol (KG) ve HT VKİ-II grup verilerinin karşılaştırılması.

Veri	VKİ Grup I			VKİ Grup II		
	KG (n:36)	P	HT (n:41)	KG (n:73)	P	HT (n:110)
Yaş	42 ± 8	0.032	46 ± 11	46 ± 8	AD	48 ± 9
VKİ	22.5 ± 1.9	0.036	23.4 ± 1.1	27.3 ± 1.5	0.040	27.7 ± 1.4
tr	239 ± 62	0.035	272 ± 62	247 ± 87	AD	259 ± 49
ÜA	3.6 ± 8	0.003	4.4 ± 13	3.8 ± 1.2	0.000	4.7 ± 15
UAE	7.2 ± 5.7	0.003	18 ± 21	6.9 ± 8.1	0.000	17 ± 18
NAG	1.8 ± 1.5	AD	2.9 ± 2.8	2.1 ± 1.5	0.001	3.0 ± 2.1
(52m	56 ± 61	AD	70 ± 62	59 ± 61	0.001	94 ± 76

vazokonstriksiyonla idrarla atılımının azalması sonucu kanda yükseldiği görüşü daha güçlü kabul görmektedir (15). Sistemik ve renal vasküler disfonksiyonla artan ürik asitin kendisi de HT'a bağlı kardiovasküler hastalık gelişmesinde risk etmemdir (16). Her iki gruptaki sigara içenler ve erkeklerde yüksek olan ürik asitin, HT ile belirgin şekilde artması ve DKB, hemoglobinin, hipertansif retinopati ile pozitif ilişkili olması, renal vasküler bozulmanın yanı sıra sistemik vasküler disfonksiyonun da geliştiğini göstermektedir. Hastalarımızdaki ateroskleroz gelişmesinde rol alan trombosit sayısı (17) ve insülin direnciyle oluşan kan glukoz artışı da (18) düşüncemizi desteklemektedir. Her iki grupta, kan basınçları daha yüksek olan erkeklerde, ürik asite benzer şekilde kan kreatinini de kadınlardan yüksek bulundu (19). Glomerüler vasküler disfonksiyonla oluşan kreatinin artışı da HT'a bağlı kardiovasküler hastalık gelişiminde rol almaktadır (20). Ürik asit ve kreatinin'deki bu artış, 55 yaşın altındaki erkek cinsin ateroskleroza daha yatkın olduğu görüşünü desteklemektedir (10).

Hastalarımızdaki idrarla atılan protein, albümin (21), NAG (22), b2m (23) artışı nefron disfonksiyonunun özgün bulgularıdır. HT'da intraglomerüler ve kapiller duvar basınç artışı ile filtrasyon membranından geçişi artan albumin, mezengial hücreleri uyarak proliferasyon ve transforming growth faktör-beta-1 (TGF-β-1) yapımıyla mezangial ve intersitisyel matris protein sentezini artırarak nefron fonksiyonlarındaki bozulmayı hızlandırır (24). Ultrafiltrata geçişi artan albumin, antijenik etkiyle glomerül filtrasyon ve tübül reabsorbsiyon duvarını bozar. Hipertansiflerde gelişen albuminürinin bağımsız kardiovasküler hastalık göstergesi olduğu bildirilmektedir (25). Albuminüri, ayrıca, proksimal tübül epitelyal hücrelerde iş yükünü ve lizozomal aktiviteyi artırarak idrarda NAG

aktivitesini yükseltir (22). Molekül büyüklüğü (140.000 D) nedeniyle glomerülden filtre olamadığından, idrar NAG'ı proksimal tübül hücre lizozomal kaynaklıdır. Peritübül vasküler bozulma, tübül disfonksiyon ve yapısal bozulmayla idrarla NAG atılımı artar. Hastalarımızdaki idrar NAG aktivite artışı da tübül vasküler disfonksiyondan kaynaklanmaktadır (26). Hastalarımızdaki, idrar NAG aktivitesinin, ateroskleroz gelişiminde rol alan hemoglobin (27) ve trombosit (17) ile, nefron disfonksiyonunu gösteren proteinüri ve b2m (23) atılımı ile pozitif ilişkili olması, idrardaki NAG artışının, albuminüriye bağlı tübüler iş yükü artışından daha çok, tübül disfonksiyondan kaynaklandığını düşündürmektedir. Önceki çalışmalarda yaşla ve obezite ile arttığı gösterilen idrar NAG'ı, erkeklerle oranla kilolu olan kadın hastalarımızda yüksek bulunmuştur (28). Benzer şekilde, kadın hastalarımızdaki b2m atılımı da yüksekti. Sağlıklı koşullarda, glomerülden filtre olan, tamamına yakını (% 99) proksimal tübüllerden geri emilen b2m'in idrarla atılımı, tübüllerin protein reabsorbsiyon yükünün artması, fonksiyon ve/veya yapısının bozulmasıyla artar (26). Ayrıca, b2m'in UAE ile güçlü pozitif ilişki göstermesi de hastalarımızda nefron disfonksiyonunun geliştiğini düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmamızda, çoğunluğu hafif orta derece hipertansiyonlu, böbrek fonksiyonları normal, bilinen hipertansiyon süresi kısa olan hastalarımızda, nefron fonksiyonunu bozacak düzeyde ve kadın hastalarımızda daha belirgin olan renal vasküler etkilenmenin geliştiği gözlenmiştir. Kadınların nefroskleroza yatkınlıklarının, doğum kiloları ve nefron sayılarının erkeklerden daha düşük olması (29, 30), daha kilolu olmalarının ateroskleroza hızlandırıcı tuz duyarlılığını arttırmasından (31) kaynaklanmış

olabileceğini düşünmekteyiz (18). Bulgularımız, renal vasküler disfonksiyonun hipertansiyonun organ hasarı bulunmayan erken evresinde geliştiğini, kadınlarda daha belirgin olan bu etkilenmenin nonfarmakolojik yöntemlerle düzeltilebilecek risk etmenleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Luke RG. Hypertensive nephrosclerosis: Pathogenesis and prevalence. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2271-78
2. Türk Nefroloji Derneği Registry 2000: Istanbul 2001; 13-28
3. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti A. The role of endothelium in human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7: 203-91
4. Runge MS, Huber AR. Mechanisms of lesion development. In: Braunwald E (ed). *Atlas of heart Diseases, Volume X*. Singapore, Imago Productions (FE) Ltd. 1996:3.1-3.15
5. Montalescot G, Philippe F, Ankri A, et al. Early increase of von Willebrand Factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98: 294-8
6. Massy ZA, Keane W. Pathogenesis of atherosclerosis. *Semin Nephrol* 1996; 16: 12-20
7. Ruilope LM. Renal implications of arterial hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 152-6
8. Subcommittee G: 1999 World Health Organization-International society of hypertension guidelines for the management of hypertension. *Journal of Hypertension* 1999;17:151-183
9. Smith HT. Hypertension and the kidney. *Am Journal Hypertens* 1993;6:1195-1225
10. Metcalf P, Baker J, Scott A, Wild C, Scragg R, Dryson E: Albuminuria in people at least 40 years old: effect of obesity, hypertension and hyperlipidemia. *ClinChem* 1992;38:1802-1808
11. Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL, Hansen KJ, Appel RG. Tobacco, hypertension, and vascular disease: Risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney Int* 2000; 57: 2072-79
12. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, et al. Prevention and treatment hypertension study (PATHS): Effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1197-207
13. Kurokawa K. Kidney, salt, and hypertension: How and why. *Kidney Int* 1996; 49 (suppl 55): S46-S41
14. Whelton PK, Klag MJ, Perneger TV. Prevention of blood pressure-related kidney failure: an epidemiological perspective. *Semin Dial* 1993; 6: 84-86
15. Johnson RJ, Kivlingh SD, Kim J-G, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 225-34
16. Burnier M, Brunner HR. Is hyperuricemia a predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 167-72
17. Nityanand S, Pande I, Virender K et al. Platelets in essential hypertension. *Thrombosis Research* 1993; 72:447-54
18. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *New Eng J Med* 1996; 334: 374-81
19. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: Third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32:992-99
20. Schillachi G, Reboldi G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 2001; 161:886-91
21. Mimran A, Ribstein J, DuCailar G. Is microalbuminuria a marker of early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension? *Hypertension* 1994; 23: 1018-21
22. Abraham PA, Mascioli SR, Launer CA, et al. Urinary albumin and N-acetyl-B-D-glucosaminidase excretions in mild hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:965-74
23. Scarpelli PT, Chegai E, Castigli E, Livi R, Cagnoni M, Cappelli G. Renal handling of albumin and Beta-2-Microglobulin in human hypertension. *Nephron* 1985;40:122-3
24. Sakharova OV, Taal MW, Brenner BM. Pathogenesis of diabetic nephropathy: focus on transforming growth factor- B and connective tissue growth factor. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 727-38
25. Luft FC. Microalbuminuria and essential hypertension: renal and cardiovascular implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 553-7
26. Schmieder RE, Rockstroh JK, Munch HG et al. Elevated serum activity of N-acetyl-B-glucosaminidase in essential hypertension: Diagnostic value and reversal to normal values after antihypertensive therapy. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 638-48
27. Cirillo M, Laurenzi M, Trevisan M et al. Hematocrit, blood pressure, and hypertension. *Hypertension* 1992;20:319-26
28. Agirbasli M, Radhakrishnamurthy B, Jiang X et al. Urinary N-acetyl-b-glucosaminidase changes in relation to age sex, race, and diastolic and systolic blood pressure in a young adult biracial population. *Am J Hypertens* 1996;9:157-161
29. Brenner BM, Anderson S. The interrelationships among filtration surface area, blood pressure, and chronic renal disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (suppl 6): 1-7
30. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 171-75
31. Hall JE. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994; 23: 381-94