



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

YAŞLANMA VE HİPERTANSİYONDA OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN ROLÜ

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Muhammed Emin DEMİRKOL

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Tanju BEĞER**

İSTANBUL - 2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Teoman SOYSAL olmak üzere bütün değerli hocalarıma;

Tezimin her aşamasında desteğini ve bilgisini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Tanju Beğler hocama;

Bu süreçte bana yol gösteren, tecrübelerinden her daim yararlandığım, yardımlarını hiçbir zaman unutamayacağım uzmanım Dr. Hakan Yavuzer'e;

Tez çalışmam sırasındaki katkılarıyla güç veren Doç. Dr. Alper Döventaş, Uzm. Dr. Serap Yavuzer, Uzm. Dr. Mahir Cengiz, Radyolog Dr. Bora Korkmazer ve Geriatri servis hemşiresi İlknur Baycar'a;

Sabır ve emekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan babama ve anneme;

Her daim yanımda olan eşime ve varlıklarıyla mutlu olduğum sevgili çocuklarıma,

Desteklerini her daim yanımda hissettiğim kardeşlerime ve ailelerine,

En içten teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Saygılarımla
Dr. Muhammed Emin DEMİRKOL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	23
6. KAYNAKLAR	29

KISALTMALAR

HT	: Hipertansiyon
EH	: Esansiyel Hipertansiyon
LOX-1	: Lektin Benzeri Okside LDL Reseptörü
OxLDL	: Okside LDL
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentetaz
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
ESH/ESC	: European Society of Hypertension (Avrupa Hipertansiyon Derneği) / European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)
BMI	: Body Mass Index
CRP	: C Reaktif Protein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
TG	: Trigliserid
KİMK	: Karotis İntima Media Kalınlığı
AUC	: Eğri altında kalan alan
JNC-VII	: The Joint National Committee-VII
AT II	: Anjiotensin II
RAS	: Renin Anjiotensin Sistemi
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
ICAM-1	: İntersellüler Adezyon Molekülü-1
MDA-LDL	: Malondialdehid-modifiye-LDL,
ROC	: Receiver operating characteristic (Doğru pozitiflerin, yanlış pozitiflere oranı)
IL-1 beta	: Interlökin-1 beta

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Erişkinlerde kan basıncının sınıflandırılması	4
Tablo 2: Hipertansiyonun etiyolojisine göre sınıflama	6
Tablo 3: Kardiyovasküler Risk Faktörleri	7
Tablo 4: Genç grubun demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve intima media kalınlıkları.....	15
Tablo 5: Yaşlı grubun demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve intima media kalınlıkları.....	16
Tablo 6: Genç grupta endotel hasar belirteçlerinin düzeyleri.....	17
Tablo 7: Yaşlı grupta endotel hasar belirteçlerinin düzeyleri.....	17
Tablo 8: Kontrol gruplarında endotel hasar belirteçlerinin düzeyleri ve KİMK değerleri ..	21
Tablo 9: Yaşlı grupta ROC analizi değerleri	22

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Yaşlı hipertansiyon grubunda LOX-1 ile NO korelasyonları	19
Şekil 2: Yaşlı hipertansiyon grubunda iNOS ile NO korelasyonları	19
Şekil 3: Yaşlı hipertansiyon grubunda KİMK ile OxLDL korelasyonları	20
Şekil 4: Yaşlı grupta ROC eğrisi.....	21



ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı, yaşlanma ve hipertansiyonda, oksidatif stres yoluyla vasküler hasar yapan OxLDL, LOX-1, NO ve iNOS düzeylerinin, vasküler endotel hasara etkisini göstermektir.

Yöntem: Çalışmaya; yaşlı grupta, 30'u 60 yaş ve üzeri esansiyel hipertansif ile 30 normotansif kontrol; genç grupta ise 20 ile 50 yaş arası 30 esansiyel hipertansif ve 30 normotansif kontrol olmak üzere toplam 120 kişi dâhil edildi. OxLDL, LOX-1, NO ve iNOS düzeylerine ELISA yöntemi ile bakıldı. Doppler ultrason ile karotis intima media kalınlıkları (KİMK) ölçüldü.

Bulgular: LOX-1 ve OxLDL düzeyleri gerek genç hipertansiflerde (Sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$) gerekse yaşlı hipertansiflerde (Sırasıyla $p<0,001$, $p=0,016$) anlamlı olarak yüksek saptandı. Yaşlı hipertansiyon grubunda NO ve iNOS düzeyleri de kontrole göre anlamlı olarak düşüktü (Sırasıyla $p<0,001$, $p=0,003$).

Genç hipertansiyon grubunda LOX-1 ile OxLDL arasında pozitif, iNOS ile negatif ilişki bulundu. OxLDL ile NO ve iNOS arasında negatif; KİMK ile LOX-1 ve OxLDL arasında pozitif, NO ve iNOS ile negatif korelasyon saptandı.

Yaşlı hipertansiyon grubunda LOX-1 ile NO arasında negatif korelasyon tespit edildi. OxLDL ile NO ve iNOS arasında negatif; NO ile iNOS arasında pozitif; KİMK ile OxLDL arasında pozitif, NO ile negatif ilişki saptandı.

Yaşlı ve genç hipertansiyon grupları karşılaştırıldığında total kolesterol ($p=0,009$) ve KİMK ($p<0,001$) değerlerinde anlamlı ilişki saptanırken, diğer parametreler arasında ilişki bulunmadı. Hipertansiyon grupları regresyon analizi ile incelendiğinde, hipertansiyona en etkili faktörlerin KİMK ve OxLDL olduğu görüldü.

Sonuç: Hipertansiyonda OxLDL ve LOX-1 artarken; iNOS ve NO azalmaktadır. OxLDL ve LOX-1 düzeyleri endotel hasarını göstermekte KİMK ölçümü kadar önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, yaşlı, oksidatif stres, okside LDL, nitrik oksit.

ABSTRACT

Object: Purpose of this study was to show effects of OxLDL, LOX-1, NO ve iNOS causing vascular endothelial injury via oxidative stres in aging and hypertension.

Method: In elderly group there were 60 people consisting over 60 years. 30 of them had normal blood pressure, 30 were hypertensive. In young group, there were 60 people who were between 20-50 years old. 30 had normal blood pressure, 30 were healthy. OxLDL, LOX-1, NO ve iNOS levels were measured by ELISA. Carotid intima media thickness (CIMT) were measured by Doppler ultrasound.

Result: LOX-1 and OxLDL were significantly high in young hypertensives and elderly hypertensives when it was compared with control group. NO and iNOS were significantly low in elderly hypertensives.

In young hypertensives, there were positive correlation between LOX-1 and NO, negative correlation between LOX-1 and iNOS. OxLDL had negative correlations with NO and iNOS. CIMT had positive correlations with LOX-1 and OxLDL but negative correlations with NO and iNOS.

In elderly hypertensives, negative correlations were detected between LOX-1 and NO. OxLDL had negative correlation with NO and iNOS. There was positive correlation between NO and iNOS. CIMT has positive correlation with OxLDL, but negative correlation with NO.

When elderly hypertensives were compared to young hypertensive group, there was significant correlation at total cholesterol and CIMT but no significant relationship at other paramenters. CIMT and OxLDL are the most effective factors on hypertension when it was analyzed with regression analysis.

Summary: In hypertension OxLDL and LOX-1 increased while iNOS and NO decreased.

Key Words : Hypertension, elderly, oxidative stress, oxide LDL, nitric oxide

1. GİRİŞ

Hipertansiyon günümüzde çok yaygın görülen, progresif bir hastalıktır. Kardiovasküler olaylar için ciddi risk faktörüdür. Uzun dönemde iskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve ileri damar tıkanıklıklarına sekonder birtakım hastalıklar nedeni ile erken tanı, uygun tedavi ve izlem gerektirmektedir. Patofizyolojisi altta yatan hastalığa göre farklılık göstermekle beraber, henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle vasküler oksidatif stresin artması sonucu salınan serbest oksijen türlerinin süreci başlattığı düşünülmektedir (1).

Serbest oksijen türlerinin salınımının, direk endotel hücreleri ve damar düz kas hücrelerinde hasarlanma yaparak, inflamasyon dâhil birçok patolojik hadiseyi başlattığı bilinmektedir. Damar yapının fonksiyonları endotel aktivasyonu veya hasarı ile bozulmakta; ikincil olarak da damar tonusunun değişmesi ve yeniden yapılanması (Remodeling) oluşmaktadır (2).

Vasküler biyolojideki bu değişimler, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon ve hipertrofiyi başlatarak kollajen birikimine; vasküler medya kalınlığını artırarak da vasküler tıkanıklığa yol açmaktadır. Bu nedenle, vasküler oksidatif stres ve endotel inflamasyonunu artıran nedenlerin araştırılması gerekmektedir.

Endotel hücrelerindeki bir scavenger (Artık toplayıcı) reseptör olan **“lektin benzeri okside LDL reseptör (LOX-1)”** aktivasyonunun, endotelial disfonksiyona neden olduğu ileri sürülmüştür. Okside LDL'nin (OxLDL), LOX-1 için önemli bir ligant olduğu bildirilmekte, dolayısıyla LOX-1'e, endotelial veya vasküler disfonksiyonun mediatörü gözüyle bakılmaktadır. LOX-1 aktivasyonu ile reaktif oksijen metabolitleri oluşur. Oluşan bu metabolitler, TNF- α , IL-1 beta, ICAM-1, VCAM gibi sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin gen ekspresyonunu regüle eden “nükleer faktör kappa B” dâhil olmak üzere, anahtar transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu indükleyen **“intraseküler sinyal yollarını”** aktive eder. Böylece hücre ölümü yoluyla endotelial disfonksiyonuna neden olurlar (3-6). OxLDL, invitro endotelial hücrelerden LOX-1 ekspresyonunu indükleyerek, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle eder; sonuçta nitrik oksit (NO) bağımlı

vazodilatasyonu bozar (7-10).

NO, bilinen en küçük sinyal ileten moleküldür. L-arjininden sentezlen NO, kan basıncının ayarlanmasında ve endotel hasarının önlenmesinde önemli rol üstlenmektedir. Salınımı kalsiyum ve bradikininle aktive edilen NO'nın biyoaktivitesinin bozulması, hipertansiyona zemin hazırlamaktadır (11).

NO sentezinde görevli 3 farklı nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi vardır. Bunlar nöronal NOS (nNOS, NOS-I), indüklenebilir NOS (Inducible NOS, iNOS, NOS-II) ve endotelial NOS'dır (eNOS, NOS-III). nNOS, merkezi ve periferik nöronlarda bulunmaktadır. Görevi merkezi sinir sisteminde kan basıncını kontrol etmek, düz kas gevşemesi ve periferik sinir sisteminde vazodilatasyonu sağlamaktır. eNOS ise endotelde NO sentezinden sorumludur. Kan basıncını düzenleme, vazoprotektif ve ateroskleroza önleyici etkileri vardır. iNOS ise lipopolisakkarid ve sitokinlere cevap olarak NO üretimini sağlayan enzimdir. iNOS damar duvarında NO miktarını artırarak vazokonstriksiyonu engeller. Çalışmalarda arjinin analogları ile yapılan iNOS inhibisyonunun, renal vasküler rezistansı artırarak hipertansiyon gelişmesine zemin hazırladığı gösterilmiştir.

Biz de bu çalışmada, yaşlanma ve hipertansiyonda, oksidatif stres yoluyla vasküler hasar yapan OxLDL, LOX-1, NO ve iNOS düzeylerinin, vasküler endotel hasara etkisini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflandırma

Arteriyel kan basıncının normal sayılan sınırların üzerine çıkmasına hipertansiyon denir. Sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olması, ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması **“hipertansiyon”**; sistolik kan basıncının 130–139 mmHg ve diyastolik kan basıncının 85–89 mmHg arasında olması ise **“prehipertansiyon”** olarak tanımlanır (12). Pickering 1972 yılında normal ve anormal kan basıncı arasında bir sınır olmadığını; mortalite ve arteriyel basınç ilişkisinin nicel olduğunu, kan basıncı arttıkça prognozun kötüleştiğini belirtmiştir (13). Kan basıncı düzeyleri sınırlarda seyreden kişilerde zaman içinde hipertansiyon gelişme riski, daha düşük tansiyon değerlerine sahip kişilere göre iki kat daha fazladır (12).

The Joint National Committee-VII (JNC-VII) raporunda 18 yaş ve üstündeki erişkinlerin kan basınçları, normal, prehipertansiyon ve hipertansiyon olarak üç dereceye ayrılmıştır. Avrupa Hipertansiyon Derneği ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESH/ESC)’nin 2003 ve 2007 arteriyel hipertansiyon tedavisi kılavuzlarındaki sınıflama, optimal, normal ve yüksek-normal kan basıncı yanında hipertansiyonu üç evrede incelemektedir (Tablo 1) (14). JNC VII’de ‘prehipertansiyon’ olarak tanımlanan kan basıncı değerleri, ESH/ESC’de normal ve yüksek normal olarak tanımlanmış ve bu iki grupta hipertansiyon gelişme riskinin farklı olması nedeniyle aynı kategoride birleştirilmek istenmemiştir. Hipertansiyon tanısı iki veya daha fazla muayene sırasında, en az iki ölçümün ortalamasına dayandırılmalıdır. Sınıflandırmada sistolik ve diyastolik kan basınçları farklı sınıflara düşerse, kişinin kan basıncı değerlendirilirken daha yüksek olan kan basıncı derecesi dikkate alınmaktadır.

Tablo 1: Erişkinlerde kan basıncının sınıflandırılması

	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Yüksek Normal	130-139	85-89
Evre 1 HT	140-159	90-99
Evre 2 HT	160-179	100-109
Evre 3 HT	>180	>110

Toplumlarda ortalama kan basıncı değerleri, yaşın ilerlemesi ile sürekli artış gösterir (33). Bu nedenle 65 yaşın üstündeki nüfusun yarısından fazlasında hipertansiyon ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşlanmayla birlikte kardiyovasküler sistemde önemli değişiklikler olur ve kardiyak rezerv azalır. Kollajen ve diğer yapısal elemanların yaşlanması arteriyel sistemde elastisite kaybına ve periferik rezistansta artmaya yol açar. Yaşlanmanın etkisiyle miyokardiyal relaksasyon bozulur ve kalbin diyastolik fonksiyonu engellenir. Yaşla sistolik kan basıncındaki progresif artmanın temel mekanizması, büyük arterlerdeki elastisite ve gerilme kaybıdır. Damar rijiditesinin artmasıyla volümde küçük miktarlardaki artmalar, yaşlılarda daha fazla basınç artışına neden olur.

Geriatrik hipertansiyon ya da sistolik, ya da sistolik basıncın daha belirgin arttığı kombine sistolo-diyastolik hipertansiyondur (33-35). Geriatrik hipertansiyon sıklıkla kalp, beyin ve böbrekte ciddi bozukluklara yol açmaktadır (35, 36). Özellikle de yaşlılarda ilk beş ölüm nedenlerinden olan iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıkların önlenmesi açısından hipertansiyonun erken tanısı ve regülasyonunun yaşamsal değeri vardır (37,38). Orta yaşlı hipertansiflerde tedavi sonrası, ölümcül ve ölümcül olmayan inmelerin yaklaşık % 40; koroner arter hastalığının ise % 10-15 azaldığı saptanmıştır (38).

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Bugüne kadar iki farklı hipertansiyon türü tanımlanmıştır: Bunlardan biri, gösterilebilir hiçbir organ hastalığının başlatmadığı primer arteriyel hipertansiyonu ifade eden ‘esansiyel hipertansiyon’ dur. “Sekonder hipertansiyon” ise, arter basıncı yükselmesinin bir hastalığın çeşitli bulgularından birini oluşturduğu durumlardır. Bu durumda hipertansiyon asıl hastalığın ikincil bir sonucudur. Yapılan çalışmalar hipertansiyon olgularının % 92-95’inin primer hipertansiyon; %5-6’sının kronik böbrek parankim hastalığı; diğer tüm nedenlerin ise hipertansiyon etiyolojisinde ancak % 1-3 oranında rol oynadığı gösterilmiştir. Hipertansiyon etiyolojisinde yer alan nedenler Tablo 2’de; kardiyovasküler risk faktörleri ise tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 2: Hipertansiyonun etiyolojisine göre sınıflama

1. Sistolik ve diyastolik hipertansiyon	
A- Primer (Esansiyel) Hipertansiyon	
B- Sekonder Hipertansiyon:	
1- Renal: a- Renal parankimal (1) Akut parankimal (2) Kronik glomerulonefrit (3) Polikistik böbrek (4) Bağ dokusu hastalıkları (5) Diyabetik böbrek hastalığı b- Renovasküler c- Renin yapıcı tümörler	3- Aort koarktasyonu 4- Gebelik hipertansiyonu 5- Nörolojik: a- Kafaiçi basınç artması: (1) Beyin tümörleri (2) Ensefalit 6- Akut stres: a- Hiperventilasyon b- Hipoglisemi c- Yanık d- Pankreatit e- Alkolü bırakmak f- Postoperatif 7- İntravasküler volüm artması 8- Alkol, ilaçlar vd.
2- Endokrin: a- Akromegali b- Hipotiroidi c- Hipertiroidi d- Hiperkalsemi e- Adrenal kaynaklı: (1) Korteks (i) “Cushing” sendromu (ii) Primer aldosteronizm (iii) Konjental adrenal hiperplazi f- Ekstra adrenal kromafin tümörleri g- Karsinoid h- Diğer hormonlar: (1) Östrojen (2) Glukokortikoidler (3) Mineralokortikoidler (4) Sempatomimetikler	
2. Sistolik hipertansiyon	
A- Kalp debisinin artması: (1) Aort yetersizliği (2) A-V fistül, duktus arteriyosus açıklığı (3) Tirotoksikoz (4) Paget hastalığı (5) Beriberi (6) Hiperkinetik dolaşım B- Aortanın esnekliğinin bozulması	

Tablo 3: Kardiyovasküler Risk Faktörleri

• Artmış yaş (Erkek> 55 ve Kadın> 65), • Erkek cinsiyet, • Sigara kullanımı, • Erken kardiyovasküler hastalık aile öyküsü (Erkek< 55 ve Kadın< 65), • Dislipidemi, • Sedanter yaşam, • Sağlıksız beslenme, • Abdominal obezite (K <88 cm, E<102 cm), • Disglisemi (Diyabet, bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş açlık glikozu),	• Uç organ hasarı varlığı, • Mikroalbuminüri veya proteinüri, • Sol ventrikül hipertrofisi, • Kronik Böbrek Hastalığı (Glomeruler Filtrasyon Hızı< 60 mL/dk/1.73 m²), • Aterosklerotik vasküler hastalık varlığı, • Stroke veya geçici iskemik atak, • Koroner Kalp Hastalığı, • Periferik arter hastalığı
---	--

Hipertansiyonun Fizyopatolojisi

Kan basıncı; kalp debisi ile periferik arter direncinin ürünüdür.

$$\boxed{\text{Sistemik Kan Basıncı} = \text{Kalp Debisi} \times \text{Periferik Arteriyel Direnç}}$$

Bu denklemin bileşenlerini düzenleyen nöral, hümorale ve metabolik etkenler belirli bir dengede kaldıkça, kan basıncı ‘normal’ sayılan düzeylerde bulunmaktadır. Kalp debisinin veya arteriyel direncin artması halinde bunların ürünü olan kan basıncı da artmakta, diğer ifadeyle hipertansiyon ortaya çıkmaktadır (15).

Primer hipertansiyonun sebebi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Ancak kan basıncı yükselmesine yol açan pek çok mekanizmanın var olduğu anlaşılmaktadır. Bunlar arasında, genetik faktörler, sodyum, vücut sıvı volümü ve böbrekler, merkezi ve sempatik sinir sistemi, nörohümorale faktörler (Renin, anjiyotensin, aldosteron), lokal vasküler faktörler, atriyele natriüretik hormon ve vazopresin sayılabilir. Hipertansif hastalarda insülin direnci, hiperinsülinemi, lipid anormallikleri, glikoz intoleransı ve obezite gibi anormallikler sık olarak birlikte bulunmaktadır.

Nörojenik faktörler açısından baroreseptörlerde kan basıncının düşmesi ya da yükselmesine göre, refleks olarak atım hacmi ile kalp hızı ve periferik direnç etkilenecek kan basıncı ayarlanır. Hipertansiyonu olanlarda baroreseptör cevabı daha yüksek kan basıncı seviyelerinde ortaya çıkabilmektedir. Sodyum, vücut sıvı volümünün etkisiyle böbrekler, tuz alımı, hücre içi kalsiyum ve diğer iyonların dağılımını etkiler; bu da sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile ilgili değişikliklere yol açar. Pek çok kişide aşırı sodyum alımının kan basıncının yükselmesine yol açtığı bilinmektedir.

Merkezi sinir sisteminin rolü ise serebral korteksteki stres reseptörleri, hipotalamik çekirdekleri uyarak merkezi sempatik deşarjlarla, böbrekleri ve diğer organları etkiler. Bunun sonucunda renal arteriyoler vazokonstriksiyon ve efferent renal sempatik sinir aktivitesinde artış; dolayısıyla kalp debisi, kalp hızı ve kan basıncında artış meydana gelir. Tip A kişilik özelliğine sahip kişilerde normal şartlarda kan basıncı diğer kişilerden farklı olmadığı halde, stres durumunda kan basıncı daha fazla yükselir.

Sempatik aktivite artışı, hipertansiyon patogenezindeki muhtemel faktörlerden biridir. Hipertansiyonun erken dönemindeki genç hastalarda emosyonel instabilite ile kalp hızı ve debideki artış dikkati çeker. Bu hastalarda plazma norepinefrin düzeyi de artmış bulunur. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde afferent arteriyolün gerilmesi, efektif kan hacminin azalması veya distal tübülüslerde sodyum konsantrasyonunun azalması gibi faktörler, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini uyarır. Anjiyotensin II, son derece güçlü bir vazokonstriktör ajandır. Hipertansif hastalarda yapılmış olan çalışmalarda, plazma renin aktivitesi hastaların % 25'sinde düşük, % 60'ında normal ve %15 kadarında yüksek olarak bulunmuştur.

Endotelial Disfonksiyon

Endotel, kandaki elementlere bariyer görevi görmektedir. Bunun yanı sıra, kan ve diğer dokularla aktif biyolojik etkileşim içinde faaliyet göstermektedir. Arter ve venlerin içindeki endotel tabakası, kan ve potansiyel trombojenik subendotelial dokular arasında tromboresistant tabaka oluşturur. Endotel aynı zamanda dolaşım aracılığı ile tonus, büyüme ve inflamasyonu düzenler. Vasküler endotelle ilişkili reaksiyonlara aşırı inflamatuvar ve fibroproliferatif cevap ateroskleroz gelişiminde önemlidir. Endotelial disfonksiyon, tanım olarak endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) ulaşılabilirliği ve oksidatif streste bozukluk nedeni ile endotel hücrelerinin fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğramasıdır (16).

Endotelial disfonksiyon aterogeneze, intima kalınlaşmasına ve aterosklerotik plak oluşumuna öncülük eden bir olaydır. Aterosklerozun yanı sıra yaşlanma, hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, kalp yetersizliği ve sigara içme gibi çeşitli durumlarda görülür.

Hipertansiyon, artmış damar oksidatif stresi ile ilişkilidir. Oksidatif stresin mi hipertansiyona, yoksa hipertansiyonun mu oksidatif strese yol açtığı tartışma konusudur. Oksidatif stresin hipertansiyona zemin hazırlaması ile ilgili nedenler arasında NO'nin oksidatif streste reaktif oksijen türleri ile etkileşimi; vazokonstriktör etkisi olan lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşması; endotel hasarı; hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunun artması; endotel geçirgenliğinin artması ve inflamasyonun uyarılması gösterilebilir. Oluşan oksidatif stres, damar düz kas hücre proliferasyonunun, hipertrofisinin ve kollajen birikiminin artmasına yol açar. Bu koşullarda damarın media tabakası kalınlaşır; damar lümeni daralır ve damar gevşemesi bozulur (17). Sonuçta, endotelial fonksiyon tedrici olarak bozulmakta ve zamanla NO seviyesinde meydana gelen azalma, kan basıncında kademeli bir artışa neden olmaktadır.

NO, lokal ve sistemik kan akımını kontrol eden vazodilatör bir mediyatördür. Memeli hücreler, L-arjininden NO sentezlemektedir (18). NO sentezi, NOS'a bağımlı ve NOS'dan bağımsız olmak üzere iki yolla olmaktadır. Bunlardan L-arjininden NOS enzimi yoluyla NO ve L-sitrülinin üretildiği yola "*NOS bağımlı yol*" denilmektedir. "*NOS'dan bağımsız yol*"da ise NO, nitrat ve nitrit ana ürünlerdir. NO sentezinde görevli NOS enzimleri üç ana gruptan oluşmaktadır: Bunlar nöronal NOS (nNOS, NOS I), indüklenbilir NOS (Inducible NOS, iNOS, NOS II) ve endotelial NOS'dır (eNOS, NOS III). Bu üç enzim de damar duvarında sentez edilmektedir. Damar düz kas yapısında saptanabilen ve inflamatuvar sitokinlere cevap olarak salınan enzim formu iNOS'dır. nNOS ise yine damar düz kaslarında hipoksi, büyüme faktörü ve yırtılma stresine bağlı olarak salınmaktadır. Sağlıklı damar duvarında endotel, eNOS yoluyla NO'ı üretir. Üretilen NO, damar tonusunu, trombosit agregasyonunu ve lökosit adezyonunu sağlayan ana kaynaktır (18, 19). Endotel tabakanın yapısının bozulması ve eNOS'ın azalması veya işlevini kaybetmesi, ateroskleroz için kritik basamaktır (20). iNOS'ın aktivitesi ise eNOS'ın etkinliğinin azalması sonucu, kompensatuvar olarak artmaktadır. iNOS yoluyla üretilen NO ve serbest oksijen radikalleri de doku hasarı ve disfonksiyonunu artırmaktadır (21). Fakat son yıllarda yapılan bazı

çalışmalarda iNOS inhibisyonunun, renal vasküler rezistansı artırarak hipertansiyon gelişmesine zemin hazırladığı gözlenmiştir. Ayrıca iNOS geninde bozukluk oluşturulan ratlarda yapılan çalışmalarda hipertansiyon oranının yüksek saptanmış olması, hipertansiyonda iNOS aktivitesi ile ilişkili mekanizmaların henüz net olmadığını göstermektedir (22, 23).

Endotelial disfonksiyon yüksek oksidatif stresle ilişkili olup, okside LDL (OxLDL) ile beslenir. OxLDL monosit adezyonunu, subendotelial boşluğa göçü, makrofajlara dönüşümü ve sonuçta köpük hücreleri oluşumunu etkiler. Endotelial disfonksiyon ve plazma adezyon molekülleri arasında yakın ilişki gözlenmiştir (24). Oksidatif stres, endotel hasarına ve endotelin relaksasyonunun bozulmasına sebep olmaktadır. Ayrıca LDL'nin oksidasyonuna zemin hazırlamaktadır. Oluşan OxLDL renin anjiotensin sistemini (RAS) direkt aktive etmektedir. Diğer taraftan RAS aktivasyonu ise LDL'nin oksidasyonunu artırmaktadır. Hem OxLDL'deki, hem de RAS'ndeki bu artış oksidatif stresi artırmakta, bu durum endotel hasarına zemin hazırlamaktadır. OxLDL majör aterojenik lipoproteinlerden birisidir. Makrofajların üzerindeki çöpçü reseptörlerce yakalanır; köpük hücre oluşumuna ve aterosklerotik lezyonlara sebep olur. Ayrıca NO üretimini azaltarak, NO'in damar genişletici etkisini de azaltmaktadır. Sonuç olarak NO'in azalmasıyla aterosklerotik damarda konstrüksiyona sebep olmaktadır.

Ayrıca OxLDL reseptörü olan Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) de bu patogeneze oldukça etkili rol oynamaktadır. OxLDL artışına bağlı RAS aktivasyonu sonucu oluşun AT II, LOX-1'i artırmaktadır. Bu sebeple OxLDL ve RAS sistemi, HT'un gelişiminde oldukça büyük öneme sahiptir. LOX-1, 50 kD'luk OxLDL için tip 2 membran protein reseptörüdür. LOX-1 fibroblastlarda, makrofajlarda, kalp hücrelerinde, düz kas hücrelerinde eksprese edilmektedir. İnvitro örneklerde, LOX-1'in endotel hücrelerindeki ekspresyonu çok azdır. OxLDL, AT II, TNF- α ve yırtılma stresi gibi proinflatuar, pro-oksident ve mekanik uyarılarla hızlı bir şekilde indüklenmektedir (25). Eksprese edilmesinde en etkili faktör OxLDL'dir. İnvivo örneklerde de bazal LOX-1 ekspresyonu düşüktür. Hipertansiyon, diyabetes mellitus ve dislipidemi gibi birçok patolojik durumda seviyesi artmaktadır (26).

Son çalışmalar LOX-1'in, reaktif oksijen türlerine (ROS) ve oksidatif strese bağlı olarak varlığı indüklenen, çok ligandlı bir reseptör olduğunu göstermiştir. Ayrıca LOX-1'in

ekspresyonu da oksidatif stresi ve hücre hasarını artırmaktadır. Bu durum apoptozis aşamasındaki endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve monosit/makrofajlarda LOX-1'in ekspresyonunun artışı ile gösterilmiştir (27,28).

Ateroskleroz damar duvarının bir hastalığıdır. HT da ateroskleroz için risk faktörlerinden birisidir. Renin anjiotensin sistemi (RAS), HT ve ateroskleroz gelişimi için oldukça önemlidir. AT II'nin damar düz kas hücrelerine etkisi ile damar duvarının remodelingi artmaktadır. Bu durumda damar lümeninin çapı azalır ve erken dönemde damar duvarında kalınlaşma saptanır. Bu kalınlaşmanın tespiti için karotis arterler uygun bir bölgedir ve genel aterosklerozun iyi bir göstergesidir (29). Çalışmalar, KİMK'nın doppler ile ölçümünün, toplumda yaşayanlarda, damardaki mevcut aterosklerozun saptanmasında en etkili ve en kesin noninvaziv yöntem olduğunu göstermiştir (30). Çalışmalar, asemptomatik yaşlı hipertansif hastalarda, hastalık ile KİMK arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Yine izole sistolik hipertansif hastalarda da KİMK, normal popülasyona göre anlamlı oranda artmış bulunmuştur (31).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri ve Genel Dahiliye polikliniğine başvuran 60 yaş ve üzeri, 30 esansiyel hipertansif hasta ile 30 normotansif kontrol (Yaşlı grup); 20 ile 50 yaş arasında 30 esansiyel hipertansif hasta ve 30 normotansif kontrol (Genç grup) olmak üzere, toplam 120 kişi dâhil edildi. Esansiyel hipertansiyon gruplarına yeni tanı almamış ve tedavi altında olan hastalar dâhil edilirken; kontrol grupları ise, diğer gruplara benzer yaş ve cinsiyette, çeşitli nedenlerle polikliniğe başvuran, arteriyel kan basıncı ölçümleri 130/80 mmHg'nın altında ve sağlıklı olduğu tespit edilen kişilerden oluşturuldu.

Tüm gönüllülerden çalışma öncesinde yazılı ve sözlü onayları alındı. Araştırma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Araştırmalar Etik Kurulu'nca onaylandı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve kontrol gruplarının son bir ay içerisinde takipleri sırasında yapılan biyokimyasal parametreleri (Tam kan sayımı, kanda üre, kreatinin, elektrolitler, ürik asit, glikoz, AST, ALT, alkalen fosfataz, albümin, lipit parametreleri, sedimentasyon, CRP, tam idrar tahlili, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve mikroalbuminüri) değerlendirildi. Çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uymayanlar çalışmaya alınmadı.

Ateroskleroz risk faktörlerinden hiperlipidemi (LDL >130 mg/dL, TG >160mg/dL) ve diyabetes mellitusu olanlar, obezler (BMİ > 27 kg/m²), sigara ve alkol kullanımı olanlar, periferik damar hastalıkları, endokrin hastalıklar, kronik inflamatuvar sistemik hastalıklar (Kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, KOAH, romatizmal hastalıklar vb.) ve malignitesi olan kişiler çalışmaya alınmadı. Ayrıca kan basıncını, lipit metabolizmasını, oksidan ve antioksidan durumlarını etkileyecek ilaç kullanımı olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar ve sağlıklı bireylere ait kan örnekleri, 12 saatlik gece açlıktan sonra EDTA ve K₃ içermeyen toplama tüplerine alındı. 4000xg hızda 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri, analiz edilinceye kadar -80°C de saklandı. Hastalar ve sağlıklı

bireylere ait serumlar kullanılarak OxLDL (Oxidized LDL ELISA Kit, Mercodia, Cat. No: 10-1143-01, Sweden), LOX-1 (Human Lectin Like Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor 1 (LOX1), Uscn Life Science Inc. ELISA Kit, Cat. No: SEB859Hu, USA), NO (Nitric Oxide (total), detection kit, Enzo Life Sciences, Cat. No: ADI-917-020, Switzerland) ve iNOS (Human Nitric Oxide Synthase 2, Inducible (NOS2), Uscn Life Science Inc. ELISA Kit, Cat. No: SEA837Hu, USA) düzeyleri ticari ELISA kitleri kullanılarak saptandı.

Karotis Doppler incelemesinde, ekstrakraniyal karotis arterler standart protokol ile değerlendirildi. Ultrasonografik değerlendirmede, 5-10 MHz frekansa sahip transduser ile donatılmış renkli Doppler ultrason cihazı (ATL, Ultramark 9 HDI) kullanıldı. Tüm ölçümler sessiz ortamda, oda ısısında ve 10 dakikalık dinlenme sonrasında yapıldı.

Supin pozisyonda, boynun hafif hiperekstansiyonunda ana karotis arter, karotis bulbusu ve ekstrakraniyel karotis arterler değerlendirildi. Anekoik boşluk ile ayrılan birbirine paralel iki ekojenik hat, damar duvarı hizasında tespit edildi. Bu iki hat daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi, damar duvarında intima ve adventisya katmanlarından oluşmaktadır (32). Bu iki hat arasındaki ölçüm intima media kalınlığını veren güvenilir indekstir. İntima media kalınlığını tespit etmek için sağ ve sol ana karotis arterlerin distali, bifurkasyonu ve internal karotis arterlerin proksimali ultrasonografi ile ölçüldü. Arka (Uzak) duvar, yakın duvardan daha iyi görülebildiğinden, her segment için arka duvar ölçümleri alındı. Plak varlığında duvar kalınlığı ölçümü plak seviyesinden yapılmadı. Plakın yerleşimi, büyüklüğü, sayısı ve hemodinamik etkileri gri skala, renkli doppler, spektral doppler ultrason ölçümleri ile belirlendi. Tüm ölçümler, ultrason cihazının elektronik ölçümü kullanılarak, uzunlama incelemede elde edilmiş sabit görüntüler üzerinden yapıldı.

Tüm grupların ultrasonografik ölçüm ve değerlendirmeleri, grupların dağılımları ve içerikleri hakkında bilgi sahibi olmayan aynı radyolog tarafından yapıldı.

İstatiksel analizler, Windows SPSS 20.0 programı ile hesaplandı. Cinsiyetteki farklılıklar Chi-square test kullanılarak değerlendirildi. Tüm istatiksel karşılaştırmalar eşleştirilmiş Student t-testi veya eşleştirilmemiş t-testi kullanılarak yapıldı. Eşleştirilmemiş t-testi de non-parametrik Wilcoxon testi ile doğrulandı. İstatiksel olarak 0,05'in altındaki p değeri anlamlı kabul edildi. Bütün bilgiler ortalama $\pm$ standart sapma ile ifade edildi.

Sayısal veriler için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Verilerin sınıflandırılması, Spearman korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. Hipertansiyon gruplarında hipertansiyona etkili parametrelere bakılırken multipl regresyon analizi yapıldı. Tanısal doğruluğu değerlendirmek için ROC eğrisi analizi kullanıldı. ROC eğrisinin altında kalan alan (AUC) hesaplandı.



4. BULGULAR

Genç grubun genel özellikleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Genç grubun yaş ve cinsiyet dağılımları birbirine benzerdi. Genç kontrollerin yaş ortalaması $41,6 \pm 4,8$ yıl; hipertansiyon grubunun ise $43,6 \pm 3,9$ yılı.

Genç kontrol grubunda sedimantasyon, LDL düzeyleri hipertansiyon grubuna göre anlamlı oranda düşük saptandı (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,026$). Her iki grupta CRP, trigliserid, HDL ve karotis intima media kalınlıkları değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4: Genç grubun demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve intima media kalınlıkları

	Kontrol (n=30)	Hipertansiyon (n=30)	P
Cinsiyet (K/E)	22/8	20/10	-
Yaş (yıl)	$41,6 \pm 4,8$	$43,6 \pm 3,9$	0,094
Hastalık Süresi (yıl)	-	$5,21 \pm 4$	-
Sedimantasyon (mm/h)	$9,6 \pm 5,9$	$16,5 \pm 10,2$	0,002
CRP (mg/L)	$1,6 \pm 1,6$	$3,1 \pm 2,4$	0,132
Total Kolesterol (mg/dl)	$172,1 \pm 23,4$	$181,7 \pm 16,2$	0,070
LDL (mg/dl)	$99,3 \pm 21,4$	$110 \pm 16,8$	0,026
TG (mg/dl)	$79,1 \pm 36,2$	$96,7 \pm 36$	0,580
HDL (mg/dl)	$60,7 \pm 13,9$	$53,4 \pm 14,2$	0,804
KİMK (mm)	$0,6 \pm 0,14$	$0,84 \pm 0,12$	0,585

CRP: C reaktif protein, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **TG:** Trigliserid, **KİMK:** Karotis intima media kalınlığı

Yaşlı grubun genel özellikleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

Yaşlı grubun yaş ve cinsiyet dağılımları birbirine benzerdi. Yaşlı kontrollerin yaş ortalaması $69 \pm 7,9$ yıl, hipertansif grubun ise $72,6 \pm 8,6$ yılı. Yaşlılarda her iki grupta sedimantasyon, CRP, total kolesterol, LDL, trigliserid, HDL ve karotis intima media kalınlıkları arasında fark saptanmadı.

Tablo 5: Yaşlı grubun demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve intima media kalınlıkları

	Kontrol (n=30)	Hipertansiyon (n=30)	p
Cinsiyet (K/E)	14/16	20/10	-
Yaş (yıl)	$69 \pm 7,9$	$72,6 \pm 8,6$	0,409
Hastalık Süresi (yıl)	-	$13 \pm 6,8$	-
Sedimantasyon (mm/h)	$17 \pm 9,6$	$25 \pm 12,8$	0,634
CRP (mg/L)	$3,5 \pm 2,5$	$4,4 \pm 2,9$	0,906
Total Kolesterol (mg/dl)	$192,6 \pm 13,8$	$197,6 \pm 27,7$	0,376
LDL (mg/dl)	$115 \pm 16,2$	$114,6 \pm 14,3$	0,824
TG (mg/dl)	$88,2 \pm 37,5$	$105,5 \pm 39,5$	0,426
HDL (mg/dl)	$62,4 \pm 21,1$	$59 \pm 15,6$	0,475
KİMK (mm)	$1,01 \pm 0,13$	$1,06 \pm 0,16$	0,111

CRP: C reaktif protein, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein,
TG: Trigliserid, **KİMK:** Karotis intima media kalınlığı

Genç grupta endotel hasar belirteçlerinden LOX-1 düzeyi, hipertansiyon grubunda $1,21 \pm 1,02$ ng/mL, kontrol grubunda $0,43 \pm 0,34$ ng/mL saptandı. OxLDL düzeyi de hipertansiyon grubunda $11,9 \pm 8,7$ mU/L, kontrol grubunda $5,2 \pm 4,9$ mU/L bulundu. Genç grupta LOX-1 ve OxLDL düzeyleri hipertansiyon grubunda, kontrole göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,001$). NO ve iNOS düzeyleri hipertansiyon grubunda daha düşük saptanmasına rağmen her iki grup arasında anlamlılık saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6: Genç grupta endotel hasar belirteçlerinin düzeyleri

	Kontrol grubu (n=30)	Hipertansiyon grubu (n=30)	p
LOX-1 (ng/mL)	0,43 ± 0,34	1,21 ± 1,02	<0,001
OxLDL (mU/L)	5,2 ± 4,9	11,9 ± 8,7	0,001
NO (µmol/L)	9,89 ± 5,3	9,3 ± 5,09	0,755
iNOS (pg/mL)	298 ± 87	262 ± 61	0,089

Yaşlı grupta endotel hasar belirteçlerinden LOX-1 düzeyi, hipertansiyon grubunda $1,49 \pm 0,68$ ng/mL, kontrol grubunda $0,7 \pm 0,23$ ng/mL saptandı. OxLDL düzeyi de hipertansiyon grubunda $9,3 \pm 6,2$ mU/L, kontrol grubunda $6,1 \pm 3,2$ mU/L bulundu. Yaşlı grupta LOX-1 ve OxLDL düzeyleri hipertansiyon grubunda kontrole göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Sırasıyla $p<0,001$, $p=0,016$).

Yaşlı grupta NO düzeyleri hipertansiyon grubunda $9,5 \pm 3,7$ µmol/L ve kontrol grubunda $16,5 \pm 6,4$ µmol/L; iNOS düzeyleri hipertansiyon grubunda 266 ± 74 pg/mL ve kontrol grubunda 353 ± 132 pg/mL bulundu. Hipertansiyon grubunda NO ve iNOS düzeyleri kontrole göre anlamlı olarak düşüktü (Sırasıyla $p<0,001$, $p=0,003$) (Tablo 7).

Tablo 7: Yaşlı grupta endotel hasar belirteçlerinin düzeyleri

	Kontrol (n=30)	Hipertansiyon (n=30)	p
LOX-1 (ng/mL)	0,7 ± 0,23	1,49 ± 0,68	<0,001
OxLDL (mU/L)	6,1 ± 3,2	9,3 ± 6,2	0,016
NO (µmol/L)	16,5 ± 6,4	9,5 ± 3,7	<0,001
iNOS (pg/mL)	353 ± 132	266 ± 74	0,003

Genç grupta korelasyon bulguları

Genç grupta LOX-1 ile OxLDL ($r=0,645$, $p<0,001$) arasında pozitif, iNOS ($r=-0,394$, $p<0,002$) ile negatif korelasyon bulundu. OxLDL ile NO ($r=-0,310$, $p<0,016$) ve iNOS ($r=-0,432$, $p<0,001$) arasında negatif ilişki bulundu. NO ile iNOS ($r=0,508$, $p<0,001$) arasında pozitif ilişki saptandı.

KİMK ile LOX-1 ($r=0,451$, $p<0,001$) ve OxLDL ($r=0,677$, $p<0,001$) arasında pozitif; NO ($r=-0,505$, $p<0,001$) ve iNOS ($r=-0,494$, $p<0,001$) arasında negatif korelasyon tespit edildi.

Genç hipertansiyon grubunda korelasyonlar

LOX-1 ile OxLDL ($r=0,697$, $p<0,001$) arasında pozitif, iNOS ($r=-0,565$, $p<0,001$) ile negatif ilişki bulundu. OxLDL ile NO ($r=-0,391$, $p<0,032$) ve iNOS ($r=-0,538$, $p<0,002$) arasında negatif korelasyon saptandı.

KİMK ile LOX-1 ($r=0,438$, $p<0,016$) ve OxLDL ($r=0,515$, $p<0,004$) arasında pozitif, NO ($r=-0,691$, $p<0,001$) ve iNOS ($r=-0,563$, $p<0,001$) ile negatif korelasyon saptandı.

Yaşlı grupta korelasyon bulguları

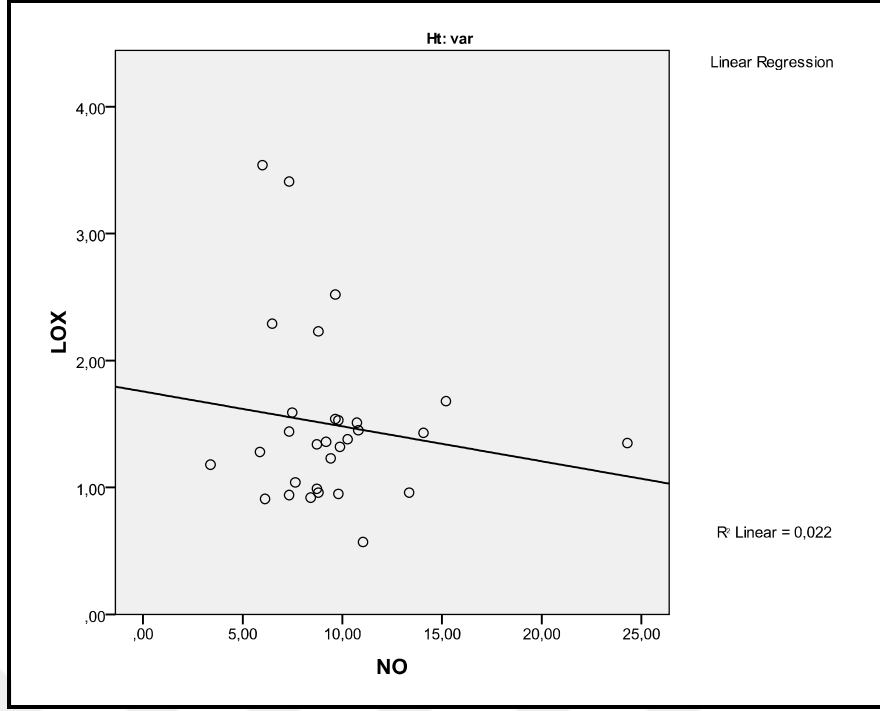
Yaşlı grupta LOX-1 ile OxLDL ($r=0,456$, $p<0,001$) arasında pozitif; iNOS ($r=-0,483$, $p<0,001$) ile negatif ilişki saptandı. OxLDL ile NO ($r=-0,379$, $p<0,003$) ve iNOS ($r=-0,497$, $p<0,001$) arasında negatif ilişki saptandı.

KİMK ile LOX-1 ($r=0,356$, $p<0,005$) ve OxLDL ($r=0,767$, $p<0,001$) arasında pozitif; NO ($r=-0,490$, $p<0,001$) ve iNOS ($r=-0,410$, $p<0,001$) ile negatif ilişki saptandı.

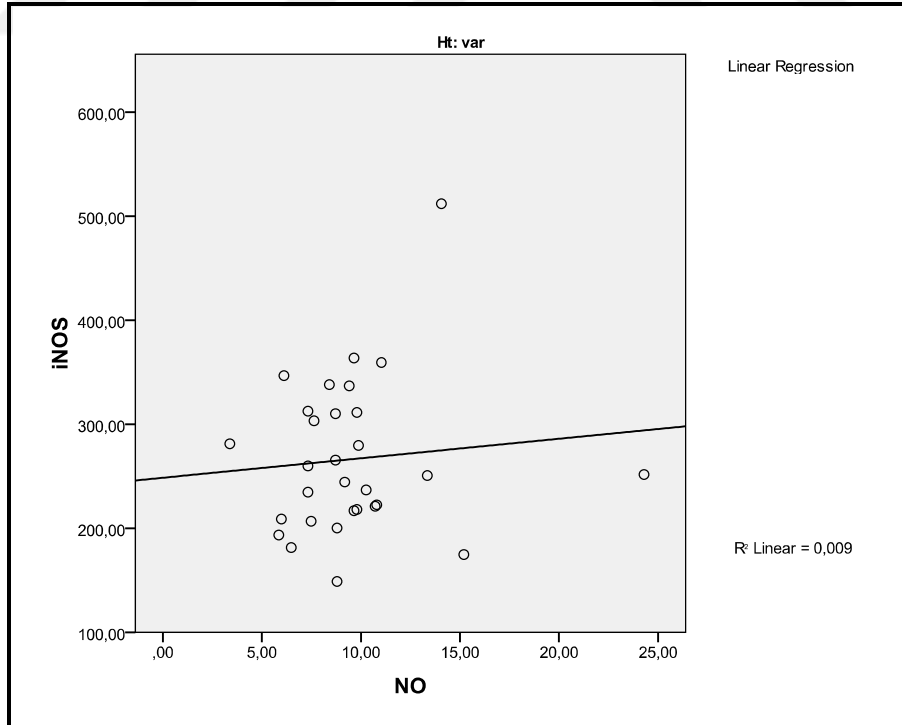
Yaşlı hipertansiyon grubunda korelasyonlar

LOX-1 ile NO ($r=-0,410$, $p<0,024$) arasında negatif korelasyon tespit edildi. OxLDL ile NO ($r=-0,762$, $p<0,001$) ve iNOS ($r=-0,572$, $p<0,001$) arasında negatif ilişki bulundu. NO ile iNOS ($r=0,556$, $p<0,001$) arasında pozitif ilişki saptandı.

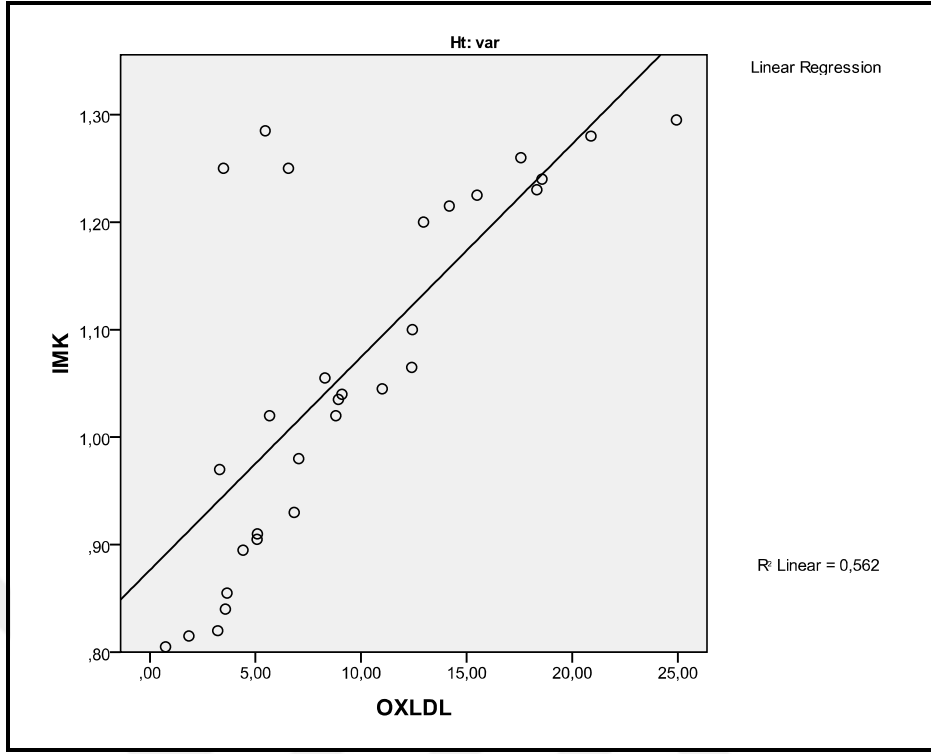
KİMK ile OxLDL ($r=0,750$, $p<0,001$) arasında pozitif, NO ($r=-0,826$, $p<0,001$) ile negatif ilişki saptandı.



Şekil 1: Yaşlı hipertansiyon grubunda LOX-1 ile NO korelasyonları



Şekil 2: Yaşlı hipertansiyon grubunda iNOS ile NO korelasyonları



Şekil 3: Yaşlı hipertansiyon grubunda KİMK ile OxLDL korelasyonları

Hipertansiyon gruplarının karşılaştırılması

Yaşlı ve genç hipertansiyon grupları tüm parametreler açısından karşılaştırıldığında sedimantasyon ($p=0,007$) ve total kolesterol yüksekliği ($p=0,009$) ile KİMK ($p<0,001$) artışı anlamlı saptanırken diğer parametreler arasında ilişki bulunmadı.

Yaşlı ve genç hipertansiyon grupları endotel hasar parametreleri ve KİMK ile çoklu regresyon analizi ile incelendiğinde hipertansiyonun, KİMK (Beta=0,748, $p<0,001$) ve OxLDL (Beta= - 0,496, $p<0,001$) ile ilişkili olduğu görüldü.

Normotansif gruplarının karşılaştırılması

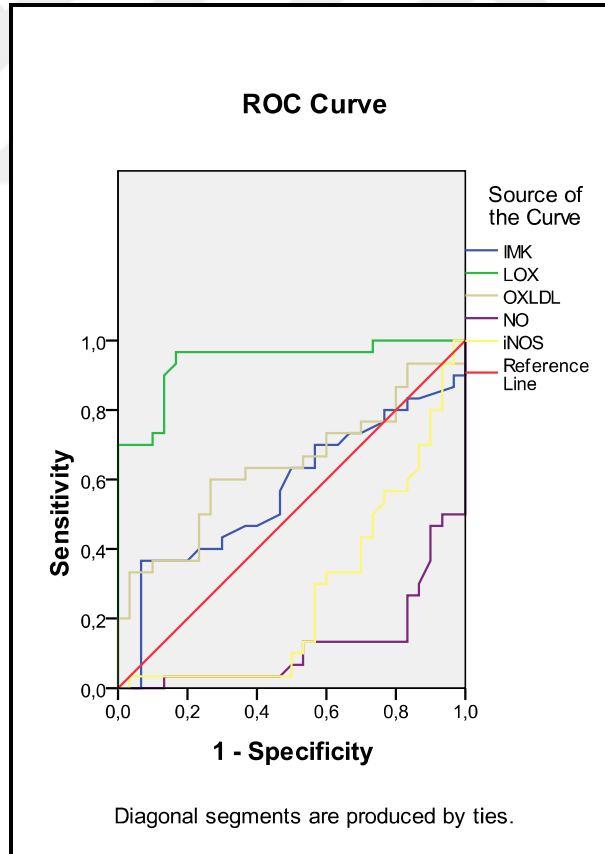
Yaşlı ve genç normotansif kontrol grupları tüm parametreler açısından karşılaştırıldığında, yaşlı kontrollerde LOX-1 ($p=0,001$) ve NO ($p<0,001$) yüksekliği ile KİMK ($p<0,001$) artışı anlamlı bulunurken; diğer parametreler arasında ilişki saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Kontrol gruplarında endotel hasar belirteçlerinin düzeyleri ve KİMK değerleri

	Genç Kontrol (n=30)	Yaşlı Kontrol (n=30)	p
LOX-1 (ng/mL)	0,43 ± 0,34	0,7 ± 0,23	0,001
OxLDL (mU/L)	5,26 ± 4,91	6,11 ± 3,21	0,43
NO (μmol/L)	9,89 ± 5,39	16,57 ± 6,44	<0,001
iNOS (pg/mL)	298,7 ± 87	323,7 ± 132	0,06
KİMK (mm)	0,604 ± 0,143	1,014 ± 0,135	<0,001

Yaşlı grupta ROC analizi

Yaşlı hipertansiyon ve kontrol grubu arasındaki ROC analizi şekil 4 'te ve tablo 9'da verilmiştir.



Şekil 4: Yaşlı grupta ROC eğrisi

Tablo 9: Yaşlı grupta ROC analizi değerleri

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	AUC	Kesim Değeri	P
LOX-1 (ng/mL)	86,7	86,7	0,939	0,945	<0,001
OxLDL (mU/L)	63,3	63,3	0,639	5,65	0,065
NO (μmol/L)	16,7	16,7	0,124	10,918	<0,001
iNOS (pg/mL)	33,3	33,3	0,271	285,611	0,002
KİMK (mm)	53,3	53,3	0,569	1,03	0,355

5. TARTIŞMA

Esansiyel hipertansiyonun patofizyolojisinde; hereditör faktörler, psikososyal faktörler, tuz, obezite, insülin direnci- hiperinsülinizm, vazodilatör hormonlarda dengesizlik, sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, renin anjiyotensin sistemi, endotelin ve nitrik oksit gibi faktörler rol oynar. Bu durum, multifaktöriyel bir problemle karşı karşıya olduğunu göstermektedir.

Ortalama kan basıncı değerleri, yaşın ilerlemesi ile sürekli artış gösterir. Yaşlanmayla birlikte kardiyovasküler sistemde önemli değişiklikler olur ve kardiyak rezerv azalır. Kollajen ve diğer yapısal elemanların yaşlanması, arteriyel sistemde elastisite kaybına ve periferik rezistans artmaya yol açar. Yaşla sistolik kan basıncındaki progresif artmanın temel mekanizması, büyük arterlerdeki elastisite ve gerginlik kaybıdır. Damar rijiditesinin belirginleşmesiyle, volümdeki küçük artışlar bile, yaşlılarda daha fazla basınç yükselmesine neden olur (33).

NO, yarı ömrü çok kısa, basit fakat pluripotent bir molekül olup; vücuttaki birçok organda fizyolojik ve patolojik olaylarda düzenleyici rol oynayan serbest radikallerdendir (40). NO, L-arjinin aminoasidinden, indüklenebilir NOS (iNOS), nöronal NOS (nNOS) ve endotelial NOS (eNOS) olmak üzere 3 farklı NOS enzimi tarafından üretilir.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda serum NO seviyesinde anlamlı bir azalma vardır (40,41). Bazı çalışmalarda serum NO seviyesinde meydana gelen azalma ortalama kan basıncı artışıyla korelasyon göstermektedir (41, 43). *Chien ve arkadaşlarının* hipertansif sıçanlarda yaptıkları çalışmada böbrekte NO eksikliğinin oksidatif strese zemin hazırladığı, bunun da hipertansiyona sebep olduğu gösterilmiştir.(44) *Santana ve arkadaşlarının* çalışmasında ise, hipertansiyonu olan hastalara ağır egzersiz yaptırılmış; egzersize bağlı olarak NO'nun arttığı, artan NO'nun kontrol grubuna göre tansiyonu anlamlı oranda düşürdüğü tespit edilmiştir (45). *Chen ve arkadaşlarının* çalışmasında da, L-arjinin verilen ve NOS yolu ile NO üretilen hipertansif sıçanlarda, klinik olarak belirgin tansiyon kontrolü sağlanmıştır. Bu çalışmada

genç hipertansif sıçanlarda renal NO eksikliği gösterilmiştir (23).

Sonuçta esansiyel hipertansiyonda endotelial fonksiyon tedrici olarak bozulmakta ve zamanla NO seviyesinde meydana gelen azalma kan basıncında kademeli bir artışa neden olmaktadır. Bu sonuçtan yola çıkarak NO'nun hipertansiyonu düşürmede etkili olabileceği üzerine çalışmalar yapılmıştır. *Chien ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada NO'nın öncülü olan L-sitrülin verilen sıçanlarda, NOS inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin'in (ADMA) azaldığı, buna bağlı olarak NO'nın arttığı ve tansiyonların normal seviyelere indiği gözlemlenmiştir (44). Fakat nitrat kullanımı ile kısa dönemde tansiyon kontrol altına alınsa da, oksidatif stres ortamında nitratın peroksinitrite dönüşmesi sebebiyle kullanımı önerilmemektedir (46). Ancak plazma NO konsantrasyonunun; EH'lu hastalar ve normotansif kişiler ile karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda yüksek (47), düşük (41, 42) ya da farklılık olmadığı (48) saptanmıştır. Bu konuda araştırmacılar bir konsensüse varamamışlardır. Çalışmalardaki bu farklılıkların nedeni, hipertansiyon hastalarının kullandıkları ilaçlardan kaynaklanabilir. Belki de yüksek NO düzeyleri, endotel hücrelerindeki endotelin-1 gibi vazokonstriksiyon bileşiklerin etkilerine karşı, koruyucu bir mekanizma olarak artabilir (49). *Yagi ve arkadaşlarının* yaptığı ve bunu destekleyen bir diğer çalışmada ise ARB tedavisinin verildiği sıçanlarda NO'nın arttığı ve oksidatif stresin azaldığı gösterilmiştir (50, 51).

Sağlıklı damar duvarında endotel, eNOS yoluyla NO'ı üretir. Damar düz kas yapısında saptanabilen ve inflamatuvar sitokinlere cevap olarak salınan enzim formu ise iNOS' tur. iNOS üzerine yapılan ilk çalışmalar, plak oluşumu ve gelişimi üzerinedir. Yağlı çizgilenmelerdeki aterosklerotik plaklardan iNOS mRNA'sının ve protein ekspresyonunun saptanması, iNOS'ın aterosklerozdaki rolünü göstermiştir (52). Sonrasında hipertansiyonlu, kardiyak hipertrofisi veya kalp yetersizliği olan hastalarda ve hayvan çalışmalarında iNOS ekspresyonunun arttığı ve bu artışın kardiyak disfonksiyon ve sitokin ekspresyonunun artışı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. iNOS'ın aktivitesi ise, eNOS'in etkinliğinin azalması sebebiyle kompensatuvar olarak artmaktadır. iNOS yoluyla üretilen NO ve serbest oksijen radikalleri de doku hasarını ve disfonksiyonunu artırmaktadır (21). iNOS'ın inhibisyonunun azalmış olması hipertansiyona zemin hazırlamaktadır. *Ying ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada, reninden bağımsız olan HT'da (Tuz bağımlı HT) iNOS'un rolünün olmadığı gösterilmiştir. Renin bağımlı HT'da ise, iNOS'ın rolü

gösterilmiştir. AT II, iNOS'ın ekspresyonunu endotelde, böbreklerde ve kalpte, oksidatif strese bağlı olarak artırmaktadır (52). Son yıllarda yapılan bazı diğer çalışmalarda iNOS inhibisyonunun, renal vasküler rezistansı artırarak, hipertansiyon gelişmesine zemin hazırladığı gözlenmiştir. Ayrıca *Chen ve arkadaşlarının* iNOS geninde bozukluk oluşturulan sıçanlarda yaptıkları çalışmalarda, hipertansiyon oranının yüksek saptanmış olması, hipertansiyonda iNOS aktivitesi ile ilişkili mekanizmaların NO'den farklı olarak henüz netleşmediğini göstermektedir (23). Bizim çalışmamızda NO ve iNOS düzeyleri, hem yaşlı, hem de genç hipertansiyon gruplarında düşük olarak saptandı. Genç kontrol ve HT grupları arasında, NO ve iNOS düzeylerinin düşüklüğünde anlamlılık bulunmazken; yaşlı HT grubunda, yaşlı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Hem yaşlılarda, hem de gençlerde NO düzeyindeki düşüklük ile KİMK arasında ise negatif korelasyon bulundu.

OxLDL'nin endoteli aktive etmesi sonucunda, aterogenezin erken evrelerinde görülebilen endotel disfonksiyonu gelişmektedir. OxLDL, endotel hücrelerindeki kemokinler ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), E ve P selektinler, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle etmektedir. Bu moleküller monositlerin endotele adezyonunu hızlandırmakta ve ateroskleroza başlatmaktadır (56). İn vitro örneklerde, LOX-1'in endotel hücrelerindeki ekspresyonu çok azdır. OxLDL ise, anjiyotensin-2, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve shear stres gibi proinflatuar, pro-oksidan ve mekanik uyarılarla hızlı bir şekilde indüklenmektedir (25). İn vivo örneklerde de bazal LOX-1 ekspresyonu düşüktür. Hipertansiyon, diyabetes mellitus ve dislipidemi gibi birçok patolojik durumlarda seviyesi artmaktadır (26).

OxLDL'nin kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu, birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur (57-60). *Miyazaki ve arkadaşları* koroner arter hastalarının ayırıcı teşhisi için yararlı bir belirteç olabileceğini düşündükleri malondialdehid-modifiye-LDL (MDA-LDL) düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında, koroner arter hastaları ile kontroller arasında LDL kolesterol düzeyleri açısından bir farklılık bulmazken; MDA-LDL düzeylerinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (61). Başka bir çalışmada, akut miyokard infarktüsü geçiren vakalarda OxLDL/kolesterol oranının, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (62).

Suzuki ve arkadaşlarının çalışmalarında, koroner arter hastalarında OxLDL ve LDL kolesterol düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek; HDL kolesterol düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur (57).

Ateroskleroz damar duvarının bir hastalığıdır ve erken dönemde damar duvarında kalınlaşma saptanır. Bu kalınlaşmanın tespiti için karotis arterler uygun bir bölgedir ve genel aterosklerozun iyi bir göstergesidir. HT da aterosklerozis için risk faktörlerinden birisidir. Renin AT sistemi (RAS), HT ve aterosklerozis gelişimi için oldukça önemlidir. AT II'nin damar düz kas hücrelerine etkisi, damar duvarının remodelingini artırmasıdır. Bu durum, damar lümeninin çapının azalması ve KİMK'nın artmasıyla karakterizedir (63,64).

Yaşlanma ile birlikte KİMK arttığı ve hipertansiyonu olan yaşlılarda normotansiflere göre KİMK'nın daha fazla arttığı görülmüştür. Antihipertansif tedavinin de KİMK'ı iyi yönde azalttığı gözlenmiştir. *Bota ve arkadaşları* tarafından, asemptomatik yaşlı hipertansif 1000 hasta üzerinde, HT ile KİMK arasındaki ilişkiyi göstermek için yapılan diğer bir çalışmada ise, izole sistolik hipertansif hastalarda KİMK normal popülasyona göre anlamlı oranda artmış bulunmuştur (31). Ayrıca *Ono ve arkadaşları* tarafından yapılan diğer bir çalışmada da, 24 ay boyunca ARB tedavisi verilen hipertansif hastalarda KİMK 0,867 mm'den 0,735 mm'ye inmiş; tedavi almayan hastalarda ise KİMK'nda anlamlı değişiklik saptanmamıştır (65).

Toikka ve arkadaşları, hipertansiyonu olan hastalarda KİMK ve OxLDL'nin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu, ayrıca KİMK'nın sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, OxLDL ve trigliserid seviyesi ile korele olduğunu göstermişlerdir (66). Çalışmamızda yaşlı ve genç hipertansiyon grupları tüm parametreler açısından karşılaştırıldığında total kolesterol ($p=0,009$) ve KİMK ($p<0,001$) değerleri, yaşlı hipertansiyon grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Toikka ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak yaşlı HT grubunda KİMK artışı ile OxLDL arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,001$). Ayrıca yaşlı ve genç hipertansiyon grupları regresyon analizi ile incelendiğinde, hipertansiyona en etkili değerlerin OxLDL ve KİMK olduğu görüldü.

Son yıllarda erken ve geç aterosklerotik lezyonların oluşumunda etken olarak OxLDL'nin lezyon bölgesindeki hücrelerle etkileşimi üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır. OxLDL'nin modifiye olmamış LDL'den daha hızlı bir şekilde makrofajlar tarafından

alınması köpük hücre oluşumuna ve sonuçta aterosklerozun yağlı çizgilenme lezyonunun gelişmesine neden olmaktadır (61). İnsanlarda ve deneysel hayvan modellerinde aterosklerotik lezyonlarda LOX-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (25, 26,68,69,70)

Lubrano ve arkadaşları koroner arter hastaları ile yaptıkları çalışmalarında, serum LOX-1 seviyesinin inflamatuvar belirteçler ve koroner arter hastalığının şiddetiyle korele olduğunu göstermiştir (71). Yine serum LOX-1 seviyesinin IL-6, CRP ve yaş ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği de aynı yıllarda saptanmıştır (72).

Sakurai ve arkadaşları endotel disfonksiyonu üzerine yaptıkları çalışmalarında, LOX-1 ile oksidatif stres arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (73). *Kelly ve arkadaşları* hipertansiyonu ve kalp yetmezliği olan, obez ve diyabetik farelerle yapmış oldukları çalışmada, LOX-1 ekspresyonunun arttığını saptamışlardır (74). *Hayashida ve arkadaşları* ise, semptomatik koroner kalp hastalığı olan akut koroner sendromlu hastalarda serum LOX-1 seviyesinin, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (75). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak LOX-1 düzeyleri, yaşlı ve genç hipertansiyon gruplarında, kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek saptandı. LOX-1 düzeyleri, yaşlı HT grubunda genç HT grubuna kıyasla yüksek saptanmasına rağmen iki grup arasında LOX-1 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Hipertansiyon gibi pro-aterojenik durumlar ile LOX-1, dinamik olarak upregüle ediliyor olabilir (76). Ayrıca yaşlı ve genç kontrol grupları karşılaştırıldığında, LOX-1 ve NO düzeylerinin yaşlanmayla birlikte anlamlı olarak arttığı saptandı (Sırasıyla $p= 0,001$, $p<0,001$). Yaşlı HT grubunda KİMK artışı ile OxLDL arasında pozitif korelasyon saptanırken; genç HT grubunda KİMK ile hem LOX-1, hem de OxLDL arasında pozitif korelasyon saptanması, LOX-1'in aterosklerotik süreçte OxLDL'den bağımsız bir risk göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca normotansiflerde yaşlanma ile beraber LOX-1'in gençlerden anlamlı olarak yüksekliği de, LOX-1'in aterosklerozda bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmaya aldığımız hastaların tümünde lipit düzeyleri normal sınırlardaydı. Bu nedenle baktığımız tüm endotel hasar parametreleri ve lipitler arasında anlamlı ilişki bulamadığımızı düşünüyoruz.

Ateroskleroz üzerine çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen; önlenmesi sağlanamamış ve etkin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Aterosklerozun birçok hastalığın gelişiminde rol oynaması, yüksek morbidite ve mortaliteye yol açması bu konuya ilgiyi artırmıştır. Özellikle yaşlanma ile birlikte ateroskleroza yol açan ve sıklığı giderek artan hipertansiyonun tanınması ve komplikasyonlarının önlenmesi için asemptomatik aşamadayken kolay uygulanabilir tetkiklerle tanı koyup gerekli önlemleri alabilmek son derece önem kazanmıştır. Çalışmamızda, OxLDL ve onun reseptörü olan LOX-1'in, kardiyovasküler hastalıklar için önemli birer risk faktörü ve hipertansiyon patogeneğinde de belirgin rolü olabileceklerini düşündük.. Hipertansiyon, ateroskleroz eğiliminde KİMK kadar OxLDL, LOX-1 yüksekliği ile NO ve iNOS değerlerinin düşüklüğü de önemlidir.

Sonuç olarak, vasküler endotel fonksiyon HT'da bozulmaktadır. Ateroskleroz riski açısından hastalarda bu parametrelere; özellikle endotel hasarının erken belirlenmesi için LOX-1, OxLDL, NO ve iNOS düzeylerine bakılarak; önlemlerin alınması gerektiği düşüncesindeyiz. Ancak bu konuda kesin karar verebilmek için, daha geniş katımlı, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, bu parametrelerin hipertansiyonlu hastalarda uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklar açısından prognozu göstermedeki rolünü anlamak amacıyla, prospektif çalışmalarla desteklenmeye ihtiyaç olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Grossman E. Does increased oxidative stress cause hypertension? *Diabetes Care*. 2008;31:S185–9.
2. Harrison DG, Gongora MC. Oxidative stress and hypertension. *Med Clin North Am*. 2009;93:621–35 (Frohlich ED, Editor).
3. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 1997; 96:3042-3047.
4. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999; 43:542-548.
5. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III27-32.
6. Shin HK, Kim YK, Kim KY, Lee JH, Hong KW. Remnant lipoprotein particles induce apoptosis in endothelial cells by NAD(P)H oxidase-mediated production of superoxide and cytokines via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 activation: prevention by cilostazol. *Circulation* 2004;109:1022-1028.
7. Kobayashi N, Hata N, Kume N, Seino Y, Inami T, Yokoyama S, Shinada T, Tomita K, Kaneshige T, Mizuno K. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 as an early biomarker for ST elevation myocardial infarction: time-dependent comparison with other biomarkers: time-dependent comparison with other biomarkers. *Circ J*. 2011;75(6):1433-9.
8. Li B, Zhang LH, Yang XG, Liu XT, Ren YG. Serum sLOX-1 levels are associated with the presence and severity of angiographic coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Clin Invest Med*. 2010;33:E398-404.
9. Uchida K, Suehiro A, Nakanishi M, Sawamura T, Wakabayashi I. Associations of atherosclerotic risk factors with oxidized low-density lipoprotein evaluated by LOX-1 ligand activity in healthy men. *Clin Chim Acta*. 2011;412:1643-7.
10. Kahlenberg JM, Thacker SG, Berthier CC, Cohen CD, Kretzler M, Kaplan MJ. Inflammasome activation of IL-18 results in endothelial progenitor cell dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2011;187:6143-56.
11. Kahlenberg JM, Thacker SG, Berthier CC, Cohen CD, Kretzler M, Kaplan MJ. Inflammasome activation of IL-18 results in endothelial progenitor cell dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2011;187:6143-56.

12. Chobanian Av ve ark. The seventh report of the joint national committee on prevention, detectionevaluation and treatment of high blood pressure (The JNC VII Report) JAMA2003;289:2560–2572.
13. Pickering G. Hypertension: Definitions, natural histories and consequences. Am J Med 1972;52:570-83.
14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 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 Caediology(ESC). J Hypertens 2007; 25:1105-87.
15. Kaplan NM. Clinical Hypertension 8th. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;p 63.
16. Ferroni P Et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. Nut Met.&Cardiovascular diseases 2006;16: 222-233.
17. Ehud Grossman. Increased Oxidative Stress Cause Hypertension? Diabetes Care 31 (Suppl. 2);2008;185–189.
18. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol. Rev 1991;43:109–142. [PubMed: 1852778]
19. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991;88:4651–4655. [PubMed: 1675786]
20. Hansson GK, Geng YJ, Holm J, Hardhammar P, Wennmalm A, Jennische E. Arterial smooth muscle cells express nitric oxide synthase in response to endothelial injury. J Exp. Med 1994;180:733–738.[PubMed: 7519246]
21. Kibbe M, Billiar T, Tzeng E. Inducible nitric oxide synthase and vascular injury. Cardiovasc. Res 1999;43:650–657. [PubMed: 10690336]
22. David L. Mattson, Celso Y. Maeda, Timothy D. Bachman,Allen W. Cowley Jr, Inducible Nitric Oxide Synthase and Blood Pressure. Hypertension 1998 Jan;31(1):15-20.
23. Chen P and Sanders P. Role of nitric oxide synthesis in salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats, Hypertension 1993;22:812-818.
24. Brevetti G, Martone VD, de Cristofaro T, et al. High levels of adhesion molecules are associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with peripheral arterial disease. Thromb Haemost 2001;85:63.

25. Kume N, Sawamura T, Moriwaki H, Aoyama A, Nishi E, Ueno Y, et al. Inducible expression of LOX-1, a novel lectin-like receptor for oxidized low density lipoprotein, in vascular endothelial cells. *Circ Res* 1998;83:322-7.
26. Chen M, Nagase M, Fujita T, Narumiya S, Masaki T, Sawamura T. Diabetes enhances lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in the vascular endothelium: possible role of LOX-1 ligand and age. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 87:962-8.
27. Li Y, Duan Z, Gao D, Huang S, Yuan H, Niu X. The new role of LOX-1 in hypertension induced neuronal apoptosis, *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Sep 7; 425(4): 735-40.
28. Nagase M, Hirose S, Sawamura T, Masaki T, Fujita T. Enhanced Expression of Endothelial Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor (LOX-1) in Hypertensive Rats, *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Aug 28;237(3):496-8.
29. Petrovic I, Petrovic D, Vukovic N, et al. Ventricular and vascular remodeling effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan and/or the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in hypertensive patients. *J Int Med Res* 2005; 33 (Suppl 1): 39A–49A.
30. Heiss G, Sharett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C, and the ARIC Investigators. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: Associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991;134: 250-256.
31. Bots M, Hofman A, Bruyn A, Jong P, Grobbee D. Isolated Systolic Hypertension and Vessel Wall Thickness of the Carotid Artery The Rotterdam Elderly Study. *Arterioscler Thromb*. 1993 Jan;13(1):64-9.
32. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399–406.
33. Labarthe DR: Hypertension. Wallace RB, Doebbelig BN (Ed): Public Health & Preventive Medicine. Fourteenth edition. Stamford, Connecticut, 1998; 949-957.
34. Abrams WB, Berkow R. The Merck Manual of Geriatrics, Merck & Co, 1990; 336-348.
35. Amir AR, Wilcox CS: Hypertension in the elderly : A renal perspective. *Clinical Geriatrics*. [http : // www. mmhc.com / cg / artieles / CG 9909 / wilcox.html](http://www.mmhc.com/cg/artieles/CG_9909/wilcox.html).
36. Reeves, AR Fondor, G Gyfe, CL Patterson, C Spence. JD Hypertension in the elderly. *Canadian Medical Association Journal*; 1993;149: 815-820. [http ://www. cine. Ca / cmaj / vol. 149 081 5 htm](http://www.cine.ca/cmaj/vol.149/0815.htm).

37. Moser M. Hypertension treatment and the prevention of coronary heart disease in the elderly. *American Family Physician* 1999. <http://www.aafp.org/afp/990301ap/1248.html>.
38. O'Brian R, Mc Dermott G. The second Australian National Blood Pressure Study-ANBP2. <http://www.health.adelaide.edu.au/ANBP2/main.htm>.
39. Reeves, AR Fondor, G Gyfe, CL Patterson, C Spence. JD Hypertension in the elderly. *Canadian Medical Association Journal*; 1993;149: 815-820. <http://www.cma.ca/cmaj/vol.149/0815.htm>.
40. Goldstein IM, Ostwald P, Roth S. Nitric oxide: a review of its role in retinal function and disease. *Vision Res* 1996; 36: 2979-2994.
41. Armas-Padilla MC, Armas-Hernandez MJ, Sosa-Canache B, et al. Nitric oxide and malondialdehyde in human hypertension. *Am J Ther* 2007; 14: 172-176.
42. Kedziora-Kornatowska K, Kornatowski T, Bartosz G, et al. Production of nitric oxide, lipid peroxidation and oxidase activity of ceruloplasmin in blood of elderly patients with primary hypertension. Effects of perindopril treatment. *Aging Clin Exp Res* 2006;18: 1-6.
43. Di Massimo C, Scarpelli P, Di Lorenzo N, et al. Impaired plasma nitric oxide availability and extracellular superoxide dismutase activity in healthy humans with advancing age. *Life Sci* 2006; 78: 1163-1167.
44. Chien SJ, Lin KM, Kuo HC, Huang CF, Lin YJ, Huang LT, Tain YL. Two different approaches to restore renal nitric oxide and prevent hypertension in young spontaneously hypertensive rats: l-citrulline and nitrate. *Transl Res*. 2014 Jan;163(1):43-52.
45. Santana HA, Moreira SR, Asano RY, Sales MM, Córdova C, Campbell CS, Espindola FS, Sposito AC, Nóbrega OT, Simões HG. Exercise intensity modulates nitric oxide and blood pressure responses in hypertensive older women. *Aging Clin Exp Res*. 2013 Apr;25(1):43-8.
46. Palmer J, Ashton D, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from l-arginine. *Nature* 1988 Jun 16;333(6174):664-6.
47. Zavaroni I, Ardigo D, Rossi PC, Zuccarelli A, Pacetti E, Monti L, Piatti PM, Reaven GM. Relationship between plasma nitric oxide concentration and insulin resistance in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2004 Jul;17(7):549-52.
48. Cittadino M, Goncalves de Sousa M, Ugar-Toledo JC, Rocha JC, Tanus-Santos JE, Moreno H Jr. Biochemical endothelial markers and cardiovascular remodeling in refractory arterial hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2003;25:25-33.

49. Obineche EN, Abdulle AM, Pathan JY, Nagelkerke NJD. Plasma Endothelin-1, Homocysteine, and Nitric Oxide Levels in a Multiethnic Hypertensive Cohort from the United Arab Emirates. *Journal of Medical Sciences* (2010); 3: 153-159.
50. Yagi S, Morita T, Katayama S. Combined treatment with an AT1 receptor blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor has an additive effect on inhibiting neointima formation via improvement of nitric oxide production and suppression of oxidative stress. *Hypertens Res* 2004; 27: 129–135
51. Cosentino F, Savoia C, De Paolis P, et al: Angiotensin II type 2 receptors contribute to vascular responses in spontaneously hypertensive rats treated with angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Am J Hypertens* 2005; 18: 493–499.
52. Luoma JS, Yla-Herttuala S. Expression of inducible nitric oxide synthase in macrophages and smooth muscle cells in various types of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch* 1999;434:561–568. [PubMed: 10394893]
53. Sun Y, Carretero OA, Xu J, Rhaleb NE, Yang JJ, Pagano PJ, Yang XP. Deletion of Inducible Nitric Oxide Synthase Provides Cardioprotection in Mice With 2-Kidney,1-Clip Hypertension. [HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Deletion+of+Inducible+Nitric+Oxide+Synthase+Provides+Cardioprotection+in+Mice+With+2-Kidney%2C1-Clip+Hypertension"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Deletion+of+Inducible+Nitric+Oxide+Synthase+Provides+Cardioprotection+in+Mice+With+2-Kidney%2C1-Clip+Hypertension) \o "Hypertension." *Hypertension* 2009 Jan;53(1):49-56.
54. Beierwaltes WH, Carretero OA. Nonprostanoid endothelium-derived factors inhibit renin release. *Hypertension* 1992; 19: 68-73.
55. Krämer GK, Ritthaler T, Ackermann M, et al. Endothelium-mediated regulation of renin secretion. *Kidney Int* 1994; 46: 1577-1579.
56. Li D, Mehta JL. Antisense to LOX-1 inhibits oxidized LDL-mediated upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion to human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2000; 101:2889-95.
57. Suzuki T, Kohno H, Hasegawa A, Toshima S, Amaki T, Kurabayashi M, Nagai R. Diagnostic implications of circulating oxidized low density lipoprotein levels as a biochemical risk marker of coronary artery disease. *Clinical Biochemistry* 2002;35:347-353.
58. Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, Itabe M, Takano T, Sugano J, Shimamura K, Kimura J, Michishita I, Suzuki T, Nagai R. Circulating Oxidized Low density lipoprotein levels a biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2243-2247.
59. Shimada K, Mokuno H, Masunaga E, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Miyauchi K, Diada H. Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004;174:343-347.

60. Mehta JL. Oxidized or native low density lipoprotein cholesterol. Which is more important in atherogenesis. *J Am Coll Card* 2006;48:980-982.
61. Miyazaki T, Shimada K, Sato O, Kotani K, Kume A, Sumiyoshi K, Sato Y, Ohmura H, Watanebe Y, Mokuno H, Diada H. Circulating malondialdehyde-modified LDL and atherogenic lipoprotein profiles measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005;179:139-145.
62. Fredrikson GN, Hedblad B, Berglund G, Nilsson J. Plasma oxidized LDL: a predictor for acute myocardial infarction? *J In Medi* 2003;253:425-429.
63. Petrovic I, Petrovic D, Vukovic N, et al. Ventricular and vascular remodeling effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan and/or the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in hypertensive patients. *J Int Med Res* 2005; 33 (Suppl 1): 39A–49A.
64. Olsen MH, Wachtell K, Neland K, et al. Losartan but not atenolol reduce carotid artery hypertrophy in essential hypertension. A LIFE substudy. *Blood Press* 2005; 14: 177–183.
65. Ono H, Minatoguchi S, Watanabe K, Yamada Y, Mizukusa T, Kawasaki H, Takahashi H, Uno T, et al. Candesartan Decreases Carotid Intima-Media Thickness by Enhancing Nitric Oxide and Decreasing Oxidative Stress in Patients with Hypertension. *Hypertens Res.* 2008 Feb;31(2):271-9.
66. Toikka JO, Laine H, Ahotupa M et al. Increased arterial intima-media thickness and in vivo LDL oxidation in young men with borderline hypertension. *Hypertension* 2000;36:929-933.
67. Zavaroni I, Ardigo D, Rossi PC, Zuccarelli A, Pacetti E, Monti L, Piatti PM, Reaven GM. Relationship between plasma nitric oxide concentration and insulin resistance in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2004 Jul;17(7):549-52.
68. Nagase M, Hirose S, Sawamura T, Masaki T, Fujita T. Enhanced expression of endothelial oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) in hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;237:496–8.
69. Murase T, Kume N, Korenaga R, Ando J, Sawamura T, Masaki T, et al. Fluid shear stress transcriptionally induces lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells. *Circ Res* 1998;83:328– 33.
70. Kataoka H, Miyamoto S. Expression of lectin-like oxidized lowdensity lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 1999;99:3110–7.
71. Lubrano V, Del Turco S, Nicolini G, Di Cecco P, Basta G. Circulating levels of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 are associated with inflammatory markers. *Lipids* 2008; 43:945-50.

72. Lambeth JD, Kawahara T, Diebold B. Regulation of Nox and Duox enzymatic activity and expression. *Free Radic. Biol. Med* 2007;43:319–331. [PubMed: 17602947]
73. Sakurai K, Sawamura T. Stress and vascular responses: endothelial dysfunction via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: close relationships with oxidative stress. *J Pharmacol Sci.* 2003; 91:182-6.
74. Kelly KJ, Wu P, Patterson CE, Temm C, Dominguez JH. LOX-1 and inflammation: A new mechanism for renal injury in obesity and diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294:1136-45.
75. Hayashida K, Kume N, Murase T, Minami M, et al. Serum soluble lectin like oxidized-LDL receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: A novel marker for early diagnosis. *Circulation* 2005; 112:812-818.
76. Gillote KL, Hörkkö S, Witztum JL, and Steinberg D. Oxidized phospholipids, linked to apolipoprotein B of oxidized LDL, are ligands for macrophage scavenger receptors. *J. Lipid Res.* 2000; 41:824-833.