

**T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ESANSİYEL HİPERTANSİYON İLE ÜROTENSİN  
2 İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR.GÜNTUĞ GÜNGÖR**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR.FIRAT BAYRAKTAR**

**İZMİR-2014**

**T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ESANSİYEL HİPERTANSİYON İLE ÜROTENSİN  
2 İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR.GÜNTUĞ GÜNGÖR**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR.FIRAT BAYRAKTAR**

**İZMİR-2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve öğrenimim süresince her konuda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve tez hazırlama sürecinde çalışmanın planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında sonsuz destek veren tez danışman hocam Prof.Dr. Fırat Bayraktar'a;

Tezimin ve meslek hayatımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, tüm özverisi ve bilgisi ile tıbbi çalışmaların yapılışı ve yönetilişi bakımından ufkumu açan, mesleki bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren, bir meslektaş olmanın ötesinde yakınlıkla her zaman yanımda olan Uzm.Dr. Mehmet Çalan'a,

İç Hastalıkları ihtisasım sırasında eğitimime, kişisel gelişimime ve hayat görüşlerime sonsuz katkılar sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Fatoş Önen ve tüm İç Hastalıklar Anabilim Dalı Üyeleri'ne,

Tezime katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç.Dr. Tuncay Küme'ye ve laboratuvar çalışmalarım sırasında değerli vaktini bana ayıran ve her türlü konuda benden yardımını ve özverisini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Uzm.Dr.Özlem Çalan'a,

Tezime başlama sürecinde bana ilk hastamı bularak yaptığım işin gerçekliğine inanmamı sağlayan Dr.Sema Çapkınoğlu'na,

Meslek hayatım boyunca her konuda maddi ve manevi benden yardımını ve desteğini esirgemeyen Dr.Sinem Burcu Kocaer, Dr.Aybüke Olgun, Dr.Özge Dokuzlar, Dr.Aslıgül Dünya Erdal'a,

Değerli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeline,

Son olarak tüm zorluklara rağmen hayatta bana yalnız olduğumu hissettirmeyen ve her zaman sonsuz sevgi, anlayış ve sabırlarıyla yanımda olan annem Göksel Güngör, babam Recep Güngör ve sevgili abim Göktuğ Güngör'e;

sonsuz teşekkür ediyorum.

Saygılarımla  
Dr.Güntuğ Güngör  
DEÜTF İç Hastalıkları  
İZMİR

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇİNDEKİLER	I
ŞEKİL LİSTESİ	V
TABLO LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	X
SUMMARY	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. HİPERTANSİYON	2
2.1.1. Hipertansiyon Tanım ve Sınıflaması	2
2.1.2. Hipertansiyon Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Hipertansiyon Etyolojisi	4
2.2. FİZYOPATOLOJİ	6
2.2.1. Hipertansiyon Fizyopatolojisi	6

<b>2.2.2. Genetik Faktörler</b>	<b>7</b>
<b>2.2.3. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu</b>	<b>7</b>
<b>2.2.4. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi</b>	<b>7</b>
<b>2.2.5. Renal Sodyum Tutulumu</b>	<b>8</b>
<b>2.2.6. Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci</b>	<b>9</b>
<b>2.2.7. Hipertansiyon ve Obezite</b>	<b>9</b>
<b>2.3. HİPERTANSİYON VE ENDOTEL FONKSİYONLARI</b>	<b>10</b>
<b>2.3.1. Endotel ve Fonksiyonları</b>	<b>10</b>
<b>2.3.2. Damar Tonusu</b>	<b>10</b>
<b>2.3.3. Endotel Disfonksiyonu</b>	<b>10</b>
<b>2.3.4. Endotel İşlevlerinin Değerlendirilmesi</b>	<b>12</b>
<b>2.4. ÜROTENSİN II</b>	<b>12</b>
<b>2.4.1. Ürotensin II ve Yapısı</b>	<b>12</b>
<b>2.4.2. Ürotensin II ve Kardiyovasküler Sistem</b>	<b>18</b>
<b>2.4.3. Ürotensin II ve Renal Sistem</b>	<b>18</b>
<b>2.4.4. Ürotensin II ve Pulmoner Hipertansiyon</b>	<b>19</b>

<b>2.5. KAN BASINCI</b>	<b>19</b>
2.5.1. Kan Basıncı Ölçümü	19
2.5.2. Evde Kan Basıncı Ölçümü	20
2.5.3. Hipertansiyonda Klinik ve Laboratuar Değerlendirme	20
2.5.4. Hipertansiyonda Kardiyovasküler Riskin Belirlenmesi	21
<b>2.6. ÖZEL HİPERTANSİYON TİPLERİ</b>	<b>23</b>
2.6.1. Beyaz Gömlek Hipertansiyonu	23
2.6.2. İzole Ambulatuvar veya Maskeli Hipertansiyon	23
<b>2.7. HİPERTANSİYON VE ORGAN HASARI</b>	<b>24</b>
2.7.1. Hipertansiyon ve Hedef Organ	24
2.7.2. Hipertansiyon ve Kalp Tutulumu	24
2.7.3. Hipertansiyon ve Göz Tutulumu	24
2.7.4. Hipertansiyon ve Serebral Tutulum	24
2.7.5. Hipertansiyon ve Böbrek Tutulumu	25
<b>3. ARAŞTIRMA GRUBU VE YÖNTEM</b>	<b>26</b>
3.1. Araştırma Grubu	26

<b>3.2. Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplanması</b>	<b>27</b>
<b>3.3. Laboratuvar Ölçümleri</b>	<b>28</b>
<b>3.4. İstatistiksel Analiz</b>	<b>28</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>29</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>37</b>
<b>6.KAYNAKLAR</b>	<b>41</b>

## **ŞEKİL LİSTESİ**

Şekil-1: Kan basıncı kontrolünde yer alan bazı faktörler

Şekil-2: Değişik türlerde olgun ürotensin II peptid yapısında yer alan sekanslar

Şekil-3: Ürotensin II etki mekanizması

Şekil-4: Ürotensin II ve insülin rezistansı

Şekil-5: Ürotensin II analogu ve ürotensin reseptörüne bağlanmasının moleküler yapısı

Şekil-6: Serum ürotensin II düzeyinin hipertansiyonu olan ve olmayan bireylerde gösterilmesi

Şekil-7: Serum ürotensin II düzeyi ile sistolik kan basıncı arasındaki ilişkinin gösterilmesi

Şekil-8: Serum ürotensin II düzeyi ile diyastolik kan basıncı arasındaki ilişkinin gösterilmesi

## **TABLO LİSTESİ**

Tablo-1: ESC-ESH 2013 hipertansiyon evrelemesi

Tablo-2: ESC-ESH 2013 hipertansif hastada laboratuvar incelemesi

Tablo-3: Hipertansif hastalarda kardiyovasküler riskin belirlenmesi

Tablo-4: Demografik ve laboratuvar verilerinin iki grup arasında karşılaştırılması

Tablo-5: Serum ürotensin II düzeyi ile klinik ve laboratuvar parametrelerinin ilişkisinin gösterilmesi

Tablo-6: Ürotensin II'nin hipertansiyon gelişimi üzerine olan etkisi

Tablo-7: Yaş, VKİ, göbek çevresi, hs-CRP, LDL kolesterol ve HOMA-IR'nin serum ürotensin II düzeyi üzerine etkisinin incelenmesi ( $R^2 = \%14.3$ )

## KISALTMALAR

ACE:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
AKB:	Ambulatuvar kan basıncı
ALT:	Alanin amino transferaz
AST:	Aspartat amino transferaz
AT1:	Anjiotensin reseptör 1
AT2:	Anjiotensin reseptör 2
Ca <sup>+2</sup> :	Kalsiyum
cGMP:	Siklik guanozin monofosfat
CPI-17:	C kinaz aktive protein fosfotaz 1 inhibitörü , 17 kilodalton
Cys:	Sistein
DAG:	Diaçilgliserol
DKB:	Diyastolik kan basıncı
EDHF:	Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör
ERK1/2:	Ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz
ESH-ESC:	Avrupa Hipertansiyon Derneği – Avrupa Kardiyoloji Derneği
ET-1:	Endotelin 1
GEF:	Guanin nükleotid değiştirici faktör
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızı
GNB3:	Guanin nükleotid bağlayıcı protein $\beta$ 3 subünit
GPR14:	G protein bağlı reseptör 14
GTP:	Guanozin trifosfat
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR:	Homeostasis model assesment - Insulin resistance
HRP:	Yabanturbu peroksidaz – Horseradish peroxidase
Hs-CRP:	Yüksek sensitiviteli c reaktif protein
HT:	Hipertansiyon
ICAM-1:	İnterselüler adezyon molekülü 1
IL-6:	İnterlökin 6
IL-8:	İnterlökin 8
IP <sub>3</sub> :	İnozitol trifosfat

JG:	Jukstaglomerüler
JNC:	Amerikan Ulusal Birleşik Komitesi
KB:	Kan basıncı
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
Lys:	Lizin
MCP-1:	Monosit kemoatraktan protein 1
METSAR:	Metabolik Sendrom Araştırması
MLC kinaz:	Miyozin hafif zincir kinaz
MLCP:	Miyozin hafif zincir fosfataz
MMP-2:	Matriks metalloproteinaz 2
MMP-9:	Matriks metalloproteinaz 9
mRNA:	Haberci RNA
NHANES:	Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi
NO:	Nitrik oksit
NOS2A:	Nitrik oksit sentaz 2A
NOS3:	Nitrik oksit sentaz 3
p38MAPK:	p38 mitojen aktive protein kinaz
PAI-1:	Plazminojen aktivite inhibitörü 1
PGI <sub>2</sub> :	Prostaglandin I <sub>2</sub>
Phe:	Fenilalanin
PIP <sub>2</sub> :	Fosfatidil inositol bifosfat
PKC:	Protein kinaz C
PLC:	Fosfolipaz C
RAAS:	Renin anjiotensin aldosterone sistemi
RhoA:	Ras homolog aile üyesi A
SCORE:	Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi
SKB:	Sistolik kan basıncı
t-PA:	Doku plazminojen aktiviteörü
TEKHARF:	Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
Thr:	Treonin
Trp:	Triptofan
Tyr:	Tirozin

Uİİ:	Ürotensin İİ
VCAM-1:	Vasküler hücre adezyon molekülü 1
VKİ:	Vücut kitle indeksi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

## ÖZET

### **ESANSİYEL HİPERTANSİYON İLE ÜROTENSİN 2 İLİŞKİSİ**

**Dr.Güntuğ GÜNGÖR**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı 35340**

**İnciraltı/İzmir**

[guntug@hotmail.com](mailto:guntug@hotmail.com)

**Amaç:** Ürotensin II bilinen en güçlü vazokonstriktif moleküldür. Esansiyel hipertansiyonun fizyopatolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Araştırmamızda esansiyel hipertansiyon tanısı olan hastalarda serum ürotensin II düzeyi ile kan basıncı arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Araştırmamız vaka kontrollü ve kesitsel bir araştırma olarak planlandı. 10/09/2013 – 10/06/2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran 60 esansiyel hipertansiyon tanılı birey ve benzer yaş aralığındaki ve benzer demografik özelliklere sahip 60 normotansif birey olarak iki farklı hasta grubu çalışmaya alındı. Araştırma grubundan en az sekiz saatlik açlık süresi sonrasında serumda ürotensin-II, açlık kan şekeri, kreatinin, elektrolitler, AST, ALT, lipid profili, tam kan sayımı, spot idrarda albümin, serum albümin, hs-CRP ve serum insülin düzeyi tetkikleri çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 60 (%50) hipertansif, 60 (%50) normotansif kontrol grubundan birey alındı. Hipertansif bireyler yaş ortalaması  $51.65 \pm 8.12$  olup, 30 erkek (%50) ve 30 kadın (%50); kontrol grubu yaş ortalaması  $50.75 \pm 6.72$  olup, 27 erkek (%45) ve 33 kadından (%55) oluşmaktaydı. Hipertansif grupta serum ürotensin II düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna göre yüksek saptandı (Hipertansiyon grubu:  $1277.26 \pm 182.87$ ; Kontrol grubu:  $857.50 \pm 72.93$ ;  $p=0.036$ ). Açlık kan şekeri, hs-CRP ve HOMA-IR düzeyleri hipertansif grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti ( $p<0.001$ ). Binary lojistik regresyon analizi

sonuçlarına göre; serum rotensin II düzeyindeki her 100 pg/mL'lik artış hipertansiyon gelişme riskini %4 olarak arttırmakta şeklinde saptandı. Multipl doğrusal regresyon analizinde vücut kitle indeksi ve HOMA-IR'nin (insülin rezistansı) serum rotensin II düzeyi üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Sonuç:** Araştırmamızda hipertansiyon tanısı olan hasta grubunda serum rotensin II düzeyi normotansif kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı. Kan basıncı ile serum rotensin II düzeyi arasında pozitif yönde bir ilişki saptandı. Ayrıca serum rotensin II ykseklėđi hipertansiyon gelişimi için diğer değişkenlerden bağımsız olarak bir risk faktörü olarak saptandı. Bu nedenle serum rotensin II düzeyini düşürmeye yönelik terapilerin kan basıncı kontrolünde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Esansiyel hipertansiyon, rotensin II, insülin direnci, vücut kitle indeksi

## SUMMARY

### RELATIONSHIP BETWEEN ESSENTIAL HYPERTENSION AND UROTENSIN II

**Güntuğ GÜNGÖR M.D.**

**Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Internal Medicine**

**Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Internal Medicine,**

**35340 Inciralti/Izmir**

[guntug@hotmail.com](mailto:guntug@hotmail.com)

**Objective:** Urotensin II is well-known as the most powerful vasoconstrictor molecule. It is thought to be effective in the pathophysiology of essential hypertension. In this study our aim was to investigate relationship between blood pressure and serum urotensin II levels in essential hypertension patients.

**Method:** Our study was designed as case-control and cross-sectional research. Sixty individuals who admitted Dokuz Eylul University Hospital Internal Medicine outpatient clinic between 10/09/2013 – 10/06/2014 with a diagnosis of essential hypertension and 60 normotensive individuals who had a similar age and similar demographic characteristics were enrolled in two different groups of patients. After a fasting period of at least eight hours urotensin II, fasting blood glucose, creatinine, electrolytes, AST, ALT, lipid profile, complete blood count, spot urine albumine, serum albumine, hs-CRP and serum insulin tests were studied from the serum samples of research groups.

**Findings:** 60 (%50) individuals as essential hypertensive group and 60 (%50) individuals as normotensive control group were included in the study. The mean age of hypertensive individuals was  $51.65 \pm 8.12$ , 30 of them were male (%50) and 30 of them were women (%50); the mean age of the control group was  $50.75 \pm 6.72$ , 27 of them were male (%45) and 33 of them were (%55). Serum urotensin II levels were statistically high in hypertensive group rather than control group (Hypertensive group:

1277.26± 182.87; Control group: 857.50 ± 72.93; p=0.036). Fasting blood glucose, hs-CRP and HOMA-IR levels were statistically high in hypertensive group (p<0.001). According to binary logistic regression analysis; every 100 pg/mL rise in serum urotensin II level related with a %4 increase in the risk of developing a hypertension. According to multiple linear regression analysis; the effects of body mass index and HOMA-IR on the serum urotensin II levels were statistically significant.

**Results:** Our findings suggested that serum urotensin II levels were statistically high in hypertensive group rather than normotensive control group. Positiv correlation determined between blood pressure and serum urotensin II level. Furthermore, it was determined that independently of other variables serum urotensin II elevation was a risk factor for developing a hypertension. Therefore we think that therapies for lowering serum urotensin II can be effective in the control of blood pressure.

**Keywords:** Essential hypertension, urotensin II, insulin resistance, body mass index

## **1.GİRİŞ VE AMAÇ**

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olmak yolunda gittikçe artan bir önem kazanmıştır. Epidemiyolojik araştırmalar sonucunda yüksek kan basıncının; kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, böbrek yetmezliği ve atriyal fibrilasyon için bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle hipertansiyon (HT) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (83).

Hipertansiyon prevalansı etnik farklılıklar göstermekle birlikte erişkin nüfusun yaklaşık %30-40'ında görülmektedir. (84,85). Türkiye'de yaklaşık 15-16 milyon hipertansiyon hastasının olduğu öngörülmektedir. Ulusal çapta yapılmış olan üç büyük çalışmada; genel hipertansiyon prevalansı %33.7 (TEKHARF çalışması), %31.8 (Türkiye Hipertansiyon Prevalans Çalışması) ve %41.7 (METSAR çalışması) olarak bulunmuştur.

Sistolik kan basıncında (SKB) gözlenen her 2 mmHg'lık artış için iskemik kalp hastalığı riski %7 ve iskemik inme riski %10 artış göstermektedir. Kardiyovasküler hastalıklara yönelik yapılacak olan efektif koruma önlemleri risk faktörlerinin belirlenmesi sonucunda mortalite ve morbidite üzerine en olumlu etkiyi göstermektedir (84).

Hipertansiyon tedavisinde geliştirilen yeni ilaçlara rağmen kan basıncı kontrolünde yeterince başarı sağlanamamaktadır (85). Ürotensin II (Ull) bilinen en güçlü vazokonstriktif moleküldür (87). Yapılan çalışmalarda ürotensin reseptörüne sahip farelerde ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler komplikasyonlarda artış olduğu gözlenmiştir (86).

Ürotensin II güçlü bir şekilde vazokonstriksiyona neden olduğu için esansiyel hipertansiyonun fizyopatolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı esansiyel hipertansiyonlu hastalarda serum ürotensin II düzeyini ile birlikte hipertansif hastalarda uç organ hasarını gösteren diğer parametrelerin ilişkilerini incelemek ve esansiyel hipertansiyon ile ürotensin II düzeyi arasında bir ilişki olduğunu göstermektir.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. HİPERTANSİYON**

#### **2.1.1. Hipertansiyon Tanım ve Sınıflaması**

Hipertansiyon, arteriyel kan basıncının normal olarak kabul edilen sınırların üstüne çıkmasına ya da kalp, beyin böbrek ve retina gibi hedef organlarda hasar oluşturma riskini arttıracak düzeyde yükselmesi olarak tanımlanır (1). Pratikte tanısal yaklaşımın kolaylaştırılması ve tedavi planının daha sağlıklı yapılabilmesi için hipertansiyon sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB) da 90 mmHg veya üzerinde olması olarak tanımlanır (2,3).

Kan basıncı (KB), gün içerisinde sirkadyen ritim ile değişiklik göstermektedir (4,15). Kan basıncının en yüksek seviyeleri sabah erken saatlerde ölçülürken, akşam erken saatlerine kadar benzer seviyelerde kalır ve gece yarısında belirgin bir düşüş gösterir (5). Ambulatuvar kan basıncı (AKB) ölçülerinde gösterildiği üzere uyanırken ve uykudayken ortalama kan basıncı %10-20 oranında düşüş (dipping) göstermektedir. Gece gözlenen bu düşüşün %10'dan az olduğu grup ise non-dippers olarak tanımlanmaktadır (5,6). İnaktivite ve uyku gece kan basıncında gözlenen düşüşün temel iki nedenidir (7). Hormonal ve metabolik faktörler, diyabet, obezite, uyku apne sendromu gibi hastalıklarla birlikte sigara kullanımı ve ileri yaş kan basıncının sirkadyen döngüsünün anormal olması için tespit edilmiş nedenlerdir (6,7).

Hipertansiyon, ileri yaşta olan bireylerde daha sık görülmektedir ve kardiyovasküler hastalık oluşumu açısından en önemli risk faktörüdür (8,9,12). Birçok çalışmada iskemik kalp hastalığı ve inme nedeniyle gözlenen ölümlerin sıklığında, sistolik kan basıncının 115 mmHg ve diyastolik kan basıncının 75 mmHg üstüne çıkmasıyla artış gerçekleştiği gözlenmiştir. Framingham Kalp Birliği; kan basıncı 130–139/85–90 mmHg arasında olan bireylerin, kan basıncı normal olanlara göre kardiyovasküler hastalıklar açısından rölatif riskinin 2 kat daha fazla olduğunu belirtmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerinde de suboptimal kan basıncı değerlerinin %62 oranla serebrovasküler olaylar ve %49 oranla iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (10,12).

Hipertansiyonun saptanması ve tedavisindeki amaç; yol açtığı hedef organ hasarlarına bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır (2,11). Yüksek riskli bireyleri belirlemek, izlemek ve tedavi hedeflerini planlamak amacıyla yapılan çalışmalar doğrultusunda kan basıncı hedefleri belirlenmiştir (2). Bu amaçla; Amerikan Ulusal Birleşik Komitesi 'American Joint National Committee' (JNC) tarafından en son yayımlanan JNC-8 klavuzunda hipertansiyon evrelemelerinden ziyade farmakolojik tedavi planı açısından hedef değerler verilmiştir (11). Benzer şekilde yol gösterici bir klavuz olan Avrupa Hipertansiyon Derneği – Avrupa Kardiyoloji Derneği 'European Society of Hypertension – European Society of Cardiology' (ESH-ESC) tarafından 2013 yılında yayımlanan klavuzda kan basıncı sınıflaması tanımlanmıştır (2) (Tablo 1).

**Tablo-1:** ESC-ESH 2013 Hipertansiyon evrelemesi

Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
<b>İdeal (optimal)</b>	<120	ve	<80
<b>Normal</b>	120-129	ve/veya	80-84
<b>Yüksek Normal</b>	130-139	ve/veya	85-89
<b>Evre 1 HT</b>	140-159	ve/veya	90-99
<b>Evre 2 HT</b>	160-179	ve/veya	100-109
<b>Evre 3 HT</b>	≥180	ve/veya	≥110
<b>İzole Sistolik HT</b>	≥140	ve	<90

(KB sınıflaması sistolik ya da diyastolik en yüksek kan basıncı seviyesine göre yapılmaktadır. İzole sistolik hipertansiyon, sistolik kan basıncı seviyesine göre tanımlanan Evre 1, 2, yada 3 olarak sınıflandırılır.)

### **2.1.2. Hipertansiyon Epidemiyolojisi**

Hipertansiyon, dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde bir numaralı risk faktörüdür. WHO 2004 yılı verileri doğrultusunda dünya çapında yaklaşık bir milyar kişide HT tanısı mevcut iken; bu tanı nedeniyle yılda dört milyon ölüm gerçekleşmektedir. Bununla birlikte HT dünyada tüm ölümler arasında üçüncü sırada yer alırken her sekiz ölümden birisinden sorumludur (12,13).

Giderek artan ileri yaş, nüfus ve obezite nedeniyle 2025 yılında dünya nüfusunun üçte birinde HT hastalığı görüleceği düşünülmektedir. Kan basıncı kontrolü ile inmede %30, myokard infarktüsünde %20-25 ve kalp yetmezliğinde %50 azalma gözlenmektedir (12).

Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi "National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES 1999-2000) sonuçlarına göre, 35 yaş üstü olan yetişkin Amerikan halkının % 29 HT'lidir. Bu insanların % 70'inin HT'li olduğunun farkında olduğu ve %59'unun antihipertansif tedavi almakta olduğu, ancak %34'ünde KB değerlerinin 140/90 mmHg altında olduğu bildirilmektedir (16).

Türk Hipertansiyon prevalans çalışmasına göre, erişkin her üç kişiden birinde HT vardır. Benzer çalışma doğrultusunda Türkiye'de kan basıncı yüksekliğinin farkında olma oranı %40, tedavi edilme oranı %31, kan basıncının kontrol altında olma oranı tedavi alanlarda %20, tüm hipertansiflerde %8'dir (13).

Kırk yaş altında erkeklerde; yaş ilerledikçe de kadınlarda, HT prevalansı daha yüksek bulunmaktadır. Framingham Kalp Çalışmasında, 55-65 yaş arası normotansif olan erkek ve kadınlarda, 80-85 yaşında HT gelişme riski % 90 bulunmuştur (17).

### **2.1.3 Hipertansiyon Etyolojisi**

Esansiyel, primer, ya da idiyopatik hipertansiyon sekonder nedenler olmaksızın kan basıncının yüksek olduğu tablo olup; tüm HT vakalarının yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır (14).

Primer hipertansiyonun etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; obezite, insulin direnci, yüksek alkol tüketimi, yüksek tuz tüketimi, ileri yaş, sedanter yaşam, stres, düşük potasyum alımı, düşük kalsiyum alımı ve özellikle son zamanlarda daha ön planda olan genetik varyasyonlar gibi bir çok faktör üstünde durulmaktadır (18,19).

Sekonder hipertansiyon; böbrek hastalıkları, endokrin sistem, vasküler sistem, akciğerler ve santral sinir sistemi ile ilişkili olup %5-10 oranında gözlenmektedir. Bununla birlikte yüksek olasılıkla birçok hastada tanısal süreçte yaşanan sıkıntılar nedeniyle sekonder hipertansiyonun prevalansı belirsizdir (19).

#### Sekonder Hipertansiyon Sebepleri

##### A.Renal

- Renal parankimal hastalık
- Renal vasküler hastalık
- Renin üreten tümörler
- Primer sodyum retansiyonu (Liddle sendromu)
- Artmış intravasküler volüm

##### B.Endokrin

- Akromegali
- Hipotiroidizm - Hipertiroidizm
- Hiperparatiroidizm
- Adrenal kortikal
  - Cushing sendromu
  - Primer aldosteronizm
  - Belirgin mineralokortikoid fazlalığı
- Adrenal medulla
  - Feokromositoma
  - Karsinoid sendrom

##### C.İlaçlar ve ekzojen hormonlar

##### D.Nörolojik nedenler

- Artmış intrakraniyal basınç
- Gullian-Barre sendromu
- İdiyopatik, primer, veya ailesel disotonomi
- E.Uyku apne sendromu
- F.Akut stress ilişkili sekonder hipertansiyon

## G.Aorta hastalıkları

- Aort sertliği
- Aort koarktasyonu

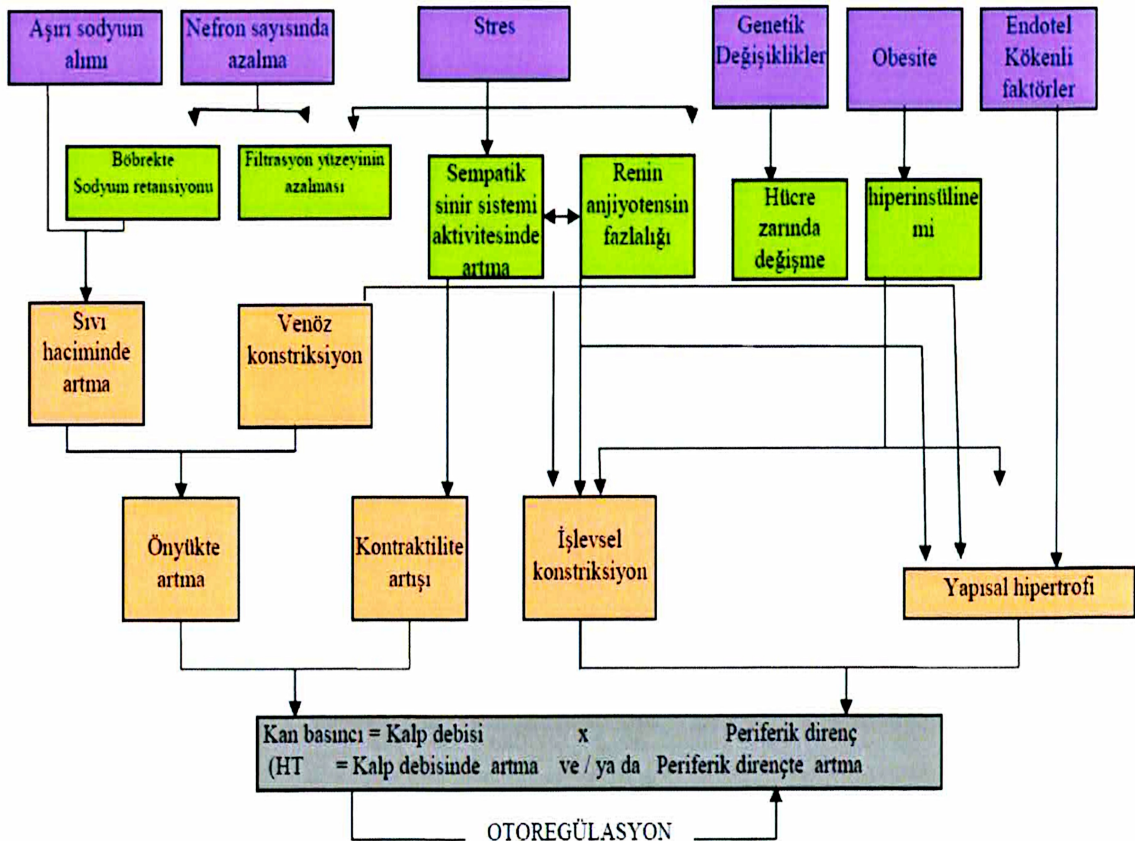
## H.Gebelikte indüklenen hipertansiyon

## I.Arılmış kardiyak output ilişkili izole sistolik hipertansiyon

## 2.2. FİZYOPATOLOJİ

### 2.2.1. Hipertansiyon Fizyopatolojisi

Kan basıncını belirleyen faktörler total periferik direnç ve kardiyak debidir. Kardiyak debi ile arter sistemine giren kanın arter duvarında oluşturduğu basınç kan basıncını oluşturur. Kan basıncı kontrolü; böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi ve vasküler endotel arasındaki kompleks ilişkiyle sağlanmakta olup adrenal ve hipofiz bezleri buna katkıda bulunur (20,21).



Şekil-1. Kan basıncı kontrolünde yer alan bazı faktörler

### **2.2.2. Genetik Faktörler**

Hipertansiyon birden fazla riskli gen ve çevresel faktörlerle oluşan kompleks bir genetik bozukluktur. HT %30 oran ile kompleks genetik bozukların en sık görülenlerindendir (22).

Yapılan çalışmalar doğrultusunda hipertansiyondan sorumlu tek bir gen tanımlanmamışken; sorumlu genetik yapı monogenik ve poligenik olarak ayrılmaktadır. Monogenik nedenler arasında; belirgin mineralokortikoid fazlalığı, glukokortikoid yanıtı aldosteronizm, Liddle sendromu, tip 2 pseudohiperaldosteronizm sayılabilmektedir (22,23).

Poligenik nedenler ise primer hipertansiyondan daha fazla sorumlu olmakla birlikte renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sodyum kanalları,  $\beta 2$  ve  $\beta 3$  adrenoreseptörler, endotelin-1 (ET-1), nitrik oksit sentaz (NOS3, NOS2A), Guanin nükleotid bağlayıcı protein  $\beta 3$  subünit (GNB3) ile ilgili genlerdir (22).

### **2.2.3. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu**

Birçok çalışma sonucunda elde edilen kanıtlar göstermiştir ki sempatik sinir sistemi primer hipertansiyon patogenezinde rol almaktadır (24). Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, esansiyel hipertansiyonu olan genç hastalarda ve yüksek normal kan basıncı olan kişilerde tanımlanmıştır (26,27).

Sempatik sinir sisteminin uyarılması sonucunda periferik vazokonstriksiyon gerçekleşmekte, kalp hızı artmakta ve sürrenal bezden noradrenalin salgısıyla birlikte kan basıncında artış gerçekleşmektedir (25). Dolaşımda yer alan noradrenalin düzeyleri, normotansiflere göre hipertansiflerde daha yüksektir. Bu ilişki özellikle genç hipertansiflerde daha belirgin olmakla birlikte yaşın artması ile azalma gösterir (26).

### **2.2.4. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi**

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi kan basıncının homeostatik kontrolünde temel rolü oynamaktadır. Kaskad; reninin renal glomerülün afferent arteriolü boyunca uzanan jukstaglomerüler (JG) aparatında gerçekleşen biyosentezi ile başlar. Olgunlaştırılan renin hormonu JG hücrelerindeki granüllerde depolanır.

Aktif renin salgısı temel olarak 4 faktör ile ilişkilidir.

- Afferent arteriyolde yer alan ve renal perfüzyon basıncındaki değişimi algılayan baroreseptörler
- Distal tübülde yer alan makula densa hücrelerine ulaşan sodyum klorür miktarındaki değişim
- Beta reseptör aracılığı ile sempatik sinir sistemi aktivasyonu
- Anjiotensin 2 ile JG hücreler üstüne gerçekleşen negatif geri bildirim

Karaciğerde sentezlenerek sistemik dolaşıma aktarılan anjiotensinojen, renin aracılığıyla N-terminal kesilme sonucu anjiotensin-1'in oluşmasını sağlar. İnaktif bir dekaeptid olan anjiotensin-1'in anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığı ile C-terminalden kesilmesi sonucu anjiotensin 2 oluşur.

Anjiotensin 2 temel etkisini anjiotensin reseptör 1 (AT1) üzerinden gösterir. Bu etkiler; vazokonstrüksiyon, artmış kan basıncı, artmış kardiyak kasılma, vasküler ve kardiyak hipertrofi, renal tübüler sodyum geri Emilimi, renin salgısının inhibisyonu, sempatik sinir sisteminin uyarılması sonucu adrenal kortekste aldosteron sentezi yapılması olarak tanımlanabilir. Anjiotensin reseptör 2 (AT2) doğum sonrasında giderek azalan oranda görülen bir reseptör olmakla birlikte; vazodilatasyon, antiproliferasyon ve apoptozis gibi etkileri olduğu gösterilmiştir (28).

### **2.2.5. Renal Sodyum Tutulumu**

Yapılan ilk çalışmalarda hipertansiyon ile böbrek ve sodyum tutulumu arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Böbrek ve vücut sıvısı arasındaki bulunan geri besleme mekanizması sayesinde kan basıncındaki artış sonrasında basınç natriürez mekanizmasıyla idrardaki sodyum ve su atılımı artmakta, bunun sonucu olarak toplam vücut sıvısının azalması ile kan basıncında azalma gerçekleşmektedir (29,30).

Hipertansiyon tanısı olan bireylerde tanımlanmış olan bu basınç natriürez mekanizmasında meydana gelen defekt sonucunda böbreklerden volüm ve tuz atılımı azalır, buna bağlı olarak total vücut sıvısı ile kalp debisi artar ve sürekli yüksek kalan kan basıncı sonucu organ hasarı meydana gelir (31).

### **2.2.6. Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci**

Dokuların insüline olan duyarlılığının bozulması sonucu oluşan bir dizi patolojik durum insülin rezistans sendromu olarak adlandırılmaktadır (32,33). Metabolik sendrom ve kardiyovasküler olaylar, oksidatif stress, bozulmuş glukoz ve lipid metabolizması, düşük dereceli inflamasyon, hiperkoagülabilite ve endotel disfonksiyonu gibi ortak metabolik yollarla ilişkilidir.

Klinik çalışmalar göstermiştir ki hipertansif bireylerin %50'sinde hiperinsülinemi ya da glukoz toleransı mevcut iken; tip 2 diyabeti olan bireylerin %80'inde hipertansiyon mevcuttur (32).

Esansiyel hipertansiyon tablosu olan ve tedavi edilmeyen bireylerde, benzer yaş ve cinsiyetteki normotansif bireylere göre açlık ve tokluk insülin seviyeleri daha yüksektir. Ancak sekonder hipertansiyon ile insülin seviyeleri arasında belirgin bir birliktelik söz konusu değildir. Bu nedenle insülin rezistansı ve hiperinsülinemi hipertansiyonunun bir sonucu olmak yerine ortak bir genetik yatkınlığın söz konusu olduğu tabloyu oluşturmaktadır (33).

İnsülinin metabolik etkileri olmasının yanı sıra; endotelde nitrik oksit (NO) üretimini arttırması sonucu vazorelaksasyon ve böbrekten sodyum geriemiine etki etmesi ile kan basıncı üzerine de etkileri vardır (32).

### **2.2.7. Hipertansiyon ve Obezite**

Güncel yaşam koşullarına bağlı olarak obezite prevalansı giderek artmaktadır. Tüm dünyada bir milyar erişkinde obezite tanısı mevcuttur. Genç bireylerde ciddi obezite ve kilo artışı, koroner arter hastalığı ve tüm kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riskini arttırmaktadır. Obezitenin tanımlanması amacıyla vücut ağırlığının, vücut boyunun karesine oranıyla hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. Yağın karın bölgesindeki birikimi genel olarak bel çevresi ölçümü ile hesaplanır (34,35).

Framingham çalışmasında vücut ağırlığında %10 artışın sistolik kan basıncında 7 mmHg'lık bir artışa yol açtığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda hipertansiyon prevalansı obez bireylerde, obez olmayanlara göre üç kat fazla saptanmıştır. Kalp hızı, nabız basıncı ve ortalama kan basıncı kilo artışı ile artış göstermektedir.

Obez hipertansif bireylerde özellikle artmış intravasküler volüm nedeniyle artmış kardiyak output mevcuttur. Bununla birlikte obez bireylerde kardiyak kontraktilite azalır ve bu durum ileriki dönemde sol ventrikül hipertrofisi ile sonuçlanır (34).

## **2.3. HİPERTANSİYON VE ENDOTEL FONKSİYONLARI**

### **2.3.1. Endotel ve Fonksiyonları**

Endotel damar içerisini tek tabaka halinde döşeyen, yüksek seçici geçirgenliğe sahip, kesintisiz ve nontrombojenik bir örtü olup, fiziksel ve kimyasal sinyallere cevap olarak; vasküler tonusu düzenleyen, hücre adezyonunda yer alan, tromborezistansı sağlayan, düz kas hücre profilerasyonunu gerçekleştiren ve damar duvarı inflamasyonundan sorumlu birçok faktörün üretimini sağlayan bir yapıdır (36,37).

Endotel, farklı fonksiyonları olan birçok mediatörün kaynağıdır. Antiplatelet etkili prostasiklin, nitrik oksit ve ekto ADPase; antikoagülan etkili heparin benzeri proteoglikan ve trombomodulin; profibrinolitik etkili t-PA (doku plazminojen aktivatörü) ve ürokinaz; antifibrinolitik etkili PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü); vasküler tonusun düzenlenmesinde etkili prostasiklin, NO, EDHF (endotel kökenli hiperpolarize edici faktör) ve endotelin; inflamasyon ve hücre adezyonunda görev alan selektinler, ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü), MCP-1 (monosit kemoatraktan protein) ve IL-8 (interlökin – 8) bunlardan bazılarıdır. Endotel sistemi bahsi geçen mediatörler üzerinden etkilerini göstermektedir (38,39).

### **2.3.2. Damar Tonusu**

Endotelden salgılanan mediatörler aracılığı ile damar tonusu değişmektedir. Endotel kaynaklı ana vazodilatör ajanlar NO ve prostasiklidir. Endotel kaynaklı temel vazokonstriktörler ise platelet aktivasyon faktörü, endotelin-1 ve tromboksan A<sub>2</sub>'dir (40)

### **2.3.3. Endotel Disfonksiyonu**

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki vasküler endotel aktif bir parakrin, endokrin ve otokrin organ olup; damar tonusunu, trombogenezi, yağ birikimini, inflamasyonu ve damar büyümesini kontrol ederek vasküler homeostazı oluşturan organdır (41,42).

Endotelial fonksiyon genel olarak fiziksel ya da asetilkolin, bradikinin, trombin, substans P ve serotonin gibi farmakolojik bir uyarı sonucu gözlenen vazodilatasyon yanıtı olarak tanımlanır (42). Endotelial disfonksiyon asetilkolin ya da bradikinin benzeri spesifik uyarıcıların sonucu azalmış NO aktivitesine bağlı olarak bozulmuş vazodilatasyon fonksiyonu olarak tanımlanır (41,42,44). Bununla birlikte endotel disfonksiyonu sonucu proinflamasyon, proliferasyon ve prokoagulan etki oluşumu ile ateroskleroz hızlanmaktadır (41). Yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonu ile birlikte ateroskleroz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (41,42).

Endotel disfonksiyonunda temelde yer alan patoloji NO aktivitesinin bozulması olarak saptanmıştır (43). Azalan endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesi sonucu NO düzeyi ve biyoetkinliği azalır. NO biyoetkinliği azalması ile birlikte endotel hücrelerinde VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin ekspresyonu artar; buna bağlı olarak da inflamatuvar süreç başlar. NO lökosit adezyonunu azaltmaktadır. NO aktivitesinin azalması ile birlikte MCP-1 indüklenir ve monositler lipid yüklü köpük hücre dönüşümü gösterir. Benzer şekilde NO düzeyinin azalması ile birlikte matriks metalloproteinazları olan MMP-2 ve MMP-9 düzeyi artar ve plak yapısı stabilitesini kaybederek trombosit agregasyonu artar (44). NO biyoaktivitesinin azalması ile birlikte güçlü bir vazokonstriksiyon etkisi ve mitojenik etkisi olan ET-1 sentezi artış gösterir (43).

Endotel disfonksiyonuna yol açabilen birçok faktör mevcuttur (42,45).

Bunlardan bazıları şunlardır ;

- Ateroskleroz
- Diyabet
- Hiperkolestrolemi
- Düşük düzeydeki yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol
- Sigara
- Hipertansiyon
- Hiperhomosisteinemi
- Yaşlanma
- Postmenapoz
- Vaskülitler

- Kawasaki hastalığı
- İnsülin rezistansı

### **2.3.4. Endotel İşlevlerinin Değerlendirilmesi**

Sağlıklı bir endotel kardiyovasküler sistem için çok önemlidir. Aterosklerozun, semptomlar başlamadan önce uzun bir prelinik sessiz döneme sahip olduğunun anlaşılması, asemptomatik vakalarda erken vasküler bozuklukların tanısı için metotlar geliştirilmesi yönünde ilgi uyandırmıştır. Endotel disfonksiyonunun aterosklerozda başlatıcı lezyon olduğunun düşünülmesi, endotel disfonksiyonu tanısı için endotele bağlı vazodilatasyonun veya endotelden salınan hücresel veya moleküler ürünlerin tanı testi olarak kullanılabilceğini düşündürmüştür (58). İdeal olarak endotel fonksiyonunu tesbit edecek olan testin güvenilir, invaziv olmayan, kolayca ulaşılabilecek, sublinik aterosklerozu tesbit edebilen, riski belirleyebilen ve tedaviye cevap verebilen özelliklerde olması gerekir. Şuan pratikte böyle bir test varılmamakla birlikte çalışmalar endotel bağımlı vazoaktivite ile endotel fonksiyonunun dolaşan belirteçleri üzerine yoğunlaşmıştır (59).

## **2.4. ÜROTENSİN II**

### **2.4.1. Ürotensin II ve Yapısı**

Ürotensin-II'nin insanlarda saptanmış olan formu memelilerde gösterilmiş olan en potent vazokonstriktördür (45,46). U-II siklik bir heksapeptid hormon olup somatostatin ile benzerlik gösterir. U-II:Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys (Sistein-Fenilalanin-Triptofan-Lizin-Tirozin-Sistein) yapısal olarak somatostatin-14:Phe-Trp-Lys-Thr'ün (Fenilalanin-Triptofan-Lizin-Treonin) biyolojik olarak önemli olan bölgesi ile benzerlik gösterir (46,49). Bununla birlikte moleküler klonlama ve sekans analizleri doğrultusunda U-II ve somatostatinin benzer kökenden gelmediği gösterilmiştir (49).

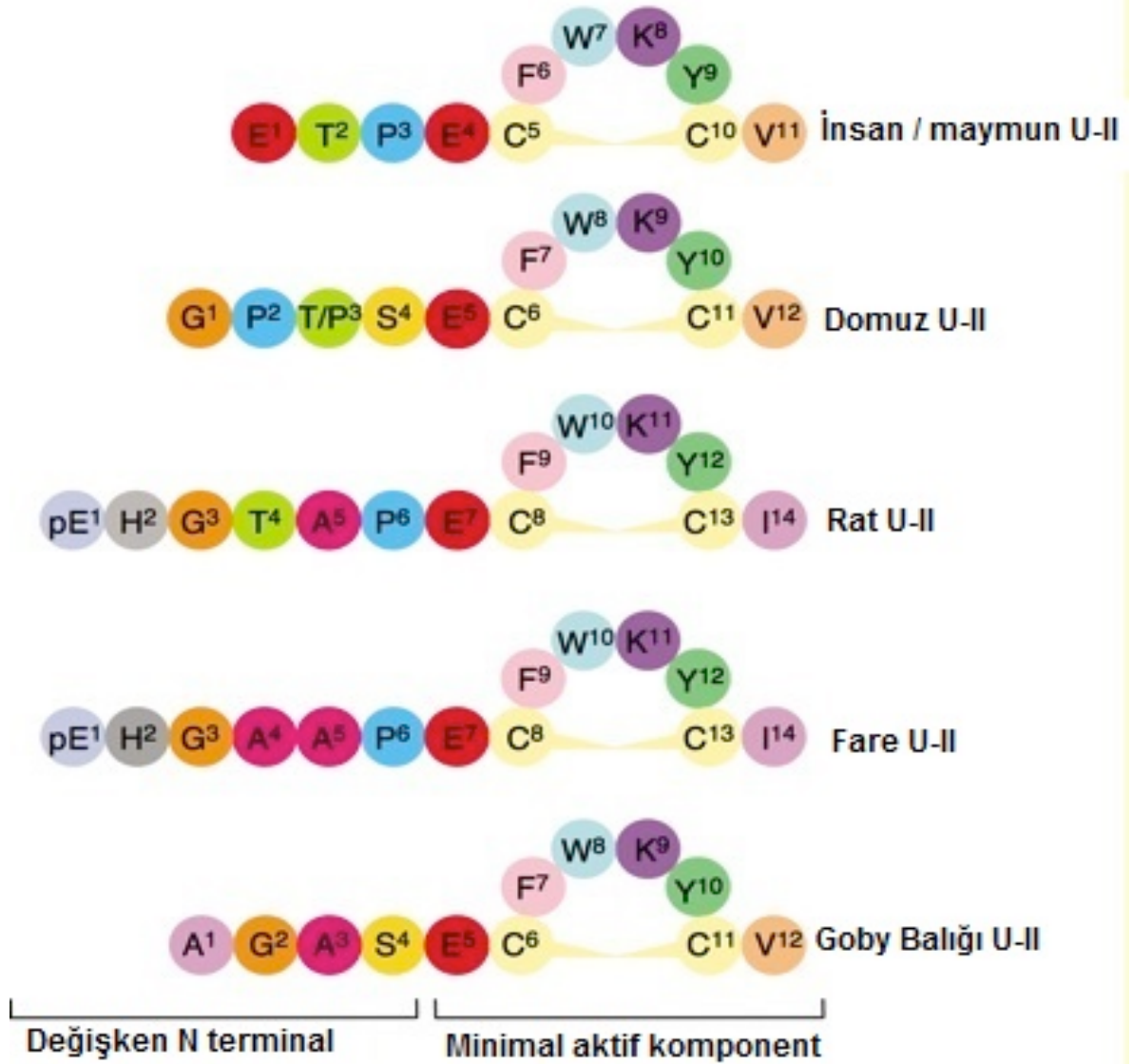
U-II'nin orjinal olarak varlığı ilk kez teleost türünden olan *Gillichythis mirabilis*'de tanımlanmıştır. Memelilerde hipotalamo – nörofiziyel aksa denk gelen ve balığın spinal kordunda yerleşmiş ürofiz yapısında U-II'nin varlığı gösterilmiştir (45,46,47). İnsanlarda U-II büyük prekürsör molekül olan ve kromozom 1p36 üzerinde yer alan gen tarafından kodlanan prepro-U-II'den elde edilir. Proteolitik kesilme sonrasında olgun peptid olan 11 aminoasitlik form elde edilir (46,47,48).

U-II'nin C terminal ucu iyi şekilde korunmuş olup tüm türlerde ve izoformlarında benzer iken, siklik disülfid bağlardan oluşmuştur (46,47). N terminal ucu uzunluk ve sekans yapısı açısından türler arasında değişiklik gösteren kısımdır (47). Siklik halka asidik bir rezidü (Aspartat ya da Glutamat) ile başlarken, alifatik bir rezidü (Valin ya da İzolösin) ile devam eder. Bu dizilim tüm izoformlarda benzerlik gösterirken, korunmuş bu siklik halka biyolojik olarak aktif kısmı oluşturmaktadır (46,47). N terminal kısmın fonksiyonu daha az önem taşımaktadır (47).

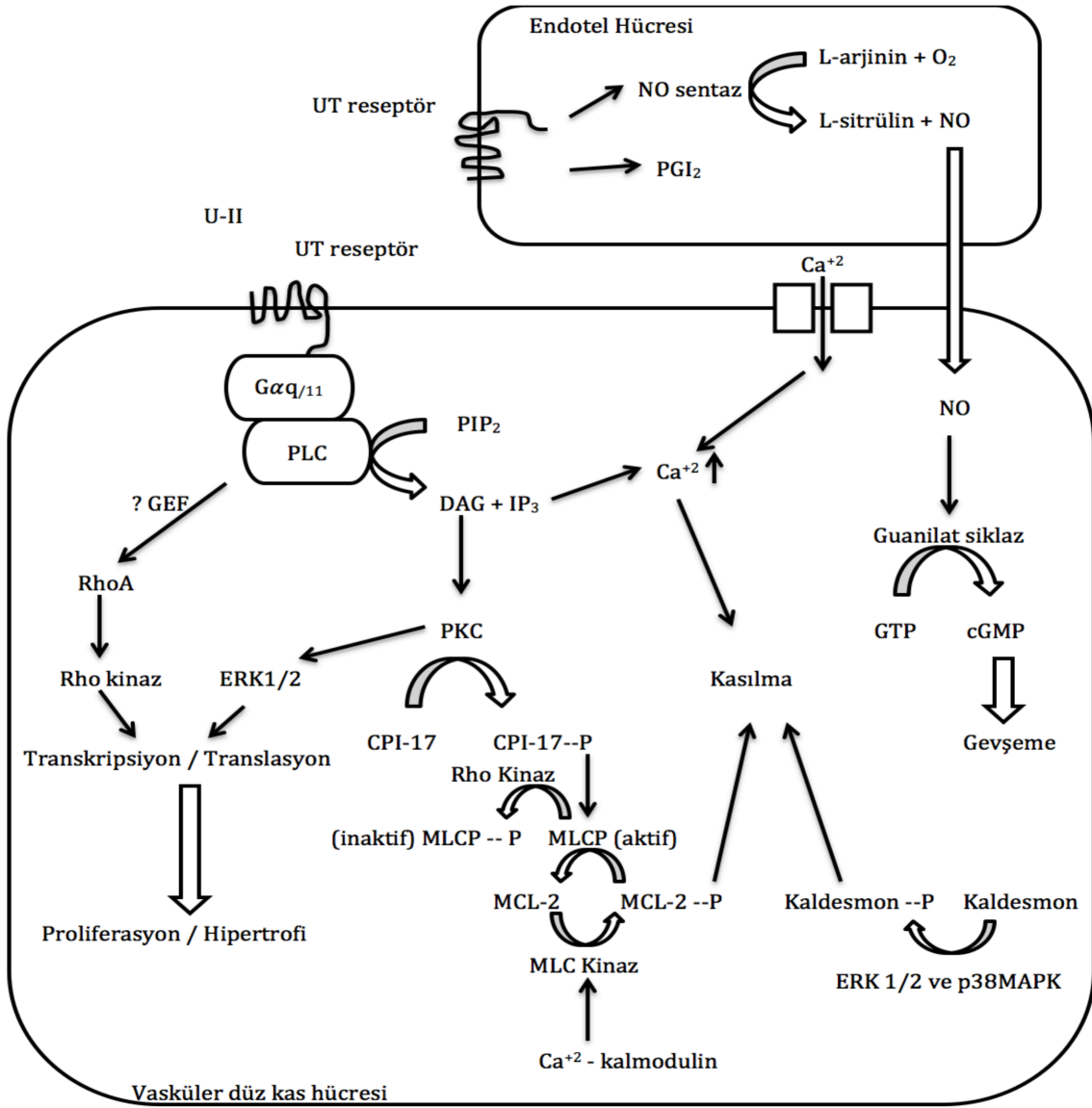
Yapılan çalışmalarda insanlarda yer alan G-protein bağlı reseptör ailesinden olan GPR14'ün U-II için etkili reseptör olarak görev aldığı gösterilmiştir. Ürotensin II reseptörü Gq bağlı olup inozitol fosfat aracılığı ile hücrede kalsiyum mobilizasyonunu artırır. U-II reseptörünün uyarılması ile aynı zamanda büyüme faktörleri ilişkili yolaklar da aktiflenir (47).

İnsanlarda U-II ligandı ve ürotensin haberci RNA (mRNA) ilişkili protein ekspresyonu en sık kalp (atriyal ve ventriküler miyositler, fibroblastlar), periferik vasküler yapılar (düz kas, endotel hücreleri) ve böbrekte (tübül ve kanal epiteli, renal kapiller ve glomerüler endotel hücreleri) olduğu gösterilmiştir (45,47). U-II reseptörü yoğun olarak beyin, spinal kord, vasküler yapılar, böbrek, tiroid ve iskelet kasında bulunur (47). U-II; reseptörleri üzerinden kardiyak kontraktilite ve yeniden şekillenme, periferik vasküler rezistans, böbrek fonksiyonları üzerine etkilidir (45).

Çalışmalar doğrultusunda insanlarda plazma ve idrar U-II seviyesinde artışların kardiyorenal hastalık durumu, esansiyel ve portal hipertansiyon, siroz, kalp yetmezliği ve böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (45).



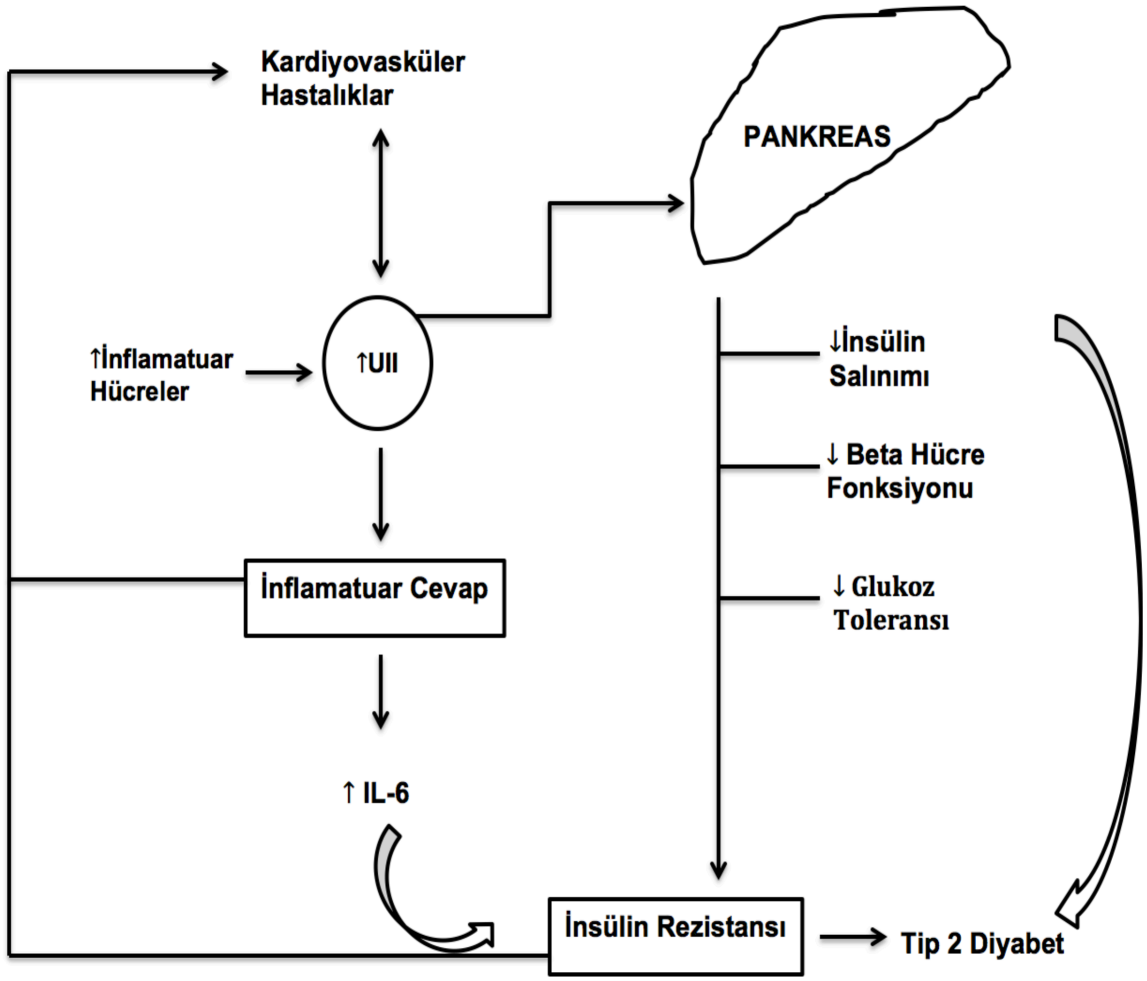
**Şekil-2.** Değişik türlerde olgun ürotensin II peptid yapısında yer alan sekanslar (Onan, D., R.D. Hannan, and W.G. Thomas, *Urotensin II: the old kid in town. Trends Endocrinol Metab*, 2004. **15**(4): p. 175-82.)



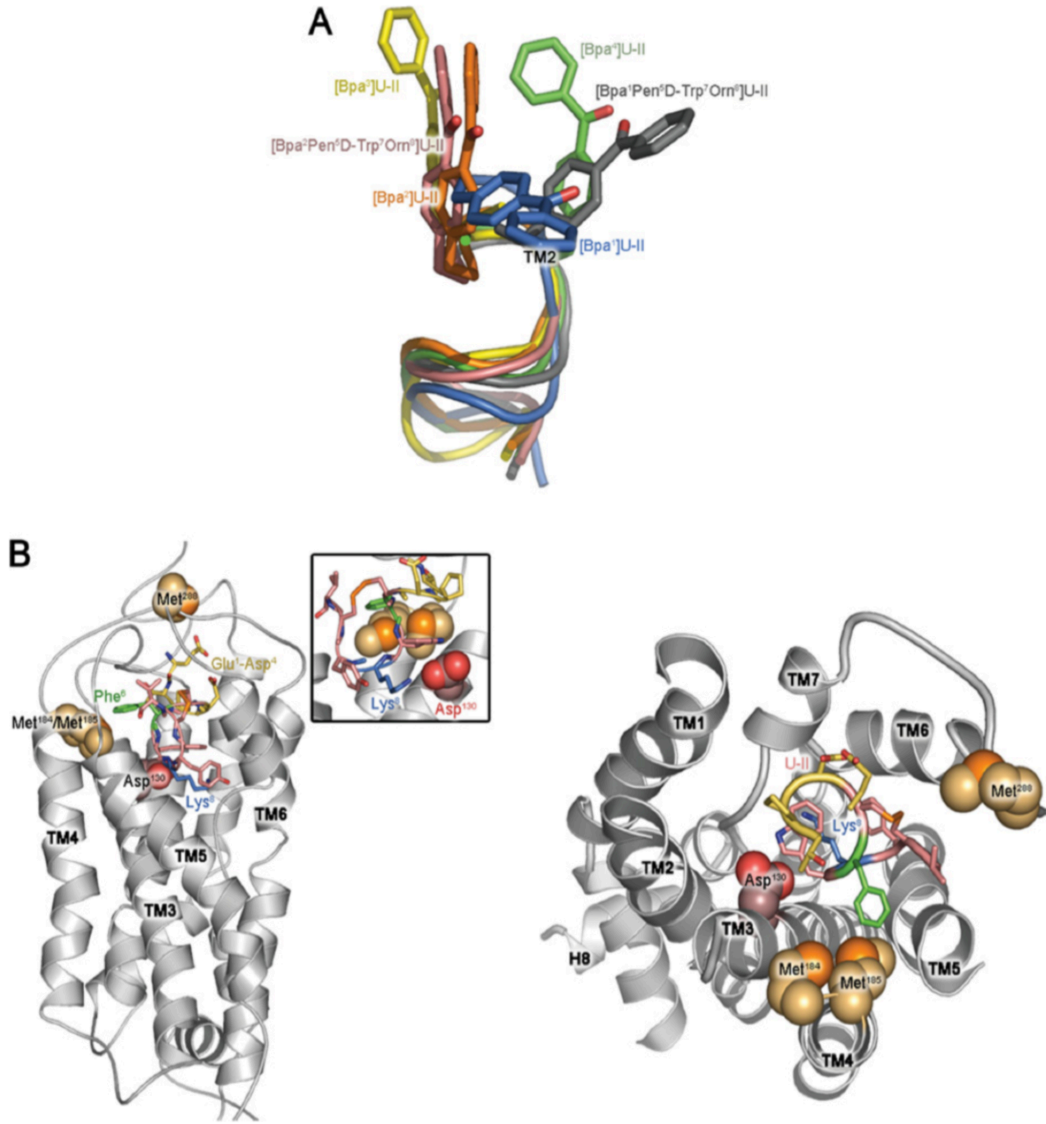
**Şekil-3.** Ürotensin II etki mekanizması

(PGI<sub>2</sub> : Prostaglandin I<sub>2</sub>, PLC: Fosfolipaz C, DAG: Diaçilgliserol, PIP<sub>2</sub>: Fosfatidil inositol bifosfat, Ca<sup>2+</sup>: Kalsiyum, IP<sub>3</sub>: İnozitol trifosfat, RhoA: Ras homolog aile üyesi A, ERK1/2: Ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz, PKC: Protein kinaz C, CPI-17: C kinaz aktive protein fosfotaz 1 inhibitörü - 17 kilodalton, MLCP: Miyozin hafif zincir fosfataz, MLC kinaz: Miyozin hafif zincir kinaz, p38MAPK: p38 mitojen aktive protein kinaz, GTP: Guanozin trifosfat, cGMP: Siklik guanozin monofosfat, GEF: Guanin nükleotid değiştirici faktör)

(Ong, K.L., K.S. Lam, and B.M. Cheung, Urotensin II: its function in health and its role in disease. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005. **19**(1): p. 65-75.)



**Şekil-4.** Ürotensin II ve insülin rezistansı  
(UII: Ürotensin II, IL-6: İnterlökin 6)



**Şekil-5.** Ürotensin II analoğu ve ürotensin reseptörüne bağlanmasının moleküler yapısı

(Holleran, B.J., et al., *Photolabelling the urotensin II receptor reveals distinct agonist- and partial-agonist-binding sites. Biochem J*, 2007. **402**(1): p. 51-61.)

### **2.4.2. Ürotensin II ve Kardiyovasküler Sistem**

Ürotensin II vazokonstriktör etkisini ürotensin reseptörü üstünden gösterir. U-II'nin vasküler düz kas yapısı için mitojen etkisi olduğu gösterilmiştir.

U-II kan damarları üstünde potensiyel etkileri olmakla birlikte bu etkiler; anatomik yerleşime, türe ve endotelin bütünlüğüne göre değişmektedir. U-II vasküler preparatlarda aort, koroner arter, pulmoner arter, renal ve carotid arter üzerinde kuvvetli spazmojen etki göstermiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda göstermiştir ki; ürotensin II endotelin-1'e göre 8 ile 109 kat arasında daha potent spazmojenik etkiye sahiptir.

İnsanlar üstüne yapılan çalışmalarda venöz sistemdeki damarların da ürotensin II'ye yanıt verdiği gözlenmiştir. Ancak bu yanıt arteriyel sisteme göre daha az kararlı ve daha düşük etkidedir. Özellikle insanlarda yapılan çalışmalar genel olarak endotel tabakasından arındırılmış preparatlar üstünde yapılmıştır. Çalışmalar göstermiştir; ürotensin II normal fizyolojik koşullarda vazodilatatör etki gösterebilirken özellikle endotel disfonksiyonu gibi patolojik durumlarda vazokonstriksiyon oluşturmaktadır. U-II seviyelerinin hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, ateroskleroz, diyabet ve metabolik sendrom varlığı ile korele bir biçimde değişken olduğu gösterilmiştir (51,52).

### **2.4.3. Ürotensin II ve Renal Sistem**

Ürotensin II'nin tübüloglomerüler geri besleme ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) refleks kontrolü ile glomerüler filtrasyon hızının regülasyonunda rol oynayabilmektedir (53,54). Böbrekte U-II vazodilatatör ve natriüretik etkiye sahiptir. İdrar U-II seviyeleri ile kan basıncı arasında bir korelasyon saptanmamıştır; ancak esansiyel hipertansiyonu olanlarda ve glomerüler hastalıkla birlikte hipertansiyonu olanlarda idrar U-II düzeyi daha yüksek olarak bulunmuştur. Bununla birlikte glomerüler bozukluğu olup normotansif olanlarda U-II seviyesi normal bulunmuştur. İnsanlarda idrar U-II konsantrasyonu renal disfonksiyonu olup diyalize girmeyen bireylerde serum düzeyine göre iki kat; hemodiyaliz hastalarında ise serum düzeyine göre üç kat daha yüksek bulunmuştur (50,55). Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) tanılı hastalarda plazma ve idrar U-II seviyeleri, renal fonksiyonları bozuk olanlarda

normal olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik nefropatide tubüler epitel hücrelerde U-II ekspresyonunda dramatik artışlar gözlenmiştir (56,57).

#### **2.4.4. Ürotensin II ve Pulmoner Hipertansiyon**

Pulmoner hipertansiyonun gerek başlangıcı gerekse progresyonunda endotel disfonksiyonu yer almaktadır. Bu nedenle U-II'nin en kuvvetli vazokonstriktif olması nedeniyle patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir. Pulmoner hipertansiyon tablosuna sahip ratlarda endotel ve düz kas hücrelerinde U-II benzeri immunreaktivitede artış saptanmıştır (60).

Pulmoner hipertansiyonu ve sağ ventrikül hipertrofisi olan hipoksik ratlarda, sağ ventrikül U-II reseptörlerinde artış saptanmıştır. Endotelin-1 antagonisti olan bosentan pulmoner hipertansiyon tedavisinde etkili olarak kullanılmakta olup patofizyolojide yer aldığı düşünülen U-II reseptör antagonistleri üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (61,62).

## **2.5. KAN BASINCI**

### **2.5.1 Kan Basıncı Ölçümü**

Hipertansiyon tanısının konulabilmesi ve kategorize edilebilmesi için doğru ve standardize edilmiş kan basıncı ölçümü gereklidir. HT tanısı her muayene ziyaretinde en az iki kan basıncı ölçümüne ve en az 2-3 muayene ziyaretine dayanır; ancak şiddetli vakalarda tanı tek vizitte de konulabilir (65).

Hasta sessiz bir odada ayakları yere basar pozisyonda ve en az 5 dakika oturarak dinlenmiş olmalıdır. Kalp kol hizasında tutularak, iki dakika arayla en az iki ölçüm yapılmalıdır. İlk vizitede ölçüm her iki koldan yapılmalı ve sonraki vizitlerde kan basıncının yüksek bulunduğu koldan ölçüm yapılmalıdır. Ölçüm yapılacak kişi son 1 saat içinde kahve ve son 30 dakika içinde sigara içmiş olmamalıdır. Ölçüm yapılacak ekstremitede radyal arter palpe edilir ve alet nabız kaybolduktan sonra 20 mmHg daha şişirilmelidir. Korotkof 1 (ilk işitilen ses) sistolik kan basıncını, korotkof 5 (sesin kaybolması) diyastolik kan basıncını temsil eder.

### 2.5.2. Evde Kan Basıncı Ölçümü

Evde kan basıncı ölçümü kişinin kendisi tarafından gerçekleştirilir. Evde yapılan ölçümler doğrultusunda birkaç günlük dönemdeki ortalama kan basıncı belirlenir. Beyaz gömlek etkisinden uzaktır, daha sık tekrarlanabilir, organ hasarının varlığını, ilerlemesini ve kardiyovasküler olay riskini muayenehane değerlerinden daha iyi öngörmektedir (63). Uygulanması daha ucuz olan bu işlem hastanın tedaviye uyumunu arttırmakta olduğu için uygun dönemlerde evde kan basıncı ölçümleri tavsiye edilir (64).

Evde yapılan ölçümlerde onaylanan cihazlar kullanılmalıdır. Ölçümler genel olarak sabah ve akşam saatlerinde ve en az 5 dakika dinlenme periyodundan sonra gerçekleştirilmelidir.

### 2.5.3. Hipertansiyonda Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme

Hipertansif hastayı değerlendirirken ana hedefler şunlar olmalıdır:

1. Kan basıncının yüksek olduğunun doğrulanması ve düzeyinin saptanması
2. İkincil hipertansiyon varlığının araştırılması
3. Hedef organ hasarı varlığının değerlendirilmesi
4. Tedavi ve prognozu etkileyen kardiyovasküler riskin araştırılması

Laboratuvar tetkikleri, ek risk faktörlerini ve sekonder hipertansiyon nedenlerini belirlemek nedeniyle gerçekleştirilir (2).

**Tablo-2:** ESC – ESH 2013 Hipertansif Hastada Laboratuvar İncelemesi

<b>Rutin Tetkikler</b>
Hemoglobin ve/veya hematokrit
Açlık kan şekeri
Serum total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, HDL kolesterol
Açlık serum trigliserid
Serum potasyum ve sodyum
Serum ürik asit
Serum kreatinin - GFR hesabıyla birlikte -
İdrar analizi: mikroskopik, dipstick ile üriner protein düzeyi, mikroalbüminüri testi

12 derivasyonlu EKG
<b>Rutin laboratuvar tetkikleri, fizik muayene bulguları ve öyküye bağlı olarak ek tetkikler</b>
Hemoglobin A <sub>1c</sub> (açlık kan şekeri 102 mg/dl üstünde ise ya da diyabet tanısı varsa)
Niceliksel proteinüri (dipstick testi pozitif ise); üriner potasyum ve sodyum konsantrasyonu ve oranları
Evde ve 24 saat ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu
Ekokardiyogram
Aritmi varlığında holter monitörizasyon
Efor testi
Karotis ultrason
Periferik arter/abdominal ultrason
Nabız dalgası hızı ölçümü
Ayak bileği – brakial kan basıncı indeksi
Fundoskopi
<b>Genişletilmiş tarama (uzmanın alanına)</b>
Serebral, kardiyak, renal ve vasküler hasara yönelik ek inceleme
Komplike HT'da zorunludur
Öykü, fizik muayene veya rutin testler düşündürdüğünde, ikincil HT için araştırma: plazma ve/veya idrarda renin, aldosteron, kortikosteroid, katekolamin düzeyleri; arteriyografi; renal ve adrenal ultrason; bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme

#### 2.5.4. Hipertansiyonda Kardiyovasküler Riskin Belirlenmesi

Hipertansiyonun tanı ve tedavisi kardiyovaskülerin riskin ölçülmesi ile ilişkili olmalıdır. Hipertansif hastaların sadece küçük bir grubunda tek başına kan basıncı artışı bulunurken; büyük çoğunluğunda eşlik eden ek kardiyovasküler risk faktörleri bulunur. Kardiyovasküler risk faktörlerinin bir arada olması daha büyük bir riske yol açmaktadır (66). Mevcut riskin düşük, orta derecede ek risk, yüksek ek risk veya çok yüksek ek risk olarak kategorize edilmesi takip sürecinde kolaylık sağlar.

Ek risk terimi ile ortalama riske eklenmiş risk kastedilmektedir. Framingham verilerine göre 10 yıllık koroner hastalık riski; düşük risk için <%15, orta derecede ek risk için %15-20, yüksek risk için %20-30, çok yüksek ek risk için > %30'dur (67).

Avrupa halkının 10 yıl içindeki kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmek için sistematik koroner risk değerlendirmesi (systematic coronary risk evaluation – SCORE) modeli geliştirilmiştir. Bu modelde kardiyovasküler hastalık riski düşük ek risk için <%4, orta ek risk için %4-5, yüksek ek risk için %5-8, çok yüksek ek risk için >%8'dir (68).

**Tablo-3:** Hipertansif Hastalarda Kardiyovasküler Riskin Belirlenmesi

Diğer risk faktörleri, OH veya hastalık	Normal SKB:120-129 veya DKB:80-84	Yüksek normal SKB:130-139 veya DKB:85-89	Evre 1 SKB:140-159 veya DKB:90-99	Evre 2 SKB:160-179 veya DKB:100-109	Evre 3 SKB≥180 veya DKB≥110
Başka risk faktörü yok	Ortalım risk	Ortalım risk	Düşük ek risk	Orta derece ek risk	Yüksek ek risk
1-2 risk faktörü	Düşük ek risk	Düşük ek risk	Orta derece ek risk	Orta derece ek risk	Çok yüksek ek risk
≥ 3 risk faktörü, MS, OH veya diyabet	Orta derece ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk
Yerleşmiş KV veya renal hastalık	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk

## 2.6. ÖZEL HİPERTANSİYON TİPLERİ

### 2.6.1. Beyaz Gömlek Hipertansiyonu

Amerikalı hipertansif hastaların yaklaşık %10-20'sinin sağlık merkezleri dışında ölçülen kan basıncı değerleri daha düşüktür (69). İtalya'da bu durum kadınların %30'unda gözlenmektedir (70). Bu grubu oluşturan hastalarda muayenehanede ölçülen kan basıncı yüksek saptanırken, 24 saatlik kan basıncı izlemi veya evde kan basıncı izlemi normal olarak saptanır. Bu durum beyaz gömlek hipertansiyonu olarak tanımlanmaktadır (2,71). Beyaz gömlek hipertansiyonunun toplum genelinin yaklaşık %15'inde bulunduğu ve hipertansiyon tanısı konulan bireylerin önemli bir bölümünde rastlandığına ilişkin kanıtlar mevcuttur (2,72).

Beyaz gömlek hipertansiyonu olan bireylerde kardiyovasküler riskin normotansif bireylere göre artmış olduğu düşünülmesine rağmen, hem muayenehane hem de ambulatuvar kan basıncı yükselmiş bireylere göre daha düşük olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (72,73). Muayenehanede hipertansif olduğu saptanan hastaların hangisinde izole beyaz gömlek hipertansiyonu olduğunu anlamak zordur. Bu durum; kadınlarda birinci derece hipertansiyon olduğunda, ileri yaşlarda, sigara içmeyenlerde, yeni ortaya çıkan hipertansiyonda ve muayenehane kan basıncı ölçümleri sınırlı sayıda olduğunda daha sıktır (65).

Yirmi dört saatlik ortalama ve gündüz kan basıncı değerleri normal aralıktayken, muayenehanede ölçülen kan basıncı en az üç ölçümde  $> 140/90$  mmHg olduğunda, izole beyaz gömlek hipertansiyonu tanısı konulmalıdır (73).

### 2.6.2. İzole Ambulatuvar veya Maskeli Hipertansiyon

Muayenehanedeki kan basıncı normal olan bireylerde yükselmiş ambulatuvar veya evdeki kan basıncı değerleri olabilir. Bu duruma izole ambulatuvar hipertansiyon veya maskeli hipertansiyon adı verilir (68,74). Toplumdaki prevalansı izole beyaz gömlek hipertansiyonu ile hemen hemen aynıdır (72,73).

Gerçekten normal kan basıncı olan bireylerle karşılaştırıldığında, bu tür bireylerde metabolik risk faktörü prevalansında artışla birlikte organ hasarı prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (2,73,75).

## **2.7. HİPERTANSİYON VE ORGAN HASARI**

### **2.7.1. Hipertansiyon ve Hedef Organ**

Yüksek kan basıncı, aterosklerozun hızlanmasına bağlı olarak kardiyovasküler olayların gelişmesine neden olmaktadır. Hipertansiyon; artmış damar içi akım, endotel hücrelerinde fonksiyon kaybı ve damar düz kas hücrelerinde gözlenen hipertrofi sonucunda aterosklerozun hızlanmasına neden olur. Gelişen küçük ve büyük damarlardaki skleroz hedef organlarda hasar ile sonuçlanır. Hipertansiyon'un öncelikle hasar verdiği organlar; kalp, göz, beyin ve böbreklerdir.

### **2.7.2. Hipertansiyon ve Kalp Tutulumu**

Hipertansiyon, sol ventrikül myokard duvarında gerginlik oluşmasına yol açar. Bu durum myokarda sertleşme ve hipertrofiye neden olur (77). Koroner arterlerde ateroskleroz hızlanır ve buna bağlı olarak myokarda iskemi, enfarktüs gibi durumlar gelişir.

### **2.7.3. Hipertansiyon ve Göz Tutulumu**

Hipertansiyon, gözde aterosklerotik retinopatiye yol açmaktadır. 4 evreden oluşan bu süreç; ilk aşamada damar lümeninde daralma (evre 1), bu aşamayı izleyerek damar duvarında kalınlaşma ve arteriyo-venöz şantlarda belirginleşme (evre 2), küçük damarlarda çatlama sonucu kanama ve eksudatif iltihabi hücre infiltrasyonu (evre 3) ve son olarak papil ödem (evre 4) şeklinde sıralanabilen aşamalardan oluşmaktadır (76).

### **2.7.4. Hipertansiyon ve Serebral Tutulum**

Hipertansiyon yaş ile birlikte olan kognitif fonksiyonlardaki azalmayı hızlandırmaktadır (78). Sistolik kan basıncı kafa dışı arterlerde ateroskleroza neden olmakta, tekrarlayan iskemik atak ve inme için risk faktörü oluşturmaktadır (79). HT'nun yol açtığı sol ventrikül hipertrofisi ile inme arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (80).

### **2.7.5. Hipertansiyon ve Böbrek Tutulumu**

Esansiyel hipertansiyon hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğunun bir nedeni yoksa sonuç mu olduğunu ayırt etmek oldukça zordur. Böbrek tarafından su ve tuz tutulumundaki artışı esansiyel hipertansiyon fizyopatolojisinde yer aldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, yapısal hasar veya fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan intraglomerüler basınç artışı sonucunda mikroalbuminüri tablosu olduğu gösterilmiştir. Uzun dönem tedavisiz kalan hastalarda nefroskleroze bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızında azalma ve son dönem böbrek hastalığı gelişmektedir (81).

### **3. ARAŞTIRMA GRUBU VE YÖNTEM**

Araştırmamız vaka kontrollü ve kesitsel bir araştırma olarak planlandı. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul komitesininin 05/09/2013 tarihli 2013/32-09 numaralı kararı ile çalışmamız için etik kurul onayı alındı. Araştırmamız 10/09/2013 – 10/06/2014 tarihleri arasında yapıldı.

#### **3.1. Araştırma Grubu**

Araştırma grubu; yeni esansiyel hipertansiyon tanılı 60 birey ve benzer demografik özelliklere sahip esansiyel hipertansiyon dışındaki bir nedenle takip edilen 60 birey olmak üzere iki farklı hasta grubundan oluşturuldu. Araştırmaya dahil edilen kişiler, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran esansiyel hipertansiyon tanısı ile takip edilen ve kontrol grubu olarak esansiyel hipertansiyon dışındaki tanılar ile takip edilen bireylerden oluşturuldu. Araştırmaya katılmaya gönüllü olan bireyler esansiyel hipertansiyon tanısı olan ve esansiyel hipertansiyon tanısı olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Araştırmaya katılmayı kabul eden olgulardan yazılı onam alındı ve araştırma sırasında Helsinki bildirgesine uyuldu.

#### **Hastaların çalışmaya alınma kriterleri**

Hasta grubu

- 18 yaşından büyük olmak
- Esansiyel hipertansiyon tanısı olan hastalar
- Araştırmaya katılmak için gönüllü olmak

Kontrol grubu

- 18 yaşından büyük olmak
- Esansiyel hipertansiyon tanısı dışındaki nedenlerle izlenmekte olan hastalar
- Araştırmaya katılmak için gönüllü olmak

## **Hastaların ve kontrol grubunun çalışmaya alınmama kriterleri**

- Sekonder hipertansiyon (feokromasitoma, Addison, cushing hastalığına bağlı hipertansiyon, renal parankimal hipertansiyon, aorta koarktasyonu, renovasküler hipertansiyon gibi)
- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar (GFR<60 ml/dk)
- Diabetes mellitusu olan hastalar
- Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalığı olan hastalar
- Akut ve kronik karaciğer yetmezliği olan hastalar
- Kalp yetmezliği, kardiyomyopati hastalığı olan hastalar
- Sigara ve alkol kullanan hastalar
- Romatolojik veya immünolojik hastalık öyküsü (Romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozus gibi) olan hastalar
- Kanser öyküsü olan hastalar
- Ailesel hiperlipidemisi olan hastalar

### **3.2. Klinik değerlendirme ve örnek toplanması**

Araştırma grubunun demografik verileri ve medikal öyküleri kayıt edildi. Araştırmaya ESC-ESH kriterlerine göre (2) esansiyel hipertansiyon tanısı almış olan bireyler ve esansiyel hipertansiyon dışı bir nedenle izlenmekte olan bireyler dahil edildi.

Araştırma grubundan en az sekiz saatlik açlık süresi sonrasında rutin kontroller için alınan kan numunesinden araştırmada çalışılması planlanan ürotensin-II için örnek ayrıldı. Araştırmaya katılan katılımcılardan kılavuzların önerileri doğrultusunda rutin tetkik olarak; açlık kan şekeri, kreatinin, elektrolitler, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), trigliserid, HDL, LDL, total kolestrol, tam kan sayımı, spot idrarda albümin, serum albümin, yüksek sensitiviteli c reaktif protein (hs-CRP) ve serum insülin düzeyi görülmesi planlandı. Olgulardan alınan kan örneklerinden soğuk santrifüj (4000 dv/dk, 15 dakika) ile serum örnekleri ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri -80 derecede muhafaza edildi.

### 3.3. Laboratuvar Ölçümleri

Araştırmamızda yer alan açlık kan glukozu, BUN, kreatinin, AST, ALT, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, spot idrar albümin, serum albümin, hs-CRP orjinal kitleri ile Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Serum insülin Beckman Coulter DXI otoanalizöründe kemiluminesans immunoassay yöntemi ile ölçüldü. Hemogram parametreleri Beckman Coulter LH780 otoanalizöründe empedans ve fotometrik yöntemle ölçülerek hematokrit ve RDW değerleri hesaplandı.

Bu çalışmada serum insan U-II düzeylerini belirlemek için kantitatif sandviç enzim immunoassay yöntemini kullanan CusaBio Human Urotensin II ELISA kiti kullanıldı. Ürotensin II spesifik antikor ile kaplanmış plaktaki kuyucuklarına örneklerin pipetlenmesi sonrası örnek içindeki ürotensin II'nin bu antikora bağlanması sağlandı. Bağlanmayan tüm maddelerin uzaklaştırılmasından sonra ürotensin II'e spesifik biotin ile konjuge antikor kuyucuklara eklendi ve yıkama işleminden sonra avidin konjuge Horseradish peroksidaz (HRP) eklendi. Yıkama basamağı ile bağlanamayan avidin – enzim reaktifi uzaklaştırıldı ve substrat solüsyonunun eklenmesi ile mavi renk ürotensin II miktarı ile orantılı olarak ortaya çıktı. Asidik solüsyon ile renk oluşumu durdurularak sarı renk 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Standart eğri kullanılarak konsantrasyon hesabı yapıldı.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences software version 18.0 (SPSS Inc., USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov - Smirnov testi kullanılarak yapılmıştır ve tüm sürekli değişkenler normal dağılmaktaydı ( $p>0.05$ ). Sürekli değişkenlerin sonuçları ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir. Hipertansiyonu olan ve olmayan bireylerin demografik ve laboratuvar verileri independent t testi kullanılarak yapıldı. Ürotensin II ile diğer demografik ve laboratuvar verilerinin ilişkisi Pearson's correlation analysis kullanılarak yapıldı. Ürotensin II ile diğer değişkenler arasındaki bağımsız ilişki ile multiple linear regresyon analizi ile yapıldı. Serum ürotensin II düzeyi ile diğer değişkenler arasındaki bağımsız ilişki ise doğrusal regresyon analizi ile değerlendirildi.

Araştırmamızda istatistiksel olarak  $p<0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

#### **4. BULGULAR**

Çalışmaya 60 (%50) hipertansif, 60 (%50) non-hipertansif kontrol grubundan birey alındı. Hipertansif bireyler yaş ortalaması  $51.65 \pm 8.12$  olup, 30 erkek (%50), 30 kadın (%50); kontrol grubu yaş ortalaması  $50.75 \pm 6.72$  olup, 27 erkek (%45), 33 kadından (%55) oluşmaktaydı. Hipertansiyonu olan bireyler ile kontrol grubunda yer alan normotansif bireylerin demografik ve laboratuvar verileri karşılaştırılmalı olarak Tablo 4'de verilmiştir.

**Tablo-4:** Demografik ve laboratuvar verilerinin iki grup arasında karşılaştırılması

Değişkenler	Hipertansiyon grubu n=60	Kontrol grubu n=60	P
Yaş, yıl	51.65 ± 8.12	50.75 ± 6.72	0.510
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	28.57 ± 4.27	28.01 ± 1.87	0.360
Bel çevresi, cm	92.61 ± 9.33	94.50 ± 8.08	0.240
SBP, mmHg	153.22 ± 19.11	112.26 ± 11.43	<0.001**
DBP, mmHg	92.95 ± 11.01	72.66 ± 6.98	<0.001**
Glukoz, mg/dL	93.05 ± 5.45	85.33 ± 5.89	<0.001**
İnsülin, µU/mL	10.84 ± 10.44	8.53 ± 5.96	0.140
Total kolesterol, mg/dL	176.66 ± 32.47	203.46 ± 45.10	0.331
HDL-K, mg/dL	48.48 ± 9.03	53.45 ± 13.03	0.017*
LDL-K, mg/dL	130.50 ± 25.61	127.25 ± 37.58	0.576
Trigliserid, mg/dL	131.51 ± 40.92	138.30 ± 77.12	0.549
hs-CRP, mg/L	4.50 ± 3.87	2.35 ± 2.72	0.001**
HOMA-IR	2.49 ± 2.25	1.79 ± 1.56	<0.001**
BUN	13.28 ± 3.43	13.13 ± 2.92	0.798
Kreatinin	0.86 ± 0.14	0.76 ± 0.14	0.036*
Na	138.53 ± 2.22	137.76 ± 2.25	0.063
K	4.49 ± 0.38	4.41 ± 0.14	0.232
AST	23.83 ± 7.99	23.40 ± 11.61	0.812
ALT	22.68 ± 13.83	24.96 ± 9.49	0.294
Ürotensin II, pg/mL	1277.26 ± 182.87	857.50 ± 72.93	0.036*

(VKİ: vücut kitle indeksi, SBP: sistolik kan basıncı, DBP: diyastolik kan basıncı, HDL-K: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-K: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, hs-CRP: yüksek sensitif c reaktif protein, HOMA-IR: insülin rezistansı, BUN: kan üre azotu, Na: sodyum, K: potasyum, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz)

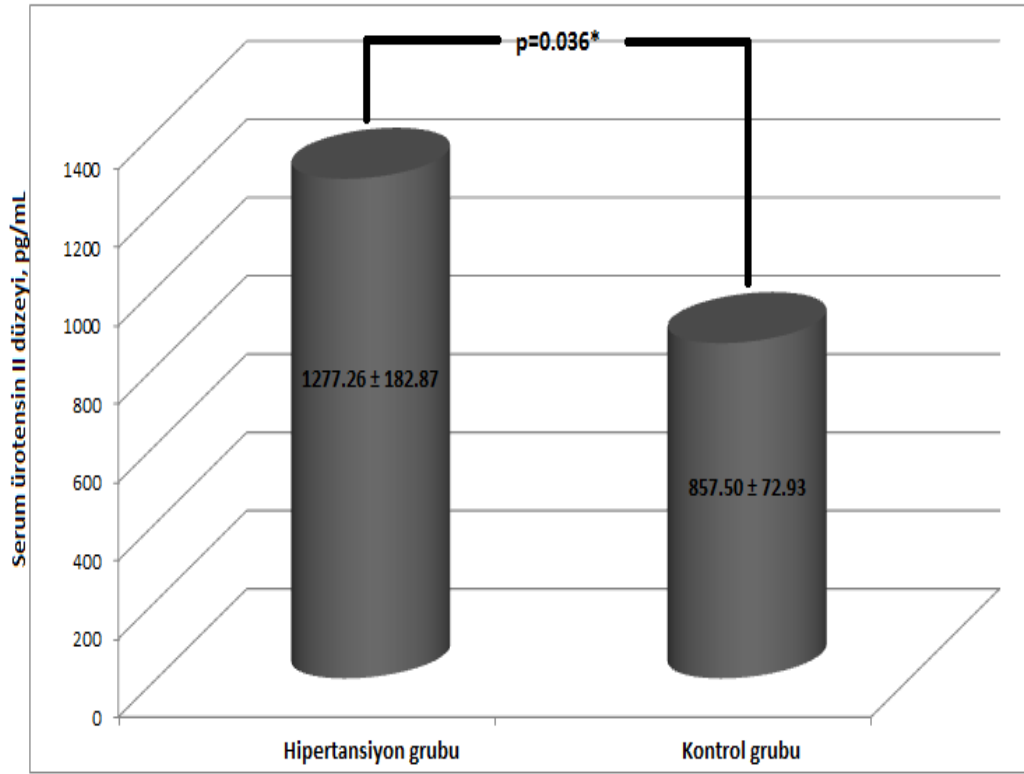
Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Hipertansif grupta serum ürotensin II düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (Hipertansiyon grubu:  $1277.26 \pm 182.87$ ; Kontrol grubu:  $857.50 \pm 72.93$ ;  $p=0.036$ ).

HDL kolestrol hipertansif gruba göre kontrol grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksekti ancak diğer lipid parametrelerinde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Açlık kan şekeri, hs-CRP ve HOMA-IR düzeyleri hipertansif grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti ( $p<0.001$ ).

İki grup arasında böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ).



**Şekil-6.** Serum ürotensin II düzeyinin hipertansiyonu olan ve olmayan bireylerde gösterilmesi.

Şekil 6'da hipertansif ve kontrol gruplarında ürotensin II düzeyinin karşılaştırılması gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda ürotensin II düzeyi ( $1277.26 \pm$

182.87) kontrol grubuna (857.50 ± 72.93) göre daha yüksek saptanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p=0.036).

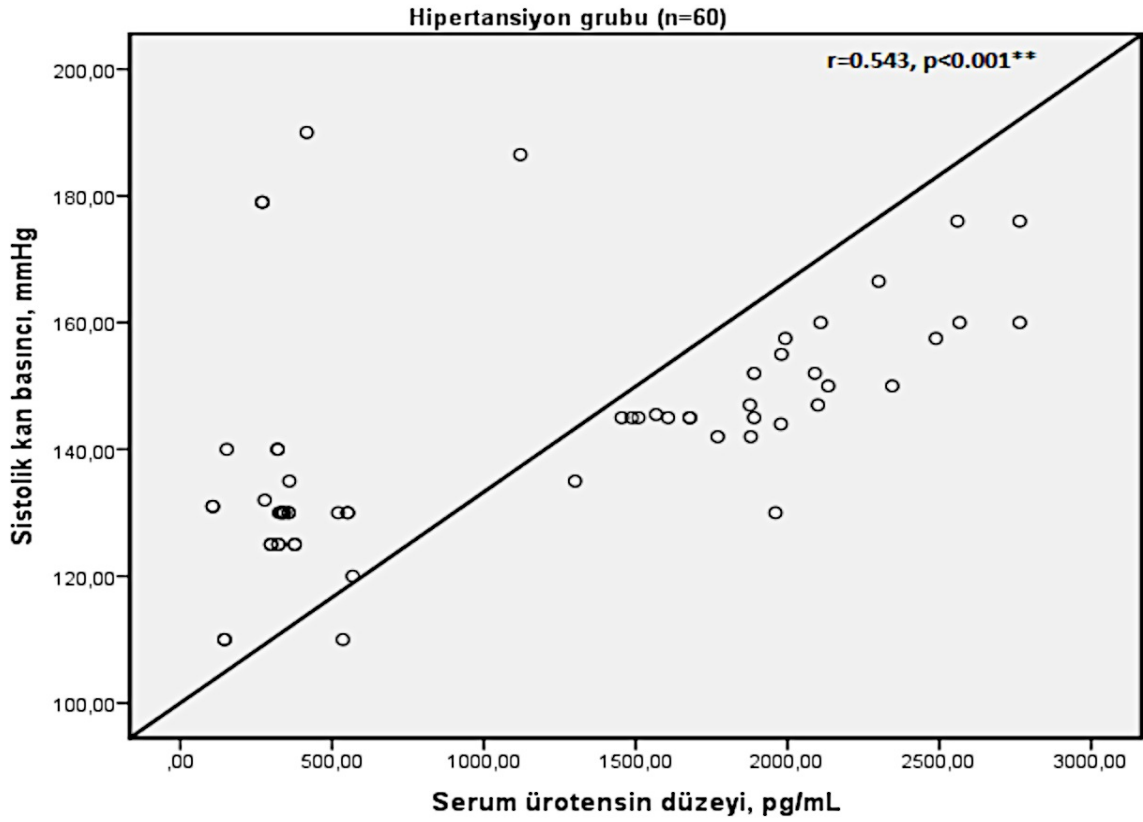
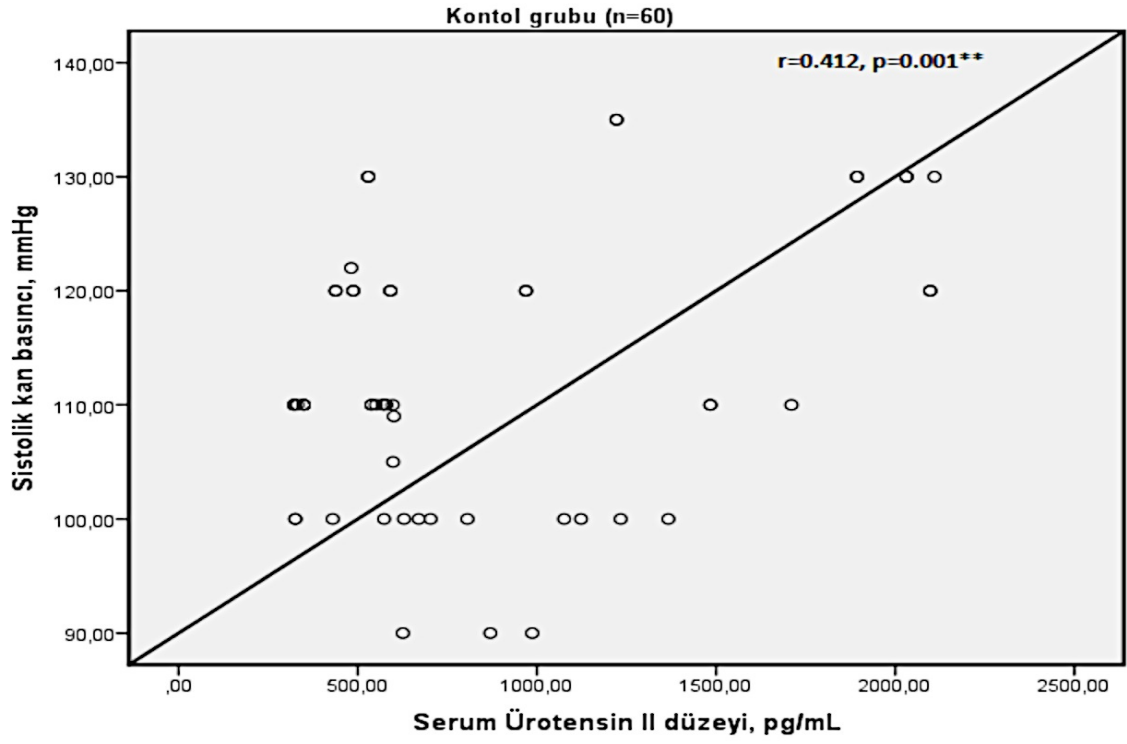
Serum ürotensin II düzeyi ile klinik ve laboratuvar parametrelerin arasındaki ilişki Pearson's korelasyon katsayısı ile hesaplandı. Mevcut bulgular Tablo 5'de gösterildi.

**Tablo-5:** Serum ürotensin II düzeyi ile klinik ve laboratuvar parametrelerinin ilişkisinin gösterilmesi

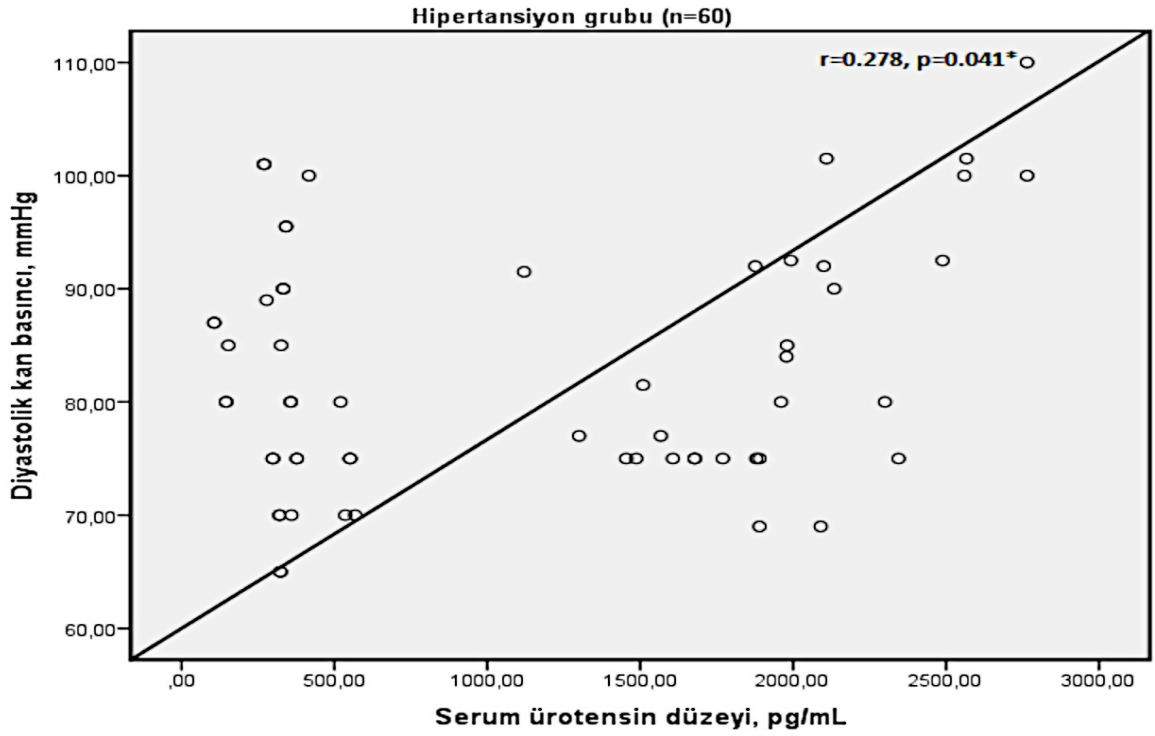
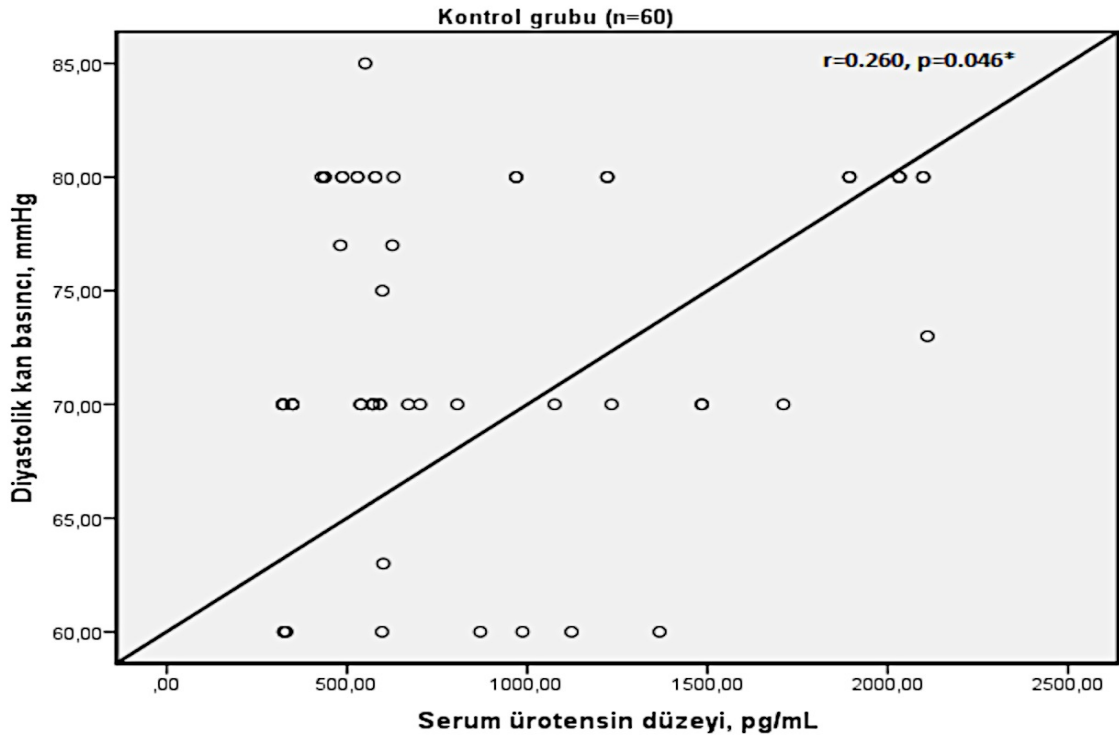
	Hipertansiyon		Kontrol	
	r	p	r	p
Yaş	0.115	0.275	0.121	0.399
VKİ	0.341	0.023*	0.132	0.029*
Göbek çevresi	0.314	0.019*	0.163	0.027*
Sistolik kan basıncı	0.543	<0.001**	0.412	0.001**
Diyastolik kan basıncı	0.278	0.041*	0.260	0.046*
İnsülin	0.347	0.032*	0.431	0.043*
AKŞ	0.187	0.067	0.102	0.071
HOMA-IR	0.264	0.031*	0.151	0.041*
hs-CRP	0.299	0.124	0.125	0.147
Total kolestrol	0.230	0.084	0.102	0.102
LDL-K	0.198	0.022*	0.135	0.034*
HDL-K	0.211	0.451	0.318	0.398
Trigliserid	0.142	0.072	0.118	0.102

(VKİ: vücut kitle indeksi, HOMA-IR: insülin rezistansı, hs-CRP: yüksek sensitif c reaktif protein, LDL-K: düşük dansiteli lipoprotein kolestrol, HDL-K: yüksek dansiteli lipoprotein kolestrol)

Tablo 5'de serum ürotensin II düzeyi ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki olduğu görülmektedir. Ayrıca serum ürotensin II düzeyi ile VKİ, göbek çevresi, serum insülin düzeyi, insülin direncinin bir göstergesi olan HOMA-IR ve LDL kolestrol arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki olduğu görülmektedir.



**Şekil-7.** Serum ürotensin II düzeyi ile sistolik kan basıncı arasındaki ilişkinin gösterilmesi.



**Şekil-8.** Serum ürotensin II düzeyi ile diyastolik kan basıncı arasındaki ilişkinin gösterilmesi.

**Tablo-6:** Ürotensin II'nin hipertansiyon gelişimi üzerine olan etkisi

	OR	95% GA		p
		min	max	
<b>Model 1</b>	1.008	1.001	1.015	0.016*
<b>Model 2</b>	1.007	1.002	1.012	0.018*
<b>Model 3</b>	1.006	1.002	1.010	0.021*
<b>Model 4</b>	1.006	1.002	1.010	0.021*
<b>Model 5</b>	1.005	1.003	1.007	0.015*
<b>Model 6</b>	1.004	1.001	1.007	0.019*

(OR: odds ratio, GA: güven aralığı)

(Model 1: Ürotensin II; Model 2: Ürotensin II ve yaş; Model 3: Ürotensin II, yaş ve VKİ; Model 4: Ürotensin II, yaş, VKİ ve göbek çevresi; Model 5: Ürotensin II, yaş, VKİ, göbek çevresi ve HOMA-IR; Model 6: Ürotensin II, yaş, VKİ, göbek çevresi, HOMA-IR ve cinsiyet)

Tablo 6'da ürotensinin hipertansiyon gelişimindeki etkisini tanımlamak için çok değişkenli regresyon modeli oluşturuldu. Modelde hipertansiyonun varlığı bağımlı değişken olarak alındı. Serum ürotensin II düzeyi, yaş, cinsiyet, VKİ, göbek çevresi, HOMA-IR bağımsız değişkenler olarak belirlendi. Modelin uygunluğu Hosmer – Lemeshow testi ile analiz edildi ve tüm modeller için p değeri >0.05 saptandı.

Binary lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre; serum ürotensin II düzeyindeki artış hipertansiyon gelişimi için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ürotensin II düzeyindeki her 100 pg/mL'lik artış hipertansiyon gelişme riskini %4 olarak arttırıyordu.

**Tablo-7:** Yaş, VKİ, göbek çevresi, hs-CRP, LDL kolesterol ve HOMA-IR'nin serum ürotensin II düzeyi üzerine etkisinin incelenmesi (R<sup>2</sup>= %14.3)

	B	95% CI		P
		min	max	
Yaş	7.336	-10.843	25.516	0.471
VKİ	53.262	8.801	97.722	0.019*
Göbek çevresi	2.971	-6.515	8.573	0.485
hs-CRP	8.576	-8.120	14.624	0.510
Total kolesterol	2.739	-3.602	5.080	0.736
LDL-K	1.945	-2.789	4.067	0.663
Trigliserid	2.230	-3.061	5.256	0.395
HDL-K	-1.267	-4.837	3.276	0.143
HOMA-IR	14.764	3.178	21.785	0.032*

(VKİ: vücut kitle indeksi, hs-CRP: yüksek sensitif c reaktif protein, LDL-K: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-K: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, HOMA-IR: insülin rezistansı)

Tablo 7'de serum ürotensin II düzeyi üzerine etkili olabilecek faktörleri belirlemek amacıyla multiple doğrusal regresyon modeli oluşturuldu. Modele; yaş, VKİ, göbek çevresi, hs-CRP, lipid profili ve HOMA-IR bağımsız değişken olarak eklendi. Bu modeldeki bağımsız değişkenler saptanan serum ürotensin II düzeyinin %14.3'ünü açıklamaktaydı. VKİ ve HOMA-IR'nin serum ürotensin II düzeyi üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

## **5. TARTIŞMA ve SONUÇ**

Hipertansiyon tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunudur. Kardiovasküler mortalite ve morbiditenin en sık sebeplerinden biridir. Ancak hastalığın etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda yapılan hayvan deneyleri ve in vitro çalışmalarda, bilinen en güçlü vazokonstriktif ajan olan ürotensin II'nin hipertansiyonun patofizyolojisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Biz de araştırmamızda hipertansiyon tedavisi almayan yeni tanı hipertansif hastalar ile hipertansiyonu olmayan kontrol grubundaki bireyleri serum ürotensin II düzeyi açısından karşılaştırdık. Araştırmamızda hipertansiyonu olan hasta grubunda serum ürotensin düzeyi normotansif kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı. Korelasyon analizi sonucuna göre; hem hipertansif hem de kontrol grubunda serum ürotensin II düzeyi ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardı. Ayrıca serum ürotensin II yüksekliği hipertansiyon gelişimine diğer olası değişkenlerden bağımsız olarak neden olmaktadır. Yapılan multipl regresyon analizinde serum ürotensin II düzeyi üzerine; VKİ ve insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR'nin diğer değişkenlerden bağımsız olarak etkisi olduğu görüldü. Ürotensin düzeyi üzerine lipid profilindeki değişikliklerin, subklinik inflamasyon göstergesi olan hs-CRP'nin herhangi bir etkisi saptanmadı.

Yüksek kan basıncı serebrovasküler ve kardiyovasküler olaylara neden olduğundan dolayı kan basıncının sıkı kontrolü önerilmektedir. Kan basıncı kontrolünde yaşam tarzı değişikliği ve ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Yaşam tarzı olarak; tuzdan fakir diyetin yanı sıra, düzenli egzersiz ve kilo kontrolü önerilmektedir. Hipertansiyonun medikal tedavisinde ise ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, alfa blokerler ve santral etkili ilaçlar tek veya kombine olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte hastaların ancak %30'unda monoterapi ile hedeflenen kan basıncına ulaşılmaktadır. Hastaların hedeflenen kan basıncına ulaşmak için genellikle iki veya daha fazla ilacın kombinasyon şeklinde kullanılması gerekmektedir (88). Birden fazla ilacın kullanılması ise olası ilaç yan etkilerini arttırmakta ve tedaviye uyumu azaltmaktadır. Bu nedenle kan basıncı kontrolünde yeni ilaçlar gündeme gelmiştir. 2000'li yıllarında başında bir renin inhibitörü olan aliskiren bulunmuştur. Aliskirenin kan basıncı

kontrolünde yeni ve etkili bir tedavi seçeneği olacağı düşünülmüştür; ancak ilaç ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda hastalarda görülen yan etkiler nedeniyle insanlar üstündeki çalışmaları durdurulmuştur (89,90,91).

Ürotensin II'nin potent vazokonstriktör özelliğinden dolayı reseptörünün keşfedilmesi ile ürotensin reseptör blokerlerinin hipertansiyon tedavisinde etkili olacağı düşünülmüştür (92). Palosuran; oral yolla kullanılabilen, selektif ve yarışmalı olarak etki gösteren nonpeptidik yapıda bir ürotensin II reseptör blokeridir. Palosuran ile 54 tip 2 diyabet ve hipertansiyon tanısı olan ve stabil doz RAAS inhibitörü kullanan hasta grubunda yapılmış randomize kontrollü bir çalışma bulunmaktadır. Çalışmada hastalar 1 ay boyunca takip edilmiş ve plasebo tedavi alan grup ile palosuran kullanan grup arasında kan basıncı ve renal protein atılımı açısından fark saptanmamıştır. Araştırma doğrultusunda çalışmacılar ürotensin sisteminin blokajının hipertansif ve tip 2 diyabetik hastalarda etkili olmayacağını belirtmişlerdir. Ancak bu çalışma süresi ve hasta sayısı açısından değerlendirildiğinde böyle bir sonuca varılması açısından bilimsel olarak yeterli nitelik taşımamaktadır (93). Yapılan bir başka çalışmada streptozosin ile diyabet geliştirilen ratlara 16 hafta boyunca palosuran tedavisi verilmiştir. Tedavi sonrasında glukoz toleransında ve lipid profilinde düzelmeye gözlenirken; albüminüri ve renal zedelenmede azalma saptanmıştır (107). Ürotensin blokerleriyle yapılan çalışmalarda, önemli bir yolak olan RAAS üzerine etkileri incelenmelidir. Yapılan çalışmalarda daha çok ARB'nin hipertansiyona etkisi bilinmektedir. Dolayısıyla ürotensin reseptör blokerlerinin HT'da kullanılma potansiyeli ile ilgili iddialı bir sonuca varmak için henüz erkendir.

Araştırmamızda hipertansiyonu olan hasta grubunda serum ürotensin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti ve her iki grupta da serum ürotensin II düzeyi sistolik ve diyastolik kan basıncı ile korelasyon göstermekteydi. Binary logistic regresyon analizinde serum ürotensin II yüksekliğini hipertansiyon gelişiminde bir risk faktörü olarak bulduk. Yapılan bir klinik çalışmada; 62 hipertansif ve benzer yaş, demografik özelliklere sahip 62 normotansif hastanın serum örnekleri çalışılmıştır. Hipertansif hasta kolunda serum ürotensin II düzeyi kontrol grubuna göre bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada yine yapmış olduğumuz çalışmanın bulguları ile benzer bir şekilde serum ürotensin II düzeyi ile sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı

arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir. Çalışmadaki 62 hipertansif hastanın 37 katılımcısının antihipertansif tedavi almakta olduğu ; ancak tedavi alan ve almayan hastalar arasında serum ürotensin II düzeyi açısından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların hangi tedavi aldıkları belirtilmediği için RAAS blokajının etkisi gözlenememektedir (105). Benzer şekilde yapılan bir başka klinik çalışmada; 197 hipertansif ve 197 normotansif hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hipertansif hasta grubunda VKİ ve AKŞ değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Mevcut çalışmada gerçekleştirilen Pearson korelasyon analizi doğrultusunda ürotensin II'nin, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile pozitif korele olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada VKİ, AKŞ ve hipertansiyon riskinin ürotensin II düzeyi ile birlikte pozitif bir şekilde artış gösterdiği saptanmıştır (106).

Ürotensin II ve reseptörü bir çok doku tarafından eksprese edilmektedir. Böbrek, santral sinir sisteminde ise diğer dokulara göre daha fazla miktarda eksprese oldukları gözlenmektedir (94,95). Böbrek hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda ürotensin II'nin hipertansiyon gelişimindeki rolünü inceleyen bir çok rat çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar ürotensin II'nin hipertansiyon fizyopatogenezinde etkisi olduğunu göstermektedir. Etkisi vasküler sistem, santral sinir sistemi ve renal sistem üstünden olmaktadır. Farelerde yapılan çalışmalarda renal fonksiyonların düzenlenmesinde ürotensinerjik sistemin katkısının olduğu gösterilmiştir. Ürotensin bu etkiyi GFR'yi tonik olarak düzenleyerek yapmaktadır. Ürotensin reseptörünün aktivasyonu sodyum ve su kaybında azalmaya neden olmaktadır. Hipertansif ratlarda yapılan bir çalışmada ürotensin reseptör antagonisti ile GFR ve sodyum atılımının arttığı gösterilmiştir (96,97,98,99). Ayrıca palosuranın ratlarda pulmoner hipertansiyon tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur (100). Portal hipertansiyonu olan hastalarda ise kontrol grubuna göre serum ürotensin II düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (101).

Ürotensinerjik sistemin hipertansiyon dışında; ateroskleroz, kalp yetmezliği, diyabet, metabolik sendrom ve polikistik over sendromu gibi bir çok hastalıklar ilişkisi bulunmuştur (87,102,103,104). Benzer şekilde ürotensin II'nin metabolik sendrom ve onun komponentleri olan; insülin rezistansı, hiperlipidemi, obezite, hipertansiyon ve hiperglisemi üzerine etkisi olduğu bilinmektedir (108). Yapılan çalışmalarda vücut ağırlığı ve bu durumun yansıması olarak VKİ ile ürotensin II arasında pozitif

korelasyon olduğu saptanmıştır (107,108). Ürotensin II gen delesyonu sağlanan farelerde serbest yağ asitlerinde artış gözlenmiştir. Ürotensin II'nin lipid mobilizasyonu ve serbest yağ asitleri üzerine olan etkisi ile insülin rezistansına indirekt yollarla etki ettiği düşünölmektedir (108). Literatürde ürotensin II'nin santral sinir sistemine uygulanması sonucunda semptomimetik etkiyi arttırdığı ve bu şekilde insülin rezistansını ve diyabet gelişimin arttırdığı belirtilmektedir. Bu mekanizmaya ek olarak ürotensin II'nin, insülin aracılığı ile endotelden salgılanan nitrik oksit etkisini ve periferik dokulara glukozun girişi basamağındaki etkisini kırarak insülin rezistansına neden olduğu düşünölmektedir (107). Bizim araştırmamızda da serum ürotensin düzeyi ile VKİ ve HOMA-IR arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı.

Sonuç olarak araştırmamızda hipertansiyonu olan bireylerde serum ürotensin II düzeyi kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı ve kan basıncı ile serum ürotensin düzeyi arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu gözlendi. Ayrıca serum ürotensin II yüksekliğini hipertansiyon gelişimi için diğer değişkenlerden bağımsız olarak bir risk faktörü olarak saptadık. Bu veriler altında serum ürotensin II düzeyine yönelik tedavilerin kan basıncı kontrolünde etkili olma olasılığı olduğunu düşünöyoruz.

## **6.KAYNAKLAR**

1. Kannel, W.B., *Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment*. JAMA, 1996. **275**(20): p. 1571-6.
2. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2013. **34**(28): p. 2159-219.
3. Whitworth, J.A. and I.S.o.H.W.G. World Health Organization, *2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension*. J Hypertens, 2003. **21**(11): p. 1983-92.
4. Millar-Craig, M.W., C.N. Bishop, and E.B. Raftery, *Circadian variation of blood-pressure*. Lancet, 1978. **1**(8068): p. 795-7.
5. Hassler, C. and M. Burnier, *Circadian variations in blood pressure : implications for chronotherapeutics*. Am J Cardiovasc Drugs, 2005. **5**(1): p. 7-15.
6. Kanbay, M., et al., *Causes and mechanisms of nondipping hypertension*. Clin Exp Hypertens, 2008. **30**(7): p. 585-97.
7. Birkenhager, A.M. and A.H. van den Meiracker, *Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile*. Neth J Med, 2007. **65**(4): p. 127-31.
8. Xu, H., et al., *Urinary albumin excretion, blood pressure changes and hypertension incidence in the community: effect modification by kidney function*. Nephrol Dial Transplant, 2014. **29**(8): p. 1538-45.
9. Gonzalez, J., et al., *Essential hypertension and oxidative stress: New insights*. World J Cardiol, 2014. **6**(6): p. 353-66.
10. Tran, T.M. and N.M. Giang, *Changes in blood pressure classification, blood pressure goals and pharmacological treatment of essential hypertension in medical guidelines from 2003 to 2013*. IJC Metabolic & Endocrine. **2**: p. 1-10.
11. James, P.A., et al., *2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*. JAMA, 2014. **311**(5): p. 507-20.

12. Tailakh, A., et al., *Hypertension prevalence, awareness, and control in Arab countries: a systematic review*. Nurs Health Sci, 2014. **16**(1): p. 126-30.
13. Altun, B., et al., *Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003*. J Hypertens, 2005. **23**(10): p. 1817-23.
14. Carretero, O.A. and S. Oparil, *Essential hypertension. Part I: definition and etiology*. Circulation, 2000. **101**(3): p. 329-35.
15. Verdecchia, P., et al., *Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension*. Circulation, 1990. **81**(2): p. 528-36.
16. Blumenfeld JD, L.J., *Hypertension and the kidney*. In: Brenner BM (Ed). Brenner & Rector's The Kidney. 8 th ed. Philedelphia: Saunders Co, 2008: p. 1465-527
17. Vasan, R.S., et al., *Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study*. JAMA, 2002. **287**(8): p. 1003-10.
18. Staessen, J.A., et al., *Essential hypertension*. Lancet, 2003. **361**(9369): p. 1629-41.
19. Chiong, J.R., et al., *Secondary hypertension: current diagnosis and treatment*. Int J Cardiol, 2008. **124**(1): p. 6-21.
20. Kaplan, N., *Primary Hypertension: Pathogenesis*. In: Kaplan NM (Ed.). Clinical hypertension. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, A Waverly Co, 1998: p. 41-99.
21. Noel, H. and J.S. Demper, *Essential Hypertension: Pathophysiology*. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners, 1994. **6**(7): p. 322-333.
22. Agarwal, A., G.H. Williams, and N.D. Fisher, *Genetics of human hypertension*. Trends Endocrinol Metab, 2005. **16**(3): p. 127-33.
23. Doris, P.A., *Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms, and the common disease:common variant hypothesis*. Hypertension, 2002. **39**(2 Pt 2): p. 323-31.
24. Schmieder, R.E., et al., *Glomerular hyperfiltration during sympathetic nervous system activation in early essential hypertension*. J Am Soc Nephrol, 1997. **8**(6): p. 893-900.

25. Kanellis J, G.L., Kurokawa K, Johnson RJ, *Pathogenesis and Clinical Course of Essential Hypertension*. In: Johnson RJ, Feehally J (Eds.). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2 nd ed. Spain: Mosby, 2003: p. 477-88.
26. Calhoun DA, B.S., Oparil S., *Esansiyel hipertansiyonun etyoloji ve patogenezi (çeviri: Ülker T, Yüksel A, Talay M, Kahramanoğlu M)*. *Dursun AN (Editör)*. Crawford Kardiyoloji. İstanbul: And Yayıncılık; 2003. s.3.1.1-3.1.10, 2003.
27. Julius, S. and M.A. Schork, *Predictors of hypertension*. *Ann N Y Acad Sci*, 1978. **304**: p. 38-58.
28. Atlas, S.A., *The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition*. *J Manag Care Pharm*, 2007. **13**(8 Suppl B): p. 9-20.
29. Hall, J.E., *The kidney, hypertension, and obesity*. *Hypertension*, 2003. **41**(3 Pt 2): p. 625-33.
30. DiBona, G.F., *The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments*. *Hypertension*, 2004. **43**(2): p. 147-50.
31. Schrier, R.W. (Çeviri: Süleymanlar G). *Nefroloji el kitabı*. Ankara: Güneş Kitabevi;2000:238-9.
32. Zhou, M.S., A. Wang, and H. Yu, *Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology?* *Diabetol Metab Syndr*, 2014. **6**(1): p. 12.
33. Sowers, J.R., *Insulin resistance and hypertension*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004. **286**(5): p. H1597-602.
34. Diaz, M.E., *Hypertension and obesity*. *J Hum Hypertens*, 2002. **16 Suppl 1**: p. S18-22.
35. Narkiewicz, K., *Obesity and hypertension--the issue is more complex than we thought*. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. **21**(2): p. 264-7.
36. Deanfield, J.E., J.P. Halcox, and T.J. Rabelink, *Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance*. *Circulation*, 2007. **115**(10): p. 1285-95.
37. Vallance, P. and N. Chan, *Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance*. *Heart*, 2001. **85**(3): p. 342-50.

38. Gryglewski, R.J., R.M. Botting, and J.R. Vane, *Mediators produced by the endothelial cell*. Hypertension, 1988. **12**(6): p. 530-48.
39. Kharbanda, R.K. and J.E. Deanfield, *Functions of the healthy endothelium*. Coron Artery Dis, 2001. **12**(6): p. 485-91.
40. Vane, J.R., E.E. Anggard, and R.M. Botting, *Regulatory functions of the vascular endothelium*. N Engl J Med, 1990. **323**(1): p. 27-36.
41. Bonetti, P.O., L.O. Lerman, and A. Lerman, *Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(2): p. 168-75.
42. Perticone, F., et al., *Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients*. Circulation, 2001. **104**(2): p. 191-6.
43. Taddei, S., et al., *Endothelial dysfunction in hypertension*. J Cardiovasc Pharmacol, 2001. **38 Suppl 2**: p. S11-4.
44. Endemann, D.H. and E.L. Schiffrin, *Endothelial dysfunction*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(8): p. 1983-92.
45. Douglas, S.A., *Human urotensin-II as a novel cardiovascular target: 'heart' of the matter or simply a fishy 'tail'?* Curr Opin Pharmacol, 2003. **3**(2): p. 159-67.
46. Maguire, J.J., R.E. Kuc, and A.P. Davenport, *Orphan-receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1*. Br J Pharmacol, 2000. **131**(3): p. 441-6.
47. Onan, D., R.D. Hannan, and W.G. Thomas, *Urotensin II: the old kid in town*. Trends Endocrinol Metab, 2004. **15**(4): p. 175-82.
48. Douglas, S.A. and E.H. Ohlstein, *Human urotensin-II, the most potent mammalian vasoconstrictor identified to date, as a therapeutic target for the management of cardiovascular disease*. Trends Cardiovasc Med, 2000. **10**(6): p. 229-37.
49. Liu, Q., et al., *Identification of urotensin II as the endogenous ligand for the orphan G-protein-coupled receptor GPR14*. Biochem Biophys Res Commun, 1999. **266**(1): p. 174-8.
50. Ong, K.L., K.S. Lam, and B.M. Cheung, *Urotensin II: its function in health and its role in disease*. Cardiovasc Drugs Ther, 2005. **19**(1): p. 65-75.

51. Thanassoulis, G., T. Huyhn, and A. Giaid, *Urotensin II and cardiovascular diseases*. Peptides, 2004. **25**(10): p. 1789-94.
52. Russell, F.D., *Emerging roles of urotensin-II in cardiovascular disease*. Pharmacol Ther, 2004. **103**(3): p. 223-43.
53. Lim, M., et al., *Differential effect of urotensin II on vascular tone in normal subjects and patients with chronic heart failure*. Circulation, 2004. **109**(10): p. 1212-4.
54. Shenouda, A., et al., *Localization of urotensin-II immunoreactivity in normal human kidneys and renal carcinoma*. J Histochem Cytochem, 2002. **50**(7): p. 885-9.
55. Totsune, K., et al., *Role of urotensin II in patients on dialysis*. Lancet, 2001. **358**(9284): p. 810-1.
56. Totsune, K., et al., *Elevated plasma levels of immunoreactive urotensin II and its increased urinary excretion in patients with Type 2 diabetes mellitus: association with progress of diabetic nephropathy*. Peptides, 2004. **25**(10): p. 1809-14.
57. Langham, R.G., et al., *Increased expression of urotensin II and urotensin II receptor in human diabetic nephropathy*. American Journal of Kidney Diseases. **44**(5): p. 826-831.
58. Schachinger, V., M.B. Britten, and A.M. Zeiher, *Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease*. Circulation, 2000. **101**(16): p. 1899-906.
59. Raitakari, O.T. and D.S. Celermajer, *Testing for endothelial dysfunction*. Ann Med, 2000. **32**(5): p. 293-304.
60. MacLean, M.R., et al., *Contractile responses to human urotensin-II in rat and human pulmonary arteries: effect of endothelial factors and chronic hypoxia in the rat*. Br J Pharmacol, 2000. **130**(2): p. 201-4.
61. Budhiraja, R., R.M. Tuder, and P.M. Hassoun, *Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension*. Circulation, 2004. **109**(2): p. 159-65.
62. Qi, J., et al., *The upregulation of endothelial nitric oxide synthase and urotensin-II is associated with pulmonary hypertension and vascular diseases in rats produced by aortocaval shunting*. Heart Vessels, 2004. **19**(2): p. 81-8.

63. Segal, R., et al., *Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study*. *Circulation*, 2005. **111**(14): p. 1777-83.
64. Zarnke, K.B., et al., *A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care*. *Am J Hypertens*, 1997. **10**(1): p. 58-67.
65. O'Brien, E., et al., *European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement*. *J Hypertens*, 2003. **21**(5): p. 821-48.
66. Kannel, W.B., *Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study*. *Am J Hypertens*, 2000. **13**(1 Pt 2): p. 3S-10S.
67. D'Agostino, R.B., Sr., et al., *Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation*. *JAMA*, 2001. **286**(2): p. 180-7.
68. Conroy, R.M., et al., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(11): p. 987-1003.
69. Verdecchia, P., et al., *Properly defining white coat hypertension*. *Eur Heart J*, 2002. **23**(2): p. 106-9.
70. Bellomo, G., et al., *Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy*. *JAMA*, 1999. **282**(15): p. 1447-52.
71. Pickering, T.G., et al., *How common is white coat hypertension?* *JAMA*, 1988. **259**(2): p. 225-8.
72. Hansen, T.W., et al., *Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study*. *Am J Hypertens*, 2006. **19**(3): p. 243-50.
73. Mancia, G., et al., *Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure*. *Hypertension*, 2006. **47**(5): p. 846-53.
74. Fagard, R.H., C. Van Den Broeke, and P. De Cort, *Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory*

- monitoring in older patients in general practice.* J Hum Hypertens, 2005. **19**(10): p. 801-7.
75. Sega, R., et al., *Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study).* Circulation, 2001. **104**(12): p. 1385-92.
76. Dahlof, B., S. Stenkula, and L. Hansson, *Hypertensive retinal vascular changes: relationship to left ventricular hypertrophy and arteriolar changes before and after treatment.* Blood Press, 1992. **1**(1): p. 35-44.
77. Gimelli, A., et al., *Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy.* J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(2): p. 366-73.
78. Glynn, R.J., et al., *Current and remote blood pressure and cognitive decline.* JAMA, 1999. **281**(5): p. 438-45.
79. Davis, B.R., et al., *Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group.* Stroke, 1998. **29**(7): p. 1333-40.
80. Kohara, K., et al., *Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension.* Am J Cardiol, 1999. **83**(3): p. 367-70.
81. Klag, M.J., et al., *End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings.* JAMA, 1997. **277**(16): p. 1293-8.
82. Holleran, B.J., et al., *Photolabelling the urotensin II receptor reveals distinct agonist- and partial-agonist-binding sites.* Biochem J, 2007. **402**(1): p. 51-61.
83. Perk, J., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts).* Eur Heart J, 2012. **33**(13): p. 1635-701.

84. Primates, P., M. Brookes, and N.R. Poulter, *Improved hypertension management and control: results from the health survey for England 1998*. Hypertension, 2001. **38**(4): p. 827-32.
85. Cutler, J.A., et al., *Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004*. Hypertension, 2008. **52**(5): p. 818-27.
86. Trebicka, J., et al., *Hemodynamic effects of urotensin II and its specific receptor antagonist palosuran in cirrhotic rats*. Hepatology, 2008. **47**(4): p. 1264-76.
87. Gruson, D., et al., *Raised plasma urotensin II in type 2 diabetes patients is associated with the metabolic syndrome phenotype*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2010. **12**(8): p. 653-60.
88. Barylski, M., et al., *Lipids, blood pressure, kidney - what was new in 2011?* Arch Med Sci, 2011. **7**(6): p. 1055-66.
89. Wood, J.M., et al., *Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor*. Biochem Biophys Res Commun, 2003. **308**(4): p. 698-705.
90. Nussberger, J., et al., *Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril*. Hypertension, 2002. **39**(1): p. E1-8.
91. Parving, H.H., et al., *Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2012. **367**(23): p. 2204-13.
92. Vaudry, H., et al., *Urotensin II, from fish to human*. Ann N Y Acad Sci, 2010. **1200**: p. 53-66.
93. Vogt, L., et al., *Effect of the urotensin receptor antagonist palosuran in hypertensive patients with type 2 diabetic nephropathy*. Hypertension, 2010. **55**(5): p. 1206-9.
94. Matsushita, M., et al., *Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues*. J Hypertens, 2001. **19**(12): p. 2185-90.
95. Song, W., et al., *Urotensin II and renal function in the rat*. Kidney Int, 2006. **69**(8): p. 1360-8.

96. Sugo, T., et al., *Identification of urotensin II-related peptide as the urotensin II-immunoreactive molecule in the rat brain*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003. **310**(3): p. 860-8.
97. Abdel-Razik, A.E., et al., *Renal haemodynamic and tubular actions of urotensin II in the rat*. *J Endocrinol*, 2008. **198**(3): p. 617-24.
98. Elshourbagy, N.A., et al., *Molecular and pharmacological characterization of genes encoding urotensin-II peptides and their cognate G-protein-coupled receptors from the mouse and monkey*. *Br J Pharmacol*, 2002. **136**(1): p. 9-22.
99. Zhang, A.Y., et al., *Urotensin II is a nitric oxide-dependent vasodilator and natriuretic peptide in the rat kidney*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003. **285**(4): p. F792-8.
100. Pehlivan, Y., et al., *Palosuran treatment effective as bosentan in the treatment model of pulmonary arterial hypertension*. *Inflammation*, 2014. **37**(4): p. 1280-8.
101. Pawar, R., et al., *Urotensin II levels are an important marker for the severity of portal hypertension in children*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011. **53**(1): p. 88-92.
102. Ross, B., K. McKendy, and A. Giaid, *Role of urotensin II in health and disease*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010. **298**(5): p. R1156-72.
103. Yilmaz, O., et al., *The relationship of urotensin II with insulin resistance and hs-CRP in patients having PCOS*. *Gynecol Endocrinol*, 2013. **29**(11): p. 970-3.
104. Shiraishi, Y., et al., *Chronic urotensin II infusion enhances macrophage foam cell formation and atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice*. *J Hypertens*, 2008. **26**(10): p. 1955-65.
105. Cheung, B.M., et al., *Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension*. *J Hypertens*, 2004. **22**(7): p. 1341-4.
106. Peng, H., et al., *Association between human urotensin II and essential hypertension--a 1:1 matched case-control study*. *PLoS One*, 2013. **8**(12): p. e81764.
107. Ong, K.L., L.Y. Wong, and B.M. Cheung, *The role of urotensin II in the metabolic syndrome*. *Peptides*, 2008. **29**(5): p. 859-67.

108. Barrette, P.O. and A.G. Schwertani, *A closer look at the role of urotensin II in the metabolic syndrome*. Front Endocrinol (Lausanne), 2012. **3**: p. 165.