

## Dipper ve nondipper hipertansiyon hastalarında asimetrik dimetil arjinin düzeyleri

### *Asymmetric dimethylarginine levels in dipper and nondipper hypertensive patients*

Adem Güngör<sup>1</sup>, Yusuf Aydın<sup>2</sup>, Gökhan Celbek<sup>1</sup>, Cengiz Başar<sup>3</sup>, Recai Alemdar<sup>3</sup>, Serkan Ordu<sup>3</sup>, Hayriye Ak Yıldırım<sup>4</sup>, Hakan Özhan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D

<sup>2</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma B.D

<sup>3</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>4</sup>Kardiyoloji A.D, <sup>5</sup>Biyokimya A.D, Düzce- Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 26.04.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 30.07.2010

#### ÖZET

**Amaç:** Asimetrik dimetil arjinin (ADMA), nitrik oksit sentezinin endojen bir inhibitörü olup aynı zamanda endotel disfonksiyonunun bir göstergesidir. Non-dipper hipertansiyon (HT) tipine sahip hastalarda yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonun dolayısıyla hedef organ hasarının dipper HT tipi olan hastalardan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Biz çalışmamızda bu iki grup arasında endotel fonksiyonu değişikliklerini ADMA seviyelerine bakarak karşılaştırdık.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmaya 6 ay içerisinde Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi iç hastalıkları ve kardiyoloji polikliniğine başvuran ve daha önceden esansiyel HT tanısı konulup medikal tedavi ile takip edilen 87 hasta dahil edildi. Hastalar ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılarak dipper ve non-dipper olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların vücut kitle indeksi(VKİ), sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı, trigliserid, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein(LDL) kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) kolesterol ve ADMA ölçümleri yapıldı.

**Bulgular:** Grupların yaş, VKİ ve lipid değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0.05$ ). Dipper grubunda bakılan ADMA seviyeleri  $1.29\pm 0.17$   $\mu\text{mol/L}$ , non-dipper grubunda ise  $1.27\pm 0.13$   $\mu\text{mol/L}$  idi. Dipper ve non-dipper grupları arasında ADMA açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.575$ ).

**Sonuç:** ADMA seviyeleri HT hastalarında bozulmuş endotel fonksiyonuna bağlı olarak yüksek olarak bulunur. Kan basıncının non-dipper tipinde endotel disfonksiyonu dipper tipi olanlara göre daha fazladır. Çalışmamızda iki tip arasında ADMA seviyelerinde farklılık bulunamamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Dipper Hipertansiyon, Non-Dipper Hipertansiyon, ADMA

#### ABSTRACT

**Objectives:** Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) is an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis and also is an indicator of endothelial dysfunction. Patients who have nondipper blood pressure pattern have been shown to exhibit more endothelial dysfunction than patients who has dipper blood pressure pattern. However, other endogenous markers, but not ADMA, are used to assess endothelial function in these studies. In our study, we used ADMA levels to compare differences in endothelial function between each groups.

**Materials and methods:** This study includes 87 patients who admitted to Düzce University internal medicine and Cardiology outpatient clinics throughout 6 months and have been diagnosed previously as essential hypertension and followed with medical therapy. Patients were divided into two groups as non-dippers and dippers, using ambulatory blood pressure measurement. Patients' body mass index, Systolic blood pressure and diastolic blood pressure, triglycerides, total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) cholesterol, high density lipoprotein (HDL) cholesterol, and ADMA levels were measured.

**Results:** Age, BMI, and lipid values did not differ significantly between groups ( $p>0.05$ ). Mean ADMA level was  $1.29\pm 0.13$  in dippers, and that of non-dippers was  $1.27\pm 0.13$   $\mu\text{mol/L}$ . ADMA levels did not differ significantly between the non-dipper and dipper groups ( $p=0.575$ ).

**Conclusion:** ADMA levels were found to be higher in hypertensive patients due to endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction was more frequent in patients who had nondipper blood pressure pattern than patients who had dipper blood pressure pattern. In our study, ADMA levels did not differ significantly between two patterns.

**Key words:** Dipper-Hypertension, Non-Dipper-Hypertension, ADMA

## GİRİŞ

Hipertansiyon (HT) yaygın olarak görülen bir kronik hastalık olup inme, kalp krizi, böbrek hastalıkları ve diğer damarsal hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Yüksek kan basıncının (KB) tedavi edilmesi oluşabilecek komplikasyonların sıklığında azalma sağlayarak uzun bir yaşam sağlayabilir. KB, kalp hızı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler belirteçler, gün içerisinde sirkadyen ritim ile değişmektedir.<sup>1</sup> Normal kişilerden elde edilen ambulatuvar kan basıncı izleme (AKBİ) verilerine göre, KB en yüksek değerlere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir.<sup>2</sup> Kan basıncındaki bu sirkadyen ritim yeni bir sınıflamanın oluşturulmasına yol açmıştır. AKBİ ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen KB değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'dan az düşme olması non-dipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır.<sup>3</sup>

Diürenal kan basıncı varyasyon bozukluğundaki mekanizma hala tam olarak netlik kazanamamıştır, muhtemelen geceleri otonom sistemdeki denge sempatik sinir sistemi lehine kaymaktadır.<sup>4</sup> Uyku döneminde kan basıncının %10'dan fazla azalma göstermemesi, NDHT'nin hedef organ hasar riski, özellikle sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve miyokardiyal infarkt (Mİ), inme ve böbrek hasarı (albüminüri ve son böbrek yetmezliği) ile ilişkilidir.

Asimetrik dimetil arjinin (ADMA), NO sentezinin endojen inhibitörüdür.<sup>5</sup> Nitrik oksit (NO), kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynar ve NO salınımının bozulması kardiyovasküler hastalıklar açısından önemlidir.

HT<sup>6</sup>, Hiperkolesterolemi<sup>7</sup>, Diabetes Mellitus (DM)<sup>8</sup>, periferik arter hastalığı<sup>9</sup> ve KKY<sup>10</sup> de hastalarda serum ve plazma ADMA seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. ADMA seviyelerinin artışı brakial arterdeki<sup>7</sup> endotelial NO aracılı vazodilatasyonun bozulması ve aynı zamanda karotid arter intima-media kalınlığı ve aterosklerozun noninvaziv ölçümü<sup>8</sup> ile ilişkilidir.

Bu çalışmanın amacı HT hastalarında yüksek olarak bulunan ve aterosklerozu gösteren ADMA seviyelerinin DHT ve NDHT tipine sahip hastalar arasında farklı olup olmadığının araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 6 ay içerisinde Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve İç hastalıkları polikliniğine başvuran ve daha önceden esansiyel HT tanısı konulup medikal tedavi ile takip edilen 87 hasta dahil edildi. Hastalar, AKBİ yapılarak DHT ve NDHT olmak üzere iki gruba ayrıldı. Dipper grubunda 42 (K=29, E=13), non-dipper grubunda 46 (K=30, E=15) kişi çalışmada analiz edildi. Çalışmaya alınan tüm kişilerden ayrıntılı öykü alındı, fizik muayeneleri yapıldı, 12 derivasyonlu elektrokardiyografi(EKG)'leri çekildi. Yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri ile ilgili verileri kaydedildi.

Bilinen Kalp Yetmezliği, sekonder HT'si, yeni geçirilmiş Mİ öyküsü, koroner arter by-pass cerrahisi, kalp kapak hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, inme öyküsü, DM'si, aritmi ve anjina pektoris olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Klinik KB ölçümü cıvalı sfingomanometre ile yapıldı. KB ölçümü yapılacak kişi, ölçüm öncesi en az 5 dakika dinlendirildi. Son 1 saat içerisinde kahve-çay, son 30 dakika içerisinde sigara içmemiş iken kan basıncı ölçümü alındı. KB ölçülürken kol kalp hizasında desteklendi, oturur pozisyonda ölçüm alındı. Her iki koldan ölçüm yapıldı, yüksek olan değer alındı.

Çalışmaya alınanlara, 24 saatlik kan basıncı izlemi amacıyla Rozinn RZ250 ABP recorder SN R 02157/0807, USA marka ambulatuvar kan basıncı izleme cihazı takıldı. Osilometrik ölçüm yapan bu cihazla gündüz 15 dakika, geceleyin ise 30 dakika arayla 24 saat boyunca kan basıncı ölçümü yapılarak kayıt edildi. Ambulatuvar kan basıncı izleme cihazının manşonu klinik KB ölçümünde iki kol arasındaki KB farkı 10 mmHg'dan az ise dominant olmayan kola, fark 10 mmHg'dan fazla ise yüksek ölçülen tarafa yerleştirildi. Uygulama başlangıcında ölçülen klinik KB ile cihazın ölçtüğü değer arasında 5 mmHg'dan fazla fark olmamasına dikkat edildi. Çalışmaya alınanlara, işlemlerle ilgili bilgi verilerek rutin günlük aktivitelerini yapmaları, aşırı aktiviteden kaçınmaları ve ölçüm sırasında kollarını hareketsiz kalp seviyesinde tutmaları söylendi. Her kişinin uyku ve uyanıklık dönemleri farklılık gös-

tereceğinden, gece ve gündüz zaman aralıkları her kişi için ayrı ayrı belirlendi.

Ambulatuvar izlemde elde edilen gece ortalama sistolik kan basıncı, gündüz ortalama sistolik kan basıncına göre %10 veya daha fazla azalan hastalar DHT, gece kan basıncı düşüşü gündüze göre %10'un altında olan hastalar NDHT olarak tanımlandı.

Total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, Trigliserid (TG), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, sodyum, potasyum (K), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), ürik asit ve hemogram için kan örnekleri alındı. İdrar albümin/kreatinin ölçümü için spot idrar örneği alındı. Kreatinin klirensi Cockcroft Gault formülü ile hesaplandı.

LDL kolesterol düzeyi Friedwald formülü ( $LDL=TK-[(TG/5)+HDL]$ ) kullanılarak hesaplandı. ADMA ölçümü için alınan kan örneği laboratuvar testine kadar -20°C muhafaza edildi ve ELISA (Enzyme Immunoassay) testi ile ölçüm yapıldı. Spot idrarda albümin/kreatinin oranı 30-300 mg/g arasındaki değerler mikroalbuminüri olarak değerlendirildi.

BUN için 6-20 mg/dl, kreatinin için 0,6-1,2 mg/dl, sodyum için 135-145 mmol/L, K için 3,6-5,1 mmol/L, AST için 0-40 U/L, ALT için 0-40U/L, TG için 35-150 mg/dl, TK için 120-200 mg/dl, HDL kolesterol için 30-70 mg/dl, LDL kolesterol için 60-170 mg/dl, Ürik asit için 2,5-7 mg/dl referans aralığı olarak alındı.

### İstatistiksel değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences(SPSS) for Windows 13,0 paket programı ile yapılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılım analizi merkezi limit teoremine göre histogram eğrilerine bakılarak değerlendirildi. Sayısal veriler normal dağılım göstermekteydi. Sayısal verilerin gruplar arasındaki karşılaştırılması independent sample T testi ile yapıldı ve tanımlayıcı parametreler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $P<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

### BULGULAR

Çalışmaya, esansiyel HT tanısı almış alınma kriterlerine uygun medikal takip altında olan 87 hasta alındı. Alınma kriterlerine uygun olmayanlar çalışma dışı bırakıldı. Hipertansif hasta grubu, AKBİ'ye göre; gündüz ortalama sistolik kan basıncına göre, gece ortalama sistolik kan basıncı %10 veya daha fazla düşenler DHT; gece kan basıncı düşüşü %10'dan daha az olanlar NDHT olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Dipper grubunda 42 (13 erkek, 29 kadın), non-dipper grubunda 45 (15 erkek, 30 kadın) kişi bulunmaktaydı. Cinsiyet bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.703$ ). Dipper grubunun yaş ortalaması  $49\pm 11$  iken non-dipper grubunda ise  $54\pm 9$  idi. Non-dipper grubunun yaş ortalaması dipper grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.023$ ).

Muayenede ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından dipper ile non-dipper grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Dipper gruptaki 42 hastanın 10'u, non-dipper gruptaki 45 hastanın 3'ü, sigara içicisiydi. Sigara içme alışkanlığı bakımından dipper ile non-dipper grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0.203$ ).

Vücut kitle indeksi (VKİ); dipper grupta ortalama  $30\pm 6$  kg/m<sup>2</sup>; non-dipper grupta  $30\pm 5$  kg/m<sup>2</sup> idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.780$ ).

TG değerleri, iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiyordu ( $p=0.509$ ). TK değeri dipper grupta ortalama  $195.73\pm 48.89$  mg/dl, non-dipper grupta ise  $191.50\pm 46.29$  mg/dl idi, iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.683$ ). HDL kolesterol değeri dipper grupta ortalama  $42.77\pm 11.93$  mg/dl, non-dipper grupta  $42.65\pm 9.33$  mg/dl idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.960$ ).

LDL kolesterol değeri dipper grupta ortalama  $119.13\pm 42.46$  mg/dl, non-dipper grupta  $112.67\pm 38.13$  mg/dl idi. LDL kolesterol değerleri açısından dipper ile non-dipper grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.465$ ). Kreatinin, kreatinin klirensi, spot idrarda mikroalbuminüri ve albümin kreatinin oranı ile hs-CRP açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (her biri için  $p>0.05$ ) (Tablo 1). Hastaların temel klinik ve karakteristik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Dipper ve Non-Dipper grubuna ait demografik ve laboratuvar özellikleri

	Dipper (n=42) (Ort± SS)	Non-Dipper (n=45) (Ort± SS)	P
Yaş (yıl)	49±11	54±9	0.023
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	39±6	30±5	AD
Sistolik KB (mmHg)	142±22	146±17	AD
Diyastolik KB (mmHg)	88±13	90±8	AD
BK (10 <sup>3</sup> /uL)	7.30±1.50	6.67±1.51	0.058
OTH (f/L)	8.07±0.95	8.17±1.03	AD
Kreatinin (mg/dl)	0.81±0.14	0.86±0.17	AD
Kreatinin Klirensi (ml/dk)	92.97±15.69	87.87±16.32	AD
T.Kolesterol (mg/dl)	195.73±48.89	191.50±46.29	AD
TG (mg/dl)	175.68±97.35	192.88±137.01	AD
HDL (mg/dl)	42.77±11.93	42.65±9.33	AD
LDL (mg/dl)	119.13±42.46	112.67±38.13	AD
Spot İdrar mikroalbümini (mg/dl)	46.09±71.44	37.35±79.69	AD
Spot İdrar albümin/kreatinin (mg/gr kreatinin)	23.93±25.45	21.90±19.03	AD
Hs-CRP (mg/L)	4.60±5.20	5.58±5.24	AD
Cinsiyet (kadın %)	29(%69)	30 (%67)	AD
Sigara (içenler %)	10 (%24)	3 (%7)	AD

AD: Anlamli değil, OTH: Ortalama trombosit hacmi, KB: Kan Basıncı, TG: Trigliserid, BK: Beyaz Küre  
VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, Hs-CRP: High Sensitive-C-Reactive Protein

Dipper grubunda  $\beta$  Blokör kullanan hasta sayısı 6 (%14), non-dipper grubunda  $\beta$  Blokör kullanan hasta sayısı ise 16 (%35.5) idi. İki grup arasında non-dipper grubunda  $\beta$  Blokör kullanan hasta sayısı dipper grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.015$ ). Kullanılan diğer antihipertansif ilaçlar açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Tablo 2’de kullanılan antihipertansiflerin dağılımı gösterilmiştir.

Dipper grubunda bakılan ortalama ADMA seviyeleri  $1.29\pm 0.17$   $\mu\text{mol/L}$ , non-dipper grubunda ise  $1.27\pm 0.13$   $\mu\text{mol/L}$  idi. Dipper ve non-dipper grupları arasında ADMA değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.575$ ).

ADMA seviyeleri ile ortalama trombosit hacmi (OTH), kreatinin klirensi, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve hs-CRP seviyeleri arasında istatistikî olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). VKİ ile HDL kolesterol, hs-CRP ve ADMA seviyeleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ).

ADMA seviyeleri ile spot idrar mikroalbümin düzeyleri arasında pozitif ilişki mevcuttu, ancak bu ilişki istatistiksel olarak sınırda anlamlı idi ( $p=0.05$ ,  $r=0.21$ ).

**Tablo 2.** Hipertansif hasta grubunun kullandığı antihipertansif ilaçların dağılımı

	Dipper (n=42) n (%)	Non-Dipper (n=45) n (%)	P
Asetilsalisilikasit	4 (9.5)	7 (15.5)	AD
$\beta$ Blokör	6 (14)	16 (35.5)	0.015
ACE inh.	10 (24)	11 (24)	AD
Kalsiyum kanal blokörü	8 (19)	9 (20)	AD
Statinler	1 (2)	4 (9)	AD

AD: Anlamli değil, ACE inh.: Angiotensin Converting Enzyme inhibitörü



## TARTIŞMA

Literatürde HT ile plazma ADMA seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır ve HT hastalarında endotel disfonksiyonunun endojen bir göstergesi olan plazma ADMA seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur.<sup>6,11,12</sup> Ancak bildiğimiz kadarıyla yaptığımız taramalar sonucunda literatürde, DHT ve NDHT grupları ile plazma ADMA seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim bu çalışmada amacımız; endotel disfonksiyonunun ve dolayısıyla hedef organ hasarının daha fazla olduğu bilinen NDHT<sup>13</sup> grubundaki plazma ADMA seviyelerini DHT grubu plazma ADMA seviyeleri ile karşılaştırmaktır. Çalışmamızda DHT grubunda plazma ADMA seviyeleri  $1.29 \pm 0.17$   $\mu\text{mol/L}$ , NDHT grubunda ise  $1.27 \pm 0.13$   $\mu\text{mol/L}$  olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Jan ve ark.<sup>12</sup> 24 genç normotansif, 24 yaşlı normotansif ve 24 yaşlı hipertansif olarak ayırdıkları 3 grupta plazma ADMA seviyelerini karşılaştırmışlardır. Üç grupta da primer böbrek hastalığı, aterosklerotik damar hastalığı ve kalp yetmezliği bulunanlar klinik ve laboratuvar bulguları ile dışlanarak çalışmaya dahil edilmemişti. Yine aynı şekilde üç grupta da sigara içiciliği yoktu. Antihipertansif tedavi alan hastaların tedavileri kullandıkları ilaçların yarılma ömürleri dikkate alınarak muayeneden 1 hafta önce kesilmişti. Sonuç olarak; yaşlı normotansif hastalarda bakılan plazma ADMA seviyeleri genç normotansiflere göre ve yaşlı hipertansif hastalarda bakılan plazma ADMA seviyeleri ise hem genç normotansif hem de yaşlı normotansif' lere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştu. Bu çalışmanın bir sonucu da sigara içmeyen sağlıklı yaşlı insan gruplarında da nitrik oksit sentaz (NOS)' in endojen inhibitörü olan ADMA'nın arttığı gösterilmiştir. Plazma ADMA seviyesi ile yaş artışı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Yaşla birlikte plazma ADMA seviyelerinin artışını metilat arjininden ADMA oluşumunu sağlayan protein arjinin metil transferaz tip 1 (PRMT 1) enziminin yaşla birlikte aktivitesindeki artışa bağlı olabileceğini teorik olarak düşünmüşlerdir. Yine de bu teori ADMA artışını tam olarak açıklamamaktadır. Yapılan bu çalışmanın ana sonuçlarından bir tanesi de azalmış renal perfüzyon ve artmış KB olanlarda plazma ADMA seviyelerinin artmış olarak bulunuşunu yaşla birlikte artan endotel disfonksiyonun bir sonucu ola-

bileceğine bağlamışlardır<sup>12</sup>. Bizim çalışmamızda ise NDHT hasta grubunun yaş ortalaması DHT grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen plazma ADMA seviyeleri ile yaş arasında anlamlı farklılık bulunamadı.

Bir çalışmada esansiyel HT tanısı almış 21 hastayı, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitörü kullanan grup (4 hafta boyunca 4 mg/gün perindopril alan 7 hasta), anjiotensin 2 tip-1 reseptör (AT 1) antagonisti kullanan grup (4 hafta boyunca 50 mg/gün losartan alan 7 hasta) ve  $\beta$ -blokör tedavisi kullanan grup (4 hafta boyunca 5 mg/gün bisoprolol alan 7 hasta) şeklinde randomize olarak üç gruba ayırmışlardır. Perindopril ve losartanın tedavi sonrası serum ADMA ve plazma von willabrand faktör (vWF) seviyelerini azalttığı gösterilmiş fakat bisoprolol' da bu etkinlik gösterilememiştir. Sonuç olarak; serum ADMA seviyelerinde artış gözlenen endotel hasarlı hipertansif hastalarda, Renin Anjiotensin Sistemi (RAS)' nin aktivasyonundaki artışın da serum ADMA seviyelerinin artışına katkıda bulunduğu düşünülmüştür. ACE inhibitörü ve AT-1 reseptör antagonistleri serum ADMA seviyelerini düşürerek endotel hasarının iyileşmesine katkıda bulunur.<sup>14</sup> Bizim çalışmamızda da her iki grupta ACE inhibitörü kullanımı mevcuttu.

Guagnano ve ark.<sup>15</sup> yapmış olduğu bir çalışmada; endotel hasarı saptanmış hipertansif mikroalbuminürik hastalarda plazma ADMA seviyesinde yükselme NO seviyesinde azalma gözlemlenmiştir.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda mikroalbuminüri bulunan hastalarda ADMA seviyelerinin sınırda yüksek bulunmasının muhtemel nedeni hastaların ACE inhibitörü kullanıyor olmalarıydı.

Costas ve ark.<sup>16</sup> yapmış oldukları çalışmada; hipertansif hastalarda spot idrarda mikroalbuminüri seviyeleri ve albumün/kreatinin oranı ile plazma ADMA seviyeleri arasındaki ilişkiye bakmışlardır. Plazma ADMA seviyeleri ile mikroalbuminüri ve albumün/ kreatinin seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Plazma ADMA seviyelerinin spot idrar albumün/ kreatinin oranı için bağımsız öngördürücü olduğu saptanmıştır.<sup>16</sup> Biz ise çalışmamızda tedavi altındaki hipertansif hastalarda plazma ADMA seviyeleri ile spot idrar albumün/ kreatinin oranı arasında anlamlı ilişki bulamadık.

Oğuz ve ark.<sup>17</sup> metabolik sendrom tanısı almış 85 hiperkolesterolemik hastada yapmış oldukları prospektif, randomize, kontrollü çalışmada statin te-

davisi alan grupta kontrol grubuna göre ADMA seviyelerinde anlamlı düşüş tespit etmişlerdir. Bu bulgular ile hiperkolesterolemili hastalarda statin tedavisinin endotelial fonksiyona olumlu katkı yapacağı belirtilmiştir.<sup>17</sup> Bu çalışma, bizim çalışmamızdaki plazma ADMA seviyelerinin anlamlı bulunmamasını açıklayabilir. Çünkü bizim yaptığımız çalışmadaki hem non-dipper hem de dipper hipertansiyonlu hasta grubunda statin kullanımı mevcuttu.

Esansiyel HT, arteriyel endotel fonksiyon direnci ve NO salınımindaki değişiklikler ile ilişkilidir. KB' nin non-dipper sirkadyen ritmine sahip olan hastalar kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar açısından dipper sirkadyen ritmi olanlara göre daha fazla risk taşırlar. Bu durum ise non-dipper tipe sahip olanlarda, dipper tipi olanlara göre endotel fonksiyonunda daha fazla bozulma olması ile açıklanmaktadır.

Yukihito ve ark.<sup>18</sup> esansiyel HT tanısı almış hastalarda sirkadyen kan basıncı ritmi ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılarak tanı almış 20 DHT ve 20 NDHT hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuç olarak, NDHT grubunda intra-arteriyel asetilkolin infüzyonu sonrası endotel bağımlı vazodilatasyonun DHT grubuna göre daha fazla bozulduğu tespit edilmiştir. Ek olarak NO üretiminin NDHT hastalarında daha az miktarda olduğunu gözlemlemişlerdir.<sup>18</sup>

Çalışmamızın eksik ve kısıtlayıcı yönleri; çalışmaya dahil edilen hastaların plazma ADMA seviyelerinde düşmeye neden olduğu gösterilen antihipertansif (özellikle de ACE inhibitörü<sup>19</sup>) ve kolesterol düşürücü statin tedavileri<sup>20</sup> almaları, aynı şekilde plazma ADMA seviyelerini etkilediği gösterilmiş olan homosistein<sup>21</sup>, folik asit<sup>22</sup>, vitamin D<sup>23</sup> seviyelerinin bakılmamış olması ve hasta sayısının yeterli düzeyde olmaması sayılabilir. Ayrıca çalışmada kontrol grubu olmaması bir dezavantaj olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak, endotel disfonksiyonunun endojen bir göstergesi olan ve esansiyel HT'lu hastalarda yapılmış çalışmalarda yüksek olarak bulunan plazma ADMA seviyelerinin, NDHT ve DHT grupları arasında farklı olmadığını gösterdi. Ancak bu konuda, plazma ADMA seviyelerinde değişikliğe neden olabilecek klinik ve laboratuvar verilerin detaylı olarak dışlandıktan sonra daha fazla sayıda hasta içeren büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978;1:795-7.
2. Seo WS, Oh HS. The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: dippers and non-dippers. *Yonsei Med J* 2002;43:320-8.
3. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999;33:29-35.
4. Kurpesa M, Trzos E, Drozd J, Bednarkiewicz Z, Krzeminska-Pakula M. Myocardial ischemia and autonomic activity in dippers and non-dippers with coronary artery disease: assessment of normotensive and hypertensive patients. *Int J Cardiol* 2002; 83:133-42.
5. Vallance P. Importance of asymmetrical dimethylarginine in cardiovascular risk. *Lancet* 2001;358:2096-7.
6. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 652-8.
7. Boeger RH, Bode-Boeger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction: Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842-7.
8. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141-6.
9. Boeger RH, Bode-Boeger SM, Thiele W, et al. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; 95: 2068-74.
10. Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. *Life Sci* 1998;62:2425-30.
11. Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, et al. Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension* 1997;29:242-47.
12. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D. Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation* 2003;107(14):1891-5.
13. García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, Martín-Moreiras J, et al. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Press Monit.* 2009;14:145-51.
14. Ito A, Egashira K, Narishige T, Muramatsu K, Takeshita A. Renin-Angiotensin system is involved in the mechanism of increased serum asymmetric dimethylarginine in essential hypertension. *Jpn Circ J* 2001;65:775-8.
15. Guagnano MT, Ferroni P, Santilli F, et al. Determinants of platelet activation in hypertensives with microalbuminuria. *Free Radic Biol Med.* 2009;46:922-7.
16. Tsioufis C, Dimitriadis K, Andrikou E, et al. ADMA, C-reactive protein, and albuminuria in untreated essential

- hypertension: A Cross-sectional Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:1050-9.
17. Oguz A, Uzunlulu M. Short term fluvastatin treatment lowers serum asymmetric dimethylarginine levels in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J* 2008;49:303-11.
  18. Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, et al. Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and non-dippers. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2039-43.
  19. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 594-600.
  20. Tanaka N, Katayama Y, Katsumata T. Effects of long-term administration of HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, on stroke events and local cerebral blood flow in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Brain Res* 2007; 12: 125-32.
  21. Vallance P. The asymmetrical dimethylarginine/dimethylarginine dimethylamino-hydrolase pathway in the regulation of nitric oxide production. *Clin Sci* 2001; 100: 159-60.
  22. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Suppl* 2003; 4: 61-5.
  23. Erdem S, Ünlü A. Asimetrik dimetilarjinin ve klinik önemi. *Selçuk Tıp Derg* 2009;25:107-15.