

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HAFİF ORTA ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA FARKLI TÜR
ANTİHİPERTANSİF İLAÇLARIN ENDOTELYAL FONKSİYON VE
FİBRİNOLİTİK SİSTEM BELİRLEYİCİLERİ ÜZERİNE ERKEN VE GEÇ
DÖNEMDE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan KİLİSLİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Celalettin USALAN

GAZIANTEP-2002

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----|
| ÖNSÖZ | I |
| KISALTMALAR | II |
| TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ | IV |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1.Hipertansiyon tanımı, önemi | 3 |
| 2.2.Hipertansiyon patogenezi | 8 |
| 2.3.Hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu | 8 |
| 2.3.1.Nitrik oksit | 9 |
| 2.3.2.Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör | 10 |
| 2.3.3.Prostasiklin | 10 |
| 2.3.4.Endotelin | 11 |
| 2.3.5.Diğer vazokonstriktörler | 11 |
| 2.4.Hipertansiyonda endotel disfonksiyonu ve aterogenez ilişkisi | 11 |
| 2.5.Hipertansiyonda renin anjiotensin sisteminin etkileri | 13 |
| 2.6.Hipertansiyon ve fibrinolitik sistem ilişkisi | 15 |
| 2.7.Farklı antihipertansif ilaçların endotel fonksiyonu ve fibrinolitik sistem üzerine etkileri | 17 |
| 2.7.1.Kalsiyum kanal blokörleri | 17 |
| 2.7.2.Anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin ve anjiotensin reseptör blokörlerinin endotel üzerine etkileri | 18 |
| 3.MATERYAL VE METOD | 21 |
| 3.1.Hastalar | 21 |
| 3.2.Çalışma protokolu | 22 |
| 3.3.İstatistiksel yöntem | 23 |
| 4.BULGULAR | 24 |
| 5.TARTIŞMA | 32 |
| 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 44 |
| 7.ÖZET | 46 |
| 8.SUMMARY | 48 |
| 9.KAYNAKLAR | 50 |

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı hazırlayan ve araştırmanın planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda bana danışmanlık yaparak yardımlarını esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Celalettin Usalan'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yalçın Kepekçi'ye, Yrd. Doç. Dr. Şebnem Aktaran'a, mesai arkadaşlarım Dr. Özlem Tiryaki'ye, Dr. Bülent Akgül'e, Dr. Burhanettin Seçkin'e, Dr. Nurhayat Beyazıt'a, Dr. Özgür Dağlı'ya, Dr. Ayhan Dünder'a, Gülper Koyuncu'ya yardımlarından dolayı sonsuz teşekkürler.

KISALTMALAR

| | |
|--------|--|
| ABD | Amerika Birleşik Devletleri |
| ACE | Anjiotensin dönüştürücü enzim |
| ADP | Adenozin difosfat |
| Ca | Kalsiyum |
| cAMP | Siklik adenozin monofosfat |
| cGMP | Siklik guanilat monofosfat |
| ECE | Endotelin dönüştürücü enzim |
| EDHF | Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör |
| EDRF | Endotel kökenli gevşetici faktör |
| IL-1 | İnterlökin-1 |
| JNC | Birleşik Ulusal Komite |
| NHBPEP | Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı |
| NO | Nitrik Oksit |
| NOS | Nitrik oksit sentetaz |
| PAF | Plazminojen aktivatör inhibitör |
| PAI-1 | Plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 |
| PGH2 | Prostoglandin H2 |
| PGI2 | Prostasiklin |
| p-sel | P selektin |
| RAS | Renin anjiotensin sistem |
| ROS | Serbest oksijen radikaller |
| s-tm | Solübl trombomodülin |
| TNF | Tümör nekrozis faktör |

| | |
|------|-----------------------------|
| TXA2 | Tromboxan A2 |
| t-pa | Doku plazminojen aktivatorü |
| VCAM | Vasküler adezyon moleküller |
| wvf | Von Willebrand Faktör |

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1: Hipertansiyonun sınıflandırılması | 4 |
| Tablo 2: Hipertansiyonda prognozu etkileyen risk faktörleri | 5 |
| Tablo 3: Hipertansiyon komplikasyonları | 6 |
| Tablo 4: Hipertansif hastaların ve kontrol grubunun klinik, demografik ve biyokimyasal özellikleri | 24 |
| Tablo 5: Hipertansif hastalarda ve kontrol grubunda ortalama plazma PAI-1 aktivite, t-pa aktivite, s-tm, vwf ve p-sel düzeyleri | 25 |
| Tablo 6: Lizinopril, irbesartan ve amlodipin grubunun klinik, demografik ve biyokimyasal özellikleri | 26 |
| Tablo 7: Her 3 grupta tedaviden önce ve tedaviden 1 ve 6 ay sonra ortalama kan basıncı, ortalama plazma PAI-1 aktivite, t-pa aktivite, s-tm, vwf ve p-sel düzeyleri | 27 |
| Şekil 1: Hipertansif hastalarda ve kontrol grubunda ortalama plazma PAI-1 aktivite, s-tm, vwf ve p selektin düzeyleri | 25 |
| Şekil 2: Hipertansif hastalarda her 3 grupta tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonraki ortalama kan basıncı düzeyleri | 26 |
| Şekil 3: Hipertansif hastalarda her 3 grupta tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonra ve 6 ay sonraki ortalama PAI-1 aktivite düzeyleri | 28 |
| Şekil 4: Hipertansif hastalarda her üç grupta tedavi öncesi, tedaviden bir ay sonra ve tedaviden altı ay sonraki s-tm düzeyleri | 29 |
| Şekil 5: Hipertansif hastalarda her 3 grupta tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonraki ortalama vwf düzeyleri | 29 |
| Şekil 6: Hipertansif hastalarda her 3 grupta tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonraki ortalama p-sel düzeyleri | 30 |
| Şekil 7: Hipertansif hastalarda her 3 grupta tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonraki ortalama t-pa düzeyleri | 30 |
| Şekil 8: Her 3 grupta tedaviden önce ve tedaviden 1 ve 6 ay sonra ortalama PAI-1 aktivite, s-tm, p-sel ve vwf düzeyleri | 31 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı, inme, kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği gibi kardiyovasküler hastalıklara neden olması sebebiyle önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Hipertansiyonda antihipertansif ilaç tedavisinin bütün sebeplere bağlı mortalite ve morbidite oranlarını anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ülkemizde 10-14 milyon hipertansiyon hastası olduğu kabul edildiği ve çoğunluğunda etkin kan basıncı regülasyonu sağlanamadığı göz önüne alınırsa bu hastaların hipertansiyonun bütün morbidite ve mortalite risklerine maruz kaldığı aşıkardır. Bu bilgilere rağmen hipertansiyonlu hastalarda kan basıncı normal seviyelere düşürülse dahi, bu hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarının normotansif kişilerden yüksek olduğu bilinmektedir. Bu sebeple antihipertansif tedavinin amacı yalnız kan basıncını düşürmek değil hipertansiyon ile birlikte bulunan diğer risk faktörleri ile de mücadele etmektir.

Kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonların arteriyel hipertansiyona bağlı artmış riskleri; sadece kan basıncı yüksekliğinden değil, aynı zamanda aterosklerozu arttıran diğer faktörlere dayanmaktadır. Endojen koagülasyon-fibrinolitik sistem bozuklukları aterosklerotik sürecin geç döneminde görülen trombotik komplikasyonlara yol açması yanı sıra, çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerle etkileşerek aterosklerozun erken dönemlerinde plak oluşumuna katkıda bulunabilir. Daha önceki çalışmalar serebral ve koroner arterlerin trombozunun strok ve myokard enfarktüs patogenezinde önemli rol almakta olduğu gösterilmiştir. Bu trombotik olaylara bozulmuş fibrinolizde katkıda bulunur. Fibrinolitik aktivite primer olarak vasküler endotel tarafından sentezlenen t-pa (doku plazminojen aktivatör) ve PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör tip-1) arasındaki dengeye bağlıdır. Vasküler endotel yaralanması normal fibrinolitik kinetikte bozulmaya yol açar. Diğer taraftan hipertansif hastalarda vwf (von willebrand faktör) ve yeni keşfedilmiş vasküler endotel proteini olan s-tm'in (solubl

trombomodülin) fibrinoliz ve koagülasyonun düzenlenmesinde önemli rolleri olduğu bulunmuştur. Vasküler adezyon molekülü olan p-sel'in (p-selektin) trombosit agregasyonunun belirleyicisi olarak kullanılabilirliğinin anlaşılmasıyla birlikte, hipertansiyonda vasküler hastalıkların patogenezinde p-sel düzeyinin trombotik hadiselerle yakından ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Son zamanlarda renin anjiotensin sistemi ve fibrinoliz arasındaki ilişki öne sürülmektedir. Anjiotensin II'nin sistemik infizyonu normotensif ve hipertansif hastalarda doza bağımlı PAI-1 artışına yol açmaktadır. Ek olarak ACE'nin (anjiotensin dönüştürücü enzim) bradikinin parçalanmasında görev aldığı ve bradikininin de t-pa sekresyonu için potent bir ajan olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda ACE inhibitörü kullanımının koroner trombozun azalması, myokard enfarktüs rekürrensünün azalması gösterilmiştir. Fakat bu faydalı etkiler ACE inhibitörlerinin antihipertansif ve antihipertrofik etkileri ile açıklanamamaktadır. Bu ilginin anjiotensin II'nin PAI-1 seviyelerini artırması veya ACE inhibitörlerinin PAI-1'i deprese etmeleriyle ilişkili olabilir. Alternatif olarak ACE inhibitörleri kinin konsantrasyonunu bradikinin yıkımının inhibisyonu ile arttırmaktadırlar, bu da t-pa üretiminde artışa sebep olmaktadır. Bütün yolaklar fibrinolitik dengeyi geliştirmekte ve koroner trombozu azaltmaktadır. Sonuç olarak tromboza artmış eğilim hipertansif hastalarda bağımsız bir risk faktörüdür. Hipertansif hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanımının trombojenik değişkenler üzerine olumlu etkileri vardır. Ancak ACE inhibitörlerinin trombojenez açısından diğer antihipertansif ilaç gruplarıyla karşılaştırmalı etkinlikleri henüz yeterince incelenmemiştir.

Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Hipertansiyon polikliniğine başvuran 91 kronik hipertansiyon hastasında fibrinolitik kinetikleri araştırmak üzere ACE inhibitörlerinin trombojenik değişkenler üzerindeki etkilerinin tedavinin erken ve geç dönemlerinde anjiotensin reseptör blokerleri ve kalsiyum kanal blokörleri ile karşılaştırılması amaçlandı. ACE inhibitörlerinin fibrinoliz üzerine faydalı etkilerini oluşturan mekanizmaları ortaya çıkarmak için lizinopril, anjiotensin reseptör blokörü irbesartan ve kalsiyum kanal blokörü amlodipin'in hipertansif hastalarda fibrinolitik aktivite profilleri ve plazma seviyeleri üzerine etkileri araştırıldı. Aynı zamanda anjiotensin II'nin göreceli etkileri ve kinin sisteminin bu faydalı etkilerdeki rolü araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 HİPERTANSİYON TANIMI,ÖNEMİ

Arteriyel kan basıncının normal sayılan sınırların üstüne çıkmasına hipertansiyon denir. Hipertansiyonun kardiyovasküler hastalıklarda major risk faktörü olarak oynadığı rol net olarak bilinmekle beraber, anormal sayılması gereken kan basıncı düzeyiyle ilgili tartışmalar henüz sonuçlandırılmamıştır. Bugün sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde bulunması yada kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanır (1). Ancak, kimi yazarlar hipertansiyon tanımı açısından böyle bir kan basıncı sınırı belirtmenin akılcı olmadığını savunmuş; keyfi bir çizgi ile normal ile anormal kan basıncının belirlenmesine karşı çıkarak, hipertansiyona daha yüksek kan basıncının daha kötü bir prognozu gösterdiği bir devamlılık gibi bakmayı önermiştir (2). Ancak kabul etmek gerekir ki, hekimlik pratiği hastalıkların tanısı ve tedavi edilmesinde belirli ölçütler bulunmasını gerektirmektedir. Bu tür sınır saptamaya yönelik sınıflamaların hiç biri mükemmel olmasa da, gerek prognozun belirlenmesi gerekse tedavi programlarının yapılabilmesi için böyle bir sınırın belirlenmesi zorunludur. Alternatif bir tanım olarak; hipertansiyonu inme, koroner kalp hastalığı gibi major komplikasyon risklerinde artışı beraberinde getiren kan basıncı düzey yüksekliği olarak belirtmek te mümkündür.

Şiddetine göre yapılan hipertansiyon sınıflandırması hipertansiyonun tanı ve tedavisinde kolaylıklar sağlar. Hipertansiyon için yapılan sınıflamalarda zaman içinde belirgin farklılıklar olmuştur. Hipertansiyon konusunda bilgilerin artması yeni sınıflandırma yaklaşımlarını zorunlu kılmıştır. Hipertansiyonun sınıflandırılması için yaygın olarak kabul gören son sınıflandırma, 1997 yılında yayınlanan Birleşik Ulusal Komitenin altıncı raporunda (JNC 6) belirtildiği gibidir (Tablo 1).

Tablo 1 : Hipertansiyonun sınıflandırılması

| Kategori | Sistolik (mmHg) | Diyastolik (mmHg) |
|-------------------------------|-----------------|-------------------|
| -Optimal | <120 | <80 |
| -Normal | <130 | <85 |
| -Yüksek-normal | 130-139 | 85-89 |
| -Hipertansiyon | | |
| 1.derece | 140-159 | 90-99 |
| 2.derece | 160-179 | 100-109 |
| 3.derece | ≥180 | ≥110 |
| -İzole sistolik hipertansiyon | ≥140 | <90 |

Son yirmi beş yılda, kontrol altına alınmayan hipertansiyonun taşıdığı risklere dair bilgilerimiz gittikçe artmıştır. Bu bilgilere göre hipertansiyon; inme, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği ve periferik vasküler hastalık için önemli risk faktörlerinden biridir; öyleyse hastaların major risk faktörlerinin ve hipertansiyon komplikasyonlarının belirlenmesi ve tedavinin ona göre planlanması gerekmektedir (3) (Tablo 2). Hipertansiyon komplikasyonlarının bir bölümü aterosklerotik, bir bölümü ise aterosklerotik olmayan gruptadır (Tablo 3).

Kan basıncı yüksekliği ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasında doğru orantılı bir ilişki vardır (4). Framingham verilerine göre; 15 yıllık takipte tek risk faktörü olarak sistolik kan basıncı 195 mmHg ve daha üstü olan gruptaki hastaların yaklaşık üçte birinde inme veya myokard enfarktüsü ortaya çıkmıştır (5). Benzer bir şekilde: MRFIT (Multipl Risk Faktör İnterventional Trial) çalışmasında izlenen 325.348 olguda; diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üstünde olanlarda myokard enfarktüsü ve inme gelişme oranı, 90 mmHg ve altında olanlardan yaklaşık iki kez daha yüksek bulunmuştur (6). Yine, Framingham kalp çalışması

raporunda, konjestif kalp yetersizliği prevalansının 50-89 yaşlarındaki erkeklerde binde 8-66 , kadınlarda binde 8-79 olduğu ve erkeklerin % 39'unda, kadınların % 59'unda kalp yetersizliğinden hipertansiyonun sorumlu bulunduğu bildirilmiştir (7). Buna karşılık, hipertansiyon tedavisinin, inme ve konjestif kalp yetersizliği insidans ve prevalansında çok belirgin düşüşler sağladığı gösterilmiştir (8).

Tablo 2 : Hipertansiyonda prognozu etkileyen risk faktörleri

| |
|---|
| Majör risk faktörleri |
| Sigara |
| Dislipidemi |
| Diyabetes Mellitus |
| Erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaş ve üstü |
| Menapoz sonrası kadınlar |
| Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü (65 yaş altında kadınlarda ve 55 yaş altında erkeklerde) |

1970'li yılların sonlarından itibaren yayınlanmaya başlayan büyük, çok merkezli, orta-uzun vadeli epidemiyolojik ve klinik bir çok çalışmada, antihipertansif tedavi ile morbidite ve mortalitede belirgin bir azalma bulunmuştur. Ayrıca kısmen kontrol edilebilen hipertansiyonun dahi komplikasyon riskini azalttığını ortaya koyan çalışmalar bildirilmeye başlandıktan sonra bu ve buna benzer konudaki çalışmalar hız kazanmıştır (9). Bu sonuçlara göre, diyastolik kan basıncında 5-6 mmHg'lık, sistolik kan basıncında 10-14 mmHg'lik bir düşme, 5 yıl içinde fatal veya nonfatal inme riskini % 38, koroner kalp hastalığı riskini % 16 oranında azaltmaktadır (10-11). Amerika Birleşik Devletleri'nde "Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (The National High Blood Pressure education Program, NHBPEP)'nin uygulamaya konulduğu son 25 yıl zarfında, hipertansiyon ile ilişkili mortalite oranlarının dramatik bir şekilde düştüğü, bunlardan inme mortalitesinde % 59 ve koroner kalp hastalığı mortalitesinde % 53.2 oranında azaldığı tespit edilmiştir (12).

Yaşlılarda hipertansiyon insidansı yüksektir. Altmış yaşın üstündeki kişilerin % 60'ından fazlasında hipertansiyon tespit edildiği bildirilmiştir (12). Bu hastalarda hipertansiyon tedavisinin etkilerini araştıran uzun vadeli büyük çalışmalar, antihipertansif ilaç tedavisinin yaşlılarda inme, konjestif kalp yetersizliği, koroner kalp hastalığı, diğer kardiyovasküler hastalıklar ve bütün sebeplere bağlı mortalite oranlarını anlamlı bir şekilde azalttığını göstermiştir (13). Hipertansiyon kronik böbrek yetmezliğinin, diyabetes mellitustan sonra ikinci en sık sebebidir (12,14). Büyük hasta populasyonunu içeren taramalar, kan basıncı ile terminal böbrek hastalığı arasında çok aşikar ve direk bir bağlantı bulunduğunu göstermiştir. Hipertansiyonun ve hipertansif böbrek hasarının erken teşhisi, kan basıncının uygun şekilde kontrol altına alınması, böbrek yetersizliğinin gelişmesini geciktirebilmekte ve önleyebilmektedir (12).

Tablo 3 : Hipertansiyon komplikasyonları

| | Aterosklerotik | Aterosklerotik olmayan |
|-----------------|--|--|
| Beyin | Geçici iskemik atak, Serebral infarktüs | Hipertansif ensefalopati Serebral kanama |
| Göz | Retinal vasküler olay | Hipertansif retinopati |
| Kalp | Angina pectoris, Myokard infarktüsü | Sol ventrikül hipertrofisi, Kalp yetersizliği |
| Böbrek | Renal arter stenozu | Nefroskleroz, Fibrinoid nekroz |
| Periferik organ | İntermittan klaudikasyo, Gangren | Artertel anevrizma, Aort diseksiyonu |

Tüm bu bilgiler ışığında denebilir ki hipertansiyon tedavisinde kan basıncının etkin, hatta kısmen kontrolünün dahi kardiyovasküler, serebrovasküler ve renovasküler mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri vardır. Bu sonuçlara rağmen, toplumda hipertansiyonun etkin bir şekilde kontrol altına alındığını

söylemek mümkün değildir. ABD’de yapılan bir klinik araştırmada, 18-74 yaş arasındaki hipertansiyonlu kişilerin % 32’sinin hipertansiyonlu olduklarını bilmedikleri, bunların % 53’ünün tedavi gördüğü, fakat yalnız % 27’sinin kontrol altında (<140/90 mmHg) olduğu ortaya konulmuştur (8). ABD’de 61 milyon, ülkemizde de 10-14 milyon hipertansiyon hastası olduğu kabul edilmektedir. Bu duruma göre, hipertansiyonlu hastaların çok önemli bir bölümünün (% 73-94), kan basınçlarının kontrol altına alınamadığı ve bunların yüksek kan basıncının morbidite ve mortalite risklerine maruz kaldıkları aşıkardır. Hipertansiyon tedavisinde gözlenen bu yetersizlik, çok faktörlü bir sorundur. Bu yetersizlikten, başta hekimler olmak üzere, hastalar, kullanılan ilaçlar ve hastalığın vakadan vakaya değişen özellikleri sorumlu olabilir.

Dünya yüzünde endüstrileşmeye ve şehirleşmeye paralel olarak sıklığı artmakta, (>140/90mmHg tanımına göre) gelişmiş ülkelerin tüm popülasyonunun % 25’inin hipertansif olduğu söylenebilir. İnme, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi sağlık sorunlarına yol açabilmesi ve tedavisi ile komplikasyonların belirgin derecede azalması dolayısı ile hipertansiyon bir halk sağlığı problemidir. Bu yüzden hipertansiyonda hasta eğitimi, sağlık personelinin eğitimi ve toplumun eğitimi tedavinin bir parçasıdır.

Tüm bu gelişmelere rağmen, son zamanlarda yapılan çalışmalarda hipertansiyonlu hastalarda etkin antihipertansif tedavi ile kan basıncı normal seviyelere düşürülse dahi, bu hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarının normotansif kişilerden yüksek olduğu saptanmıştır (12,14). Bu nedenle hipertansiyonda morbidite ve mortaliteyi etkileyen başka faktörlerin olduğu gündeme gelmiş ve hipertansiyon patogenezini etkileyen faktörler ve bu faktörlerin tedavisine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Hipertansiyonda aynı etkinlikte kan basıncı regülasyonu sağlayan ilaçların karşılaştırmalı çalışmalarında morbidite ve mortalite üzerinde etkinliklerinin farklı olduğunun gösterilmesi bu ilaçların, hipertansiyon patogenezinin farklı noktalarına olumlu etkiler yaptığı ve bu olumlu etkinin azalmış morbidite ve mortaliteden sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak hipertansiyonda sadece kan basıncının düşürülmesi yetmemekte, birtakım başka faktörlerin mortalite ve morbiditeyi arttırdığı düşünölmekte ve bu faktörlerin tespiti ve tedavisi gerekmektedir. Bu nedenle hipertansiyon

patogenezinin daha iyi anlaşılması ve patogenezde sorumlu faktörlere yönelik tedavilerin geliştirilmesi için daha kapsamlı çalışmaların gerekliliği sonucu ortaya çıkmaktadır.

2. 2. HİPERTANSİYONUN PATOGENEZİ

Primer hipertansiyon patogenezini günümüzde hala çok bilinmeyenli denklem olma niteliğini sürdürmektedir. Yıllardır hastalığın altında tek bir anormallik saptayıp işin içinden çıkma girişimlerinin genel anlamda başarısız olduğu söylenebilir. Genel kabul; kan basıncını kontrol eden pek çok sistemin varlığı düşünülür ise, patogenezde birbirlerini etkileyebilen çok sayıda faktörün etkili olduğu şeklindedir (15-16).

2.3.HİPERTANSİYON VE ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Normal arter duvar yapısı endotel (intima), media, adventisyadan oluşur. Endotel bazal tek katlı hücre tabakasıdır. Bazal membranda tip 4 ve tip 5 kollojen, subendotelyal bölgede kollajen, elastin, laminin ve fibronektin gibi bağ dokusu elemanları vardır. Bu nedenle damar duvarını koruyucu özellikte olan endotel zedelenmesinde, subendotelyal tabaka ikinci bariyer görevini yapmaktadır. Media tabakası, çevresini geniş fenestrasyonlu kollojen ve elastik liflerin kapladığı vasküler düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Buda çok sayıda molekül ve hücrenin bölgeye ulaşarak düz kas hücrelerini etkilemelerini kolaylaştırmaktadır. Zira bu düz kas hücreleri multifonksiyonel mezengial hücreler olup, etkilenme sonucu proliferasyona uğrayarak aterosklerozun değişmez bulgusunu oluşturmaktadır.

Endotel; damar düz kas tonusunu düzenleyici, hemostaz, hücre proliferasyonu ve immünolojik olaylara aracılık eden endokrin, parakrin, otokrin bir organdır (17-18). Bir futbol sahasına eşit yüzey alanı boyunca yayılır, yaklaşık 10 üzeri 13 hücreden oluşur ve erişkinde 1.5 kilogram ağırlıktan oluşur (19). Fizyolojik ve patolojik uyarılara gevşetici ve kasıcı faktörler ile verdiği yanıtla, vasküler düz kas tonusunu ve kan basıncını düzenler. Damar iç duvar örtüsünü ve düz kas tonusunu oluşturan sağlıklı endotel adezyon, koagülasyon, trombüs oluşumunu önleyici, fibrinolitik ve vazodilatatör eğilim ile kanın akışkanlığını sağlayıcı özelliğe sahiptir. Aktivasyonu ve hasarı, endotelyal disfonksiyonuna yol açarak klinikte vazospazm, trombüs oluşumu ve damar duvar geçirgenlik artışı ile ateroskleroz

sürecini başlatır. Endotel hücrelerinin fonksiyonel ve morfolojik değişime uğraması, hemodinamik, şimik ve imminolojik olaylara sentez ve salgılama işlemi ile yanıt verme özelliğinden kaynaklanmaktadır. Endotelden kaynaklanan bu faktörlerin uyaranlara yanıtı ile vasküler düz kasta kasıcı, gevşetici veya proliferatif etki oluşmaktadır.

Sonuç olarak bu konu daha fazla açıklık kazanmaktadır ki fizyolojik ve patolojik koşullar altında endotel, damar duvarının regülasyonunda hayati bir rol oynamaktadır (20). Endotel vücüttaki tüm damarları çevrelemektedir ve kan akımıyla düz kas hücreleri ve matriks proteinleri olan damar duvarı arasında kominikasyon açısından en önemli yapıdır (21). Sağlıklı bir endotelyum kan hücrelerinin (trombosit, rbc, lökosit) damar duvarına adezyonunu inhibe eden antitrombotik özelliğe sahiptir. Dolayısı ile endotel hücreleri laminer kan akımının devamını sağlamada çok önemlidir. Damar duvarıyla kan akımındaki hücreler arasındaki etkileşimdeki rolünün yanında endotel önemli sekreter fonksiyonu yerine getirir. Endotel hücreleri sekresyonlarını damar duvarı içine yada kan akımına salabilir (20).

Sağlıklı durumda endoteldeki endotelin, trombositlerdeki TXA2 (tromboxan), ve PGH2 (prostoglandin H2) vazokonstriktör olmasına karşı NO (nitrik oksit), PGI2 (prostosiklin) ve EDHF (endotel kökenli hiperpolarize edici faktör)'nin vazodilatatör etkileri daha baskındır.

2. 3. 1. NİTRİK OKSİT

Çok aktif bir molekül olan NO'in başlıca üretildiği endotel dışında, diğer dokularda bulunması ve birçok hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmasının NO aracılığı ile olduğunun anlaşılması, son yıllarda NO üzerinde en fazla çalışmanın yapıldığı bir mediatör olmuştur.

Furchgott ve Zowadski 1980 de izole arterde asetilkolinle oluşan relaksasyonun, endotel çıkarıldıktan sonra oluşmamasından ötürü endotel kaynaklı gevşetici bir faktörün olduğunu (EDRF) bildirmişlerdir. 1988 de Monkada NO'in damar endotel hücrelerinde L-argininden nitrik oksit sentetaz (NOS) enzim aracılığı ile sentezlendiğini saptamıştır.

Endotelden sentez ve salınımı aynı anda olan NO, düz kas hücrelerine girer ve dokularda depolanır. Yarı ömrünün 30" kadar çok kısa olması ölçüm ve

değerlendirilmesini güçleştirmektedir. NO kaynaklı dilatasyonun arterlerde venlerden çok daha etkin olduğu görülmüştür. NO guanilatsiklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) oluşumunu artırarak etkilerini gösterir. Normal sağlıklı bir damarın en önemli özelliklerinden biri olan artmış kan akımına vazodilatasyon cevabı verilmesinin sağlanmasıdır. NO'nun başlıca etkileri;

- Vazodilatasyona yol açma,
- Bronkodilatasyona yol açma,
- Yemekten sonra midede gevşeme,
- Trombosit agregasyonu ve endotele adezyonunu önleme,
- Lökositlerin endotele adezyonunu ve inflamasyonu önleme,
- Lipid peroksidaz radikali ile birleşip antioksidan ve antiaterosklerotik etki gösterme,
- Superoksit radikalleri ile birleşip onları temizler veya toksik peroksinitrit oluşumuna yol açma,
- Eritrositlerdeki hemoglobin ile inaktive olma,
- Guanilatsiklaz inhibitörleri ile etkisinin inhibe olması,
- Deneysel olarak sentezinin inhibisyonu kronik kan basıncı artışına yol açar.

2. 3. 2. ENDOTEL KÖKENLİ HİPERPOLARİZE EDİCİ FAKTÖR (EDHF)

Vasküler düz kas K kanallarını aktive ederek hiperpolarizasyona yol açan EDHF, NO ve PGI₂'ye (prostasiklin) benzeyen relaksasyona yol açar. Kimyasal yapısı bilinmiyor ve indirek olarak gösterilmiş olan sitokrom P450 yolunda yapıldığına dair görüşler vardır.

2. 3. 3. PROSTOSİKLİN (PGI₂)

İntimada yapılan PGI₂'nin primer kaynağı endotel hücrelerinden shearstres hipoksi ve benzeri NO yapımını uyaran etmenler yapımını uyarır. Düz kas hücresi ve trombositlerde siklik adenozin monofosfat'ı (cAMP) artırarak vazodilatatör ve

antiagregan etki yapar. Trombositlerden salınan TXA₂'nin trombosit agregasyonu ve vazokonstrüksiyonu artırıcı etkilerine karşı koyar. NO ve PGI₂ sinerjistik etki ederek platelet agregasyonunu inhibe eder (22).

2. 3. 4. ENDOTELİN

Endotelinin üç tane izoformu vardır. (Endotelin 1, Endotelin 2, Endotelin 3) (21). İnsan endotelin 1 geni 6. kromozom üzerindedir ve 212 aminoasitli öncül protein olan preproendotelin 1'den endopeptidazlar aracılığıyla 38 aminoasitli büyük endotelin 1 üretilir. Büyük endotelin 1 den ECE (endotelin dönüştürücü enzim) ile 21 aminoasitli endotelin 1 üretilir. Endotelin 1, ETA ve ETB reseptörleri aracılığıyla etki gösterir. ETA reseptörleri damar düz kası, ETB reseptörleri ise damar düz kası ve endotelde bulunur. Damar düz kasının uyarılması (ETA ve ETB reseptörü) vazokonstrüksiyon, hipertansiyon, mitogenez ve sempatik uyarıya neden olurken, endotelin uyarılması (ETB reseptörü) NO ve/veya PGI₂ üzerinden vazodilatasyona neden olur. Endotelinin yapımını bradikinin, PGI₂, NO ve heparin inhibe eder. Normotansif hastalara sistemik endotelin reseptör blokörü verildiğinde periferik vazodilatasyon ve hipotansiyon gelişmesi, endotelin 1'in periferik damar tonusu ve kan basıncının sürdürülmesinde fizyolojik bir rol oynadığını düşündürmektedir. Endotelinin hipertansiyona katkısı kesin olarak bilinmemekle birlikte hipertansiflerde plazma düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Etkili endotelin blokerleri geliştirildiğinde özellikle kalp yetersizliği ve hipertansiyon tedavisinde yararlı olması beklenmektedir. Hem deneysel hemde insanda görülen organ bozukluğu oluşturan şiddetli hipertansiyonda plazma endotelin seviyesi artmış, hafif orta derecede hipertansiyonda ise halen tartışmalıdır.

2. 3. 5. DİĞER VAZOKONSTRİKTÖRLER

TXA₂ ve PGH₂ damar düz kaslarında, plateletlerde TX reseptörlerini aktive eder ve bundan dolayı her iki hücrede PGI₂ ve NO'in etkilerini önler ve direkt olarak vazokonstrüksiyona neden olur.

2.4.HİPERTANSİYONDA ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ATEROGENEZ İLİŞKİSİ

Hipertansiyon dinamik olarak endotel fonksiyonunu etkilemektedir. Çoğunlukla hipertansiyona eşlik eden dislipidemi, endoteldeki bozukluğu arttırarak endotelin

antitrombogenik, antikoagülan, fibrinolitik ve adezyonu etkisini bozmaktadır. Açığa çıkan subendotelyal bölgedeki kollojen fibrillerine bağlanan trombositler, aktive olarak endotel hücrelerinin fonksiyonunu bozan endotelyal tabakanın geçirgenliğini arttıran ve düz kas hücrelerinin proliferasyonuna yol açan mediatörler salgılamaktadır. Arter duvarında mural trombüsler oluşturarak ateroskleroz gelişimini tetikler. Bu etkilenmeler sürecinde damar duvarındaki renin- anjiyotensin ve ACE sistemini aktive ederek damar düz kas hücrelerinde büyüme faktörü gibi etki yaparak kısır döngü oluşturur. Buna ek olarak büyüme inhibitörleri sentezi azalmakta ve intima tabakasında lipid birikimi kolaylaşmaktadır. Endotel hasarı ile subendotelyal bölgeye geçişi kolaylaşan monositlerin makrofaj yeteneği kazanarak lipid birikimi ile köpük hücresi oluşturması aterosklerozu kolaylaştırmaktadır. Endotel hücrelerinde zedelenme olduğunda, endotel hücrelerinde sentezlenen ve subendotelyal bölgede toplanan vwf (von willebrand faktör) bozulan endotelyal yüzeye çıkarak, dolaşımdaki faktör VIII ile kompleks oluşturarak plateletlerdeki glikoprotein Ib/IX reseptörlerine bağlanır. Trombositler glikoprotein Ib/IX reseptörlerinde lokalize olmuş vwf/faktör VIII kompleksi sayesinde aktive olarak zedelenmiş endotele yapışabilirler ve böylece endotelde trombosit agregasyonuna katkıda bulunabilirler. Trombosit agregasyonu TXA₂, ADP (adenozin difosfat), PAF (plazminojen aktivatör inhibitör), ROS (serbest oksijen radikalleri), trombin ve doku faktörleri gibi vazokonstrüksiyon ve trombosit agregasyonunu uyaracak çok sayıda aracının bölgeye toplanmasına yol açar. Bunların yanısıra endotel zedelenmesi ile PGI₂, NO, t-pa (doku plazminojen aktivatörü) gibi endojen vazokonstriktör ve trombosit agregasyonunu önleyici mediatörlerde net ve/veya göreceli azalma olur. Sonuçta hipertansiyonun endotel üzerine etkileri zaman içerisinde aterosklerozla sonuçlanır. Hipertansiyonun erken ve geç dönemde vasküler sistemde yol açtığı değişiklikler etkilenme göstergeleri ile belirlenebilir. PAI-1 serum proteaz inhibitör ailesinin bir üyesidir ve t-pa'nın fizyolojik bir inhibitörüdür. Endotel dolaşımdaki PAI-1'in majör kaynağıdır. Yüksek PAI-1 düzeyleri tromboembolik hastalıkların patogeneğinde önem arzeder. Aterosklerotik hastalıklarda PAI-1'in artmış düzeyleri gözlemlenmiştir. Tersine PAI-1 eksiklikleri insanlarda kanama diyatezi ile ilişkilidir. PAI-1 bir akut faz reaktanıdır. Septisemi ve postoperatif dönemde plazma düzeyi artmaktadır. Endotelyal PAI-1 üretiminde

bilinen regülasyon faktörleri endotoksin, tümör nekrozis faktör, transforming growt faktör (TGF), trombin ve lipoprotein a'dır (23). Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile protrombinin proteolizi sonucu ortaya çıkan trombin, endotel yüzeyinde bulunan trombomodülin (tm), ile kompleks oluşturarak protein C'yi aktive eder. Aktive protein C faktör Va ve VIIIa'nın inaktivasyonunu sağlar. Aktive protein C'nin fibrinolizi hızlandırıcı, koagülasyonu önleyici etkisi vardır. Tm endotel kaynaklı bir mediatördür. Heterojen bir moleküldür ve tüm mevcut bilgilere rağmen, dolaşan tm'nin fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar vwf, t-pa, ve PAI-1 gibi endotelial hastalıkları gösteren bir markır olduğunu öne sürmüştür (24). Solubl p-selektin (p-sel) hem platelet hem de endotelial kaynaktan derive olur ve düzeyi plazmada ölçülebilir. P-sel trombosit agregasyonunun göstergesi olarak kabul edilen, endotel hasarında ve aterogenezde düzeyi artan bir markırdır. P-sel'in aterogenez oluşumundaki destekleyici rolünün kanıtı, p-sel'in aterosklerotik plakla endotelium arasındaki sınırdaki ekspresyonu olduğu gösterilmiş olmasıdır. Ayrıca p-sel'in farelerde yağ çizgilerinde arttığı ve anti p-sel antikoru ile p-sel'in inhibe edilmesiyle karotis endoteliumuna kan hücre adezyonunun önlenildiği gösterilmiştir. P-sel ile aterogenez ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır ve hipertansif hastalarda p-sel düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (25).

2.5.HİPERTANSİYONDA RENİN ANJİOTENSİN SİSTEMİNİN ETKİLERİ

Renin afferent arteriol duvarında bulunan, aynı nefronun makula densa bölümüyle devamlılık gösteren jugstaglomerüler hücreler tarafından depolanır ve salgılanır. Renin salgılanmasını etkileyen çok sayıda etmen arasında en belirgin olanı afferent arteriol içindeki basınç ve makula densadaki sodyum konsantrasyonudur. Renin mrna'sı transkripsiyonunun ilk ürünü preprorenindir. Endoplazmik retikulumda 47 kilo dalton'luk prorenine çevrilir. Prorenin insan plazmasındaki reninin % 80-90'ını oluşturmakla birlikte fizyolojik ve patolojik rolü henüz anlaşılamamıştır. Prorenin dolaşımında renine dönüştüğü yolunda bir izlenim bulunmamaktadır; böyle bir dönüşüm dokuda gerçekleşiyor olabilir (26). Renin, bir decapeptit olan anjiotensin 1'in bir alfa globulin olan substratı anjiotensinojenden hidrolitik yolla salıverilmesini katalize eden aspartilproteinaz şeklinde etkide bulunur. Endotel hücrelerinin plazma membranı üzerinde bulunan bir dönüştürücü enzim tarafından, iki uçtaki aminoasitler olan histidin ve lösin ayrılarak sekiz

aminoasitli polipeptit anjiotensin oluşur. Bu dönüşüm vücudun tümünde, özellikle akciğerde gerçekleşir (27). Anjiotensin II (ATII) anjiotensinazlar olarak adlandırılan bir dizi peptidaz enzim tarafından inaktive edilir; bunların çoğu dokuda ve yüksek konsantrasyonlarda eritrositlerde bulunurlar. Anjiotensin I'i (ATI) anjiotensin II'ye dönüştüren başka bir serin proteaz olan kimaz, başta kalp ventrikülleri olmak üzere birçok bölgede saptanmıştır (28). ATII'nin etkisi hormona yanıt veren dokularda plazma membranı üzerindeki reseptörlerle etkileşme sonucu tetiklenir. AT1 ve AT2 olmak üzere iki tür reseptör vardır. AT1, ATII'nin bütün bilinen etkilerini yönetirken, AT2 hücre proliferasyonu ve belki de böbreklerden sodyum atılmasında rol oynamaktadır (29-30). ATII direk adrenokortikal etki ile aldosteron salınımını artırır ve trofik hormon niteliğini taşır. Aldosteron sentezinde kolesterolden aldosteron yapımı aşamalarını indükler.

ATII yalnızca damar düz kasları ve sürrenal korteksi değil, kalp, böbrekler, merkezi ve otonom sinir sisteminde etkilemektedir. ATII hem periferik direnç hemde kalp debisi üzerinde rol oynamaktadır. ACE inhibisyonu aynı zamanda bradikinin yıkımını inhibe eder ve prostoglandinleri artırır (31). Hayvan çalışmalarında ATII'ye bağımlı renal hipertansiyon ve ATII'nin indüklediği hipertansiyonda vasküler düz kasta hipertrofi saptanmıştır. ATII'ye bağlı vazodilatatör kapasitenin azalması, lipid ve kalsiyum depozisyonu, fibrozis ve trombozis aterosklerotik süreci tamamlar (32-33). ATII trombospandin, fibronektin ve tenaskin sentez ve sekresyonunu etkileyerek ekstrasellüler matriks değişikliği yaratmaktadır. ATII insanlarda periferik kan monositlerini aktive eder ve monositlerden TNF (tümör nekrozis faktör) salınımını artırır ve monositlerin endotel hücrelerine bağlanmasını artırır. Ateroskleroz ve hipertansiyonda monositlerin infiltrasyonunda ATII katkıda bulunuyor olabilir (34). İnsanlarda ve ratlarda aortik düz kas hücrelerinde plazminojen aktivatör tip 1'i (PAI-1) artırır. ATII pretrombotik olarak değerlendirilir. ACE inhibitörleri ATII'nin sözü edilen trombozu kolaylaştırıcı etkilerini bloke ederek aterogenez oluşumunda koruyucu role sahip olabilecekleri söylenebilir (34).

2. 6. HİPERTANSİYON VE FİBRİNOLİTİK SİSTEM İLİŞKİSİ

Fibrin yıkımı anlamına gelen fibrinolizi sağlayan madde plazmindir ve inaktif öncüsü olan plazminojenin aktif bir proteinaz olan plazmine dönüşmesini başlıca iki plazminojen aktivatörü sağlar. Bunlar t-pa ve ürokinazdır.

T-pa başlıca küçük boy venler ve renal damarlar olmak üzere tüm endotel dokularda yapılan, fibrin yıkımı ile ilgili reaksiyonların başlatıcısı olan bir proteindir. Damar içi fibrin yıkımı, endotel hücrelerinde yapılan ve damarda kan akımının engellenmesine yanıt olarak salgılanan t-pa düzeyine bağlıdır. Egzersiz, desmopressin, epinefrin, iskemi, staz, hipoksi gibi uyaranlarla endotelden plazmaya salınan t-pa, plazminojenle birlikte fibrine bağlandıktan sonra, fibrine bağlı t-pa, plazminojeni plazmine çevirir; plazmin de fibrini parçalar. T-pa'nın plazminojeni aktivasyonu fibrin varlığında artar ve plazmadaki yarı ömrü dakikalarla ölçülecek kadar kısadır. Fibrinolizin, fibrinin olduğu bölge dışına yayılmasının önlenmesi hayati önem taşımaktadır. Bunu plazminojen aktivatör inhibitörleri sağlar. Majör plazminojen aktivatörü olan PAI-1, fibrinolizi başlatan proteolitik enzimler olan t-pa ve ürokinazla 1:1 kovalen bağlı kompleksler oluşturarak, fibrinolizin kontrolsüz devam etmesini engeller. Fibrinolizi inhibe ettiği için PAI-1 prokoagülan etkilidir. PAI-1 ile birleşip kompleks yapan t-pa ve ürokinaz aktivitelerini kaybederler.

İskemik kalp hastalığındaki trombotik bir bileşenin varlığı, günümüzde yaygın (göreceli olarak yeni) kabul görmektedir (35). Geçtiğimiz hemen hemen on yıl, hemostatik sistem bileşenlerinin, fizyolojik fonksiyonların ötesine geçilmesi yada yerine getirilememesi yoluyla trombojenez ve klinik olarak belirgin arteriyal hastalıklara nasıl katkıda bulunabileceği konusundaki araştırmalarda önemli artışa sahne olmuştur. Trombositlerin merkezi rolleri ile ilgili hiçbir kuşku bulunmazken, klinik ve epidemiyolojik çalışmalardan en çok yarar sağlayanı, koagülasyon sistemi üzerindeki araştırmalar olmuştur. Koagülasyon sisteminin temel ürünü olan trombinin ana fonksiyonunun genellikle fibrinojenin fibrine dönüştürülmesi olduğu düşünülür. Halbuki trombin aynı zamanda trombosit agregatörüdür. Koagülasyon sisteminin trombositleri etkileyen bir başka yönünde, fibrinojenin agregabiliteye kofaktör olarak katkıdır. Fibrinojen aynı zamanda, koagülasyon sistemi aktive olduğunda vizkozite ve üretilen fibrin miktarını da

etkiler. Fibrinojenin, ateramatöz plak oluşumunun oldukça erken evrelerin olduğu kadar geç evrelerin de katkısı olduğu artık bilinen bir konudur. Prokoagülan etkilerinin yanısıra trombin, antikoagülan (antitrombin III, protein C/S) sistemin aktivasyonunda da rol alır. Genel populasyonda iskemik kalp hastalığı insidansı ile prospektif olarak ilişkili olduğu gösterilmiş koagülasyon sistemi birleşenleri faktör VII, Faktör VIII, PAI-1 ve antitrombin III tür (36).

Plazma fibrinojen düzeyi ve iskemik kalp hastalığı insidansı arasında kuvvetli ve bağımsız bir bağlantının varlığı geniş kapsamlı prospektif çalışmalarla gösterilmiştir (37). Dahası bu bağlantı uzun dönemde kalıcı olmaktadır. Yine fibrinojen ve inme arasında benzeri bir bağlantının varlığını gösteren prospektif çalışmalar vardır (38). Yüksek fibrinojen düzeyleri, vizkosite, trombosit agregabilitesi ve fibrin birikimi süreçlerindeki etkileri aracılığıyla ve aterom gelişmesinde katkıda bulunarak trombojenik potansiyeli arttırmaktadırlar.

Kesitsel vaka-kontrol çalışmalarından alınan sonuçlar yıllardır, fibrinolitik sistemin aterosklerotik vasküler hastalıklardaki muhtemel rolü üzerinde durulmasına yol açmıştır (39-40). İlk dönemde yapılan çalışmalarda iskemik kalp hastalığı ile fibrinolitik sistem aktivasyonu arasındaki bağlantı konusunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda fibrinolitik sistem aktivasyonunda baskılanma saptanırken bazılarında normal bulunmuştur. Son yıllarda yapılan geniş kapsamlı birkaç çalışmada PAI-1 düzeyinde yükseklikle karakterize fibrinolitik sistem aktivitesindeki baskılanmanın, aterosklerotik vasküler hastalıkla ilişkili olabileceğini göstermiştir (39). İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar fibrin oluşum ve fibrin yıkım düzeylerinde sürekli düşüklükle karakterize fibrinolitik sistem baskılanmasının aterogenez sürecindeki katkısını işaret etmektedir (40). Burada önemli bir husus koagülasyon sistemindeki anormalliklerin, geç dönemde aterosklerotik komplikasyonların ortaya çıkmasında anahtar rol oynamalarının yanı sıra, erken dönemde endotelial düzeyde lokal etki ile aterosklerotik plağın oluşum ve ilerleme sürecinde önemli rollerinin olmasıdır.

Hipertansiyon ve diyabet gibi diğer aterosklerotik vasküler hastalık geliştirme riski olan hastalarda yapılan çok sayıda çalışmada von willebrand faktör (vwf), t-pa, trombomodülin gibi endotelial aktivasyon ve/veya disfonksiyon belirleyicilerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (41). Bu yüksek değerlerin diğer koagülasyon ve

fibrinolitik sistem anormallikleri ile birlikte aterosklerotik süreç patogenezinde rol oynama olasılıkları vardır.

Hipertansiyonda trombosit sayıları genellikle normal olmakla birlikte, trombosit aktivasyonu ve adezyonunda hafif bir artmayı yansıtan yüksek plazma beta tromboglobülin düzeyleri belirlenmiştir (42). Yüksek plazma fibrinojen düzeyi, koroner kalp hastalığı için major bir risk faktörüdür ve PAI-1 düzeyinde artmayla birlikte, insülin direnci bulunan hipertansiflerde bu faktöründe bulunduğu belirlenmiştir (43-44). Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi bulunan hastalarda yüksek PAI-1 ve düşük doku plazminojen aktivatörü (t-pa) aktivitesinin yanında fibrinolitik aktivitede düşük bulunmuştur (45).

2. 7. FARKLI ANTİHIPERTANSİF İLAÇLARIN ENDOTEL FONKSİYONU VE FİBRİNOLİTİK SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

2. 7.1. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

Bu ilaçlar düz kas hücrelerinde L- tipi voltaj bağımlı kanallara ekstrasellüler kalsiyum akışını inhibe ederek vazodilatasyona neden olur. Endotel hücrelerinin voltaj duyarlı L- tipi kalsiyum kanallarına sahip olmayışı nedeni ile, kalsiyum antagonistleri endotel hücrelerindeki intrasellüler Ca (kalsiyum) regülasyonunu etkilemezler (46). Sonuç olarak Ca antagonistleri NO oluşumuna hiç yan etkisi yoktur. Bilakis Ca antagonistleri tarafından artmış NO salınımını tarifleyen bazı yayınlar vardır (47). Ancak Ca antagonistleri nasıl NO salınımını etkilediği henüz açıklanamamıştır. Endotelinin vasküler düz kas kontraktilitesi üzerindeki bu etkisi çok büyük ölçüde L- tipi Ca kanalları aracılığıyla olmaktadır (48). Endotelinin vasküler düz kas kontraktilitesi üzerindeki bu etkisi Ca antagonistleri verilmesiyle yok edilebilir (49). Bu bulgular göstermektedir ki, Ca antagonistleri damar duvarında artmış endotelin salınımıyla beraber endotel disfonksiyonu olduğu koşullarda etkili olabilir. Ca antagonistleri aynı zamanda makrofajların endotelin ile indüklenen aktivasyonu ve serbest O₂ radikallerinin salınımını da inhibe etmektedir (50). Ca antagonistleri kan damarlarının relaksasyonuna yol açar ve böylece akış koşullarını düzeltir. Gevşemiş kan damarında laminer kan akımı, hücreler arası etkileşimi azaltır. Ayrıca Ca antagonistleri ateroskleroz patogenezinde rol oynayan trombosit, lökosit, ve endotel hücreleri gibi farklı hücre

tipleriyle spesifik olarak etkileşir. Dihidropiridin tipi Ca antagonistleri trombosit fonksiyonunu düzeltebilir ve kan trombositleri üzerinde antiagregan bir etkisi vardır (51). İnvitro olarak Ca antagonistleri trombositlerdeki intrasellüler serbest Ca un agonistle indüklenen seviyesini düşürür (51-52). Hastalarda invivo Ca antagonisti verilmesinin platelet agregasyonunda hafif bir azalmayla sonuçlandığı gösterilmiştir (53). Bu etkiye katkıda bulunan mekanizmaların biriside tedavi sırasında trombositlerden tromboksan salınımının azalmasıdır. Ca antagonistleri ile kültüre edilmiş endotel hücrelerinde, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltabilir. Ca antagonisti olan nitrendipin, adezyon molekülü olan VCAM'ın yüzey ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (54). Mc Donagh ve Rauzzino Ca antagonistleriyle koroner mikrosirkülasyonda lokosit adezyonunda bir azalma gözlemlenmişlerdir (55). Flackstein ve arkadaşları Ca antagonistlerinin antiaterosklerotik etkisiyle ilgili temel veriler sağlayan bir çok hayvan çalışması yaptılar (56). Bu çalışmalar gösterdi ki yüksek dozlarda Ca antagonistleri damar duvarında Ca veya kolesterolün depo edilmesini azaltır veya önleyebilir (57-58). Ca antagonistleri primer olarak aterosklerozun gelişmesinde erken fazda merkezi bir rol oynayan endotel hücreleri düz kas hücreleri, monosit ve trombositlerin hücrel etkileşimini etkiler. Ancak vasküler sistem üzerindeki koruyucu etkileri matriks formasyonunun arttığı ve aterosklerotik plaklarda santral nekrozun olduğu ileri safhalarda, düşük olacak gibi gözükmetedir. Sonuç olarak Ca antagonistleri proflaktik ajan olarak, aterosklerotik vasküler değişikliklerin gelişmesinde erken safhalarda kullanılmaktadır (59).

2.7.2. ANJİOTENSİN KONVERTİNG ENZİM İNHİBİTÖRLERİNİN VE ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİNİN ENDOTEL ÜZERİNE ETKİLERİ

Anjiotensinojen 452 aminoasitten den oluşan bir proteindir ve karaciğerde sentezlenir. Ancak karaciğer dışında beyin, böbrekler, myokard, damar duvarı, akciğer ve mezenter dokularda da sentezi tanımlanmıştır. Anjiotensinojenin N terminalinden on aminoasitlik kısmının renin tarafından koparılmasıyla anjiotensin I oluşur. ACE anjiotensin I'den iki aminoasit kopararak sekiz aminoasitli anjiotensin II oluşturur (60). ATII tüm peptid hormonlar gibi özgün reseptörüne bağlanarak etki gösterir. Bugüne dek üç anjiotensin reseptörü tanımlanmıştır. Bu reseptörler

AT1, AT2, AT4'dür. AT1 reseptörü anjiotensinin bilinen etkilerinin çoğundan sorumludur (30). ACE inhibitörleri renin anjiotensin sistemindekine eşdeğer olan kininaz II enzimini bloke ederek kinin yıkımını azaltırlar (61). Bradikinin, kallikrein-kinin sisteminin biyolojik aktif peptididir ve asıl olarak bradikinin reseptörleri üzerine etkilidir. Bradikinin oluşumunu takiben kininazlarca süratle yıkılır. ACE inhibitörleri kininaz II'yi bloke ederek bradikinin yıkımını azaltmak suretiyle kininleri potansiyalize ederler (62).

Bradikinin'in henüz kan dolaşımı hemostazisindeki rolü tam anlaşılamamıştır. Mevcut deneysel kanıtlar, kininlerin "ayarlama" gibi bir mekanizmaya çok benzeyen fonksiyonu olduğunu göstermiştir şöyle ki; organ perfüzyonu azaldığında kininler aktive olma eğilimindedir, normal kardiyovasküler regülasyonu sağlamaya yardım eder, normal kan basıncının idamesinde kuvvetli ve aktif olan vazodilatatörler kadar önemlidir. Bradikininin fizyolojik önemli vasküler etkileri, endoteli intakt olan hücre membran yüzeylerinde B2 reseptörleri olan damarlar üzerinde ortaya çıkmaktadır. Bu reseptörlerin aktivasyonu bir intrasellüler reaksiyonlar serisini tetikler. Bu reaksiyonlarda nitrik oksit, prostosiklin ve EDHF gibi vazodilatatörlerin sekresyonuna yol açar. Bu nedenle bradikininin B2 reseptör aracılı etkisi intakt arter ve arterioller üzerinde vazodilatasyondur (63-64). Bradikinin ayrıca mast hücrelerinden histamin, lökositlerden sitokin ve PAF, adrenomedüller hücrelerden adrenalin, ayrıca B2 reseptör aktivasyonuna yanıt olarak otokaidler salgırlar. Bradikinin orta ve küçük arterler üzerinde koruyucu etkilere sahiptir. Bu etkiler NO, PGI2, EDHF salınımı ile endotel hücresinin uyarımına bağlıdır. Bu etkiler vazodilatasyon (NO, PGI2, EDHF) antitrombotik ve antiproliferatif etki (NO, PGI2), toksik hasarın önlenmesi (PGI2)'dir (65).

ACE anjiotensin II'nin son metabolik basamağında ve bradikinin inaktivasyonunda ilk metabolik basamakta görev yapmasından dolayı ACE 'nin inhibisyonu ATII nin supresyonuna ve bradikinin potansiyalizasyonuna neden olmaktadır (66-67).

ATII reseptör antagonistleri selektif olarak AT1 reseptörlerini bloke etmektedir. ACE inhibitörleri ise hem RAS (renin anjiotensin sistemi) hemde bradikinin yolunu etkiler. Bu da ATII reseptör antagonistleri ile ACE inhibitörleri arasındaki farkı açıkça göstermektedir (68). AT II farklı dokularda çeşitli rolleri olan bir

nöroendokrin elemandır.

Hipertansif hastaların ACE inhibitörü ile kronik tedavisi vasküler duvar kalınlığının incilmesi ve kompliyansın düzenlenmesini sağlar. Bazı araştırmacılar hipertansiyon, ateroskleroz veya endotel hasarının meydana getirdiği çeşitli damar duvarı hastalıklarında farklı ACE inhibitörü kullanılmaktadır ve bu ACE inhibisyonunun damar düz kas hücrelerinde proliferasyon ve hipertrofiyi minimize ettiğini veya önlediğini göstermiştir. Ayrıca ateromatöz çökeltilerin yığılmasını, plateletlerin adezyon ve aktivasyonunu, trombojenik aktivasyona öncülük eden diğer kan hücrelerinin aktivasyonunu ve bu hücrelerin arteriel lümeni çepeçevre sarmasını önlemektedir.

ATII mevcut mitojenik özelliklerine ek olarak, trombosit kökenli protoonkogenlerin ve büyüme faktörlerinin üretimini ve salınımını uyarır. Bradikinin kısmen direkt, kısmende endotel aktivasyonu ve NO salınımı ile damar intima ve media tabakasındaki düz kas hücrelerinde antimitojenik, trombositlerde antiadezif ve antiagregan etkiler oluşturur, ayrıca bu hücrelerin media tabakasına migrasyonunu ve neointima formasyonunu önler. Bu nedenle her iki hormonal mekanizmanında ACE inhibisyonunun sağladığı vasküloprotektif etkilere katkıda bulunduğu düşünülmektedir (66-67).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. HASTALAR

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Nefroloji ve Hipertansiyon polikliniğine ayaktan başvuran 91 hasta (43 erkek, 48 kadın) dahil edildi. Hastalarda daha önceden bilinen kronik hipertansiyon vardı ve hipertansiyon etiolojisinde altta yatan sekonder bir neden yoktu. 18-65 yaş arasında olan erişkin hastalar, hafif veya orta seviyede esansiyel hipertansiyonu olanlar ve sistolik kan basıncı 180 mmHg'nin, diyastolik kan basıncı 100 mmHg'nin altında olanlar çalışmaya alındı ve üç vizitte hastaların bu kriterlere uyduğu tespit edildi. Son 3 ay içinde herhangi bir antihipertansif ilaç almayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Son 3 ay içinde herhangi bir antihipertansif alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Aşağıdaki kriterlere uyan hastalar çalışma dışına alındı.

1-Renovasküler hipertansiyonu olanlar,

2-Ciddi hipertansiyonu olanlar, (sistolik 180 mmHg, diyastolik 100 mmHg'nin üzerinde olanlar)

3-Miyokard infarktüsü, aritmi, konjestif kalp yetersizliği, 2.ve 3. Derecede kalp bloğu gibi kardiyovasküler hastalığı olanlar,

4-Renal yetmezliği ve kreatinin düzeyi 1.5 mg/dl'nin üzerinde olanlar,

5-Kanser ve benzeri hayatı tehdit eden hastalığı olanlar,

6-Diyabeti olanlar,

7-Sigara içme öyküsü olanlar,

8-Kronik ilaç (oral kontraseptif, sedatif ve benzeri) ve alkol kullanım öyküsü olanlar.

Dört hafta süreyle izlenen hastalardan bu kriterlere uyanlar çıkarıldı. Hastalar üç gruba ayrıldı ve randomize olarak 32 hipertansif hastaya lizinopril (5-10 mg), 29 hipertansif hastaya irbesartan (150-300 mg), ve 30 hipertansif hastaya amlodipin (5-10 mg) başlandı. Bu çalışma süresince bütün hastalar eski diyet ve aktivitelerine devam etti. İlaçlar sabah kahvaltı sonrası saat 9 civarında alınması önerildi. Hastalar ilk bir ay 2 haftada, daha sonra 4 haftada bir 6 ay süreyle kontrollere geldiler. Ek olarak aynı yaş grubundan 30 normotansif hasta (14 erkek, 16 kadın) kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol grubunda kardiyovasküler hastalık, dislipidemi, sistemik hastalık, ilaç kullanım öyküsü, hipertansiyon öyküsü (tansiyon arteryel 130/85 mmHg'nin üstünde) olmaması kriterleri arandı.

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLU

Bütün hastalara Helsinki deklarasyonunda söylendiği gibi çalışma hakkında bilgi verildi. Hastalar hipertansiyon polikliniğinde takip edildi. Şikayetleri, öyküleri ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra her hasta için rutin biyokimya, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, EKG ve akciğer grafisi istendi. Kan basınçları civalı sfingomanometre ile ölçüldü. Sistolik kan basınçları korotkoff seslerinin başlaması, diyastolik kan basıncı korotkoff seslerinin kaybolması ile tespit edildi. Hipertansiyonun sekonder sebepleri, organ hasarı her hastada fizik muayene, renal profil, EKG, tam idrar, elektrolit seviyeleri ile dikkatli bir şekilde araştırıldı ve bunlar ekarte edildi. Kontrol hastaları içinde fizik muayene ve tam idrar tetkiki istendi. PAI-1 aktivitesi, t-pa aktivitesi, solübl trombomodülin (s-tm), solübl p-selektin (p-sel) ve vwf için kan örnekleri alındı. Bütün örnekler hasta 30 dakika oturtularak dinlendirildikten sonra antekübital venden, hemostatik dengenin sağlanması amacıyla günlük diurnal ritme uymak için bütün örnekler hasta açken sabah saatlerinde alınmıştır. 19 G kelebekle plastik enjektöre 15 ml kan alındıktan sonra ilk birkaç ml kan atıldı. Daha sonra gelen 4.5 ml kan t-pa ve PAI-1 aktivitenin ortaya çıkarılması için stabilite tüplerine alındı (Biopool, Sweden). Daha sonra 9 ml kan diğer analizler için 1 ml sodyum sitrat içeren polipropilen tüplere alındı. Tüpler 3000 devirde 15 dakika boyunca 10-18 santigrat derecede santifrj edildi. Elde edilen plazma -30 santigrat derecede plastik tüplerde saklandı. PAI-1 ve t-pa

aktivitesi chromogenik assay metodu ile belirlendi (Biopool,Sweden). Ölçümler arası ve ölçüm içi varyasyon koeffişenti % 5.2-8.7 ve % 6.5-9.4 idi. Plazma trombomodülin düzeyi “ two site ELISA with two monoclonal antihuman trombomodülin antibodies” (ELISA Asserachom thrombomodülin, Diagnostica Stago, France) metodu ile ölçüldü. Plazma vwf düzeyi ELISA yöntemi ile çalışılmıştır, u/dl birimi ile ölçülmüştür. Plazma p-sel düzeyi ‘Calorimetrik ELISA for human adhesion molecules’ metodu ile ng/ml cinsinden ölçüldü.

3.3. İSTATİKSEL YÖNTEM

Hastalardaki bazal PAI-1 aktivitesi, tpa, s-tm, vwf, p-sel düzeyi ile kontrol grubundaki değerlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U-Wilcoxon rank sum W testi kullanılmıştır. Amlodipin, lizinopril, İrbesartan verilmeden ve verildikten sonraki değişim düzeyleri Wilcoxon mathced-pairs signed-rank testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar ortalama +- standart sapma olarak verildi ve P değerinin 0.05’in altında olması istatistiksel anlamlılık kabul edildi. SPSS V6.0 (Statistical Package For Social Sciences) veri tabanının analizinde kullanıldı.

4.BULGULAR

Hipertansif hastalar ile kontrol grubunun klinik, demografik ve bazı biyokimyasal özellikleri tablo 4'de gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda, kontrol grubuna göre serum kolesterol düzeyi dışında belirgin bir farklılık yoktu.

Tablo 4: Hipertansif hastaların ve kontrol grubunun klinik, demografik ve biyokimyasal özellikleri

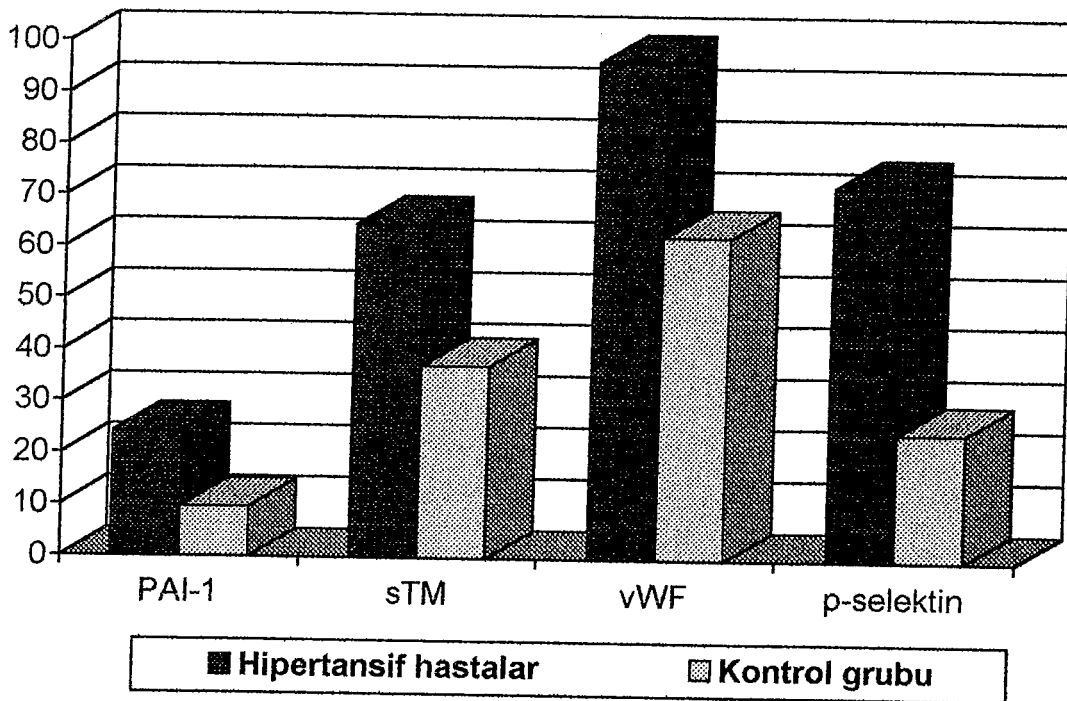
| | Hipertansif hastalar (n=91) | Kontrol grubu (n=30) | P Değeri |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------|
| Ortalama yaş | 53±46 | 52±24 | > 0.05 |
| Cinsiyet | 44E, 47K | 14E, 16K | >0.05 |
| Ortalama kan basıncı (OKB), mmHg | 123.78±118.4 | 94.88±76.6 | <0.005 |
| Hematokrit düzeyi, % | 44.6±24.8 | 43.8±28.9 | >0.05 |
| Serum glükoz düzeyi, mg/dl | 102.4±56.8 | 103.2±64.8 | >0.05 |
| Serum kolesterol düzeyi, mg/dl | 236.38±154.8 | 196.64±132.5 | <0.05 |
| Serum ürik asit düzeyi, mg/dl | 7.1±4.6 | 6.9±6.2 | >0.05 |
| Serum kreatinin düzeyi, mg/dl | 0.96±0.92 | 0.92±0.68 | >0.05 |

Ortalama plazma PAI-1, sTM, vWF, p-selektin düzeyleri hipertansif hastalarda normotansif kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptanırken ($p<0.005$) (Tablo 5, Şekil 1), ortalama plazma t-PA düzeyi açısından bir fark saptanmadı (Tablo 5).

Aldıkları antihipertansif tedaviye göre üç gruba ayrılan hipertansif hastalarda demografik, klinik ve bazı biyokimyasal parametreler açısından belirgin bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 6). Hastalarla kontrol grubundaki değerlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U- Wilcoxon rank sum W testi, tedavi verilmeden ve verildikten sonraki değişim düzeyleri Wilcoxon mathced-pairs signed rank testi ile değerlendirilmiştir.

Tablo 5: Hipertansif hastalarda ve kontrol grubunda ortalama plazma PAI-1 aktivite, t-PA aktivite, sTM, vWF ve p-selektin düzeyleri

| Parametreler | Hipertansif hastalar | Kontrol grubu | P değeri |
|-----------------------|----------------------|---------------|----------|
| PAI-1 aktivite, IU/ml | 24.18±12.34 | 9.64± 4.2 | <0.005 |
| t-PA aktivite, IU/ml | 0.68±0.42 | 0.70± 0.38 | >0.05 |
| STM, ng/ml | 64.52±32.64 | 37.18 ±6.18 | <0.005 |
| VWF, ng/ml | 96.4±82 | 62.4±64 | <0.005 |
| p-selektin, ng/ml | 72.4±46.4 | 24.6±6.6 | <0.005 |

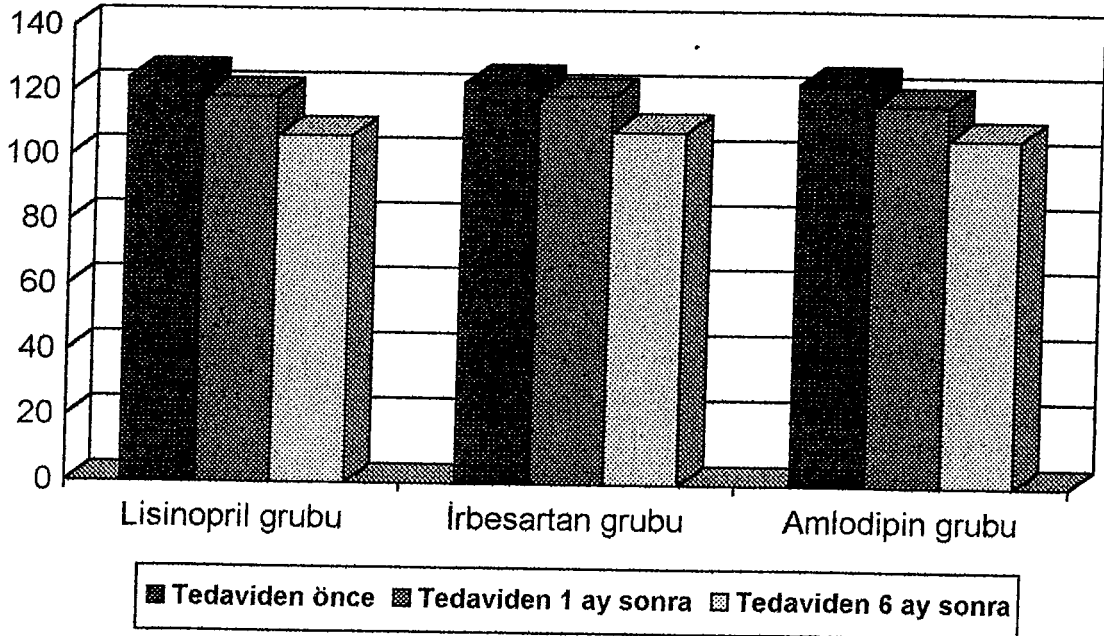


Şekil 1: Hipertansif hastalarda ve kontrol grubunda ortalama plazma PAI-1 aktivite (IU/ml), sTM (ng/ml), vWF (ng/ml) ve p-selektin (ng/ml) düzeyleri (Mann Whitney U-Wilcoxon rank sum W testi)

Tablo 6: Her üç grubun klinik, demografik ve biyokimyasal özellikleri

| | Lisinopril grubu (n=32) | İrbesartan grubu (n=29) | Amlodipin grubu (n=30) |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Ortalama yaş | 54±16 | 52±18 | 53±26 |
| Cinsiyet | 15E, 17K | 14E, 15K | 15E, 15K |
| Ortalama kan basıncı (OKB), mmHg | 124.18±112.64 | 123.08±106.36 | 123.26±116.34 |
| Hematokrit düzeyi, % | 44.2±22.8 | 44.8±32.7 | 44.6±62.6 |
| Serum glükoz düzeyi, mg/dl | 103.4±56.8 | 101.5±66.7 | 102.8±76.4 |
| Serum kolesterol düzeyi, mg/dl | 232.38±154.8 | 238.46±142.6 | 237.24±112.84 |
| Serum ürik asit düzeyi, mg/dl | 7.2±6.6 | 7.0±5.6 | 7.1±4.8 |
| Serum kreatinin düzeyi, mg/dl | 0.94±0.92 | 0.95±0.76 | 0.95±0.46 |

Üç gruba ayrılan hipertansif hastalarda; her üç grubun tedaviden önce, tedavinin 1. ayında ve tedavinin 6. ayındaki ortalama kan basıncı düzeyleri birbirine benzer olarak saptandı (Tablo 7, Şekil 2).



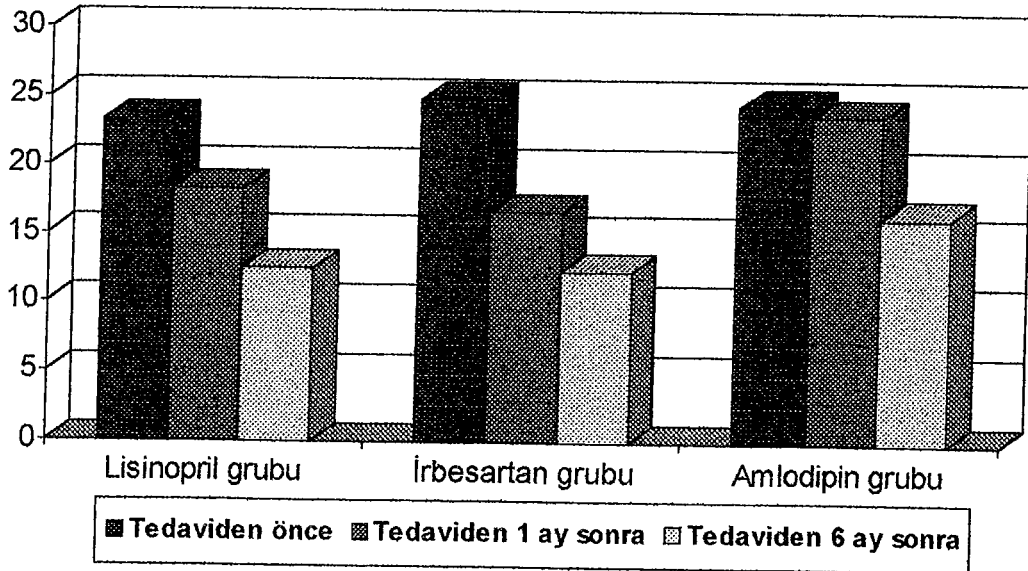
Şekil 2: Hipertansif hastalarda her üç grupta tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonraki ortalama kan basıncı (OKB, mmHg) düzeyleri (Wilcoxon mathced-pairs signed rank testi-Mann Whitney U WilcoxonranksumWtesti)

Tablo 7: Her üç grupta tedaviden önce ve tedaviden 1 ve 6 ay sonra ortalama kan basıncı (OKB, mmHg), ortalama plazma PAI-1 aktivite, t-PA aktivite, sTM, vWF ve p-selektin düzeyleri

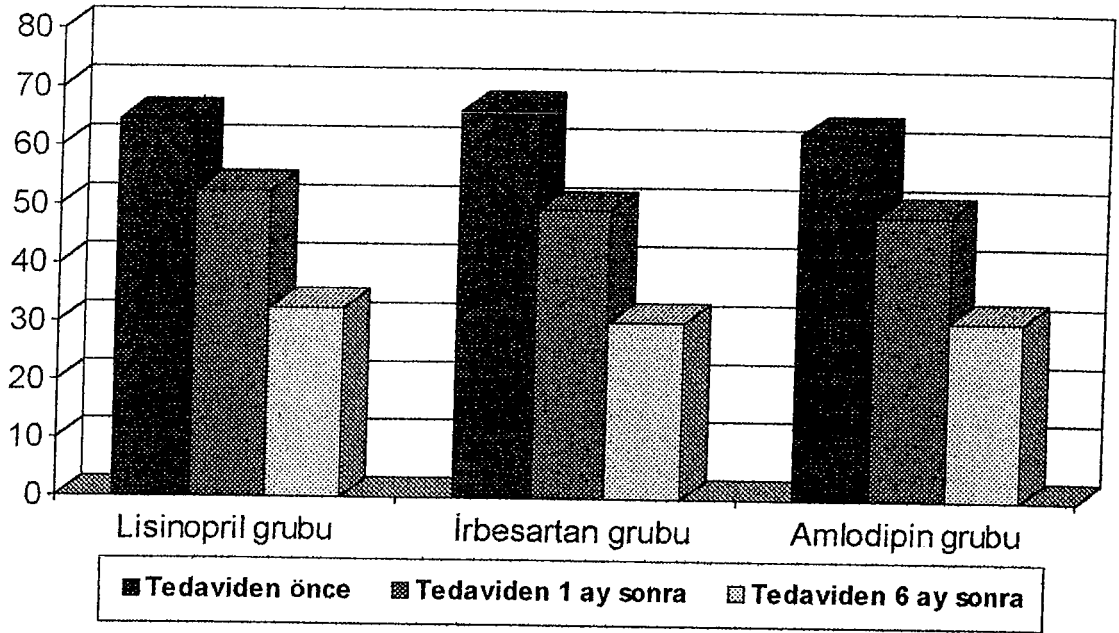
| Parametreler | Lisinopril grubu | | | | İrbesartan grubu | | | | Amlodipin grubu | | | |
|-----------------------|------------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Tedavi Öncesi | Tedaviden 1 ay sonra | Tedaviden 6 ay sonra | Tedavi Öncesi | Tedaviden 1 ay sonra | Tedaviden 6 ay sonra | Tedavi öncesi | Tedaviden 1 ay sonra | Tedavi öncesi | Tedaviden 1 ay sonra | Tedaviden 6 ay sonra | Tedaviden 6 ay sonra |
| OKB, mmHg | 124.18±112 | 118.24±86 | 106.38±92 | 123.08±106 | 119.4±54 | 108.42±68 | 123.26±116 | 116.66±44 | 123.26±116 | 116.66±44 | 106.38±96 | 106.38±96 |
| PAI-1 aktivite, IU/ml | 23.3±16 | 18.2±12 | 12.5±16 | 24.9±18 | 16.2±14 | 12.4±10 | 24.4±18 | 23.7±16 | 24.4±18 | 23.7±16 | 16.3±12 | 16.3±12 |
| t-PA aktivite, IU/ml | 0.64±0.46 | 0.62±0.34 | 0.58±0.42 | 0.72±0.56 | 0.68±0.64 | 0.7±0.62 | 0.74±0.54 | 0.76±0.46 | 0.74±0.54 | 0.76±0.46 | 0.72±0.38 | 0.72±0.38 |
| STM, ng/ml | 64.46±42.4 | 52.5±38.6 | 32.4±46.9 | 66.1±52.4 | 49.5±48.7 | 30.4±28.6 | 62.6±48.6 | 48.5±38.5 | 62.6±48.6 | 48.5±38.5 | 30.6±29.4 | 30.6±29.4 |
| VWF, ng/ml | 98.65±86.2 | 82.7±64.2 | 70.4±56.8 | 95.76±72.6 | 80.45±48.4 | 72.4±46.2 | 96.2±68.3 | 83.6±48.9 | 96.2±68.3 | 83.6±48.9 | 72.7±52.6 | 72.7±52.6 |
| p-selektin, ng/ml | 74.8±62.3 | 68.7±56.8 | 65.6±42.6 | 72.6±56.4 | 69.6±48.1 | 64.7±48.7 | 70.8±62.2 | 56.6±44.4 | 70.8±62.2 | 56.6±44.4 | 30.4±29.4 | 30.4±29.4 |

Her üç grupta bazal, tedaviden 1 ay sonra ve 6 ay sonraki ortalama plazma PAI-1 aktivite, t-PA aktivite, sTM, vWF ve p-selektin değerleri tablo 4'de gösterilmiştir (Tablo 7). Lisinopril ve irbesartan grubunda tedavinin 1. ayında ortalama plazma PAI-1 aktivite düzeyinde belirgin düşüş olmuş ve 6. ayın sonunda bu düşüş daha belirgin olmuştur (Şekil 3). Amlodipin grubunda tedavinin 1. ayında ortalama plazma PAI-1 aktivite düzeyinde herhangi bir düşüş saptanmazken, tedavinin 6. ayında lisinopril ve irbesartan grubu kadar belirgin olmasada tedavi öncesine göre belirgin bir düşüş saptanmıştır (Şekil 3).

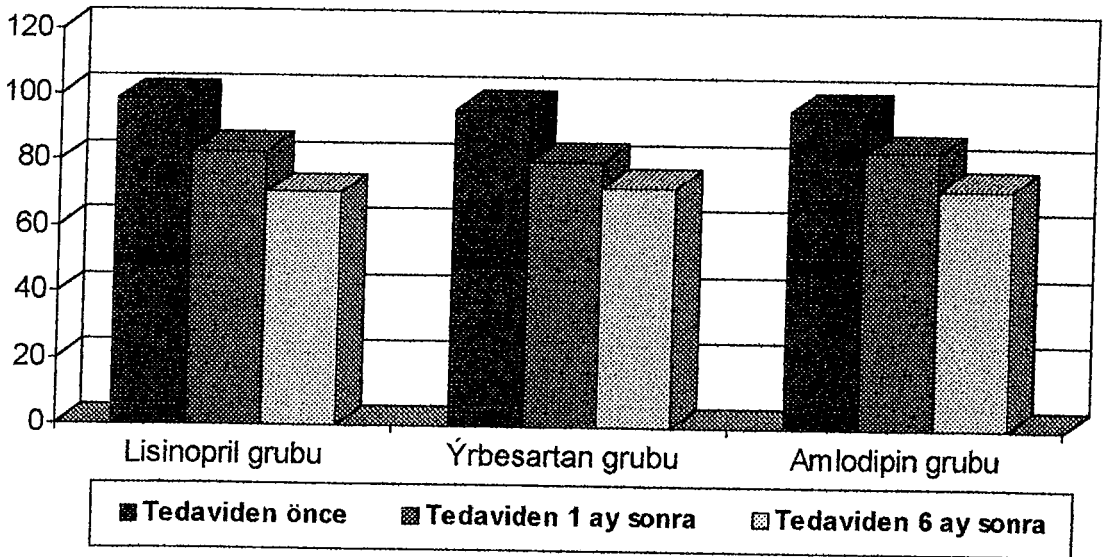
Ortalama plazma sTM ve vWF düzeyinde her üç grupta da tedavi öncesi değerlere göre tedavi sonrası 1. ayda ve 6. ayda belirgin düşüş bulunmuş, ayrıca 6. ayda ki düzeylerin 1. aya göre daha belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür (Şekil 4 ve Şekil 5).



Şekil 3: Hipertansif hastalarda her üç grupta tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonraki ortalama PAI-1 aktivite (IU/ml) düzeyleri (Wilcoxon mathced-pairs signed rank testi-Mann Whitney U Wilcoxon rank sum W testi)



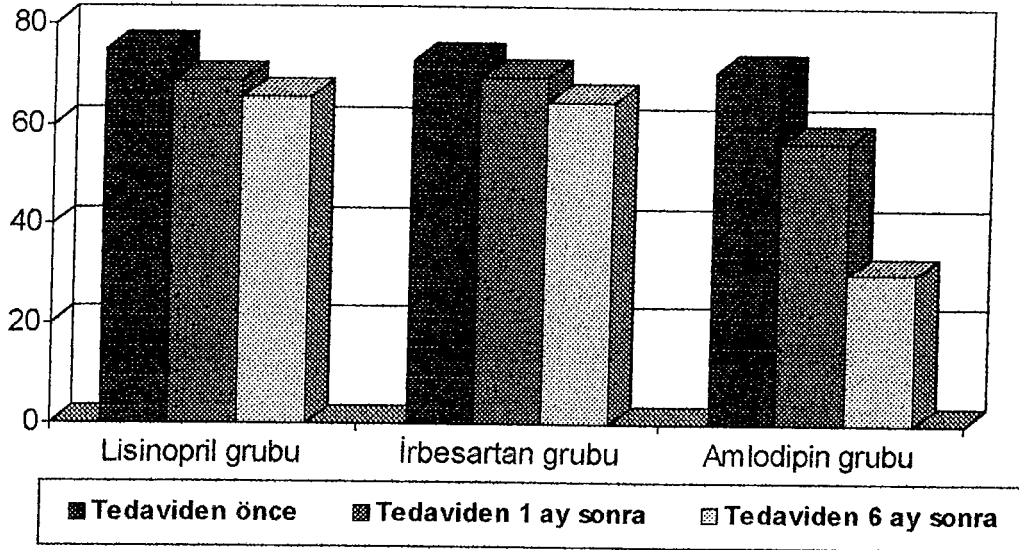
Şekil 4: Hipertansif hastalarda her üç grupta tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonraki ortalama sTM (ng/ml) düzeyleri (Wilcoxon mathced-pairs signed rank testi-Mann Whitney U Wilcoxon rank sum W testi)



Şekil 5: Hipertansif hastalarda her üç grupta tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonraki ortalama vWF (ng/ml) düzeyleri (Wilcoxon mathced-pairs signed rank testi-Mann Whitney U Wilcoxon rank sum W testi)

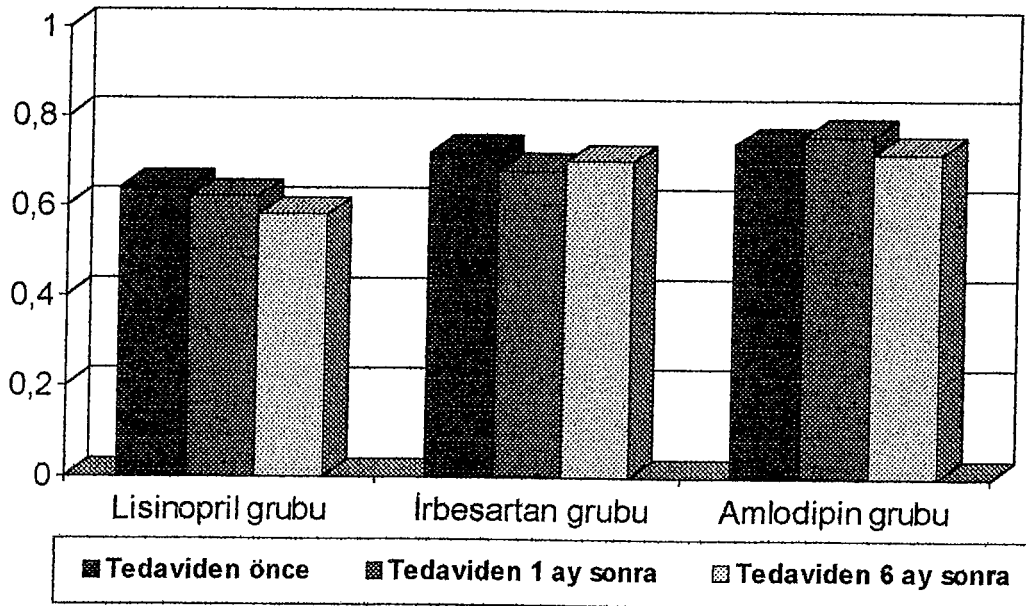
Plazma ortalama p-selektin düzeyleri ise lisinopril ve irbesartan grubunda 1. ayda tedavi öncesi değerler ile bir fark göstermezken, 6. ayda bir miktar düşüş göstermiştir. Amlodipin grubunda ise tedaviden sonra hem 1. ayda hem

de 6. ayda p-selektin düzeyinde belirgin düşüş saptanırken, 6. ayda ki düşüşün 1. aya göre daha belirgin olduğu saptanmıştır (Şekil 6).

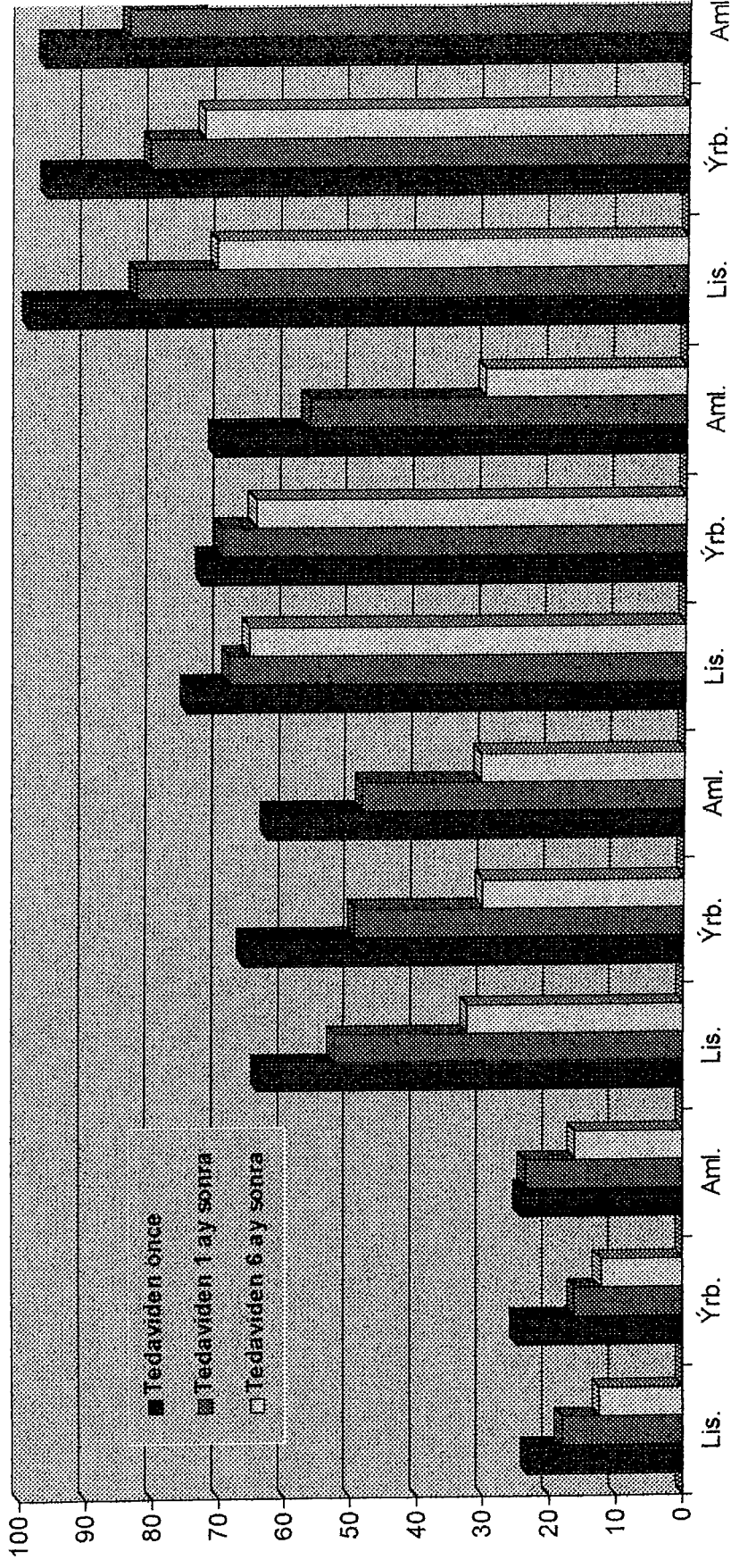


Şekil 6: Hipertansif hastalarda her üç grupta tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonraki ortalama p-selektin (ng/ml) düzeyleri (Wilcoxon mathced-pairs signed rank testi-Mann Whitney U Wilcoxon rank sum W testi)

Her üç grupta da tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonra plazma ortalama t-PA düzeyleri açısından belirgin bir fark saptanmadı (Şekil 6)



Şekil 7: Hipertansif hastalarda her üç grupta tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonraki ortalama t-PA (ng/ml) düzeyleri



PAI-1 aktivite

s-tm

p-selektin

vwf

Şekil 8: Her üç grupta tedaviden önce ve tedaviden 1 ve 6 ay sonra ortalama plazma PAI-1 aktivite (IU/ml), sTM (ng/ml), p-selektin (ng/ml) ve vWF (ng/ml) düzeyleri (Wilcoxon matched-pairs signed rank testi-Mann Whitney U Wilcoxon rank sum W testi)

5.TARTIŞMA

Hipertansif hastaların takibinde ve tedavisinde sağlanan gelişmelere rağmen; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve diğer aterosklerotik hastalıklara bağlı kardiyovasküler morbidite ve mortalite halen yüksektir (12,14). Hipertansiyon seyriinde görülen bu komplikasyonların kan basıncı şiddeti ile ilişkisinin yanı sıra vasküler sistemde endotelial düzeydeki değişikliklere bağlı olduğu yönünde güçlü bulgular vardır. Endotel fonksiyon ve yapısında meydana gelen değişikliklerin, hem çeşitli aterosklerotik risk faktörlerinin hedefi olması hem de direkt olarak aterosklerotik sürecin başlangıç ve ilerleme döneminde etkili olan endotelial kaynaklı çeşitli mediyatörlerin üretimine neden olması bakımından aterosklerotik lezyon gelişiminde ayrı bir önemi vardır. Fibrinojen, trombomodülin, t-PA, PAI-1, vWF gibi endotelial aktivasyon ve/veya disfonksiyon belirleyicilerinin hipertansif hastalarda koroner arter hastalığı ve inme gibi aterosklerotik vasküler lezyonlarla ilişkisi gösterilmiştir (41).

Hipertansif hastalarda görülen aterosklerotik komplikasyonlarda trombotik bir bileşenin varlığı, günümüzde yaygın kabul görmektedir (35). Geçtiğimiz hemen hemen on yıl, hemostatik sistem bileşenlerinin, fizyolojik fonksiyonların ötesine geçilmesi ya da yerine getirilememesi yoluyla trombojenez ve klinik olarak belirgin arteriyal hastalıklara nasıl katkıda bulunabileceği konusunda ki araştırmalarda önemli artışa sahne olmuştur. Trombositlerin merkezi rolleri ile ilgili hiçbir kuşku bulunmazken, klinik ve epidemiyolojik çalışmaların en çok yarar sağlayanı, koagülasyon sistemi üzerindeki araştırmalar olmuştur. Koagülasyon-fibrinolitik sistemi ile trombosit fonksiyonları arasında da sıkı ilişki vardır. Hipertansif hastalarda plazma seviyesi artan fibrinojen ve PAI-1 gibi fibrinolitik sisteme ait faktörlerin, bu hastalarda azalmış fibrinoliz ile ilişkisinin yanı sıra, artmış trombosit aktivasyonunun agregabiliteye katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (42). Hipertansif hastalarda görülen bu değişikliklerin (baskılanmış fibrinoliz ve trombosit agregasyonun da artış) sonucu da tromboza artmış eğilim olduğu açıktır (69).

Kesitsel ve vaka-kontrol çalışmalarından alınan sonuçlar yıllardır, fibrinolitik sistemin aterosklerotik vasküler hastalıklardaki muhtemel rolü üzerinde durulmasına yol açmıştır (39-40). İlk dönemde yapılan çalışmalarda aterosklerotik vasküler hastalıklar ile fibrinolitik sistem aktivasyonu arasındaki bağlantı konusunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda fibrinolitik sistem aktivasyonunun da baskılanma saptanırken bazılarında normal bulunmuştur. Son yıllarda hipertansif hastalarda yapılan geniş kapsamlı bir kaç çalışmada PAI-1 düzeyinde yükseklikle karakterize fibrinolitik sistem aktivitesinde ki baskılanma gösterilmiştir (39). Landin ve arkadaşları, hipertansif hastalarda PAI-1 düzeyi ile kan basıncı arasında güçlü bir korelasyon gözlemlemişler ve PAI-1'in kardiyovasküler hastalık için metabolik risk faktörlerinden biri olduğuna işaret etmişlerdir (70). Tomiyama ve arkadaşlarının sınırda ve hafif hipertansiyonlu hastalarda yaptıkları çalışmada da, PAI-1 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve bu endotelial disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (71). İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar, fibrin oluşum ve yıkım düzeylerinde sürekli düşüklükle karakterize fibrinolitik sistem aktivitesindeki baskılanmasının aterogenez sürecindeki katkısını işaret etmektedir (40). Burada önemli bir husus koagülasyon sistemindeki anormalliklerin, geç dönemde aterosklerotik komplikasyonların ortaya çıkmasında anahtar rol oynamalarının yanı sıra erken dönemde endotelial düzeyde lokal etki ile aterosklerotik plağın oluşum ve ilerleme sürecinde önemli rollerinin olmasıdır. Salomaa ve arkadaşları erken aterosklerozlu hastalarda kontrol grubuna göre PAI-1 düzeyini belirgin olarak daha yüksek bulmuşlar ve aterosklerozun erken döneminde tromboz ve fibrinolizisin etkin bir rolü olduğunu tespit etmişlerdir (72). Daha sonra yayınlanan çalışmaların çoğunda da hipertansif hastalarda daha aterosklerotik komplikasyonlar gelişmeden fibrinolitik sistemde baskılanmaya işaret eden plazma PAI-1 düzey yüksekliğinin bulunduğu ve bunun ileride gelişecek trombotik komplikasyonlar açısından prediktif özelliği olabileceği bildirilmiştir (73). Yine son yıllarda yapılan çalışmalarda plazma PAI-1 yüksekliği ile karakterize baskılanmış fibrinolizin iskemik kalp hastalığı ve miyokard infarktüsü gibi aterosklerotik komplikasyon geliştiren hipertansif hastalarda, bu komplikasyon görülmeyen hipertansif hastalara göre daha belirgin yüksek olduğu

bulunmuştur (72,74). Bizim çalışmamızda da kronik hipertansiyonu olan ancak klinik olarak aterosklerotik komplikasyonları gelişmemiş hipertansif hastalarda ortalama plazma PAI-1 düzeyi literatüre uygun şekilde kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı.

Plazma PAI-1 düzeyi yanı sıra endotelial aktivasyon ve/veya disfonksiyonun diğer göstergelerinden s-TM ve vWF'ün ortalama plazma düzeyleri çalışmamızda hipertansif hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek tespit edildi. Ortalama plazma t-PA düzeyi açısından hipertansif hastalarla kontrol grubu arasında belirgin bir fark saptanmadı.

Hipertansiyon ve diyabet gibi aterosklerotik vasküler hastalık geliştirme riski olan hastalarda yapılan çok sayıda çalışmada vWF ve s-TM düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (41). Aslında bu endotel belirleyicilerinin, endotelde fonksiyonel ve/veya yapısal hasara sebep olan bu hastalıklarda artması sürpriz değildir. Son yıllarda yapılan çalışmaların çoğunda plazma PAI-1 düzeyi ile paralel olarak vWF ve s-TM düzeylerinin de arttığı ve hipertansif hastalardaki aterosklerotik komplikasyonlar bu endotelial faktörlerin düzeylerinin artışının birlikte öncülük ettiği bildirilmektedir (24). Bu faktörlerin hepsinin hem lokal düzeyde vasküler değişikliklere hem de sistemik düzeyde trombotik komplikasyonların karmaşık patogeneğinde erken ve geç dönemde etkili olabileceği ve her biri ile trombotik komplikasyonların yakından ilişkili olduğu literatürde yoğun olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da yukarıda belirtildiği gibi vWF ve s-TM gibi bu faktörlerin ortalama plazma düzeyleri hipertansif hastalarda, yayınlanan çoğu çalışmaya uygun şekilde, belirgin olarak yüksek saptanmıştır.

Hipertansif hastalarda teorik bazda kontrol grubuna göre ortalama plazma t-PA düzeyinde de değişiklik beklenirken çalışmamızda belirgin bir fark saptanmamıştır. Literatürde de özellikle plazma t-PA düzeyi, daha az sıklıkla da diğer plazma endotelial belirleyicilerinin düzeyleri arasında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Gleerup ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, t-PA aktivitesi hipertansif hastalarda kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük bulunmuştur (69). Tomiyama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bazal t-PA düzeyi kontrol grubuna göre erken hipertansif

hastalarda daha yüksek bulunmuştur (71). Yine son yıllarda bildirilen bir kaç çalışmada da bizim çalışmamıza uygun şekilde plazma t-PA düzeyinde hipertansif hastalarla normotansif hastalar arasında bir fark saptanmamıştır (74). Endotel disfonksiyonu sonucu bazı mediatörlerin plazma düzeyleri değişirken, bazılarında beklenen değişikliklerin olmamasının en olası sebeplerinden birisi, lokal olarak endotelial düzeylerde değişiklik olmasına rağmen bu değişikliklerin sistemik düzeye yansımamasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca bu faktörlerin bazılarının iskemik vasküler hastalıklarla ilişkilerinin sebepten çok sonuç temeline dayanması, yoğun endotelial trafikte aktivator ve inhibitör sürecin etkileşimi, bu mediatörlerin plazma seviyesini ölçme tekniği ve daha da önemlisi çalışma popülasyonunun küçüklüğü ile ilişkili olabilir. Yine takip edilen hastaların genetik özellikleri ve beraberinde endotel fonksiyonunu etkileyebilecek dislipidemi, insülin direnci vb. gibi diğer risk faktörlerinin seçilen popülasyonlarda ki değişkenliği ile ilişkili olabilir.

Ortalama bazal plazma p-selektin düzeyi, trombosit agregasyon yeteneğinin göstergesi olarak, hipertansif hastalarda normotansif kontrol grubuna göre çalışmamızda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Aterosklerotik plak patogenezinin önemli bir ögesi, tıkaçıcı olmayan mural trombüslerin organizasyonu ve bir araya gelmesidir. Trombositten zengin mural trombüslerin organize biçiminin plak büyümesini destekleyebildiğini gösteren, insan ve hayvan deneylerine dayalı önemli sayıda veri bulunmaktadır. Dolayısıyla klinik aterosklerotik vasküler hastalık patogenezinde tromboz ikili bir rol oynamaktadır; birinci olarak aterosklerotik plakta büyümeye katkıda bulunurken, ikinci olarak da lümeninde tıkanmaya ve bunun sonucunda da miyokard enfarktüsü ve inmeye yol açar. Bu bağlamda, bozulmuş trombosit agregasyonunun bağımsız kardiyovasküler risk faktörü olması ilgi çekicidir. Hipertansif hastalarda çeşitli şekillerde bozulmuş trombosit fonksiyonları gösterilmiş ve bunun diğer trombotik faktörlerle etkileşerek kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde anahtar bir rol oynadığı belirlenmiştir. Yapılan çalışmaların çoğunda hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, ileri yaş ve sigara gibi vasküler endoteli olumsuz etkileyen risk faktörleri ile trombosit fonksiyon bozukluğu arasında ilişki bildirilmiştir. Son yıllarda, vasküler adezyon molekül ailesinden olan p-selektin'in trombosit

agregasyon belirleyicisi olarak kullanılabilirliğinin anlaşılmasıyla birlikte vasküler hastalıkların patogenezinde trombositlerin bu olası rolünü araştırarak için p-selektin doku ve plazma düzeyi kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarda trombotik hadiselerle p-selektin düzeyi arasında sıkı ilişki saptanmıştır (76). Ancak hipertansif hastalarda trombotik komplikasyonlar gelişmeden erken dönemde p-selektin düzeyinde ki değişiklikleri inceleyen yeterli veri yoktur. Hipertansif hastalarda erken dönemde artan plazma p-selektin düzeyinin ilerideki trombotik komplikasyonlar açısından muhtemel belirleyici olma potansiyeli vardır (76). Bizim çalışmamızda da diğer endotelial faktörlerle birlikte p-selektin düzeyinin artması aterosklerotik süreçte başlatıcı ve devam ettirici özelliği olan endotelial disfonksiyonun bir göstergesi olabileceği gibi, ileride gelişecek komplikasyonların patogenezinde olası rollerini göstermesi açısından önemli olabilir.

Renin anjiotensin sistem aktivasyonu ile ilişkili çeşitli anormalliklerin hipertansiyon patogenezinin yanı sıra komplikasyonların gelişiminde de önemli role sahip olduğu artık günümüzde bilinmektedir. Renin anjiotensin sisteminin aktivasyonu; hipertansiyonun, sol ventrikül hipertrofinin, kalp yetmezliğinin, aterosklerotik damar hastalıklarının ve nefropati gelişiminde önemli bir faktördür. Bugün artık, renin anjiotensin sistemi blokajının da hipertansiyon ile kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi ve nefropati gibi hipertansiyonda mortalite ve morbiditeye sebep olan komplikasyonların tedavisinin bir kilometre taşı olduğunu gösteren, kesin bilimsel ve klinik bir veri tabanı mevcuttur. Bugün elimizde, RAS inhibisyonunun faydalı olduğunu gösteren, net kanıtların mevcut olması önemlidir (34). Büyük ölçekli klinik çalışmalar, ACE inhibitörlerinin her şiddette ve risk grubundaki hipertansiyon vakalarının morbidite ve mortalitesini azalttığını, şüpheye yer bırakmayacak şekilde kanıtlamıştır. Bu ilaçların bu olumlu etkilerinin kan basıncı düşürücü etkiden bağımsız olduğu artık bilinmektedir. Hipertansiyona ait kardiyovasküler komplikasyonları üzerindeki bu olumlu etkinin bu komplikasyonların gelişiminde gerek doku düzeyi (endotelial düzey dahil) gerekse de sistemik düzeyde etkili olduğu bilinen renin anjiotensin sistem aktivasyonunun baskılanması ile ilişkili olduğu lehine güçlü kanıtlar

vardır. Bu komplikasyonların temelinde endotelial düzeyde değişikliklerin varlığı artık bilinmektedir. Bu bağlamda renin anjiotensin sistemi, endotel disfonksiyonu ve fibrinoliz arasındaki ilişki ilgi çekicidir. Hipertansiyonda artmış PAI-1 düzeyinin baskılanmış fibrinolizle birlikte trombotik olayların riskini artırdığı bilinmektedir (71). Bu trombotik süreçte özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların hem başlangıcında hem de geç dönemlerinde etkili olmaktadır. Son yıllarda RAS aktivasyonu ile endotel disfonksiyonu arasında bir ilişki olduğu üzerinde durmakta ve ACE inhibitörlerinin kardiyovasküler mortalite üzerindeki olumlu etkilerinin RAS inhibisyonu sonucu endotel fonksiyonlarını düzelterek gösterdikleri kanısı taraftar bulmaktadır. RAS ile endotel disfonksiyon etkileşiminin bir parçası olarak ve aterosklerotik süreçte de önemli bir role sahip olası RAS-fibrinoliz etkileşimi konunun diğer önemli yönlerinden birisidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda RAS aktivasyonunun fibrinolizi baskıladığı ve bunun da trombotik komplikasyonlara zemin hazırladığı iddia edilmektedir. Yapılan çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda RAS aktivasyonunun baskılanmış fibrinolizin bir göstergesi olan PAI-1 düzeyini artırdığı gösterilmiştir. Yine RAS ile fibrinoliz arasındaki direkt ilişkiyi göstermek son bir iki yılda mümkün olmuştur ve bu bağlamda anjiotensin II infüzyonu ile plazma PAI-1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (77). Bütün bu gözlemlerin ışığında hipertansiyon seyrinde trombotik komplikasyonların sıklığının artmış olması ve RAS blokajı yapan ilaçların da bu komplikasyonlar üzerindeki olumlu etkilerinin gözlenmiş olması sürpriz değildir. Bu konuda literatürde yayınlanan çalışmaların çoğunda ACE inhibitörleri kullanılmış ve ACE inhibitörlerinin trombotik komplikasyonlar üzerinde ki olumlu etkilerinin yanısıra plazma PAI-1 düzeyini de etkili bir şekilde düşürdükleri gösterilmiştir (71,73,78). Tomiyama ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada hafif ve sınırdaki hipertansiyonu olan hastalarda ACE inhibitörü benazepril'in bazal PAI-1 düzeyini düşürerek fibrinoliz ve endotelial fonksiyon bozukluklarını düzelttiği gösterilmiştir (71). Yine literatürde yayınlanan çalışmaların çoğunda koroner arter hastalığı bulunan veya miyokard enfarktüsü geçiren hipertansif hastaların büyük çoğunluğunda plazma PAI-1 düzeyinin yüksek olduğu ve ACE inhibitörlerinin bu düzey üzerine olumlu etki gösterdikleri bildirilmiştir. Bu konuyla ilgili en ilginç

çalışmalardan birisi; Douglas ve arkadaşlarının yaptığı, akut anterior MI geçiren hastalarda bazal PAI-1 düzeyinin yüksek olduğu ve ACE inhibitörü ramiprilin PAI-1 düzeyini baskıladığı ve sol ventrikül disfonksiyonunu geriletmediği gözlemdir (74). Bu çalışmadan sonra yayınlanan birkaç çalışmada da buna benzer veriler elde edilmiştir. Literatürde yayınlanan bu çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da ACE inhibitörü lizinoprilin hipertansif hastalarda artmış plazma PAI-1 düzeyini hem birinci ayda hem de 6. ayda belirgin olarak düşürdüğü saptanmıştır.

ACE inhibitörlerinin trombotik kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki olumlu etkilerinin plazma PAI-1 düzeyini düşürmeleri yanısıra plazma t-PA düzeyini artırarak da oluşturabileceği üzerinde görüşler de bildirilmiştir. ACE inhibitörü kullanımı sonucu plazma bradikinin düzeyinin arttığı ve artan bradikininin de t-PA düzeyini artırdığı bilinmektedir. Bu konuda tartışmalar halen süre gelmektedir. Bizim çalışmamızda hipertansif hastalarda lizinopril yanısıra anjiotensin II reseptör blokeri olan irbesartan'ın da lizinopri ile benzer şekilde hem birinci ayda hem de altıncı ayda plazma PAI-1 düzeyini düşürdükleri ve plazma t-PA düzeyi üzerine etki etmedikleri görülmüştür. Bu bulgu renin anjiotensin sistem blokajının fibrinoliz üzerindeki olumlu etkilerinin bradikinin düzeyi artışından daha çok anjiotensin II oluşumunun baskılanması ile ilişkili olabileceğinin indirekt bir kanıtı olduğunu gösterebilmesi açısından anlamlıdır. Zira bradikinin metabolizması üzerine etkisi olmadığı bilinen anjiotensin II reseptör blokerlerinin ACE inhibitörleri ile benzer etki göstermesi bunun bir göstergesi olabilir. Son yıllarda yapılan birkaç çalışma da da ACE inhibitörlerinin plazma endotelial ve fibrinolitik sistem parametreleri üzerine olan etkileri anjiotensin II reseptör blokerleri ile karşılaştırılmış ve iki ilacın benzer etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaların birisinde perindopril ile losartan karşılaştırılırken, diğerinde enalapril ile losartan karşılaştırılmıştır (73,78). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara uygun şekilde lizinopril ve irbesartan'ın plazma PAI-1 düzeyi üzerinde benzer etkinliğe sahip olduğu görülmüştür.

ACE inhibitörlerinin fibrinoliz ve plazma PAI-1 düzeyi üzerindeki olumlu etkilerinin direkt kan basıncı düşürücü etkileriyle de ilişkili olabileceği diğer

olasılıklardan birisidir. Bu olasılık teorik olarak mümkün görünmekle birlikte, renin anjiotensin sistemini etkilemeyen diğer sınıf bir antihipertansif ilacın endotelial ve fibrinolitik sistem parametreleri üzerine olan etkilerinin incelenmesi bu konuya açıklık getirebilir. Çalışmamızda renin anjiotensin sistem blokajı yapan ilaçlar (lizinopril ve irbesartan)'ın yanısıra bir kalsiyum kanal blokeri olan amlodipinin de bu parametrelerin plazma düzeyleri üzerine etkileri incelenmiştir. Sonuçta her üç grupta benzer kan basıncı düzeylerinde alınan örneklerin incelenmesinde plazma PAI-1 düzeyi üzerinde olumlu etkinin renin anjiotensin inhibisyonu yapan ilaçlarda amlodipine göre daha belirgin olduğu görülmüştür. Bu veriler lizinopril ve irbesartanın fibrinoliz üzerindeki olumlu etkilerinin kan basıncı düzeyini düşürücü etkilerinden bağımsız gerçekleştiğini göstermektedir. Ancak lizinopril ve irbesartan grubunda 6 aydaki plazma düzeylerinin birinci aya göre daha belirgin olması ve lizinopril ve irbesartan kadar belirgin olmasa da amlodipin grubunda da plazma PAI-1 düzeyinde düşüşün saptanması kan basıncı düzeyinde sağlanan düşüşün de bir derecede olumlu etkiye katkısı olabileceğini göstermesi bakımından anlamlıdır. Amlodipin alan grupta tedavinin birinci ayında ortalama plazma PAI-1 aktivite düzeyinde herhangi bir düşüş saptanamazken, tedavinin altıncı ayında lizinopril ve irbesartan grubu kadar belirgin olmasa da tedavi öncesine göre belirgin bir düşüş saptanmıştır. Çalışmamızda kalsiyum antagonisti amlodipinin RAS blokajı yapan ilaçlardan irbesartan ve lizinopril gibi PAI-1 üzerine direk bir etkisinin olmadığı, kronik kullanımının ise kan basıncı düşürücü etkisinden dolayı, uzun dönemde PAI-1 düzeyini düşürerek fibrinolitik parametreleri olumlu etkilediği söylenebilir. Bu sonuçlar tedavinin erken dönemlerinde RAS inhibisyonunun fibrinoliz üzerine olumlu etkilerinin anjiotensin II düzeyinde düşüşle ilişkili olabileceğini düşündürürken, uzun süreli tedavide amlodipin gibi kan basıncı düşürücü diğer ilaçların etkilerinin de bu olumlu etkiye katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada her üç grupta ortalama plazma s-TM ve vWF düzeylerinde birinci ayda tedavi öncesi değerlere göre, belirgin bir düşüş bulunmuştur. Bu veriler kronik hipertansiyona eşlik eden endotelial zedelenmenin kan basıncı regülasyonu ile birlikte olumlu yönde etkilendiğinin göstergesi olması

bakımından anlamlıdır. Bu olumlu etki yönünden RAS blokajı yapan lizinopril ve irbesartan'ın, amlodipine göre herhangi bir üstünlüğü saptanmamıştır. Her üç grupta altıncı ayda s-TM ve vWF düzeylerinde birinci aya göre daha belirgin düşüş tespit edilmiştir ve her üç grup arasında kronik dönemde de bu etki yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır. O halde s-TM ve vWF düzeylerine RAS blokajı yapan ilaçların, kalsiyum kanal blokörlerine anlamlı bir üstünlüğü yoktur. Bu olumlu etki, sadece kan basıncı regülasyonu ile izah edilebilir ve etkin kan basıncı kontrolünün uzun dönemde endotelial zedelenmeyi daha da azalttığı söylenebilir. S-TM ve vWF endotelial zedelenmenin bir göstergesi olmasının yanısıra koagülasyonun düzenlenmesi ve fibrinoliz üzerinde önemli bir role sahiptir. Antihipertansif ilaçların bu parametreler üzerine olan olumlu etkilerinin gözlenmesi ileride gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi açısından etkin kan basıncı regülasyonunun gerekliliğini ve ideal antihipertansif ilaç seçimi açısından yol gösterici olabilir. Farklı antihipertansif ilaçların endotelial faktörler üzerine olan benzer etkilerinin saptanması, daha önceki çalışmalarda belirtilen RAS inhibisyonunun endotel disfonksiyonu üzerinde daha belirgin etkisi olduğunu savunan çalışmalara tezat olarak, diğer antihipertansif ilaçlarda da bulunduğunu göstermesi açısından anlamlıdır. Literatürde bu konuyla ilişkili çelişkili sonuçlar bulunmakla birlikte bunu direkt gösteren karşılaştırmalı yeterli bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız sayı olarak yetersiz olmakla birlikte farklı antihipertansiflerin endotel fonksiyonları üzerine olan etkilerini direkt karşılaştıran verilere sahip olması açısından oldukça faydalıdır. Zira literatürde bu konuyla ilişkili çalışma sayısı oldukça azdır.

Yukarıda belirtildiği gibi p-selektin trombosit agregabilite yeteneğinin göstergesidir ve hipertansiyonda trombosit agregasyonunun arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (76). Bizim yaptığımız çalışmada lizinopril ve irbesartan gruplarında birinci ayda ortalama plazma p-selektin düzeyinde tedavi öncesi değerler ile herhangi bir fark gözlenmezken, amlodipin grubunda ise tedavinin birinci ayında p-selektin düzeyinde belirgin bir düşüş saptanmıştır. Amlodipin alan grupta tedavinin altıncı ayında, p-selektindeki düşüşün birinci aydakine oranla daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Lizinopril ve irbesartan alan grupta ise altıncı ayda p-selektin

düzeyinde bir miktar düşüş sağlanmasına rağmen bu düşüş amlodipin grubu kadar belirgin olmamıştır. Bu sonuca göre kalsiyum kanal blokörü olan amlodipinin hipertansif hastalarda kullanılmasının erken dönemde antiagregan benzeri bir etki göstererek endotel fonksiyonları üzerine olumlu bir etki sağlamakta ve bu olumlu etki uzun süre kullanım ile daha belirgin olmaktadır. Altıncı ayda lizinopril ve irbesartan grubunda p-selektin düzeylerinde olan düşüş bu ilaçların kan basıncını kontrol altına alması sonucu endotelial zedelenmenin azalması ile ilgili olabilir.

Gleerup ve arkadaşları; hafif hipertansiyonu olan hastalarda trombosit agregasyonunun bozuk olduğunu bulmuşlar ve bir kalsiyum antagonisti olan isradipinin bu bozulmuş trombosit agregasyonu üzerine olumlu etkileri olduğunu gözlemlemişlerdir (69). Bu konuda yayınlanan yine deneysel ve klinik birkaç çalışmada da kalsiyum kanal blokerlerinin trombosit fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir. Ancak trombosit fonksiyonları üzerine farklı antihipertansif ilaçların karşılaştırılması etkilerini incelen henüz herhangi bir çalışma yayınlanmamıştır. Bizim çalışmamız bu konuda literatürde bu yönüyle ilk çalışma olması bakımından oldukça önemlidir. Kalsiyum antagonistlerinin kan basıncını düşürmenin yanısıra trombosit fonksiyonlarını diğer ilaçlara göre daha belirgin şekilde olumlu etkilemeleri ve diğer endotelial ve fibrinolitik sistem parametreleri üzerine kısmen de olsa olumlu etkileri olması en az RAS inhibisyonu yapan ilaçlar kadar hipertansiyon tedavisinde etkili olduğu göstermesi açısından önemlidir. Bu çalışmada amlodipin hipertansif hastalarda artmış trombosit aktivasyonunu (yüksek p-selektin düzeyi) baskılayarak trombojenik risk profili üzerine olumlu etki gösterebilir. Bilindiği gibi kalsiyum antagonistleri etkilerini voltaja duyarlı L- tipi kalsiyum kanalları aracılığı ile yapmaktadır ve endotel hücreleri voltaja duyarlı L-tipi kalsiyum kanallarına sahip değildir (46). Bu yüzden kalsiyum antagonistlerinin endotel üzerine olan etki mekanizması halen tartışma konusudur (47). Kiowski ve arkadaşları hipertansif hastalarda kalsiyum antagonistlerinin, endotelinin indüklediği kontraksiyonu baskıladığını göstermişlerdir (79). Yine son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda kalsiyum antagonistlerinin adezyon moleküllerinin yüzey ekspresyonunu azalttığı üzerinde veriler elde edilmiştir (54). Mc donough ve arkadaşları kalsiyum

antagonistlerine maruziyetten sonra, koroner mikrosirkülasyonda lokosit adezyonunda bir azalma olduğunu gözlemlemişlerdir (55). P-selektin'in de bir adezyon molekülü olduğu düşünülecek olursa kısıtlı sayıda yapılan çalışmalarda gösterilen adezyon molekülü kalsiyum antagonisti etkileşiminin, çalışmamızda da bulunduğu ve bu etkileşimi ilk defa net bir şekilde bir klinik çalışmada gösterme ve diğer antihipertansif ilaçlarla da karşılaştırılması unsurlarını da içerdiğinden literatüre katkı sağlayacak bir çalışma özelliğine sahiptir. Bu etkinin altında yatan mekanizma hala açıklanmayı beklemekte ve daha fazla sayıda hasta içeren ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha önce çalışmalarda gösterilen, kalsiyum antagonistlerinin aterosklerotik süreci ve damar duvarının kalsifikasyonunu durdurabileceği gösterilmiş ancak bu olayın mekanizmaları hakkında yeterli veri elde edilememiştir (58). Bizim çalışmamızdan elde edilen veriler bu olumlu etkinin kalsiyum antagonistlerinin endotel ve trombosit fonksiyonun üzerindeki etkileriyle ilintili olabileceğini düşündürmektedir. Trombositlerin aterosklerotik süreçte oynadığı merkezi rol göz önüne alınacak olursa, kalsiyum antagonistlerinin deney hayvanlarında ve klinik çalışmalarda gösterilen antiaterosklerotik etkilerinin patofizyolojisinin açıklanması açısından çalışmamızda önemli bulgular saptanmıştır. Bizim ve diğer çalışmalardan çıkan sonuç kalsiyum antagonistlerinin aterosklerozun gelişmesinde etkili kompleks patofizyoloji içinde endotel hücreleri, monosit ve trombositlerin hücresel düzeyde etkileşimini düzenleyerek aterosklerotik süreçte olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; hipertansiyon tedavisinde antihipertansif ajanlar yıllardır kullanılmasına rağmen kardiyovasküler mortalite ve morbiditedeki azalma istenen seviyelerde olmamıştır. Bunda tedavi almasına rağmen kan basıncı regülasyonunun çoğu hastada ulaşılamamasının katkısı vardır. Fakat birçok hastada tedavi hedeflerine ulaşılmamasına rağmen kardiyovasküler mortalite ve morbidite anlamlı olarak azalmamıştır. Antihipertansif ilaç kullanan, tansiyon regülasyonu sağlanmış hastalarda myokard enfarktüsü geçirme riski ve diğer kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin normal insanlardan fazla olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (12,14). Bu sonuçlara dayanarak hipertansiyon tedavisinde sadece kan basıncını

normal seviyelerde tutmanın tek başına kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmada yeterli olamayacağını söylemek mümkündür. O halde tedavide amaç hipertansiyon ile birlikte bulunan endotel disfonksiyonu da dahil diğer faktörlerin de tedavisi olmalıdır. Çalışmamızda kullanılan üç farklı gruptan ilacın kan basıncı düşürmelerinin yanısıra; endotel, koagülasyon-fibrinolitik sistem ve trombosit fonksiyonları üzerindeki olumlu etkilerinin bu ilaçların kan basıncı düşürücü etkilerinden bağımsız özellikleri ile kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi olumlu yönde etkileyebileceklerini düşündürmektedir. Bu ilaçlar özellikle endotelial düzeyde farklı mekanizmalar üzerine etki göstererek aterosklerotik süreci olumlu etkilemektedirler. Bizim çalışmamızdan çıkan net mesaj; RAS inhibisyonu yapan ilaçların esas olarak endotel ve fibrinoliz fonksiyonları üzerine olumlu etki göstererek, kalsiyum antagonistlerinin de esas olarak trombosit fonksiyonlarını olumlu etkileyerek ateroskerozu baskılayabileceği ve bunun sonucunda oluşan kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği söylenebilir. Ancak bütün bu ilaçların direkt olarak kan basıncı düşürücü etkilerinin de kardiyovasküler morbidite ve mortalitede ki azalmaya katkısı olabileceği göz ardı edilmemelidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada,

- 1-Hipertansif hastaların bazal PAI-1, s-tm, vwf, p-sel düzeylerinin normotansif kontrol grubuna göre daha yüksek olması dolayısıyla, hipertansif hastaların bazal fibrinolitik aktivite düzeyinin normotansif kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı.
- 2-Hipertansif hastalarda normotansif kontrol grubuna göre, bazal t-pa düzeyi açısından herhangi bir fark saptanmadı. Tedavi alan her 3 grupta, tedavinin 1. ve 6. ayında ortalama plazma t-pa düzeyleri açısından belirgin bir fark saptanmadı.
- 3-Hipertansif hastalarda artmış PAI-1, s-tm, vwf ve p-sel düzeyleri hipertansiyonun hipofibrinoliz ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu da hipertansiyonda artmış trombotik komplikasyonların sıklığını açıklamaktadır.
- 4-ACE inhibitörlerinin bozulmuş fibrinolitik aktivite üzerine faydalı etkileri vardır. Anjiotensin reseptör antagonistlerinin de bu faydalı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.
- 5-RAS inhibisyonunun fibrinoliz üzerine olumlu etkilerinin anjiotensin II düzeyinde düşüşle ilişkili olabileceği düşünülürken, bu olumlu etkilerde kinin aktivitesinin major bir rol oynadığı düşünülmemiştir.
- 6-Uzun süreli tedavide antihipertansif ilaçların kan basıncı düşürücü özelliklerinin de bu olumlu etkiye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.
- 7-Anjiotensin II reseptör antagonistlerinin, ACE inhibitörleri gibi hipertansiyonlu hastalarda vasküler komplikasyonların tedavisi için kullanılmalarının uygun bir yaklaşım olabileceği düşünüldü.
- 8-Kalsiyum antagonisti olan amlodipin'in PAI-1 üzerine etkisi RAS inhibisyonu yapan ilaçlar kadar olmasa bile hipertansif hastalarda artmış olan trombosit aktivasyonunu (yüksek p-selektin düzeyi) baskılayarak trombojenik risk profili üzerine olumlu etki gösterebilir. O halde kalsiyum antagonistlerini proflaktik ajan olarak vasküler değişikliklerin gelişmesinin erken dönemlerinde kullanmak daha faydalı olabilir.

9-Lizinopril, irbesartan ve amlodipin ortalama arteryel kan basıncını düşürmeleri yönünden etkinlikleri karşılaştırıldığında, tedavinin akut ve kronik döneminde etkinliklerinin benzer olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak kronik hipertansiyon hipofibrinoliz ile ilişkilidir ve hipertansiyonda sadece kan basıncı regülasyonunun tedavide yeterli olmadığı, endotelial disfonksiyonunun tedavisi buna bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından gereklidir. Bu sebeple hipertansiyon-endotelial disfonksiyon tedavi ilişkisinin daha iyi ortaya konması için daha uzun süreli geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.ÖZET

Bu çalışmada hafif veya orta seviyede esansiyel hipertansiyonu olan, sistolik kan basıncı 160-210 mmHg arası, diyastolik kan basıncı 95-115 mmHg arasında olan, 91 hastada (43 erkek, 48 kadın) ACE inhibitörlerinin trombojenik değişkenler üzerindeki etkilerinin, tedavinin erken ve geç dönemlerinde anjiotensin reseptör blokörleri ve kalsiyum kanal blokörleri ile karşılaştırılması amaçlandı. ACE inhibitörlerinin fibrinoliz üzerine olan faydalı etkilerini ortaya çıkarmak için lizinopril, anjiotensin reseptör blokörü olan irbesartan ve kalsiyum kanal blokörü olan amlodipin'in hipertansif hastalarda fibrinolitik aktivite profilleri ve plazma seviyeleri üzerine olan etkileri araştırıldı. Aynı zamanda anjiotensin II'nin göreceli etkileri ve kinin sisteminin bu faydalı etkilerdeki rolü araştırıldı. Bu hastalarda ortalama serum PAI-1, vwf, s-tm, p-sel düzeyleri, normotansif kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Hipertansif hastalar ve normotansif kontrol grubu ile bazal t-pa aktivitesi açısından anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0.05$). Her üç grupta tedaviden 1 ay sonra ve 6 ay sonraki değerler ve ortalama kan basıncındaki düşüş oranları karşılaştırıldı. Lizinopril ve irbesartan alan grupta PAI-1 düzeyinde birinci ayda belirgin bir düşüş olmuş ve bu düşüş altıncı ayda daha da belirgin olmuştur. Amlodipin alan grupta ise tedavinin 1. ayında ortalama plazma PAI-1 aktivite düzeyinde herhangi bir düşüş saptanmazken, tedavinin 6. ayında lizinopril ve irbesartan grubu kadar belirgin olmasa da tedavi öncesine göre belirgin bir düşüş saptanmıştır. Ortalama plazma s-tm ve vwf düzeyinde her üç grupta da tedavi öncesi değerlere göre, tedavi sonrası 1. ayda ve 6. ayda belirgin düşüş bulunmuş, ayrıca 6. aydaki düzeylerin 1. aya göre daha belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür. Ortalama plazma p-sel düzeyleri ise lizinopril ve irbesartan grubunda 1. ayda tedavi öncesi değerler ile bir fark göstermezken, 6. ayda bir miktar düşüş göstermiştir. Amlodipin grubunda ise tedaviden sonra hem 1. ayda hem de 6. ayda p-sel düzeyinde belirgin düşüş saptanırken, 6. ayda ki düşüşün 1. aya göre daha belirgin olduğu saptanmıştır. Her 3 grupta da tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonra, ortalama plazma t-pa düzeyi açısından belirgin bir fark saptanmadı. Her 3 grubunda tedaviden önce, tedavinin 1. ayında ve tedavinin 6. ayındaki ortalama kan basıncı düzeyleri birbirine benzer olarak saptandı.

Bu sonuçlara göre tedavinin erken dönemlerinde RAS inhibisyonunun fibrinoliz üzerine olumlu etkilerinin anjiotensin II düzeylerinde düşüşle ilişkili olabileceğini düşündürürken, kinin aktivitesi ile alakası gösterilememiştir. Uzun süreli tedavide bu ilaçların kan basıncı düşürücü özelliklerinin de bu olumlu etkiye katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Amlodipin'in PAI-1 üzerine etkisi RAS inhibisyonu yapan ilaçlar kadar belirgin olmasa bile hipertansif hastalarda artmış olan trombosit

aktivasyonunu (yüksek p-selektin düzeyi) baskılayarak trombojenik risk profili üzerine olumlu etki gösterebilir.

8.SUMMARY

The aim of this study is compare the effects of ACE inhibitors on the trombogenic variables in the early and late stages of the treatment, with the angiotensin receptor blocking agents and calcium channel blocking agents. The patients had mild to moderate essential hypertension with a systolic blood pressure of 160 to 210 mmHg and diastolic blood pressure of 95 to 115 mmHg consisting of 91 cases (43 male ,48 female). In order to demonstrate the beneficial effects of ACE inhibitors on fibrinolysis the effect of lizinopril, irbesartan which is a angiotensin receptor blocking agent, amlodipin which is a calcium channel blocker are studied for fibrinolytic activity profiles and plasma values. Additionally relative effects of angiotensin II and the role of kinin system on this beneficial effects are evaluated. In these patients the average serum PAI-1, vwf, s-m, and p-sel levels were higher compared to normotensive control group ($p < 0.05$). There were no significant difference as for as the basal t-pa activity is concerned in the hypertensive patients and normotensive control group ($p > 0.05$). The average decrease rate of blood pressure and other values were compared one month and six months after the treatment. In the lizinopril and irbesartan group PAI-1 level decreased significantly in the first month and this decrease was more significant in the 6th month . In the amlodipin group in the first month of the treatment the average plasma PAI-1 activity level did not decrease however in the 6th months a significant decrease was observed compared to pretreatment period which is not so significant as in lizinopril and irbesartan group. A decrease was observed in the average plasma s-tm and vwf levels in three groups in the first and sixth months significantly after the treatment compared to pretreatment period. Moreover the levels of these values in the 6 month is lower than the first month. The average plasma p-sel values in lizinopril and irbesartan group were not different in the first month from previous values before treatment but their level a bit decreased in the 6th months. In the amlodipin group after the treatment in both first and 6th months p-sel value decreased significantly and the decrease in the 6th month were higher compared to first month. There were no significant difference in three groups as for as the average plasma t-pa level is concerned before the treatment, one month after treatment and 6 months after the treatment. The average blood pressure levels were similar in three groups in the first month of treatment and 6th month of treatment.

These data indicate that, the beneficial effect of RAS inhibition on fibrinolysis can be related to decrease in AT II during early period of treatment however the relation between this decrease and kinin activity is not clear. Blood pressure lowering effect of the drugs may contribute this beneficial effect during long-term period. Even if the effects of amlodipin on PAI-1 level is not so strong as RAS inhibitor agents, it may

also improve thrombogenic risk profile related to lowering effect on increased platelet activation reflected by sp-sel.

9.KAYNAKLAR

1. Joint National Committee on detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med. 1997;157:2413-2446.
2. Sir Pickering G: Hypertension : Definitions, natural histories and consequences. Am J Med. 1972;52:570-583.
3. An epidemiological approach to describing risk associated with blood pressure level: final reports of the working group on risk and high blood pressure. Hypertension. 1985;7:641-651.
4. Kannel WB: Hypertension and the risk of cardiovascular disease. In Laragh JH, Brenner WM. Hypertension : Pathophysiology, diagnosis and management. Raven Press 1990;101-125.
5. Madhavan S, Alderman MH. Potential effect of blood pressure reduction on cardiovascular disease: A cautionary note. Arch Intern Med 1981;141:1583-1588.
6. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for MRFIT. Am Heart J 1986;112:835-836.
7. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL: The progression from Hypertension to congestive heart failure. JAMA 1996; 275: 1557-62.
8. Moser M, Hebert PR: Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. J Am Coll Cardiol 1996;27:1214-8.

9. Taguchi JF, Freis ED: Partial reduction of blood pressure and prevention of complications in hypertension. *N Eng J Med* 1974;291:329-31.
10. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short term reduction in blood pressure overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335: 827-39.
11. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994;50:272-98.
12. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
13. Ramsay LE, Wallis EJ, Yeó WW, Jackson PR: The Rational for Differing national recommendations for the treatment of Hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:79-88.
14. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-83.
15. Kaplan NM. Primary Hypertension: Pathogenesis. In *Clinical Hypertension*, 7 th ed, Kaplan NM (ed), Williams and Wilkins, Baltimore, 1998;41-99.
16. Blaustein PM, Hamlyn JM. Pathogenesis of Essential Hypertension. *Hypertension* 1991;18:184-193.
17. Mimran A. Renal endothelial function in humans. *Cur opin Nephrol Hypertens*. 1998;7:159-152.
18. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'Omo G, Catapana G et al. Mikroalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994;344:14-18.
19. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994;343:1199-1206.
20. Şen S, Çakır E, Çiftçi S. Essential hypertension and atherogenesis, lipid profile, systemic and renal endothelial functions. European Dialysis and Transplant Association Congress September 5-8, 1999 Madrid, Spain. (Abstracts p 84).

21. Lüssher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modüler of cardiyoasküler function. CRC Press, Boca Raton 1990.
22. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S . Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *Br J Pharmacol* 1987;92:181-187.
23. Vaughan DE, Stergios A Lazos and Kirk Tong: Angiotensin II regulates the expression of plazminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. *The Journal of Clinical Investigation Inc.* 1995;95:995-1001.
24. Jawed Fareed, PhD; Harry L. Messmore, MD: Plazma thrombomodulin Level as a Predictor of Hemorrhagic (and Thrombotic) Events in Patients of Long-term Anticoagulant Treatment. *Circulation* 1997;96:2765-2768.
25. Ridker PM, Buring JE, Rifai N: Soluble p-sel and risk of future cardiyoasküler events. *Circulation* 2001;103:491.
26. Hsueh WA. Baxter JD. Human prorenin. *Hypertension* 1991;17:469-479.
27. Erdös EG. Angiotensin I converting enzyme and the changes in our concepts through the years. Lewis K. Dahl memorial lecture. *Hypertension* 1990;16:363-370.
28. Urata H, Nishimura H, Ganten D. Chymaz dependent angiotensin II forming system in humans. *Am J Hypertens* 1996;9:227-284.
29. Goodfriend TL, Elliot ME, Catt KJ. Angiotensin reseptors and their antagonists. *Drug Ther* 1996;334:1649-1654.
30. Tsuzuki S, Matoba T, Eguchi S, Inagami T. Angiotensin II type 2 reseptor inhibits cell proliferation and activates tyrosine phosphatase. *Hypertension* 1996;28:916-918.
31. Laursen JB, Rajagapalan S, Galis Z, Tarpey M, Freeman BA, Harrison DG. Role of ssuperoxide in angiotensin II induced but not catecholamine –induced hypertension. *Circulation* 1997;95:588-593.
32. Rosendorff C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;28:803-812.
33. Johnston CL. Tissue angiootensin-converting enzyme in cardiac and vascular hypertropy, repair and remodeling. *Hypertension* 1994;23:258-268.
34. Ardaillou R. Active fragments angiotensin II: enzymatic pathway of syntersis and biologic effects. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1997;6:28-34.

35. Meade T.W, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR et al: Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Nortwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;33:533-537.
36. Meade TW. The epidemiology of atheroma, thrombosis and ischaemic heart disease. In *Haemostasis and Thrombosis* (Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP). Edinburgh:Churchill Livingstone 1994;1199-1227.
37. Kannel WB. Fibrinogen: A major cardiovascular risk factor. In *Fibrinogen a 'New' cardiovascular risk factor* (Ernst E, Koenig W, and Lowe, G.D.O.eds.). Vienna:Blackwell-MZV 1992;101-109.
38. Qizibash N, Jones L, Warlow C. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *B.M.J* 1991;303:605-609.
39. Hamsten A, De Faire U, Wallidus G, Dahlen G, Szamosi A, Landon C et al: Plasminogen activator inhibitor in plasma; Risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987;2:3-9.
40. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ. Endogen-tissue type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993;341:1165-1168.
41. Jensen T, Knudsen LB, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy. *Lancet* 1989;461-463.
42. Andrioli G, Ortolani R, Fontana L, Gaino S, Bellavite P, Lechi C et al. Study of platelet adhesion in patients with uncomplicated hypertension. *J Hypertens* 1996;14:1215-1221.
43. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, O'Brian BD, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1991;83:836-844.
44. Landin K, Tengborn L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in Hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med* 1990;27:273-278.
45. Jansson J-H, Johansson B, Boman K, Nilsson TK. Hypofibrinolysis in patients with hypertension and elevated cholesterol. *J Intern Med* 1991;229:309-316.
46. Himmel HM, Whorton AR, Strauss HC. Intracellular calcium, currents, and stimulus-response coupling in endothelial cells. *Hypertension* 1993;21:112-127.

47. Gunther J, Dhein S, Rosen R, Klaus W, Fricke U. Nitric oxide (EDRF) enhances the vasorelaxing effect of nitrendipine in various isolated arteries. *Basic Res Cardiol* 1992;87: 452-460.
48. Yang Z, Bauer E, Von Segesser L, Stullz P, Turina M, Lüscher TF. Different mobilization of calcium in endothelin –induced contractions in human arteries and veins: effects of calcium antagonists. *J Cardiovascular Pharmacol* 1990;16:654-660.
49. Goto K, Kasuya Y, Matsuki N, Takuya Y, Kurihara H, Kimura S, Yanagisawa M, Masaki T. Endothelin activates the dihydropyridine-sensitive, voltage-dependent calcium channel in vascular smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86: 3915-3918.
50. Haller H, Schaberg T, Lindschau C, Quass P, Lode H, Distler A. Endothelin increases intracellular free calcium, protein phosphorylation and O₂-production in human alveolar macrophages. *Am J Physiol* 1991;261:723-713.
51. Tschöpe D, Tschöpe D, Kaufmann L, Roesen P, Ohlrogge R, Gries FA. Influence of a single dose of nitrendipine on whole platelet activity in healthy subjects. *J Cardiovascular Pharmacol* 1988;12:167-269.
52. Rostagno C, Abbate R, Gensini GF, Coppo M, Prisco D, Boddi M, Serneri GG. In vitro effects of two novel calcium antagonists (nitrendipine and nisoldipine) on intraplatelet calcium distribution, platelet aggregation and thromboxane A₂ formation. *Thromb Res* 1991;63: 457-462.
53. Haller H, Lenz T, Lüdersdorf M, Distler A, Philipp T. Changes in sensitivity to angiotensin II in platelets. *J Cardiovascular Pharmacol* 1987;10:44-46.
54. Haller H, Schaper D, Philipp S, Distler A. LDL induces surface expression of adhesion molecules ICAM –1 and VCAM on endothelial cells via the activation of protein kinase C. *Hypertension* 1995;25: 511-517.
55. Mc Donagh PF, Rauzzino MJ. Stimulated leucocyte adhesion in coronary microcirculation is reduced by calcium antagonists. *Am J Physiol* 1993;265:476-483.
56. Fleckenstein-Grun G, Frey M, Thimm F, Hofgartner W, Fleckenstein A. Calcium overload an important cellular mechanism in hypertension and arteriosclerosis. *Drug* 1992;1:23-30.
57. Haller H. Calcium antagonists and cellular mechanisms of glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1993;21:26-31.

58. Borchering SM, Meeves SG, Klutman NE, Hovard PA. Calcium-channel antagonists for prevention of atherosclerosis. *Ann Pharmacother* 1993;27:61-67
59. Waters D, Lesperance J, Francetich M. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990;82:1940-1953.
60. Tomita N, Morishita R, Higaki J, Aoki M, Nakamura Y, Mikami H et al. Transient decrease in high blood pressure by in vivo transfer of antisense oligodeoxynucleotides against rat angiotensinogen. *Hypertension* 1995;26:131-136.
61. Kiowski W, Linder L, Keinbloesem C, Van Brummelen P, Buhler FR. Blood pressure control by the renin-angiotensin system in normotensive subjects. Assessment by angiotensin converting enzyme and renin inhibition. *Circulation* 1992;85:1-8.
62. Linz W, Wiemer G, Gohlke P. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995;47:24-44.
63. Gavras I. Bradykinin-mediated effects of ACE inhibition. *Kidney Int* 1992;42:1020-1029.
64. Johnson AR. Effects of kinins on organ systems. In *Kinins IV*. Edited by Greenbaum LM, Margolius JS. New York: Plenum Press; 1986:359-399.
65. Vane JR, Anggard EE, Botting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Eng J Med* 1990;323:27-36.
66. Scholkens BA, Linz W, König W. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, in isolated ischaemic rat heart are abolished by a bradykinin antagonists. *J Hypertens* 1988;6:25-26.
67. Drexler H, Kurz S, Jeserich M, Munzel T, Hornig B. Effect of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:13-18.
68. Csajka C, Buclin T, Brunner HR, Biollaz J. Pharmacokinetic –pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacol* 1997;32:1-29.
69. Glerup G, Winther K. Decreased fibrinolytic activity and increased platelet function in hypertension: possible influence of calcium antagonist. *Am J Hypertens* 1991;4:168-171.

70. Landin K, Tengborn L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med* 1990;227:273-278.
71. Tomiyama H, Kimura Y, Mitsuashi H, Kinouchi T, Yoshida H, Kushiro T et al: Relationship between endothelial function and fibrinolysis in early hypertension. *Hypertension* 1998;31:321-327.
72. Salomaa V, Stinson V, Kark JD, Folsom MD, Davis CE, Wu KK : Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. *Circulation* 1995;91:284-290.
73. Erdem Y, Usalan C, Haznedaroğlu IC, Altun B, Arici M, Yasavul Ü et al : Effect of angiotensin converting enzyme and angiotensin II receptor inhibition on impaired fibrinolysis in systemic hypertension. *Am J Hypertens* 1999;11;1071-1076.
74. Vaughan DE, Rouleau JL, Ridker PM, Arnold MO, Menapace FJ, Pfeffer MA et al: Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. *Circulation*, 1997;96:442-447.
75. Hirschi MM, Wagner A, Gwechenberger M, Herkner H, Müllner M, Woisetschlöger C et al: Attenuation of thrombolysis of plasminogen activator inhibitor-1 by intravenous enalaprilat. *Thromb Haemost* 1998;79:140-143.
76. Blann AD, Lip GY, Islim IF, Beevers DG. Evidence of platelet activation in hypertension . 1997;9:607-9.
77. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, Sely EW, Williams GH, Vaughan DE. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 1993;87:1969-1973.
78. Goodfield NE, Newby DE, Ludlam CA, Flapan AD. Effects acute angiotensin II type 1 receptor antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition on plasma fibrinolytic parameters in platelet with heart failure. *Circulation* 1999;99:2983-5.
79. Kiowski W, Lüscher TF, Linder L, Bühler FR . Endothelin -1 induced vasoconstriction in man: Reversed by calcium channel blockade but not by nitrovasodilators or EDRF. *Circulation* 1991;83:469-475.