

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İKİ FARKLI ANTİHİPERTANSİF
TEDAVİYE EKLENMİŞ STATİN TEDAVİSİNİN
KARDİYOVASKÜLER VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
CAN YOLDAŞ KARAKAŞ

HATAY-2009

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İKİ FARKLI ANTİHİPERTANSİF
TEDAVİYE EKLENMİŞ STATİN TEDAVİSİNİN
KARDİYOVASKÜLER VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
CAN YOLDAŞ KARAKAŞ

DANIŞMAN
Prof. Dr. FATİH YALÇIN

HATAY-2009

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve destek olan hocalarım Prof. Dr. Fatih Yalçın, Doç. Dr. Ergün Seyfeli, Doç. Dr. Ferit Akgül, Yrd. Doç. Dr. Tünzale Seydaliyeva'ya sonsuz şükran ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmama katkılarından dolayı sevgili Elif, Zeynel, Cahit hocam ve Süleyman hocama teşekkürlerimi sunarım.

Sağladığı olanaklar ile uzmanlık eğitimimi başarıyla sürdürmemi sağlayan, bilgi ve deneyimlerini devamlı paylaşan Dahiliye AD, Göğüs Hastalıkları AD, Kalp Damar Cerrahisi AD, Acil Tıp AD, Nükleer Tıp AD'da, Radyoloji AD'da görev yapan öğretim üyeleri ve asistan arkadaşlarıma,

Eğitim sürecinde beraber yol aldığımız Kardiyoloji AD'da görev yapan asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Kardiyoloji AD'da görev yapan teorik ve pratik anlamda tüm bilgi ve birikimlerini paylaşan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen üzere tüm öğretim üyeleri ve asistan arkadaşlarıma,

Birlikte büyük bir uyum ve zevkle çalıştığımız tüm asistan, hemşire arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,

Benden hiçbir zaman desteğini ve sevgisini esirgemeyen canım annem, babam, sevgili kardeşlerim, eşim ve oğlu Ada'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	
ÖNSÖZ	4
İÇİNDEKİLER	5-6
KISALTMALAR LİSTESİ	7-8
ÖZET VE ABSTRACT	9-12
I. GİRİŞ VE AMAÇ	13
II. GENEL BİLGİLER	14-56
2.1 Endotel	
2.1.1 Endotelyal Vazomotor Tonus Kontrolü	
2.1.2 Endotelyal Dokudan Salgılanan Vazoaktif Moleküller	
2.1.3 Endotelyal Doku Ve Lökosit	
2.1.4 Endotelyal doku ve koagülasyon	
2.2 Endotelyal disfonksiyon	
2.3 Endotelyal disfonksiyon tanı yöntemleri	
2.4. Hipertansiyon	
2.4.1 Hipertansiyon Hastalarında Prognozu Belirleyen Faktörler	
2.4.2 Patofizyoloji	
2.4.3 Hipertansiyon Tedavisi	

2.5.1 Hiperkolesterolominin klinik önemi ve ulusal klavuzlar

2.5.2 Statinler

2.6.1 Serbest radikaller, peroksidasyon ve antioksidanlar

2.6.2 Serbest radikaller, ateroskleroz ve iskemi

III. GEREÇ VE YÖNTEM 57-61

IV. BULGULAR 62-75

V. TARTIŞMA VE SONUÇ 76-83

VI. KAYNAKLAR 84-93

VII. EKLER 94

KISALTMALAR LİSTESİ

- ACAT** : Açıl koenzim A kolesterol açıl transferaz
ACE : Anjiotensin konverting enzim
ACEi : Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri
ADMA : Asymmetric dimethyl arginine
ADP : Adenozin difosfat
AKŞ : Açlık kan şekeri
Am:Geç diyastolik hız doku doppler
APC : Aktive olmuş protein C
ARB : Anjiotensin reseptör blokeri
ATP : Adenozin trifosfat
AT1 : Anjiotensin alt tip 1
AT2 : Anjiotensin alt tip 2
AT-III : Antitrombin-III
AII : Anjiotensin 2
BH4 Tetrahidrobiopterin
CİMT : Karotis intima media kalınlığı
DASH : Hipertansiyonu durdurmada diyet yaklaşımları
DFI : Doku faktörü inhibitörü
DKB : Diastolik kan basıncı
DM : Diabetes Mellitus
DT : Deselerasyon zamanı
E:Erken diyastolik hız
EDEC:Deselerasyon zamanı
EDRF : Endothelium derived relaxing factor
EETs : 11,12-Epoksieikosatrenoik asittir
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
EKHF : Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
Em:Erken diyastolik hız doku doppler
eNOS : Endotelial NO sentetaz
ET-1 : Endotelin-1
FMD : Flow mediated dilatasyon
FL : Fosfolipid
hsCRP :Yüksek sensitif C reaktif protein
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
HMG CoA : 3-Hidroksimetil 3-Glutaril Koenzim A
HTGL : Hepatik trigliserid lipaz
İMT : İntima-media kalınlığı
İVRT :İzovolümik relaksasyon zamanı
İVS : İnterventriküler septum
GMP : Guanosin monofosfata
GP1 b : Glikoprotein Ib
GTP : Guanosin trifosfat

KAH : Koroner arter hastalığı
KE : Kolesterol esteri
KoQ10 : Koenzim Q10
LCAT : Lesitin kolesterol açıl transferaz
LDL : Düşük ağırlıklı lipoprotein
LVKİ:Sol ventrikül kitle indexi
MDA:Malondialdehit
MPI:Myokard performans indexi
L- NMMA : N-monomethyl-L-arginine
NADPH : Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NCEP ATP-III : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NMD : Nitrat mediated vazodilatasyon
NO : Nitrik Oksit
NSAİD : Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
O2- : Süperoksit
PA_ : Plasminojen aktivatör inhibitörünü
PECAM-1 : platelet endothelial cell adhesion molecule
PAF : Trombosit aktive edici faktör
PDGF : Trombosit türevi büyüme faktörü
PGI2 : Prostaglandin
PRA : Plazma renin aktivitesi
PI : Pulsatil T indexi
RAA : Renin Anjiotensin Aldosteron
RI : Rezistif index
SDEBP : Sterol Düzenleyici Eleman Bağlayıcı Proteinler
SKB : Sistolik kan basıncı
Sm:Sistolik hız doku doppler
SOD:Süperoksit dismutaz
SVK : Sol ventrikül kitlesi
SVR : Sistemik vasküler direnç
SVDSÇ : Sol ventrikül diastol sonu çapı
SVH : Sol ventrikül hipertrofisi
SVSSÇ : Sol ventrikül diastol sonu çapı
TAFI : Trombin ile aktive olan fibrinolizis inhibitörü
TKD-KKHK : Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu
TM : Trombomodülin
t-PA: Doku tipi plazminojen Aktivatörü
VCAM : Vascular cell adhesion molecule
VKİ : Vücut kitle indeksi
Vmax : Max velosite
VP : Vazopressin
VYA : Vücut yüzey alanı
vWF : Von Willibrand faktörü
YTD : Yaşam tarzı değişiklikleri
NCEP ATP-III : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
YTD : Yaşam tarzı değişiklikleri

ÖZET

İKİ FARKLI ANTİHIPERTANSİF TEDAVİYE EKLENMİŞ STATİN TEDAVİSİNİN KARDİYOVASKÜLER VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

AMAÇ: Literatür taramasında zofenopril ve statin kombinasyon tedavisinin hipertansif hastalarda kardiyovasküler sistem ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı; zofenopril-statin kombinasyonunu, faydalı etkileri gösterilmiş olan amlodipin ve statin kombinasyonu ile karşılaştırmaktır.

MATERYAL/METOD: JNC 7 kriterlerine göre evre I-II hipertansif ve NCEP ATP 3 kriterlerine göre sınırdaki yüksek hiperlipidemik 64 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar rastgele yöntem ile zofenopril (n=32) ve amlodipin (n=32) gruplarına ayrıştırıldı. Bir gruba 30 mgr/gün zofenopril, diğer gruba ise 5-10 mgr/gün amlodipin tedavisi 3 ay süre ile başlandı. 3 ay sonunda her iki gruba atorvastatin 10-20 mg/gün ilave edildi. Bazal biyokimyasal, FMD, CİMT, EKO parametreleri alındı, 3 ve 6. aylarda gruplar arasında ve içinde yüzde değişimler karşılaştırıldı.

BULGULAR: İlk 3 aylık süreçte amlodipinle karşılaştırıldığında FMD'deki artış zofenopril grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı (% 74,5 ± 40,2; % 28,3 ± 12,2; p=0,001). Her iki gruba statin eklendikten sonra FMD artışında gruplar arasında fark saptanmadı (% 12,5 ± 5,0 ; % 12,2 ± 4,2 ; p: 0,34) . hsCRP düzeylerinde zofenopril grubunda ilk 3 ayda (% 44,3 ± 3,1 ;% 28 ± 3 ; p: 0,02) ve atorvastatin eklendikten sonraki 3 ayda (% 10 ± 3,1 ; % 3,0 ± 1,0 ; p:0,02) amlodipin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma oluştu. Ürik asit düzeylerinde zofenopril grubunda amlodipin grubuyla karşılaştırıldığında ilk 3 ayda (% 1,0 ± 0 ; % 3 ± 1,0 ; p: 0,6) istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma olurken, ikinci 3 ayda istatistiksel olarak anlamlı düşme oldu (% 5,0 ± 0,8 ; % 0 ± 0,1 p: 0,037). Oksidatif stres parametreleri değerlendirildiğinde, ilk 3 aylık süreçte amlodipin grubuyla karşılaştırıldığında zofenopril grubunda NO düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı (% 110 ± 10 ; % 37 ± 5,0 ; p : 0,006), tedaviye atorvastatin eklendikten sonraki artış iki grup arasında benzerdi (% 22,0 ± 4,1 ; % 12,0 ± 3,1;p:0,47). MDA azalması, zofenopril grubunda amlodipin grubuyla karşılaştırıldığında ilk 3 ayda (% 38 ± 5,0 ; % 9,1 ± 2,1 ; p : 0,001) ve atorvastatin eklendikten sonraki 3 ayda (% 23 ± 2,2 ; % 17 ± 2,1 ; p : 0,05) istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. SOD artışı, zofenopril grubunda amlodipin grubuyla karşılaştırıldığında ilk 3 ayda (% 100,1 ± 10,0 ; % 11,0 ± 2,1 ; p : 0,001) ve atorvastatin eklendikten sonraki 3 ayda (% 37,2 ± 3,1 ; % 23,1 ± 2,0 ; p : 0,034) istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. Katalaz artışı

zofenopril grubunda, amlodipin grubuyla karşılaştırıldığında ilk 3 ayda (% 69 ± 5,1 ; % 13 ± 3,2 ; p : 0,01) ve atorvastatin eklendikten sonraki 3 ayda (% 25 ± 2,1 ; % 5,0 ± 1,1 ; p : 0,01) istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi.

SONUÇ: Zofenopril hem tek başına, hemde atorvastatinle kombine edildiğinde, amlodipin atorvastatin kombinasyonuna göre inflamatuvar parametreleri, oksidatif stres parametrelerini ve endotel bağımlı vazodilatasyonu daha fazla olumlu etkilemiştir.

Anahtar Kelimeler: Endotel disfonksiyonu, Hipertansiyon, hiperlipidemi, zofenopril, amlodipin, atorvastatin, oksidatif stres.

ABSTRACT

EFFECTS OF ADDING STATIN ON TWO DIFFERENT ANTIHYPERTENSIVE MONOTHERAPIES ON CARDIOVASCULAR SYSTEM AND BIOCHEMICAL PARAMERES: A COMPARATIVE STUDY

BACKGROUND: Antiinflammatory and beneficial antioxidant effects of statins and zofenopril have been reported. The aim of this research is to compare the combination of zofenopril-statin which beneficial effects have been shown yet, and combination of amlodipine-statin.

MATERIAL/ METHODS: 64 patients with grade I – II hypertension according to JNC 7 criteria and mild hyperlipidemia according to NCEP ATP 3 criteria were enrolled to the study. Patients were randomly assigned into zofenopril (n=32, group I) and amlodipin (n=32, group II) groups. Group I received 30 mg/day zofenopril, group II received 5 – 10 mg/day amlodipin for 3 months. After 3 months of monotherapy 10- 20 mg/day atorvastatin was added to the regimen. Basal Biochemical measurements, FMD, carotis intima media thickness, and echocardiographic measurements were performed and recorded and were repeated after 3 and 6 months (table14).

RESULTS: Both monotherapy regimens increased FMD values significantly but the increase in the zofenopril group was significantly higher in the amlodipine group (% 74,5 ±40,2; % 28,3±12,2: p: 0,001)(table18). Statin combination increased the FMD levels similarly in both groups (% 12,5±5,0 ; % 12,2±4,2 ; P: 0,34). The decrease rate in the hsCRP levels were significantly higher in zofenopril group after 3 months(% 44,3 ± 3,1 ;% 28 ± 3 ; p: 0,02) and the decrease continued to be more significant in the zofenopril group after combination with atorvastatin after 3 months(% 10 ± 3,1 ; % 3,0 ± 1,0 ; p:0,02) (6. month). The decrease rate in the uric acid levels were not significantly higher in zofenopril group after 3 months (% 1,0 ± 0 ; % 3 ± 1,0 ; p: 0,6) but the decrease to be significant in the zofinopril group after combination with atorvastatin after 3 months(% 5,0 ± 0,8 ; % 0 ± 0,1 p: 0,037) (6. month). Nitric oxide levels increased more significantly in the zofenopril group after 3 months(% 110 ± 10 ; % 37 ± 5,0 ; p : 0,006). Adding statin to the groups increased nitric oxide levels similarly in both groups(% 22,0 ± 4,1 ; % 12,0 ± 3,1;p:0,47). The decrease rate in the MDA levels were significantly higher in zofenopril group after 3 months (% 38 ± 5,0 ; % 9,1 ± 2,1 ; p : 0,001) and the decrease continued to be more significant in the zofenopril group after combination with atorvastatin after 3 months (% 23 ± 2,2 ; % 17 ± 2,1 ; p : 0,05) (6.

month). The increase rate in the SOD levels were significantly higher in zofenopril group after 3 months (% $100,1 \pm 10,0$; % $11,0 \pm 2,1$; p : 0,001) and the increase continued to be more significant in the zofenopril group after combination with atorvastatin after 3 months (% $37,2 \pm 3,1$; % $23,1 \pm 2,0$; p : 0,034) (6. month). The increase rate in catalase levels were significantly higher in zofenopril group after 3 months (% $69 \pm 5,1$; % $13 \pm 3,2$; p : 0,01) and the increase continued to be more significant in the zofenopril group after combination with atorvastatin after 3 months (% $25 \pm 2,1$; % $5,0 \pm 1,1$; p : 0,01) (6. month).

CONCLUSION: In the present study we found that zofenopril monotherapy and combination of zofenopril with atorvastatin had significantly more beneficial effects on inflammatory, oxidative stress parameters and endothelial mediated vasodilation.

Key Words: Endothelial dysfunction, hypertension, hyperlipidemia, zofenopril, atorvastatin, amlodipin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Daha önce yapılan çalışmalar hipertansiyon ve hiperlipideminin sıklıkla birlikte olduğunu ve birlikteliklerinin kardiyovasküler riski arttırdığını göstermiştir (1). Hipertansiyonun tedavisinde birçok antihipertansif ajan kullanılmaktadır. Bu ilaçların maksimum dozları ile 20/10 mmHg sistolik ve diyastolik kan basıncı düşüşü sağlanmaktadır. İlaçlar arasındaki üstünlükler ise ilaçların farmakolojik özellikleri ve pleotropik etkileri üzerinden olmaktadır.

Bir ACE inhibitörü olan ve diğer grup üyelerinden farklı olarak sulfidril grubu içeren zofenoprilin kan basıncını düşürücü etkisi dışında antioksidan ve adhezyon moleküllerini azaltıcı etkisi gösterilmiştir (2). Bu özelliği ile daha fazla vasküler koruma ve anti-aterosklerotik elde edilebileceği düşünülmektedir (3). Diğer sık kullanılan antihipertansif ilaç grubu ise kalsiyum kanal blokörleridir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü amlodipinin elastik arterlerde arteryel kompliyansı düzeltici etkileri ve statinlerle kombine edildiğinde anti aterosklerotik özellikleri gösterilmiştir. Statinlerin hiperlipidemik bireylerde, hatta non-lipidemik hastalarda dahi endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.

Literatür taramasında zofenopril ve statin kombinasyon tedavisinin hipertansif hastalarda kardiyovasküler sistem ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi araştırılmamıştır. Bu kombinasyonun faydalı etkileri gösterilmiş olan ve klinikte kullanılmakta olan amlodipin ve statin kombinasyonu ile karşılaştırılması yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı hipertansif hastalarda iki farklı antihipertansif tedaviye eklenmiş statin tedavisinin kardiyovasküler ve biyokimyasal parametreler üzerine olan etkisini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanısıra büyük ve orta genişlikteki müsküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar dünya çapında 45 yaş altı nüfusun en önemli ikinci ölüm sebebi olup, 45 yaş üstü nüfusta ise birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı her geçen sene gittikçe artmaktadır. Bu nedenle bir çok araştırmacı, ateroskleroza organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için bir çok yöntem geliştirmektedirler. Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında tutulum genellikle ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır (4). Halbuki klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde arteryel duvarda birçok değişiklik olmaktadır ve bunlar ateroskleroza erken dönemde teşhis etmemize yardımcı olabilir. Ateroskleroz için koroner damar yatağı en ciddi tutulum yeri olup, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Bu durum da subklinik dönemdeki teşhisi daha da önemli hale getirmektedir. Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteryel yatakta görülen endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır (5). Bugün için endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilirler. Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yaklaşımlar uygulanabilir. Sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitüs, obesite gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin klinik ateroskleroz gelişiminden önce endotel disfonksiyonuna neden olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Dahası bu risk faktörlerinin efektif tedavisiyle endotel disfonksiyonu tersine çevrilebilmektedir. Endotel fonksiyonunda sağlanacak düzelme, aterosklerozun yapısal regresyonundan önce olmaktadır. Bu durumun tersi olarak epikardial koroner arterlerdeki aterosklerozun komplike olmasında endotel disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır. Fakat koroner endotel disfonksiyonunun teşhisi hem zor hem de girişimsel yöntemler gerektirmektedir. Endotel disfonksiyonunun sistemik tutulumu göz önüne alındığında, periferik arterlerden non-invazif yöntemlerle bakılması gerçeğe yakın bir bilgi vermektedir. Özellikle brakial arterin kolay ulaşılabilir yerleşimi, endotel disfonksiyonun değerlendirilmesi için idealdir. Bu da bize koroner damar yatağındaki endotel disfonksiyonunu, indirekt yöntemlerle teşhis etme olanağı sunmaktadır.

2.1 Endotel:

Vasküler endotelyum, insan vücudundaki tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan ve vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan dinamik bir organdır (6). Endotelin özgül fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir (7):

- 1- Vazodilatatör veya vazokonstriktör mediatörler salınımı ile vasküler vazomotor tonus kontrolü
- 2- Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen yarı geçirgen bariyerin devamlılığının sağlanması
- 3- Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı
- 4- Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu
- 5- Lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması
- 6- Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoklikanların devamlılığının sağlanması

2.1.1 Endotelial Vazomotor Tonus Kontrolü

Vasküler yatakta vazomotor tonus kontrolü, vasküler relaksasyonla kontraksiyon arasındaki denge tarafından belirlenir. Endotel kaynaklı en önemli vazodilatatör Nitrik Oksittir (NO). Bindokuzyüzseksen'den önce, damarın gevşeme ve kasılmasından sorumlu ana mekanizmanın, nörohumoral faktörlerin damar düz kasları üzerinde yaptığı etkiler ile olduğu düşünülüyordu. Bu görüş, Robert Furchgott ve arkadaşları tarafından tavşan aortu üzerinde yapılan deneyle dramatik bir şekilde değişmiştir. Bu araştırmacıların deneyleri basitti. Noradrenalin'in (alfa-1 reseptörler vasıtası ile düz kaslarda kasılmaya yol açan ketokolamin) bulunduğu ortama endotelial dokusu sağlam bir damar ile endotelial dokusu bozulmuş başka bir damar koydular. Daha sonra söz konusu deney ortamına asetilkolin eklediler. Asetilkolin eklenmesine sağlam endotelial dokulu damar vazodilatasyon şeklinde cevap verirken, endotelial dokusu bozulmuş damar vazokonstriksiyon şeklinde cevap vermiştir. Araştırmacılar, deneyde saptanan bu farklılığı endotelial dokuya bağladılar. Damar

yapısı içinde çok az yer kaplayan endotelial dokunun damar tonusu üzerine bu derece etkili olması başlangıçta olanaksız görüldü. Vazodilatasyon ve diffüzyon yeteneği olan bir faktörün, endoteli sağlam bir damardan endoteli soyulmuş bir damara taşınmasının gösterilmesi ile endotelial dokunun söz konusu fonksiyonu kanıtlandı. Diğer bir ifade ile endotel hücresi vazodilatatör bir molekül üretmektedir sonucuna varıldı. Furchgott bu faktörü endothelium-derived relaxing factor (EDRF) olarak isimlendirdi (8). EDRF ile NO 'in gerek vazodilatatör, gerekse diğer özelliklerinin tamamen benzer olması EDRF'nin NO olduğunu ortaya çıkardı (9).

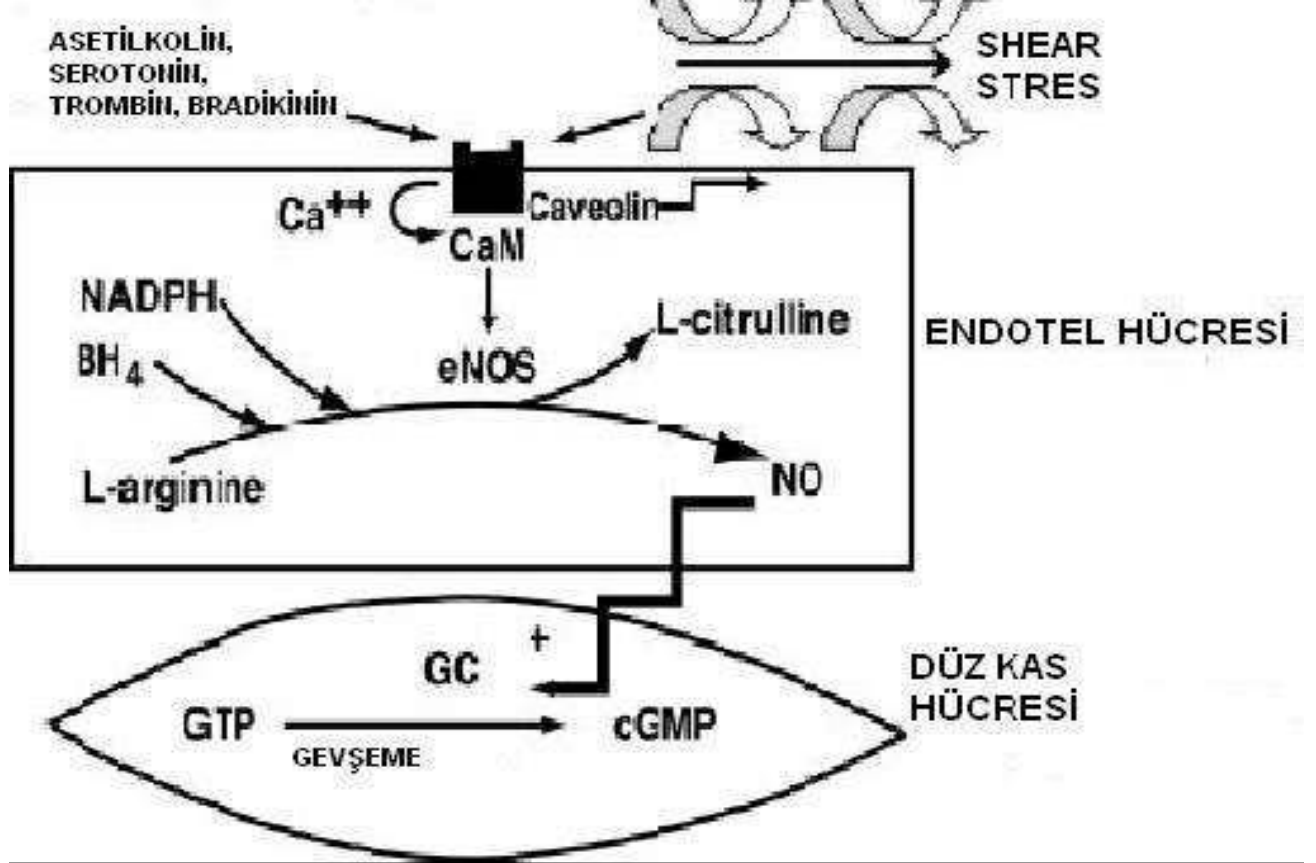
Endotel başlıca vazodilatatör olarak NO salgılamakla birlikte daha az vazodilatör etkisi olan prostasiklin (PGI_2) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF) salgılamaktadır. Endotel vazodilatatör olarak etki gösteren NO, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör, PGI_2 dışında, bazı durumlarda aktifleşen ve ters yönde etki gösteren ajanlarda salınmaktadır; bunlar vazokonstriktör anjiotensinojen, vazokonstriktör prostoglandinler, trombosit aktive edici faktör (PAF) dür. Asetilkolin ile endotelial dokudan NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin, serotonin, adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), vasopresin, endotelin, substans-P, trombin gibi birçok farmakolojik ajanın endotelial dokudan NO, EKHF, PGI salgılattığı gösterildi (8,10). Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptirler. Düz kaslar üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Böylece bir çok vazoaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotel sıyrılmışsa veya uygun şekilde çalışmıyorsa, söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisi vazokonstriksiyon olacaktır (8).

2.1.2 Endotelial Dokudan Salgılanan Vazoaktif Moleküller

2.1.2.1. Nitrik Oksit (NO):

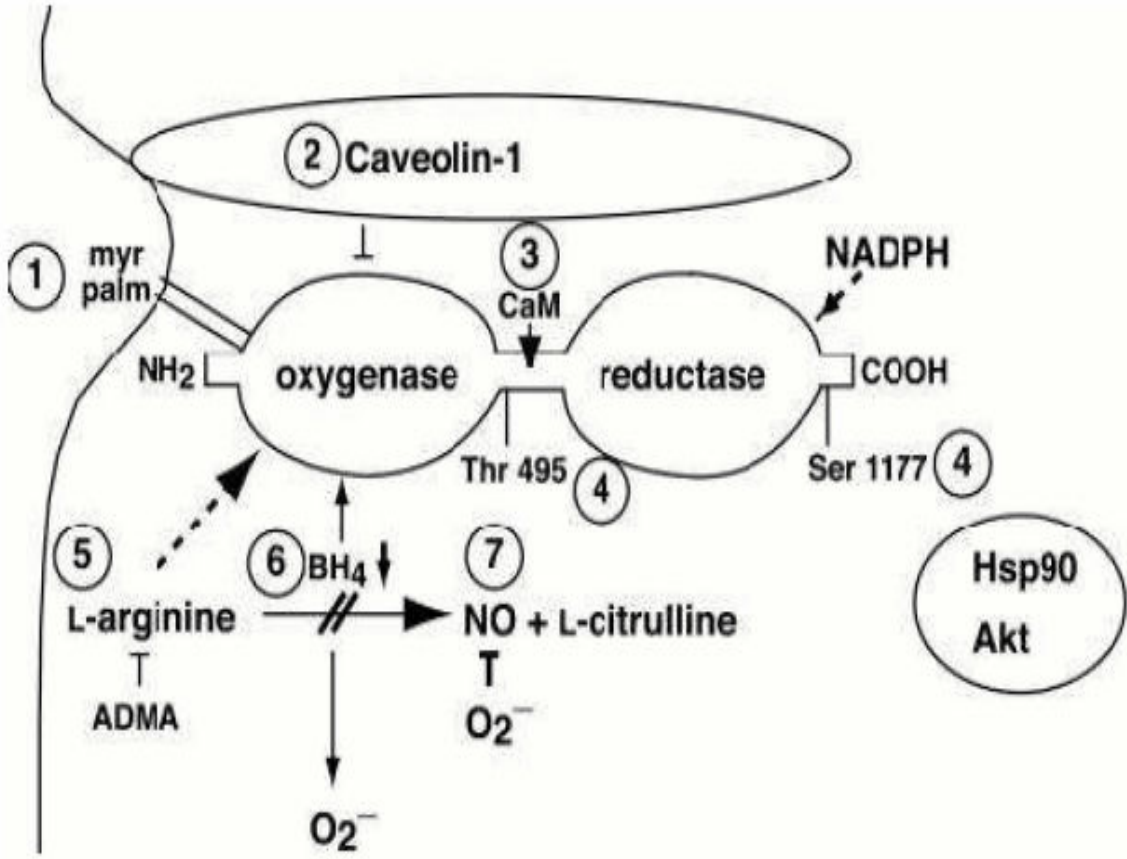
Nitrik Oksit (NO) endotelyumdan salgılanan en önemli mediatördür. Endotelial disfonksiyonda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluğun endotelial disfonksiyonun ana mekanizması olduğu ve ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir (11). Nitrik Oksit Üretimi: NO, endotelial hücrelerde prekürsörü olan LArjinin'den NO sentetaz (endotelial: eNOS) aktivitesi ile üretilir. eNOS hücre membranının "Caveolae" adı verilen invajinasyonları

içinde yerleşmiştir. Kaveolin-1 isimli protein kalmoduline bağlanarak eNOS aktivitesini inhibe eder. Kalsiyumun kalmoduline bağlanması kaveolin-1'in ayrılmasına sebep olur; böylece eNOS aktive olur ve NO üretimi artar. Tetrahydrobiopterin (BH4) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler de NO üretiminde etkili olurlar (Şekil 1-2). Nitrik Oksit fonksiyonları: Nitrik oksit endotel bağımlı vazodilatasyonun ana mediatörüdür ve endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin (ör: Anjiotensin II, Endotelin) etkilerine karşı koyar. Trombosit adhezyon ve agregasyonunu, lökosit adhezyon ve infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engeller. Düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) oksidatif modifikasyonunu önler (12). LDL'nin oksidasyonu ateroskleroz oluşumunun ana mekanizmalarından biri kabul edilmektedir (13). Ayrıca plazma ve koroner aterosklerotik plaklardaki makrofajlardaki okside LDL miktarı akut koroner sendrom gelişme riskini artırır (14). NO üretimindeki azalma ateroskleroz gelişimine veya komplike olmasına yol açan vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu ve aktivasyonunda artma, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonu, lökosit adhezyonu, oksidatif stresde artma ile sonuçlanır (15). Okside LDL Kaveolin-1'in sentezini artırarak eNOS'u inaktive eder ve NO üretimini azaltır (16). Ayrıca oksidatif stres okside LDL dışındaki başka yollar aracılığı ile de NO sentezini azaltır.



Şekil 1: Endotel hücreleri tarafından NO üretimi.

NO, endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enziminin etkisi ile L-Arjininden üretilir. Bu reaksiyon tetrahidrobiopterin (BH₄) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler kullanır. Vazodilatatör agonist veya shear strese yanıt olarak artan intrasellüler kalsiyum (Ca²⁺), Kaveolin'i Kalmodulin'den (CaM) ayırır; böylece eNOS uyarılmış olur. NO vasküler düz kas hücrelerine difüze olur ve guanilat siklaz (GC) enzimini aktive eder. Guanosin trifosfat (GTP) guanosin monofosfata (GMP) dönüşür ve gevşeme gerçekleşir. Behrendt D, Ganz P. Am J Cardiol. 2002;90(suppl):40L-48L



Şekil 2: Endothelial nitrik oksid sentaz (eNOS) aktivitesinin düzenlenmesi.

Endothelial nitrik oksid sentaz (eNOS) aktivitesinin düzenlenmesi. eNOS enzimi 2 adet globuler protein modülünden oluşur (oksijenaz ve redüktaz). Redüktaz bölgesi, NO üretimi için gereken elektronları redükte olmuş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat'ı (NADPH) dehidrojenize ederek üretir. Elektronlar daha sonra oksijenaz bölgesine geçerler. Bu elektron transferi Ca^{2+} bağımlı kalmomodulin (CaM) bağlanması ile aktive olur. Oksijenaz bölgesi NO üretim yeridir ve L-Arjinin, tetrahydrobiopterin (BH4) bağlar. eNOS'un kaveola'ra yerleşimi düzgün NO üretimi için gereklidir. Aynı yerde eNOS'un kotranslasyonel myristoylation (myr) ve posttranslasyonel palmitoylation (palm) işlemleri gerçekleşir. Kaveoların yüzeyinde bol miktarda bulunan Caveolin-1 proteini eNOS ile etkileşime girerek inhibe eder. CaM eNOS'un allosterik aktivatörüdür. CaM'in özgül yerine bağlanması, eNOS'un redüktaz bölümünde elektron transferini hızlandırır. eNOS aktivitesi serin artığı 1177'nin fosforillenmesi ile kontrol edilir (Ser 1177). Bu aktive edici fosforilasyon Akt kinaza ve heat shock proteini 90 (Hsp 90)'a ihtiyaç gösterir. Threonin 495'deki fosforilasyon ise eNOS'u inaktive eder. L-Arjininin eNOS'un katalitik merkezine bağlanması asymmetric dimethyl arginine (ADMA) tarafından inhibe edilebilir. Tetrahydrobiopterin (BH4) NO sentezi için kofaktör olarak gereklidir. BH4 eksikliğinde eNOS'da ayrışma gerçekleşir ve süperoksit (O_2^-) oluşur. . Behrendt D, Ganz P. Am J Cardiol.2002;90(suppl):40L-48L

2.1.2.2. Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör:

Değişik çalışmalarda asetilkoline karşı NOS ve siklooksijenaz inhibitörleri ile engellenemeyen vazodilatatör yanıtların saptanmasından sonra, birçok araştırmacı, NO ve PGI2 dışında endotel kaynaklı vazodilatatör maddeler tanımlamışlardır (17). Daha sonra benzer vazodilatör yanıt bradikinin ve substant P ve shear stres'e karşı da elde edildi. Bu vazodilatör yanıtın potasyum kanallarının bloke edilmesi ile ortadan kalktığı gösterildi (17). Bu vazodilatasyon, düz kaslardaki K⁺ kanallarının açılması ile hücre dışına K⁺ çıkması sonucu hücrenin hiperpolarize olması ve bunun sonucunda da voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanallarının kapanması ile hücre içine Ca⁺⁺ akışının durmasından kaynaklanır (17,18). Bu nedenle söz konusu faktöre Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör denildi (EKHF). İnsanda ilk kez EKHF, gastroepiploik arterde gösterildi. Daha sonra, insan koroner arterlerinde bradikinin ile oluşan vazodilatör yanıtın sorumlu olan asıl faktörün EKHF olduğu saptandı. EKHF'nin küçük damarlar (rezistan arterler) üzerine olan etkisi, büyük damarlardan oldukça fazladır. Bunun tersine NO'nu büyük damarlar üzerine etkisi belirgindir (19). Bu, küçük damarlarda NOS aktivitesinin küçük damarlarda düşük olması ile uyumludur (20). NO düz kas hiperpolarizasyonu ile vazodilatasyon yapar, fakat bu etki EKHF ile kıyaslandığında önemsizdir (19). Domuz koroner arterindeki endotel tabaka sıyrıldığında düz kas hücrelerinin depolarizasyonu ile sonuçlanır (EKHF'nin hiperpolarizan etkisi kaybolur). Bu bulgu endotel hücrelerinin sürekli olarak EKHF salgıladığını akla getirir (17). Muhtemel EKHF Molekülleri: EKHF'nin hangi molekül veya moleküllerden oluştuğu açıklık kazanmamıştır. Olası EKHF adaylarının farklı damar yatakları üzerinde farklı etkiler göstermesi birden çok EKHF molekülü olduğunu akla getirmiştir (21). Bu moleküllerden EKHF nin birçok fonksiyonunu yerine getiren 11,12-Epoksieikosatenoik asittir (EETs) (17). Endotel araşidonik asidi lipoksijenaz, siklooksijenaz, sitokrom P450 yolu olmak üzere üç yolla metabolize eder (22). CYP 2C, sitokrom P450'nin endoteldeki alt tipidir. Araşidonik asitin CYP 2C epoksijenaz ile metabolizmasından EETs oluşur (22). Hayvan koronerleri üzerinde yapılan deneylerde, Asetilkolin, bradikinin, araşidonik asit'in endotelden EETs salgılatarak vazodilatasyon yaptığı gösterildi. Bu EETs salgısı sitokrom P450 blokörleri ile engellenip vazodilatasyon tersine çevrilebilir (17). Bazı damar yataklarının EKHF aktivitesi gösterdiği fakat bu aktivitenin sitokrom P450 blokörleri ile engellenmediği ve buna dayanılarak EETs nin sitokrom P450 dışında başka bir yol ile de sentezlenebileceği veya başka EKRF molekülleri olabileceği ileri sürüldü (17).

H₂O₂'nin endoteli soyulmuş damarda hiperpolarizasyon ve vazodilatasyon yaptığı gösterildi (23). Ayrıca araşidonik asit sentezinde fonksiyonu olan "anandamit" molekülünün ve

potasyum iyonunun EKHF aktivesi saptanmıştır (17). Serotonin ile elde edilen hiperpolarizasyonun normale dönmesinden sonrada vazodilatasyonun devam etmesi ve bu vazodilatasyonun NOS, prostaglandin sentaz inhibitörleri ile düzeltilememesi EDHF, NO, prostasiklin dışında endotelden salınan vazodilatörler olduğunu akla getirmektedir (17).

2.1.2.3. Prostrasiklin:

Endotel kaynaklı bu güçlü vazodilatatörün iskelet kaslarında kan akımı ve metabolik vazodilatasyonu düzenlemede büyük önemi vardır (24). Fakat prostrasiklinin koroner damarlar üzerine etkisi açık değildir. Bazı deneysel çalışmalarda koroner kan akımının düzenlenmesinde PGI₂'nin yeri olmadığı ileri sürülmüştür (25). Siklooksijenaz inhibitörü indometasinin koroner kan akımını azalttığı fakat bu etkinin prostrasiklin sentezinin engellenmesine bağlı olmadığı bildirilmiştir (26). Ateroskerozu olan hastalarda prostrasiklin üretiminin arttığı gösterilmiştir (27,28). Prostrasiklinin, KAH veya KAH risk faktörü varlığında epikardiyal ve rezistan koroner arterlerde istirahat damar tonusunu sağlamada önemli fonksiyonu olduğu; ayrıca bu hastalarda akımla uyarılan vazodilatasyon ve metabolik vazodilatasyonuna prostrasiklinin önemli katkısı olduğu ileri sürülmüştür (28). Prostrasiklinin söz konusu fonksiyonunun NO'in etkinliğinin azaldığı durumlarda daha önemli olduğu bildirilmiştir (28).

2.1.2.4. Endotelin

Endotelin-1 (ET-1) 21 aminoasitli peptit olup endotelden salınır. Bilinen en güçlü vazokonstriktördür. Diğer iki tip endotelin ET-2, ET-3 olup sadece ET-1 endotelden salınır. ET-1 öncü molekül olarak salgılanır "endotelin dönüştürücü enzim" tarafından aktif forma çevrilir (29). ET-1'in etkisi yavaş başlangıçlıdır, fakat etkisi saatler hatta günlerce sürer. ET-1'in ET-A ve ET-B olmak üzere iki reseptörü vardır. ET-A reseptörü damar düz kaslarında, ET-B reseptörü damar düz kaslarında ve endotel hücresi üzerindedir (30). ET-1 düz kaslardaki ET-A ve ET-B reseptörleri ile vazokonstriksiyon yapar. ET-1 endoteldeki ET-B reseptörüne bağlanması endotelden NO salınımına ve vazodilatasyona yol açar. Hiperkolesterolemi gibi patolojik durumlarda ETB'nin uyarılmasının toplam etkisi vazokonstriksiyondur (33). ET-1 vazokonstriktör etkisi yanında düz kas hücre çoğalmasını uyarıp, damar yeniden şekillenmesine (remodeling) ve lökosit adezyonuna yol açar. Böylece enflamasyon ve aterogeneizde önemli rol oynar (31).

2.1.2.5. Adenozin ve İlişkili Bileşikler:

Adenin nükleozit (adenozin) ve nükleotidler (ATP ve ADP) akım artışı veya trombüs gibi uyarılarla endotelial dokudan salgılanırlar (32). Adenozinin düz kaslardaki P1 reseptörlerine bağlanması cAMP üretimiyle sonuçlanır ve vazodilatasyon oluşur. Adenozinin hem endotel hücresinde hemde düz kas hücresinde P2 reseptörü vardır. Endoteldeki P2 reseptörünün uyarılması EDRF/prostasiklin üretimi ve vazodilatasyon, düz kastaki P2 reseptörün uyarılması ise vazokonstriksiyon ile sonuçlanır (32) . Endotelial dokunun ATP ve ADP'yi adenozine çeviren ekstrasellüler ektonükleotidaz enzim sistemi vardır. Böylece bu moleküllerin lokal konsantrasyonu kontrol edilir. Bu fonksiyon, trombüslerden salgılanan ADP'nin adenozine çevrilerek etkisinin bertaraf edilmesinde önemlidir. Bu moleküllere (Adenozin, ATP, ADP) damarın vereceği vasküler cevabı, moleküllerin miktarı ve fonksiyonel endotelin varlığı belirler (32).

2.1.3 Endotelial Doku Ve Lökosit

Normal arteriyel endotelial doku lökositlerin endotel hücresine yapışmasına karşı dirençlidir (33-34) İnflamasyonun olduğu dokuda extravasküler alana lökosit geçişi arterlerden değil postkapiller venüllerden olur (33) . Fakat aterosklerotik diyet ile beslenmenin hemen ertesinde arteriyel endotel hücreleri lökositleri bağlamak için özel adhezyon molekülleri sentezleyip kendi hücre zarlarında sergilerler (34). Endotelial dokunun sentezlediği bu adhezyon molekülleri immünglobülin ailesi üyeleri (VACM ve ICAM) ve E-selektindir (34) . Endotel hücresi kendi sentezlediği E selektin dışında trombosit tarafından sentezlenen P selektini alır ve kendi hücre zarında sergiler (35). Ayrıca endotel hücre zarında lökositlerdeki L-selektine bağlanan moleküller (ligand) vardır (33) .

Bir lökositin transmigrasyonu altı aşamada gerçekleşir (33,35):

- 1-Endotel hücresinin aktivasyonu. Endotel hücre zarında E-selektin ve P-selektin düzeyi artar.
- 2- Lökositin endotele geri dönüşümlü (reversible) yapışması. Selektin- reseptör etkileşimi.
- 3- Lökositin endotel üzerinde yuvarlanması Selektin-reseptör etkileşimi.
- 4-Lökositin aktivasyonu. Kemokinlerle aktive olan lenfosit yüzeyinde VCAM-1 ile bağlanan ligandların miktarı artar.
- 5- Lökosit, endotel bağlantısının güçlendirilmesi. Lökositlerdeki ligandların, VCAM ve ICAM ile etkileşmesi ile.

6-Lökositin iki endotel hücresi arasından dokuya geçmesi (transmigasyon). PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule) ve diğer birçok molekül görev alır.

2.1.4 Endotelial doku ve koagülasyon

2.1.4.1. Antikoagülasyon

Endotelial doku trombositlerin adezyonuna dirençli ve koagülasyonu aktive etmeyen bir yüzey sağlar. Trombin oluşumunun kontrolü endotelial dokunun antitrombotik ve protrombotik aktivitesinin dengelenmesinde anahtar basamaktır (35). Trombin trombositleri, birçok koagülasyon enzimini ve kofaktörünü aktive eder. Endotel hücresini çevreleyen matriks dokusu antitrombin-III'ü (AT-III) aktive eden heparan sülfat ve diğer gliokozaminoglikanların bağlandığı yerdir (36). Subendotelial doku heparin kofaktör II'yi (heparini aktive eder) aktive eden dermatan sülfatın depolandığı dokudur. Endotel hücresi doku faktörü inhibitörü (DFI) sentezler. Bu faktör faktör Xa'yı bağlayarak inaktif hale getirir. Böylece trombin oluşumu engellenir. Ayrıca heparin endotel hücresinden DFI salınımını artırır (35). Endotel hücresi trombomodülin (TM) salgılayarak antikoagülasyona katkıda bulunur. Trombomodülin faktör Xa'yı inhibe eder.

Oluşan Trombin-TM kompleksi faktör V ve faktör XIII'ü aktive eden enzimleri inhibe eder. TM'ye bağlanan trombin hızlıca inaktive edilir. Trombin-TM kompleksi antikoagülan bir faktör olan protein C'yi aktive eder. Aktive olmuş protein C (APC)'nin aktivitesi endotelden salınan protein S ile artırılır. APC faktör V ve VII yi inhibe eder (35).

2.1.4.2. Prokoagülasyon:

Endotel hücre yüzeyini prokoagülan hale çeviren esas olay doku faktörünün (DF) salınımıdır. Endotel hücresi faktör IX, X trombin sağlar. Trombin endotel hücresine PAR-1 reseptörü ile bağlanır ve hücreden TF, PAI-1, NO, endotelin, prostosiklin salgılatır. Endotel hücresi üzerinde fibrin ve fibrin yıkım ürünleri için reseptörler vardır. Bu reseptörlere fibrin ve yıkım ürünlerinin bağlanması endotel hücresine lökosit adezyonunu artırır, endotel hücresinde deforme etmeye ve lökosit transmigasyonuna yol açar. Kültüre endotel hücre zarında Von Willibrand faktörü (vWF) bağlayan glikoprotein Ib (GP1b) reseptörü saptanmıştır (35).

2.1.4.3. Fibrinolizis:

Endotel hücresi t-PA ve plazminojen aktivatör inhibitörü salgılar, plazminojeni mebranına bağlar. Lipoprotein(a) plazminojen ile endotel zarına bağlanmak için yarışır. Trombomodüline bağlı formdaki trombin TAFI'ı (trombin ile aktive olan fibrinolizis inhibitörü) aktive eder. Aktive olan TAFI fibrinden bir peptid dizisini koparır. Geride kalan fibrin molekülüne plazminojen/plazmin ve t-PA bağlanamaz ve sonuçta fibrinolizis engellenir (35).

2.2 Endotelyal disfonksiyon

Son 20 yıl içerisinde, vasküler endotelyumun parakrin, endokrin ve otokrin organ olduğu ve vasküler hemostaz için olmazsa olmaz olduğu anlaşılmıştır. Bu süre zarfında yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarındaki bozulmaların (yani endotelyal disfonksiyon) aterosklerozun, akabinde aterosklerotik plakların ve en sonunda aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana element olduğu anlaşılmıştır (36,38). Endotelyal disfonksiyon, vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakterize olup; en belirgin olanı NO azalmasıdır. Bu çerçevede endotel kaynaklı vazokonstriktörler artar (39). Bu dengesizlik, endotel disfonksiyonunun karakteristiği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya yol açar. Diğer bir yandan endotel disfonksiyonu ‘ ‘ Endotelyal Aktivasyon ’ göstergesi olup, proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır (40).

2.2.1 Endotelyal Disfonksiyon ve Sistemik Tutulum:

Ludmer ve arkadaşlarının (41) 1986'da aterosklerotik epikardial koroner arterlerde ilk olarak endotel disfonksiyonunu tanımlamalarından sonra; girişimsel olarak yapılabilen koroner endotel disfonksiyonunu tanımlayan birçok yöntem tanımlandı (koroner Doppler akım ölçümleri, intrakoroner asetilkolin infüzyonu gibi). Daha sonraki yıllarda daha az invazif veya noninvazif yöntemlerde tanımlandı (kolda platismografi, brakial arterin reaktif hiperemi sonrası akımla uyarılan vasodilatasyonun ölçülmesi). Bu yeni yöntemler aslında endotel disfonksiyonunun yalnızca epikardial koroner arterlerle sınırlı kalmadığı, aynı zamanda tüm arteryel yatağı tuttuğu varsayımına dayanır (42). Endotel disfonksiyonunun sistemik doğası düşünüldüğünde periferik vasküler fonksiyonların koroner arterdekilerle paralellik gösterip göstermediği sorusu ortaya çıkmaktadır. Bu konuda yapılan iki büyük çalışmada; asetilkolinin intrakoroner infüzyonu sonrası epikardial koroner arterlerde oluşan vasodilatasyon ile brakial arterdeki akım ile uyarılan vasodilatasyonun korole olup olmadığı araştırıldı (43,44).

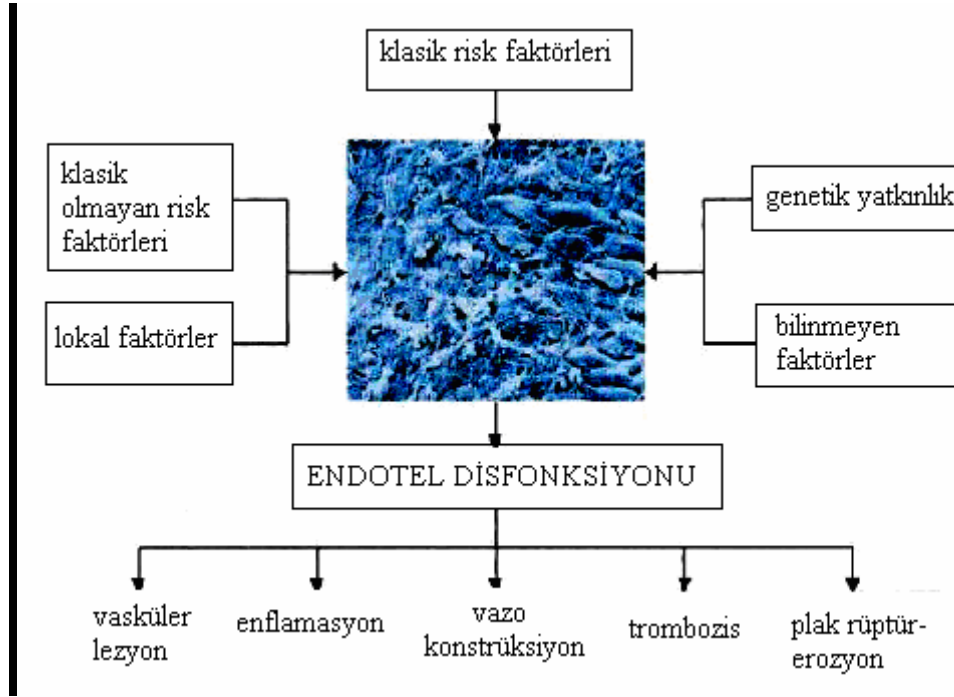
Bu çalışmalarda, iki yöntem arasındaki ilişki istatistikî olarak anlamlı görüldü. Bu sonuca göre endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum gösterdiği kanıtlanmaktadır.

2.2.2 Endotelyal Disfonksiyon ve Risk Faktörleri:

Kardiyovasküler risk faktörleri ile aterosklerotik hastalık arasındaki ilişki kanıtlanmış olmasına rağmen; bu risk faktörlerinin lezyon oluşumuna ve akut koroner sendromlara nasıl yol açtığı hala netlik kazanmamıştır. Bazı bireylerin birçok klasik risk faktörlerine sahip olmalarına rağmen, aterosklerotik hastalık geliştirmemeleri arasındaki bir bağlantıda kopukluk olduğunu göstermektedir. Bu noktada endotelyal hücrelerin stratejik yerleşimi nedeniyle (kan ile vasküler duvar arasında mekanik ve biyolojik bariyer) bu kopukluğun ana bileşeni olduğu düşünülmektedir.

Aterosklerozis ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile alakalı risk faktörlerinin çoğunun endotel disfonksiyonu ile de alakalı olduğu bulunmuştur. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri reaktif oksijen ürünleri ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir (45). Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO'nun vasküler biyoyararlanımını azaltırlar ve hücre hasarını tetiklerler (46). Artmış oksidatif stres endotel disfonksiyonunun patogeneziindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir ve klasik risk faktörlerinin endotel üstündeki etkilerinin ortak son yolu olduğu düşünülmektedir (46-47).

Tüm bunlar beraber değerlendirildiğinde, endotelyal fonksiyon bütün kardiyovasküler risk faktörleri ile vaskuloprotektif faktörlerin ilişkisidir. Bu noktada aterosklerozis gelişimindeki önemli rolü düşünüldüğünde endotel disfonksiyonu tüm risk faktörlerinin bulunduğu ortak nokta olarak kabul edilir. (Şekil 3)



Şekil 3: Endotelial disfonksiyon: Tüm risk faktörlerinin ortak noktası. Piero O. Bonetti et al ; Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:168-175.

2.2.3 Klinik Sendrom Olarak Endotel Disfonksiyonu

Endotelial disfonksiyon varlığı klinik sendrom olarak kabul edilebilir ve kardiovasküler olayların öngörücüsüdür (48-50).

2.2.3.1 Endotel Disfonksiyonu ve Hipertansiyon:

Endotel fonksiyon bozukluğunun hipertansif bireylerde varlığı, hem dolaşımdaki NO gibi endotel kaynaklı vazodilatör madde düzeylerinin düşük, von Willebrand faktörü ve endotelin-1 gibi maddelerin düzeylerinin yüksek olması, hem de endotel kaynaklı vazodilatasyonun bozulmuş olması nedeni ile düşünülmüştür (51). Endotel disfonksiyonunun hipertansiyonun etyolojisinde mi yer aldığı, yoksa hipertansiyonun meydana getirdiği hedef organ hasarlarının oluşumunda rol alan bir mekanizma mı olduğu tartışmalıdır. Hipertansiyon varlığında endotel hücrelerin gerek büyüklük, gerek şekil, gerekse sitoplazma açısından değişiklikler geçirdiği bilinmektedir. Normal endotele tutunmayan trombosit ve monositlerin hipertansiyonlularda endotele tutunma ve subendotel bağ dokusuna migrasyonlarında artış olduğu da önemli bir gözlemdir. Hipertansiyonlu olgularda aterosklerotik sürecin hızlanmasının nedenlerinden biri olarak gösterilebilecek bu bulgu, endotel fonksiyonunun bozulmuş olabileceğine de işaret etmektedir (52). Hipertansiflerde asetilkoline olan vazodilatasyon yanıtında azalma endotel disfonksiyonunun bir göstergesidir. Endotel kaynaklı NO üretiminin hipertansiflerde azalmış olması bu anormal yanıtı açıklayabilir. Hipertansiyon

tedavisi ile kan basıncı kontrol altına alındığında asetilkoline olan vazodilatasyon yanıtının normale dönmesi endotel fonksiyonunun da düzeldiği şeklinde yorumlanabilir (53).

Hipertansiyonun endotel disfonksiyonuna yol açması söz konusu olabildiği gibi, endotel disfonksiyonu da hipertansiyona neden olabilir. En azından hayvan modelleri bu fikri desteklemektedir. Mutasyona uğramış, endotelyal NO sentaz (eNOS) geni bulunmayan deney hayvanlarında sistemik ve pulmoner dolaşımdaki kan basınçlarının artmış bulunması ve *invivo* eNOS gen transferi ile kan basınçlarında düşüş görülmesi endotel disfonksiyonunun sadece sonuç değil aynı zamanda neden olabileceğini de düşündürmüştür (54). Hayvan deneylerinden elde edilmiş bu bulguların, karmaşık bir etyo-patogenezi olan insandaki esansiyel hipertansiyonda ne kadar merkezi bir rolü olabileceği net değildir. Özellikle rezistans arterlerinde hipertrofik değişikliklerinin eşlik ettiği bazı deneysel hipertansiyon modellerinde, endotelin-1 aktivitesinin yüksek olduğu ve endotelin reseptör antagonistlerinin kullanımının kan basıncını düşürdüğü gözlenmiştir; ancak yüksek renin düzeyleri ile seyreden diğer hipertansif hayvan modellerinde benzer bulgulara ulaşılamamıştır. Endotelin-1 'in insanlardaki hipertansiyonda rolü de net ortaya konmamıştır. Yüksek endotelin-1 düzeyleri ancak orta-şiddetli hipertansiyon olgularında ve ilerlemiş hipertansiyon söz konusu olduğunda saptanmıştır (55). Hipertansiyonun mortalite ve morbiditesine bağımsız bir katkı sağladığı bilinen sol ventrikül hipertrofinin patogenezinde endotel disfonksiyonu nedeni ile artmış endotelin-1 üretiminin söz konusu olabileceği düşünülmektedir; yine hipertansiflerde görülen glomerulosklerozun gelişiminde de endotelin-1'in rolü vardır. Glomeruloskleroz ile giden ilerlemiş hipertansiyonu olan deney hayvanlarında endotelin reseptör antagonisti tedavisi ile olumlu sonuçlar alınabildiği bildirilmiştir (55). Hipertansiyonda Endotel Disfonksiyonunun Klinik Anlamı: Hipertansiyon varlığında hastalarda endotel hücre bütünlüğünün kaybolması ve buna ikincil olarak von Willebrand faktörü ve çözünebilir E selectin gibi maddelerin plazma düzeylerinin artışı görülebilmektedir. Dahası bu maddelerin plazma düzeylerinin artmasının hipertansif hastalarda kötü prognoza işaret ettiğini gösteren epidemiyolojik veriler vardır (56). Hipertansif hastaların Framingham kardiyovasküler risk skorları hesaplanarak yapılan bir çalışmada, daha fazla klasik risk faktörleri taşıyan hastaların, bozulmuş endotel fonksiyonlarının göstergesi olan von Willebrand faktör düzeylerinin diğer hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiş; anti-hipertansif ve anti-lipidemik tedavi ile bu durumun düzeldiği de kaydedilmiştir (57). Hipertansif bireylerde endotel disfonksiyonu belirteçlerinin prognoza nasıl katkıda bulunacağını anlaşılabilmesi için yapılan bir çalışmada ise, daha önceden tedavi edilmemiş hipertansif olgularda bazal endotele bağımlı vazodilatasyon cevabı ölçülmüş ve sonrasında hastalar kardiyovasküler morbidite açısından izlenmişlerdir. Endotel işlevinin göstergesi olarak kullanılan asetilkolin infüzyonu sonucu, ön kol kan akımının artış yüzdesi

ile kardiyovasküler morbidite arasında bağımsız bir ters korelasyon bulunmuştur(58). Hipertansif bireylerde endotel disfonksiyonunun düzeltilmesinin tedavi amaçlarından biri olabileceği buna benzer verilerin ışığında düşünülebilir.

2.2.3.2 Endotelyal Disfonksiyon ve Miyokardiyal İskemi:

Azalmış NO sunumu ile karakterize olan koroner endotelyal disfonksiyon, miyokardiyal iskemi ile yakından ilişkilidir (59).

2.2.3.3 Endotelyal Disfonksiyon ve Akut Koroner Sendromlar:

Aterosklerotik hastalığın, klinik bulgularında gelişen akut komplikasyonlar önemli bir yer tutar. Endotel disfonksiyonu akut koroner sendromların patogeneğinde önemli rol oynar (60). Aterosklerotik plağın rüptüre olmasına yol açan plak destabilizasyonu, enflamatuar sürecin hem plak içi hemde pro enflamatuar mediatör aracılığı ile olan etkisi ile gerçekleşir. Endotel disfonksiyonu oksidatif stres ile ilişkili olup, oksidatif stres enflamatuar sürecin en önemli tetikleyicisidir (61). Genel olarak bakıldığında endotel disfonksiyonu aterosklerotik plak hassasiyetini artırır; plak rüptürünü tetikleyebilir; trombüs oluşumunu uygun ortam hazırlayabilir ve akut koroner sendromların gelişimindeki birçok tetik mekanizmada rol oynayabilir (62) .

2.2.4 Endotelyal Disfonksiyon ve Klinik Prognoz

Endotel disfonksiyonu ile koroner arter hastalığı ve risk faktörleri arasındaki ilişki birçok çalışmada aşikar bir şekilde ortaya konmuştur. Bu ilişki göz önüne alındığında endotel disfonksiyonun aterosklerozun prognozunu da etkileyeceği belirgindir. Non-obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada, ağır derecedeki koroner arter endotel disfonksiyonu artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkiliydi. Hafif koroner arter endotel disfonksiyonu olanlarda ise kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmamıştı (63).

2.3 Endotelial disfonksiyon tanı yöntemleri

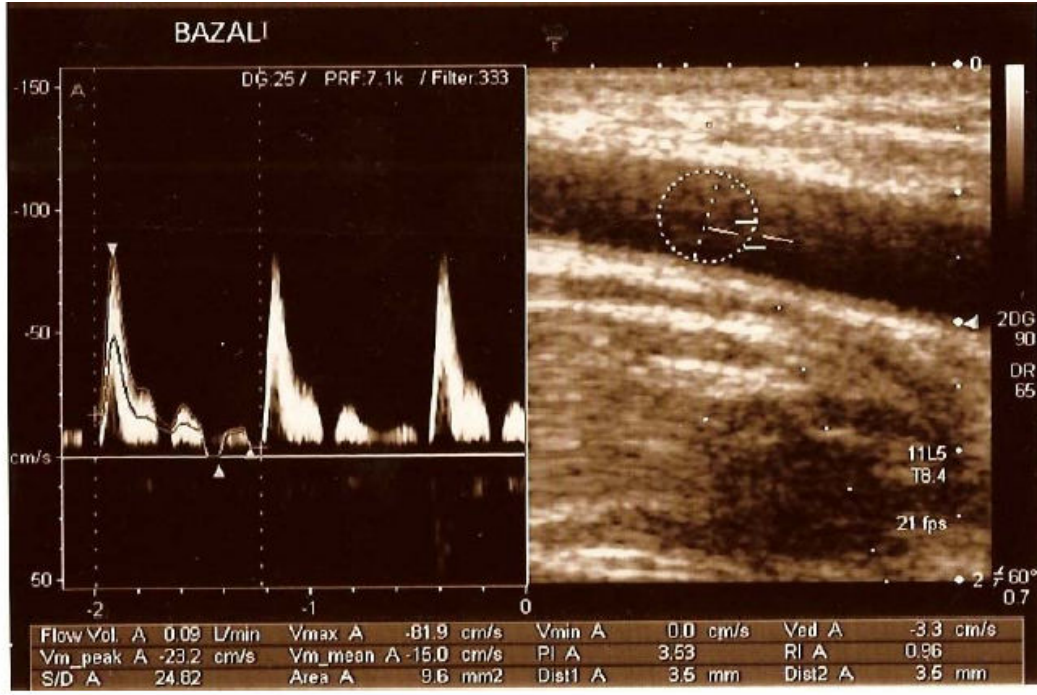
2.3.1. Flow Mediated Dilatasyon (Akımla Uyarılan Vazodilatasyon)

Damarların fiziksel ve kimyasal uyarılar sonucu vazomotor tonus değişiklikleri yapabilmeleri ve kan akımını ve dağılımını yerel özelliklere göre değiştirebilmeleri en önemli özelliklerinden bir tanesidir. Birçok kan damarı shear strese vazodilatasyonla yanıt verirler. Bu durum akımla uyarılan vazodilatasyon (FMD; Flow mediated dilatasyon) olarak adlandırılır. FMD'nin en etkin mediatörü endotel kaynaklı NO'tir. Endotel tarafından shear stresin algılanması ve arkasından gerçekleşen vazomotor tonus regülasyonunun mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Endotelial hücre membranı, shear strese maruz kalma durumunda aktive olan, kalsiyum ile tetiklenen potasyum kanalları içerirler (64-66). Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücreleri hiperpolarize olur ve kalsiyumun hücre içine girmesi için gereken elektriksel güç oluşur. Hücre içine giren kalsiyum, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimini aktive ederek NO üretimini tetikler. NO'nun bilinen vazodilatör etkilerinden dolayı, FMD 'den NO'nun sorumlu olduğu düşünülmektedir(67-69). Endotelin dökülmesi veya soyulması veya NOS inhibitörü ile işlemden sonra birçok arterde FMD kaybolur. Genetik olarak eNOS aktivitesi ortadan kaldırılan farelerde, genede shear strese sonuç olarak bir miktar FMD gelişmektedir (69) . Bu farelerde FMD'nin prostanoidler aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir; çünkü indometasin ile FMD ortadan kaybolur (69). Birçok mekanizma, shear stres sonrası NO artışından sorumludur. Hiperakut değişiklikler, intrasellüler kalsiyumun artışı ile gerçekleşir. Aradan birkaç dakika geçtikten sonra shear stres tarafından tetiklenen mekanizmalar, serine/threonine protein kinaz üzerinden (Akt/PKB) eNOS'u fosforile ederek aktive eder ve hücre içinde düşük kalsiyum düzeyleri olmasına rağmen devamlı NO üretimi ve salınımı başlar (70-71) . Saatler sonra ise shear stres devam ediyorsa eNOS geni transkripsiyonu aktive olur ve devamlı NO yapım ve salınımı sağlar.

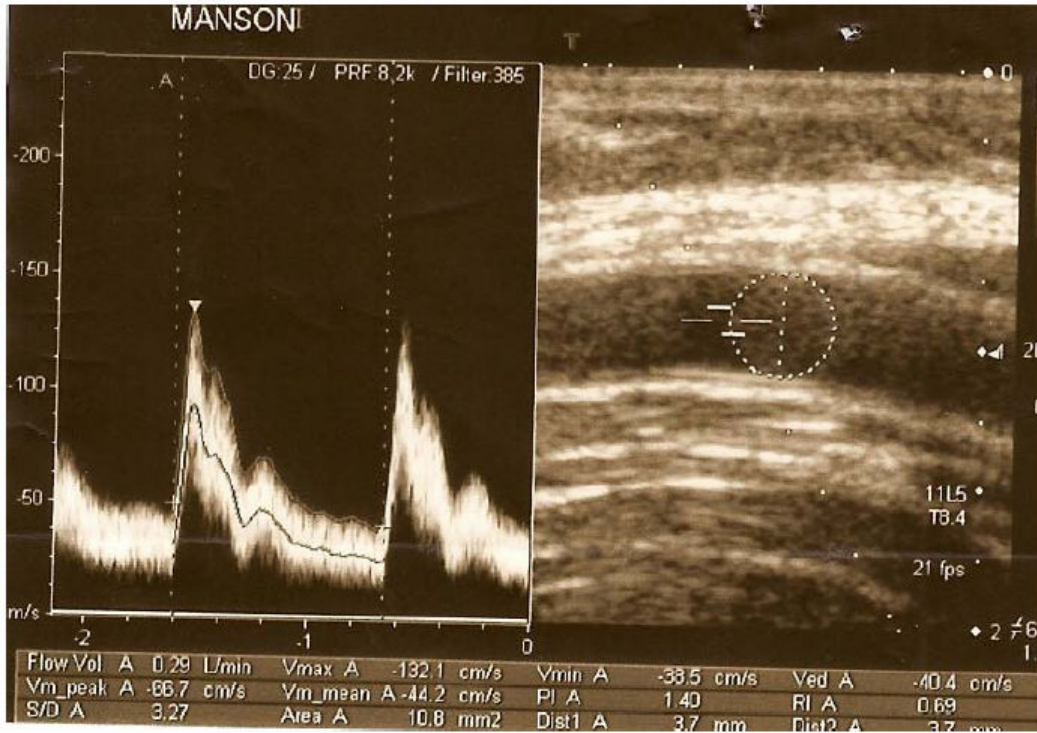
TEKNİK: Birçok faktör akımla uyarılan vasküler reaktiviteyi etkilediğinden, işlemden önce belirli koşullar yerine getirilmiş olmalıdır. Tüm vazoaaktif ilaçlar kesilmiş olmalıdır. Menstrüel sıklusa da dikkat edilmesi gerekmektedir (72). Ultrasonik görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) lineer array transducer ile yapılmaz. Brakial arter, antekubital fossanın hemen yukarısında linear planda görüntülenir. Damarın hem anterior hemde

posterior duvarlarının net olarak görülebilmesi lazımdır. Brakial arterde akım uyarımı yaratabilmek için, bir sfigmomanometer ya antekubital fossanın yukarısına yada ön kola yerleştirilir. Bazal görüntüler alınır (hem 2D hemde PW Doppler ile arter lümeninin tam ortasından olacak şekilde)(Şekil 4). Daha sonra sfigmomanometer sistolik tansiyonun 50 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilir. Böylece antegrad kan akımı kesilir ve iskemi yaratılmış olur. Bunun sonucu olarak da akımın kesildiği yerin distalindeki resistans arterlerde vazodilatasyon olur. Sfignomanometer indirildiğinde kan ani olarak dilate olmuş olan resistans damarlarından geçeceği için, brakial arterde reaktif hiperemi oluşur. Sfigmomanometer indirildikten sonra, brakial arterin longitudinal planda 30. sn 2D görüntüleri alınır (Şekil 5). Arterin orta kısmından ise PW doppler ileri akım hızı saptanır (sfigmomanometer indirildikten en fazla 30 sn sonraya kadar). Sfigmomanometer şişirildikten sonra 5 dakika şişik pozisyonda tutulur (Azami hiperemi 5 dakikada elde edilmektedir; 5 dakikadan daha fazla şişirmelerde anlamlı fark olmamaktadır). FMD için radial, aksiller veya süperfisyal arterler de kullanılabilir; fakat çapı 2,5 mm'den küçük arterlerde ölçüm işlemi zorlaşmakta, çapı 5 mm'den büyük arterlerde ise hiperemi ve vazaodilatasyon daha az belirgin olmaktadır (73-75). Nitrogliserin düz kaslar üzerinde direk vazodilatatör etkiye sahiptir. Düz kas içine sızan nitrogliserinden NO üretilir (76). Nitrogliserinden NO üretimi için endotel hücrelerine ihtiyacı yoktur. Aksine endotel disfonksiyonu nedeni ile oluşan vazokonstriksiyonu ortadan kaldırır (80). Nitrogliserinle yapılan endotelden bağımsız vasodilatasyon için, FMD işleminden sonra en az 10 dakika beklenmelidir. Daha sonra hastaya 0,4 mg nitrogliserin sprey veya tablet olarak sublingual verilir ve brakial arter ultrasonografik olarak yukarıda belirtilen şekilde devamlı takip edilir (Şekil 6). Azami vazodilatasyon nitrogliserinden 3-4 dakika sonra olmaktadır (77-78).

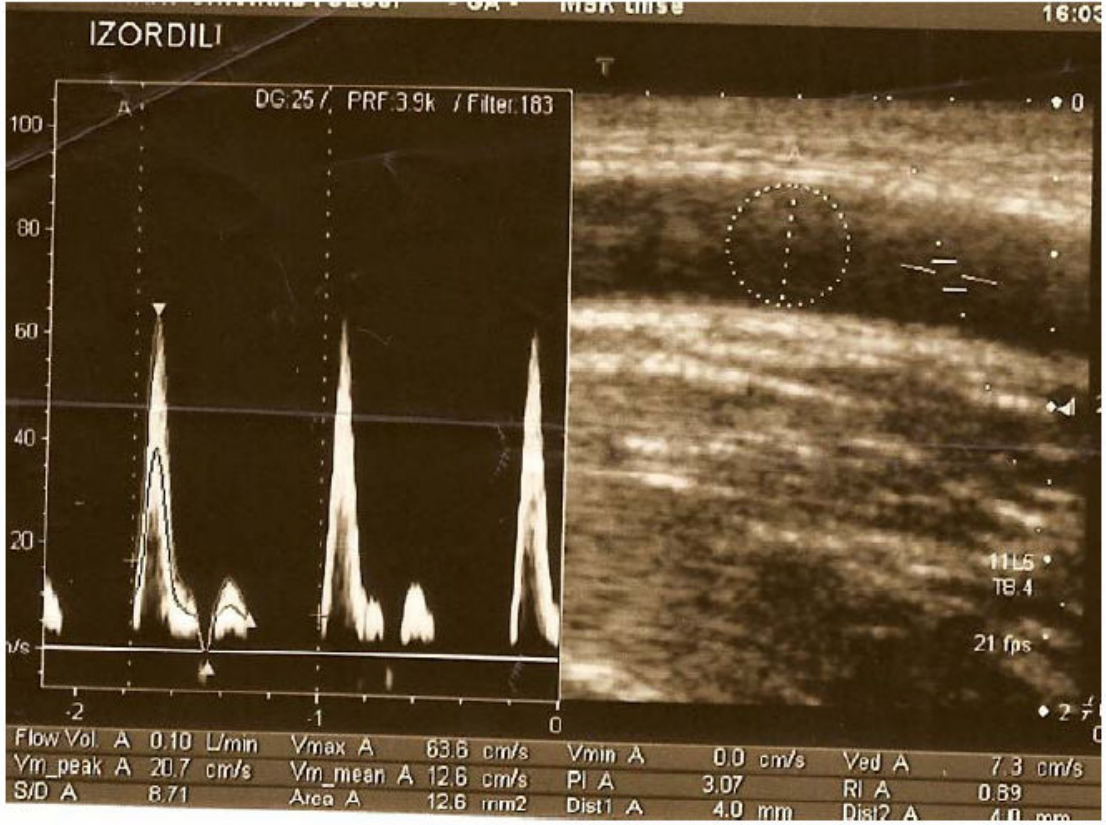
YORUMLAMA: FMD, endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiyi ölçmektedir. Birçok çalışmada azami hiperemi ve relaksasyonun sfigmomanometer indirildikten sonraki 45-60 saniyeler arası olduğu gösterilmiştir. Gelişen hiperemi bir NOS inhibitörü olan NG-monomethyl-L-arginine ile önlenabilir. Bu da FMD'nin NO bağımlı bir mekanizmaya bağlı olduğunu göstermektedir. Kardiyak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik populasyonun değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir. Yöntemin kişi bağımlı olması, biyolojik sirkadiyan ritim nedeniyle farklı günlerde %25 değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-gürültü oranına sahip olması yöntemin kısıtlılıklarıdır (79-80).



Şekil 4: Brachial arter istirahat çap ve akım paterni



Şekil 5: Brachial arter reaktif hiperemi sonrası çap ve akım paterni



Şekil 6: Nitrat sonrası brachial arter çap ve akım paterni

2.3.2 İntrakoronar Teknikler

Ludmer ve ark. ilk olarak asetilkolinin, intrakoronar güvenli bir şekilde verilebileceğini ve bu şekilde koroner vazomotor tonusun değerlendirilebileceğini gösterdiler (81). Bu yöntem daha sonra geliştirilerek son yıllarda endotelial fonksiyonların değerlendirilmesinde altın standart oldu. Normal endotele sahip damarlarda asetilkolin infüzyonu sonrası vazodilatasyon olurken, disfonksiyone endotele sahip damarlar vazokonstriksiyon ile cevap verirler. Asetilkolin ile uyarılan vazokonstriksiyon, diğer stimuluslar ile vazokonstriktör cevap gelişmeden önce ortaya çıkar ve endotel disfonksiyonunun ilk göstergesidir (82)

2.3.3. Brakial Arter Kateterizasyonu Eşliğinde Venöz Platismografi

Brakial arter kateterizasyonu eşliğinde venöz platismografi endotel vazomotor fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan başka bir yöntemdir. Brakial artere direkt olarak verilen ajanın kan akımını nasıl değiştirdiği incelenir. Test ön koldaki volüm değişikliğinin civa gerilimli ölçek (Mercuri strain gauges) ile ölçülmesine dayanır. Asıl değerlendirilen rezistan arterlerdir (79).

2.3.4 Pozitron Emisyon Tomografi

Pozitron emisyon tomografisi ile miyokardial kan akımı ve metabolik aktivitesi kantitatif olarak gösterilebilir (83)

2.4. HİPERTANSİYON

Hipertansiyon arterlerde ölçülen kan basıncının normal kabul edilen değerlerin üzerinde olmasıdır. Tüm dünyada ve ülkemizde hastaların doktora başvurmalarına yol açan en spesifik hastalık sebebi özellikle erişkin popülasyonu etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Epidemiyolojik veriler otuzlu yaşlarda %20-25 olan hipertansiyon prevalansının 60 yaş ve üzerinde %50'lere çıktığını göstermektedir (84). Ülkemizde hipertansiyon prevalansının erişkin erkeklerde %36,3 ve erişkin kadınlarda ise %49,1 olduğu bulunmuştur (85). Hipertansiyon dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerindendir ve dünya nüfusunun yaş ortalaması ve sanayileşme seviyesi arttıkça halk sağlığı üzerinde daha da büyük etkileri olacaktır (86). Koroner arter hastalığı ve inme sanayileşmiş ülkelerde en başta gelen ölüm nedenleridir ve her iki hastalık için iyi bilinen risk faktörleri arasında hipertansiyon yer almaktadır (87). Kan basıncı sürekli bir değişkendir. Vücudun aktivitesine ve emosyonel uyarılara bağlı olarak değişiklik gösterebileceği gibi günün saatlerine göre de değişiklik gösterir. Bu fizyolojik değişiklikler içinde en yüksek kan basıncına sabah saat 8 ile 12 arasında rastlanır. Normal kan basıncı değerlerinin saptanması için uzun süreli kitlesel araştırmalar gerçekleştirilmiştir. Son yıllarda kesin hipertansiyon seviyesi gittikçe aşağı seviyelere çekilerek 160/95 mmHg'lerden 140/90 mmHg seviyelerine inmiştir. Bu konuda en son yayımlanan JNC 7 (Joint of National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) raporuna göre hipertansiyonun sınıflaması aşağıdaki gibidir (88) (Tablo 1). Önceki rapora göre bu sınıflamanın daha basitleştirilmiştir

TABLO 1: JNC VII Hipertansiyon sınıflaması

Kan basıncı sınıfı	SKB(mmHg)	DKB(mmHg)
Normal	120	Ve 80
Prehipertansiyon	120-139	Veya 80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	Veya 90-99
Evre 2 Hipertansiyon	160 ve üzeri	Veya 100 ve üzeri

Bu tablo ile ilgili ek olarak şunlar söylenebilir.

1-Bu tablo 18 yaş ve üzeri erişkin grubu kan basıncı sınıflandırmasıdır.

2-Sınıflama 2 veya daha fazla hasta vizitinde hasta oturur pozisyonda ve her defasında 2 veya daha fazla sayıda uygun şekilde ölçülmüş kan basıncına göre yapılmıştır.

3-Prehipertansiyon bir hastalık kategorisi değildir. Hipertansiyon için yüksek riskli hastaları belirlemek için dizayn edilmiştir ki hem hastalar hem de klinisyenler risk açısından alarmda olup gerektiğinde araya girmeye, korunmaya veya hastalığın oluşumunu yavaşlatmaya girişebilsinler. Prehipertansif bireyler kan basıncı değerlerine göre ilaç tedavisi için uygun olmamakla birlikte gelecekte oluşabilecek hipertansiyon riskini azaltmak için hayat stili değişiklikleri yapması gerektiği sıkı ve belirgin bir şekilde ifade edilmelidir. Bunun da ötesinde diabeti ve böbrek hastalığı olan prehipertansiyonlu bireylerde eğer hayat tarzı değişiklikleri kan basıncını 130/80 mmHg veya daha da altına düşürmezse ilaç tedavisi göz önünde bulundurulmalıdır. JNC7'e göre tüm hipertansif hastalar (Evre 1 ve Evre 2) tedavi edilmelidir. Hipertansiyonu olan bireylerde başka bir hastalık olmadığı takdirde tedavi hedefi 140/90 mmHg altına düşürmektir (88).

Tüm doktorlar rutinde kan basıncı artmış hastalarla karşılaşır. Kesin hipertansiyonu olan hastalarda tedavi seçimi önemlidir ama gittikçe artan sayıda bireyde kan basıncını düşürmek kesin hipertansiyon tanısı konmasa bile yararlı olabilir. Bunun ötesinde 40 yaşını geçip de henüz hipertansiyon tedavisi için yeterli kriterleri taşımayanların çoğunluğu hayat

tarzını değiştirmekten yarar göreceklendir. Bu halk sağlığı açısından kan basıncını dūřürmenin ucuz ve güvenli bir yoldur. Kan basıncını dūřüren veya artış oranını azaltan birçok alışkanlık herkesin hayatına erkenden girmelidir (89) .

2.4.1 Hipertansiyon Hastalarında Prognozu Belirleyen Faktörler

Hipertansif hastalarda tedavinin asıl amacı kan basıncı yüksekliğine bağlı gelişecek mortalite ve morbiditeyi önlemektir. Bu riskler Framingham alışması ve 1950-1960 ‘lı yıllarda yapılan ve günümüze kadar gelen birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (90-91). Kannel ve arkadaşları Framingham kalp çalışmasında kardiyovasküler risk faktörlerinin hipertansiflerde toplandığını göstermişlerdir (92). Hipertansiflerde özellikle dislipidemiler ile tip 2 DM sık görülür. Bunun nedeni hipertansiyon ve obezitenin birlikte sık görülmesi sonucu gelişen insülin direnci olabilir (93). Son birkaç yılda özellikle 50-60 yaşından büyüklerde hipertansiyona bağlı risklerin diastolik kan basıncından ziyade sistolik kan basıncı ile daha çok ilişkili olduğu açığa çıkmıştır (94-95). Sistolik kan basıncının olayları ve hedef organ hasarını diastolik kan basıncından daha iyi gösterdiği 1970’lerde tartışılmış ancak sınıflandırmalarda sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerine eşit ağırlık verilmiştir (94-95). Bu çalışmalarda kan basıncını dūřürmek için çeşitli ilaçlar kullanılmış ve açıkça kan basıncını dūřürmenin sadece güvenli olmadığını aynı zamanda hastaların kendilerini daha iyi hissettiği gösterilmiştir. Hipertansiyon önceden düşünöldüğü gibi asemptomatik bir durum olmayabilir.

2.4.2 Patofizyoloji:

Hipertansiyon bir kan basıncı regölasyonu rahatsızlığıdır ve birçok nedenden dolayı ortaya çıkar. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi ve vasküler endotel arasındaki kompleks bir ilişkiyle sağlanır. Sempatik sinir sistemi, renin–angiotensin-aldosteron sistemi, vazopressin, nitrik oksit ve kalp ile diğer farklı hücrelerden (endotel ve vasküler düz kas hücreleri gibi) üretilen peptidler ve endotelin, adrenomedullin gibi vazoaaktif peptidler hep birlikte sistemlerin yanıtını düzenleyerek kan basıncını optimum fiziksel ve mental durum için gerekli sınırlarda tutar. Bu sistemler böbreği etkileyerek Na ve su tutulmasına yol açar. Guyton ve arkadaşlarına göre kan basıncının primer kontrolü bu yolla sağlanmaktadır. (96)

2.4.2.1. Sempatik Sinir Sistemi ve Renal Sodyum Tutulumu:

Guyton ve arkadaşları sempatik sinir sistemi ve renin angiotensin aldosteron sisteminin kan basıncının kısa dönemli kontrolü için önemli olduğunu, böbreğin ise uzun dönemde kan hacminden ve kan basıncından sorumlu olduğunu belirtmişlerdir (96). Sempatik sinir sisteminin uyarımı sonucunda periferik vazokonstriksiyon, kalp hızında artış, adrenallerden norepinefrin salınımı ve kan basıncında artış gelişir. Sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artışın, lokal vasküler hipertrofi ve sertlik gelişmesinde rolü vardır. Renal efferent sempatikler de aktive edilir, böylece renal kan akımında düşme ve renal vasküler dirençte artmayla seyreden internal vazokonstriksiyona neden olur. Renal sempatik sinir sistemi ayrıca direkt sodyum reabsorbsiyonunu ve jukstaglomerüler aparattan renin salınımını uyarır (97-99). Sempatik sinir sisteminin hiperaktivitesi esansiyel hipertansiyonu olan özellikle genç ve yüksek-normal kan basıncı (130-139/80-89mmHg) grubundaki hastalarda tanımlanmıştır (100-101). Artmış kalp hızı ve kardiyak indekslerle beraber yükselmiş plazma norepinefrin seviyeleri yeni tanı almış hipertansiyon hastalarında tanımlanmıştır (100-101). Baroreseptör duyarlılığındaki bir bozukluğun sempatik sinir sistemine anormal yanıtta sorumlu olduğu iddia edilmiş ve bu bazı hipertansif hastalarda fark edilen artmış kan basıncı ve kalp hızı değişkenliğini açıklayabilir. Hipertansif hastalarda santral ve sempatik sinir sistemlerinin aktivasyonu böbrekteki renal afferent sempatiklerden kaynaklanabilir. Deneysel hipertansiyon modellerinde renal sempatektomi kan basıncında azalmayla sonuçlanmıştır (97-101). Sempatik sinir sisteminin böbrekte sodyum tutulumuna etkisi detaylı olarak incelenmiştir.

2.4.2.2. ReninAnjiotensin Aldosteron Sistemi

RAA sistemi kan hacmini ve basıncını düzenleyen en önemli araçlardan biridir. Karaciğerden salgılanan plazma anjiotensinojeni böbrekte renin tarafından anjiotensin 1'e (AT1) dönüştürülür bu da ACE tarafından anjiotensin 2 (AII)'ye yıkılır. Sistemik RAA sistemine ek olarak kan damarlarında kalpte böbrekte ve başka yerlerde dolaşan renin veya anjiotensinojen seviyelerinden bağımsız olarak dokunun yapılandırılması gibi lokal etkiler yapan yerel RAA sistemi olduğuna dair kanıtlar da vardır. AII'nin etkilerinin çoğu AT1 reseptörü üzerinden olur ve böylece vasküler düz kas kontraksiyonu ve hipertrofini uyarır. NO üretimini artırır santral, aldosteron ve Vazopressin (VP) salınımına neden olarak susuzluğu artırır. Böbrekte AII tarafından AT1 reseptörünün uyarılması renal vazokonstriksiyona (özellikle efferent arteriol ve vasa rectae) böbrek kan akımında düşüşe ve renal vasküler dirençte artışa neden olur (102). AII aldosteron salgılanmasını artırarak ve proksimal tubule doğrudan etki ederek sodyum reabsorbsiyonunu artırır. Ek olarak AII tubuloglomerüler geri besleme yanıtının duyarlılığını da artırır. Anjiotensin alt tip 2 (AT2)

reseptörleri de AII tarafından uyarılır. RAA sisteminin esansiyel hipertansiyondaki rolü komplekstir. Plazma renin aktivitesi (PRA) hipertansif hastaların %20'sinde artmışken, çoğunluğunda normal (%50) veya düşüktür (%30). Ama normal plazma renin seviyesi olan çoğu hastada PRA total vücut sodyumuyla uygunsuz bir şekilde yüksek olabilir. Bu durum hipertansiyonlu hastalarda sodyum kaybının PRA seviyelerindeki değişimi hızlandırdığı sodyum infüzyonunun bu değişimi fazla etkilemediği gözlemine dayanmaktadır. Bu düşünceyi destekleyen diğer bir kanıt da bu hastalarda kan basıncının ACE inhibitörleri ve ARB'leri kullandıktan sonra sıklıkla düşmesidir. Saeley ve arkadaşları bu değişken PRA seviyelerinin nedeninin nefron heterojenitesi olabileceğini, bazı iskemik nefronların aşırı renin ürettiğini ve diğer fazla süzen nefronlarda da renin üretiminin baskılandığını öne sürmüşlerdir (103). İskemik nefronlardan salınan aşırı renin dolaşıma girerek AII açığa çıkmasına yol açar, bu da diğer aşırı süzen nefronlarda uygunsuz vazokonstrüksiyona ve Na⁺ emilimine neden olur. Böylece Na⁺ tutulur ve hipertansiyon gelişir.

2.4.2.3 Endotelin

Endotelin insanlarda bilinen en güçlü vazokonstrüktördür. AII ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar endotelin grubu hormonların AII'ye benzer hücrel etkilerinin olduğunu göstermekle kalmamış aynı zamanda iki hormonun birbirlerinin vasküler ve hücrel etkilerini güçlendirerek çalıştığını ortaya koymuştur. Endotelin vasküler hipertofiyeye katkıda bulunur ve kan basıncı yükselir. Endotelin hipertansiyonun patogeneğinde rol alır (55-56).

2.4.2.4 Nitrik Oksit

Nitrik oksit vazokonstrüktör hormonlara cevaben endotelden üretilen bir vazodilatatördür ve bundan dolayı normal kan basıncının hayati önemi vardır. Ateroskleroza bağlı veya genetik olarak NO sentez veya salgılanmasındaki bozukluk insanların hipertansiyona yatkınlığını belirleyen önemli bir özelliktir. Genetik veya sonradan kazanılan NO sentezindeki bozukluk metabolik vasküler ve insülin direnciyle karakterize sempatik anormalliklerin olduğu bir bütünün merkezinde yer almaktadır (51-54).

2.4.2.5 İnsülin Direnci

İnsülin direnci iskelet kaslarında glikozun kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bir bozukluktur (93). İnsülin direncinin hipertansiyona katkısını tam anlamak için kan basıncını yükselten faktörlere insülin direncinin ve hiperinsülineminin etkilerini anlamak gerekir. Aşırı insülin sodyum tutulumuna ve hücresel proliferasyon ve matriks genişlemesi gibi vasküler yanıtlara neden olur. Hiperinsülinemide AII, endotelin gibi nörohümorale faktörler endotel ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırır. Son olarak insülinin çeşitli büyüme faktörlerine etkisi ile ateroskleroza hızlandırarak damar hasarı yapar. Bu faktörler nefropati geliştirmeye genetik meyilli insanlarda damarlarda ve son organlarda hasarı artırır (93).

2.4.3 Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansiyon tedavisinde hala aşılması gereken sorunlar vardır. Çalışmalar ilaç tedavilerine rağmen hastalarda hedef kan basıncı değerlerine ulaşma oranlarının hala düşük olduğunu göstermektedir. Hastaların çoğunda sistolik kan basıncını düşürmek diastolik kan basıncına göre hayli güçtür. İlaç tedavisine başlamadan önce veya aynı zamanda her hastada uygulanması gereken yaşam tarzı değişiklikleri vardır. Bu yöntemlere ek olarak çeşitli ilaç tedavileri de denenebilir. Hastaların çoğunda etkin kan basıncı seviyelerine ulaşabilmek için iki veya daha fazla antihipertansif ilaç gerekmektedir (88).

2.4.3.1 Tedavi Hedefleri

Antihipertansif tedavinin asıl hedefi kardiyovasküler ve renal morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Özellikle 50 yaş üzeri olanlarda olmak üzere hipertansif çoğu hastada sistolik kan basıncı hedeflerine ulaşıldığında diastolik kan basıncı hedeflerine de ulaşılmıştır. Bunun tersi ise doğru değildir. Bu nedenle asıl hedef sistolik kan basıncı hedeflerini tutturmak olmalıdır. Sistolik ve diastolik kan basıncı hedef değerleri olan 140/90 mmHg altına inilmesi için yapılan tedaviler, kardiyovasküler komplikasyonlarda azalma ile ilişkilidir. Hipertansiyon ile birlikte diabeti veya renal hastalığı olanlarda ise hedef kan basıncı değerleri 130/80 mmHg'dır (88).

2.4.3.2 Kan basıncını Düşürmenin Faydaları

Klinik çalışmalarda antihipertansif tedavi inme insidansında ortalama %35-40, myokard infarktüsünde %20-25 ve kalp yetersizliğinde >%50 azalma ile ilişkilidir. Evre1 hipertansiyonu ve ek bir kardiyovasküler risk faktörü olan hastalarda sistolik kan basıncında 12 mmHg'lık düşüş ile 10 yılda tedavi edilen her 11 hastanın birinin ölümden korunabileceği tahmin edilmektedir. Ek kardiyovasküler ve hedef organ hasarı varlığında ise sadece 9 hastadan 1'inde bu derece kan basıncı düşüşünün 1 hastayı ölümden koruyabileceği öngörülmektedir (88).

Hipertansiyon tedavisini kabaca 2'ye ayırabiliriz.

1-Hipertansiyonun Nonfarmakolojik Tedavisi- Yaşam Tarzı Değişiklikleri

2-Hipertansiyonun Farmakolojik Tedavisi

2.4.3.3 Hipertansiyonun Nonfarmakolojik Tedavisi

Bütün hastalarca sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri yüksek kan basıncından korunmada çok önemlidir ve hipertansiyon tedavisinin vazgeçilmezidir. Kan basıncını azalttığı savunulan çok sayıda yaşam tarzı değişikliği mevcuttur (88). Bununla birlikte bu önlemler çoğu zaman yeterli kan basıncı düşüşünü sağlayamamaktadır. Bu yaşam tarzı değişiklikleri şunlardır;

1-Hipertansiyonu olan her kişinin tedavisinde ilk basamak sodyum alımının azaltılmasıdır. Sodyum alımı 4,7-5,8 gr/gün ile kısıtlanmalıdır.

2-Sebze, meyve ve baklagillerin tüketilmesinin arttırılması ile birlikte kolesterol ve satüre ve total yağın azaltıldığı diyet yaklaşımları yayarlıdır.

3-Kilo vermek, düzenli ritmik egzersiz ve alkol tüketiminin kısıtlanması, hipertansiyonun prevansiyonu ve nonfarmakolojik tedavi planları içine dahil edilmelidir. İdeal olanı normal vücut ağırlığına düşülmesi olsa da fazla kilolu hastaların büyük çoğunluğunda 4,5 kg gibi az bir kilo kaybının bile kan basıncında düşüğe yol açtığı gözlenmiştir.

4-Hipertansiyonun tedavisi ve korunmada, kalsiyum, magnezyumun ve stres tedavisinin rolünü destekleyen bulgular sınırlıdır

5-Tüm kardiyovasküler riskte azalma sağlamak için hastaya sigarayı bırakması ısrarla önerilmelidir.

2.4.3.4. Hipertansiyonun Farmakolojik Tedavisi

İdeal antihipertansif ilaç şu özelliklere sahip olmalıdır:

- Sistemik kan basıncını düşürmek açısından günde tek dozla uzun süreli olarak (24 saat) etkili olmalıdır;
- Yan etkileri ve istenmeyen metabolik etkileri olmamalıdır; ve hedef organ hasarının geri dönüşmesini kolaylaştırabilmelidir (104).

Etki mekanizmaları, kan basıncı düşüşü şu yollarla kolaylaştırmaya yöneliktir:

- Sodyumun böbrekten atılımını artırmak;
- Kalp debisini modifiye etmek; veya
- Sistemik damar direncini modifiye etmek.

Esansiyel hipertansiyon, kan basıncı regülasyonu, insülin duyarlılığı, lipid metabolizması ve damar büyümesi ve fonksiyonunda değişikliği içeren genetik olarak karmaşık metabolik ve kardiyovasküler bir hastalıktır. Bugün kullanılmakta olan antihipertansif ilaçların çoğu, hipertansiyonun sadece bir öge olduğu, genetik olarak karmaşık bir sendromu tedavi etmek için değil, primer olarak kan basıncını düşürmek için planlanmıştır. Doktorlar, antihipertansif ilaç seçimini yaparken, çeşitli ilaçların ve ilaç sınıflarının endikasyonları ve kontrendikasyonlarından ayrı olarak, aşağıdaki konuları göz önünde bulundurmalıdır. Birincisi, her antihipertansif ilaç, kardiyovasküler riski, kan basıncını düşürme kapasitesine paralel bir şekilde düşürür. Genel olarak, değişik ilaç sınıflarının monoterapi şeklinde kan basıncını kontrol etme kapasiteleri birbirine benzer. Hastaların yaklaşık olarak %50'si yeterli kontrol hedefine ulaşır. HOT çalışması ve UKPDS çalışması, olumlu etki elde etmek için, kullanılan ilacın tipinden bağımsız olarak, kan basıncının düşürülmesinin gerekliliği vurgulanmıştır (86,88). Ayrıca, HOT çalışmasının sonuçları, hipertansif bir popülasyonda,

diyastolik kan basıncının uygun şekilde kontrolünün kolaylıkla sağlanabileceğini kanıtlamıştır. Ancak, sistolik kan basıncında elde edilen sonuçlar, o kadar iyi olmamıştır; hastaların %40'ından fazlasında sistolik kan basıncı 140 mmHg'nın üzerinde bulunmuştur. Sistolik kan basıncının iyi kontrol edilmemiş olması, HOT çalışmasında uygulanan yetersiz tedavinin sonucu olabilir. Bu bağlamda, diüretiklerin, ikinci basamak tedavide kullanılacak en iyi ilaçlar olduğu öne sürülmüştür. HOT çalışmasında, hastaların sadece %22'si bu tedaviyi almıştır. Burada, diüretik üçüncü basamak tedavi olarak kullanılmıştır. Yine de, sistolik kan basıncının diyastolik kan basıncına göre daha zor kontrol edilmesi olasılığı açığa kavuşturulmalıdır. Bu olasılığın lehine olan bir gerçek, yaşın ilerlemesi ile sistolik ve diyastolik kan basıncının gidişinin farklı olmasıdır. Sistolik kan basıncı yaşın ilerlemesi ile birlikte sürekli bir şekilde yükselir. Buna karşılık, diyastolik kan basıncı 60 yaşından sonra spontan olarak düşer. Bu evrim yaşın ilerlemesi ile birlikte diyastolik kan basıncının kontrolünü kolaylaştırırken, sistolik kan basıncının ve nabız basıncının kontrolünü daha zor bir hedef haline getirir. İkincisi, antihipertansif ilaçların, kan basıncında düşüşün koruyucu etkisine kısmen karşı gelen ilişkili risk faktörleri üzerinde olumsuz etkileri olabilir. İnsülin direncini ve dislipidemiye iyileştiren veya en azından alevlendirmeyen ilaçlar tercih edilmelidir (88). Üçüncüsü, antihipertansif ilaçların, kan basıncını düşürme kapasitelerinin ötesinde olumlu etkileri olabilir. Bu anlamda, anjiyotensin konverting enzim(ACE) inhibitörlerinin üst düzeyde ki kardiyorenal koruyucu özellikleri, sadece hemodinamik etkileri ile değil, aynı zamanda kalp, böbrek ve damarlarda, genlerin ekspresyonunu indirekt olarak değiştirebilme kabiliyetleri ile ilişkilidir. Bu etkiler, yeni eşik kan basıncı değerinde farmakolojik tedaviye başlandığı zaman çok önemli olabilir. Bu yeni eşik değer, HOT ve UKPDS çalışmalarına göre oldukça düşüktür. Dördüncüsü, orta düzeydeki bitiş noktalarının varlığı ile onaylanan subklinik hastalık varlığı, ilaç seçimini etkileyebilir. Sol ventrikül hipertrofisi veya mikroalbuminürinin varlığı seçimimizi özellikle etkileyebilir ve reninanjyotensin sistemini bloke eden ilaçları tercih etmemize yol açar. Son olarak, değişik sınıftan iki ilacın sabit kombinasyonları, birinci basamak tedavisi olarak düşünülebilir (93).

2.5.1 Hiperkolesterolominin klinik önemi ve ulusal klavuzlar

Kolesterol her ne kadar tüm hücre membranlarında, steroid hormonlarda ve safra asitlerinin yapısında bulunan yasamsal bir molekül olsa da, yüksek kolesterol düzeyleri hipertansiyon, obezite, sigara kullanımı ve diyabetes mellitusa ek olarak koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır (105). Kolesterol düzeyi ile koroner arter hastalığı mortalitesi arasındaki ilişki doğrusal bir beraberlik gösterir. Öyle ki, serum total

kolesterolündeki her 20 mg/dl artış, koroner kalp hastalığı mortalitesinde %12'lik bir yükselme yaratır. Yapılmış çalışmalarda, total kolesteroldeki her %1'lik yükselmenin, koroner arter hastalığı riskinde yaklaşık %2'lik bir artışa sebep olduğu gösterilmiştir (106). Tipik olarak total serum kolesterolünün %60-70'lik kısmını LDL kolesterol oluşturur. Total serum kolesterolünün büyük kısmını taşıyan bu lipoprotein aterojenik özellikte olduğu birçok epidemiyolojik çalışma ile gösterilmiştir. Bununla birlikte, başka kardiyovasküler risk faktörü olmaksızın, sadece homozigot veya heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan hastalarda koroner arter hastalığı riskinin belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir. Son olarak, yapılmış kontrollü randomize çalışmalarda, LDL kolesterolün ilaç tedavisi ile düşürülmesinin, koroner kalp hastalığı riskini belirgin biçimde azalttığı saptanmıştır (107). Bu nedenle, hem Amerikan hem de ulusal kılavuzlarda LDL kolesterol temel tedavi hedefi olarak gösterilmektedir (108). Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma (TKDKKHK) Kılavuzu ve National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III) kılavuzu, kardiyovasküler risk durumuna bakılmaksızın, her beş yılda bir, 20 yaş ve üzerindeki bireyler için, serum total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini içeren açlık lipid profiline bakılmasını önermektedir (108). Bir bireyin koroner arter hastalığı riskini ve tedaviye olan ihtiyacını belirlemede ilk yapılması gereken, serum kolesterol düzeylerinin değerlendirilmesi ve sınıflandırılmasıdır. NCEP ATP III ve TKD KKHK kılavuzlarında bireyler, sahip oldukları değişik kolesterol fraksiyonlarına göre sınıflandırılmıştır (Tablo 2)(108).

Tablo 2 : TKD KKHK ve NCEP ATP III kılavuzlarına göre kan lipid sınıflaması

Serum lipid konsantrasyonu (mg/dl)	Sınıflama
LDL kolesterol	
<100	Normal
100-129	Normale yakın veya hafif yüksek
130-159	Sınırdaki yüksek
160-189	Yüksek
≥190	Çok yüksek
Total kolesterol	
<200	Normal
200-239	Sınırdaki yüksek
≥240	Yüksek
HDL kolesterol	
<40	Düşük
≥60	Yüksek
Trigliserid	
<150	Normal
150-199	Sınırdaki yüksek
200-499	Yüksek
≥500	Çok yüksek

Hastanın Frederickson sınıflamasına (Tablo 3) göre lipid fenotipinin ortaya konması için, açlık lipoprotein analizi yapılabilir. Bu sınıflama trigliserid ve lipoprotein fraksiyonlarına duyarlıdır. Her lipid fenotipi, multipl genetik ve sekonder dislipidemi nedenleri ile ilişkilidir. Terapötik kararları yönlendirmek açısından yararlı olmakla birlikte spesifik bir lipid bozukluğu tanısı oluşturmaz (109).

Tablo 3:Hiperlipidemilerde Frederickson Sınıflaması.

Fenotip	Yükselen lipoproteinler	Sonuç	Aterojenisite	Genetik ilişkisi
I	Şilomikronlar	Çok yüksek TG	?	Apo CII eksikliği, ailesel şilomikronemi
IIa	LDL	Yüksek kolesterol	+++	Ailesel hiperkolesterolemi Ailesel kombine hiperlipidemi Ailesel defektif Apo B
IIb	LDL ve VLDL	Yüksek kolesterol ve TG	+++	Ailesel hiperkolesterolemi Ailesel kombine hiperlipidemi
III	IDL	Yüksek kolesterol ve TG	+++	Ailesel disbetalipoproteinemi
IV	VLDL	Yüksek TG ve normal veya hafif yüksek kolesterol	+	Ailesel endojen hipertrigliseridemi Ailesel kombine hiperlipidemi
V	VLDL ve şilomikron	Çok yüksek TG ve normal veya hafif yüksek kolesterol	+	Ailesel karışık hipertrigliseridemi

Apo: apolipoprotein, **LDL:** düşük dansiteli lipoprotein, **IDL:** orta dansiteli lipoprotein, **VLDL:** çok düşük dansiteli lipoprotein, **TG:** trigliserid

Trigliserid ve LDL kolesterol düzeyleri elde edildikten sonra ilk yapılması gereken hiperlipideminin sekonder nedenlerinin araştırılmasıdır (Tablo 4). Hem hiperkolesterolemi hem de hipertrigliseridemi yapan ikincil nedenlerin saptanması, primer hiperlipidemi tedavisinden farklı olarak, sebebe yönelik tedavilerin uygulanmasını gerektirir. Sekonder hiperlipidemi nedenlerinin çoğu uygunsuz yaşam tarzı nedeniyle şiddetlenir (109) .

Tablo 4: Sekonder hiperlipidemi nedenleri

Hiperkolesterolemi ile ilişkili	
<ul style="list-style-type: none">• Hipotiroidi• Nefrotik sendrom• Kronik karaciğer hastalığı• Cushing sendromu• Hiperparatiroidi	<ul style="list-style-type: none">• Glukokortikoid kullanımı• Beta bloker kullanımı• Diüretik kullanımı• Pankreatit
Hipertrigliseridemi ile ilişkili	
<ul style="list-style-type: none">• Diabetes mellitus• Östrojen kullanımı• Kronik böbrek yetmezliği• Gebelik	<ul style="list-style-type: none">• Alkolizm• Akut intermittan porfiri• Lipodistrofi

Sekonder hiperkolesterolemi nedenleri ekarte edildikten sonra yapılacak olan, hastanın koroner arter hastalığı riskini değerlendirmektir. Serum LDL düzeyi hedeflerini belirlemede kullanılan, koroner kalp hastalığı majör risk faktörleri, yaş, sigara, hipertansiyon, HDL kolesterol düşüklüğü ve ailede erken koroner arter hastalığı bulunmasıdır (Tablo 5).

Tablo 5: LDL kolesterol dışında koroner kalp hastalığı için majör risk faktörleri.

<ul style="list-style-type: none">• Yaş (erkek ≥ 45, kadın ≥ 55)• Aile hikayesi (<55 yaş birinci derece erkek ,<65 yaş birinci derece kadın akrabalar)• Düşük HDL kolesterol (<40 mg/dl)*• Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg ya da antihipertansif tedavi alıyor olmak)• Sigara içimi
<p>*NCEP ATP III'e göre HDL kolesterol ≥ 60 mg/dl olduğunda negatif bir risk faktörü olarak kabul edilir.</p>

Bu risk faktörleri eşliğinde, hastanın 10 yıllık koroner arter hastalığı riski hesaplanarak, yüksek riskli gruplarda daha LDL düşük düzeyleri hedeflenmesi 2001 yılında yayınlanan NCEP ATP III kılavuzunda belirlenmiştir. Ancak daha sonra yapılan bes büyük çalışma, bu kılavuzun 2004 yılında güncellenmesine aracı olmuştur (110-113). Bu en son güncelleme günümüzde, klinik uygulamalarda LDL kolesterol hedefleri ile yaşam tarzı değişiklikleri (YTD) ve tedavi ölçütlerini belirlemektedir (Tablo 6-7) (114) .

Tablo 6: Hiperkolesterolemide NCEP ATP III 2004 güncellemesi sonrası tedavi önerileri.

Risk sınıfı	LDLhedefi (mg/dl)	YTD, LDL (mg/dl)	İlaç için LDL(mg/dl)
Yüksek risk: KAH veya eşdeğeri* (10 yıllık risk > %20)	<100 (opsiyonel<70)	≥100	≥100 (<100 ilaç opsiyonel)
Orta-yüksek risk: ≥ 2 risk faktörü (10 yıllık risk > %10-20)	<130	≥130	≥130 (100-129 ilaç opsiyonel)
Orta risk: ≥ 2 risk faktörü (10 yıllık risk <%10)	<130	≥130	≥160
Düşük risk: 0-1 risk faktörü	<160	≥160	≥190 (160-189 ilaç opsiyonel)
NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, YTD: yaşam tarzı değişikliği, KAH: koroner arter hastalığı *KAH eşdeğeri: Diğer aterosklerotik hastalıklar (periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması, semptomatik karotis hastalığı), Diabetes mellitus, %20' nin üzerinde 10 yıllık risk yaratan risk faktörü kombinasyonu			

Genel olarak yaşam tarzı değişikliği, kilo verme, fiziksel aktiviteyi artırma, günlük 200 mg düzeyinin altında kolesterol alma ve doymuş yağların günlük alınan toplam kalorinin %7'sinden azını teşkil etmesine çalışma şeklinde özetlenebilir. Bunun yanı sıra günlük ortalama 2 gr bitkisel sterol tüketimi ile 10-25 gr lif alımı önerilmektedir. NCEP ATP III kılavuzu, kolesterolü kontrol altına almak için ideal bir diyeti özetlemiştir.

Tablo 7: NCEP ATP III yaşam tarzı değişikliği önerilerinde günlük kalori dağılımı.

	Günlük toplam kalorinin
Toplam yağ	%25-35
Poliansattüre yağ	%10
Monoansattüre yağ	%20
Karbonhidrat	%50-60
Protein	%15
Bitkisel sterol	2 gr/gün
Eriyebilir lif	10-25 gr/gün (en az 5-10 gr/gün)

Tüm bu yaşam biçimi değişiklikleri, total ve LDL kolesterol seviyelerinde ortalama %15-30 arasında düşüşler sağlar. Sadece LDL kolesterol düzeylerindeki düşüşün yanı sıra, özellikle kilo kaybı, düzenli egzersiz ve sigaranın bırakılmasıyla sağlanan HDL kolesterol seviyesindeki artış da kardiyovasküler riskin azaltılmasında anahtar rol oynar. Yapılmış, prospektif, bes yıl izlemli bir çalışmada, kalıcı kilo kaybının, HDL kolesterolü erkeklerde %4, kadınlarda ise %6,3 oranında arttırdığı gösterilmiştir (115). Bunun yanı sıra, düzenli egzersiz yapanlarda, sedanter yaşayanlara oranla HDL kolesterol düzeylerinin en az %20 daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sigara kullanımı HDL kolesterol düzeylerini belirgin şekilde düşürmektedir. Buna karşın, sigaranın bırakılmasından bir yıl sonra, HDL kolesterol düzeyleri içmeyenlere benzer bulunmaktadır (116). Ancak tüm bu yaşam tarzı değişiklikleri çoğu zaman hedeflenen LDL kolesterol düzeylerine erişmede yetersiz kalmakta, bu nedenle bu hastaların ilaç tedavisi almaları gerekli olabilmektedir. Günümüz kılavuzlarında tedavi hedefi temel olarak LDL kolesterol olduğuna göre, hiperkolesterolemi tedavisinde esasen LDL kolesterol düzeylerini düşürmeye yarayan HMG KoA redüktaz inhibitörü ilaçların kullanılmakta olduğunu tahmin etmek zor değildir.

2.5.2 Statinler

Hiperlipidemi tedavisinde LDL kolesterol tedavinin primer hedefidir. Tedavide koroner arter hastalığı riskini etkileyen ve LDL kolesterolü düşüren diyet, egzersiz ve sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri bütün hastalara önerilmekle birlikte, koroner arter hastalığı riski taşıyan kişilerde tedavi hedeflerine ulaşmak için çoğunlukla statinler kullanılmaktadır. Statinlerin lipid düşürücü etkileri, 1976'da Endo ve arkadaşları tarafından tesadüfen saptanmıştır (109). Statinler 1980'lerin sonlarına doğru klinik kullanıma girmişlerdir. Statinlerin ilk jenerasyonunu oluşturan lovastatin ve pravastatin molekülleri, mantar metabolitlerinden doğal olarak üretilmiştir. Daha sonra yarı sentetik olan simvastatin kullanılmaya başlanmıştır. Tamamen sentetik olan fluvastatinin üretiminden sonra da, daha yeni kuşak statinler olan cerivastatin, atorvastatin ve en son olarak da rosuvastatin imal edilmiştir. Statinler kolesterol biyosentezinde anahtar role sahip olan HMG CoA redüktaz enzimini geri dönüşümlü şekilde inhibe ederek, plazma kolesterol, LDL kolesterol, Apo B ve trigliseridleri düşürür, HDL kolesterol düzeylerini arttırır (117). Kolesterol sentezi inhibisyonu karaciğerin kolesterol içeriğini azaltmakta ve serum LDL kolesterol düzeylerini düşüren LDL reseptörlerinin ekspresyonunu arttırmaktadır. Statinler ayrıca lipoproteinlerin hepatik sentezini azaltmaktadır (118). Statinler, koroner arter hastalığı mortalitesini azaltmada, aterom progresyonunu önlemede ve regresyon sağlamada etkili ilaçlardır (107). Mortalitedeki azalma, ortalama kolesterol düşüşü ile orantılıdır. Literatürde serum kolesterol düzeyinde %10-20 oranındaki azalmanın, mortalitede %23, %20'den fazla düşüşün ise mortalitede %30 azalmayı sağladığı bildirilmektedir (119). Serum kolesterol düzeyindeki azalma ile sağlanan faydanın, başlangıç kolesterol düzeylerinden bağımsız olduğu bilinmektedir. Statinler her iki cinsten ve yaşlı popülasyonda da faydalı bulunmuştur (107,110). Anjina pectoris, serebrovasküler olay, koroner arter bypass ve perkütan girişim sıklığını da anlamlı derecede azaltmaktadırlar (107,120). Değişik statin moleküllerinin serum lipidleri üzerine etki dereceleri aynı değildir (Tablo 8). Klasik olarak aynı statinin dozundaki iki kat artış, total kolesterolde %5'lik, LDL kolesterolde ise %7'lik ek düşüş yapar (121).

Tablo 8: Farklı statinlerin farklı dozlarda lipid düşürücü etkileri

Statin ilacı (mg/gün)						Kolesterol düzeylerinde azalma	
Atorvastatin	Simvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Rosuvastatin*	Total	LDL
5	10	20	20	40		%22	%27
10	20	40	40	80		%27	%34
20	40	80				%32	%41
40	80				10	%37	%48
80	160				20	%42	%55

• Rosuvastatin orijinal makalede yer almamaktadır.

Statinler akşam saatlerinde alındıklarında daha etkin olurlar. Çünkü endojen kolesterol sentezi gece en yüksek düzeyde bulunur. Elde edilmiş biçimlerine göre sentetik ve doğal statinler olarak sınıflandırılırlar. Mevastatin, lovastatin, simvastatin ve pravastatin doğal statinlerdir. Oysa cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin ve rosuvastatin sentetik statin grubunu oluştururlar. Statinler metabolizmalarına göre de hidrofilik ve lipofilik olmak üzere ayrılırlar. Pravastatin ve rosuvastatin hidrofilik, diğerleri ise lipofiliktir (Tablo 9)

Tablo 9: Yapı ve tiplerine göre statinler

Doğal	Sentetik	Hidrofilik	Lipofilik
Mevastatin	Fluvastatin	Pravastatin	Lovastatin
Pravastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
Lovastatin	Cerivastatin		Atorvastatin
Simvastatin	Dalvastatin		Fluvastatin
	Rosuvastatin		

Lipofilik olan statinler, doku ve karaciğere selektiftirler. Vücuttan atılabilmek için karaciğerde metabolize olarak, hidrofilik şekle dönüşürler. Ön ilaç şeklinde olup, hücre

duvarından perfüzyonla geçebilirler. Hidrofilik olan statinler ise hücre duvarını sodyumdan bağımsız safra asiti taşıyıcısı yardımıyla geçerler, doku selektiviteleri düşüktür (122).

2.5.2.1 Statinlerin pleotropik etkileri:

İlaçların amaçlanan etkisi dışında, diğer sistemler üzerine olan farklı etkilerine pleotropik etkiler denir. Bu etki ilacın primer metabolizması ile ilgili olabileceği gibi tamamen bağımsız da olabilir. Bilindiği üzere statinlerin esas amaçlanan etkileri LDL kolesterolün düşürülmesidir. Pleotropik etkileri ise, LDL oksidasyonunu azaltıcı, anti inflamatuvar, plak stabilizasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu azaltıcı etki, antiagregan, tümör büyümesi üzerine etki, immün sisteme etki, osteoporoz ve inme üzerine olan etkileri başlıkları altında toplanabilir (122-125). Statin tedavisinin değerlendirildiği büyük çalışmalarda, LDL kolesterol düzeylerindeki azalmanın getirmesi beklenen faydadan daha fazla klinik yarar görülmüştür.

2.5.2.2 Statinlerin yan etkileri

Statinler genellikle iyi tolere edilirler. Statinlere bağlı, klinik açıdan en önemli yan etkiler hepatotoksisite, myopati, rabdomiyoliz ve ilaç etkileşimleridir. Bunların dışında gastrointestinal bozukluklar, dispepsi, baş ağrısı, döküntü, periferik nöropati ve uyku bozuklukları görülebilmektedir (122,126,127).

2.6. Antioksidanlar Ve Peroksidayon

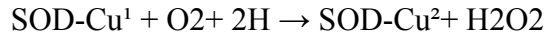
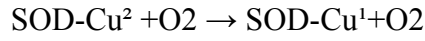
2.6.1 Antioksidanlar ve SOD

Bir antioksidan, "oksitleyici substrata kıyasla daha düşük konsantrasyonda bulunan substratın oksidasyonunu önleyen veya geciktiren herhangi bir madde" olarak tanımlanabilir (128). Yapısal proteinler, hücre zarlar, enzimler, lipidler ve DNA bütünüyle, oksitlenebilir substratlar olarak sınıflandırılır. Bu nedenle antioksidanlar, reaktif oksijen ara ürünlerinin sebep olduğu hasarı hafifletmede önemli bir rol oynar. İyi bilinen biyolojik antioksidanlar; SOD, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz, vitamin E, glutatyon, askorbik asit, seruloplazmin ve triptofandır. Bu antioksidanların çeşitli etki mekanizmaları vardır. Antioksidanlar; metal iyonlarını bağlayarak, peroksitleri nonradikal bileşiklere parçalayarak, başlatıcı radikalleri ortadan kaldırarak, zincir reaksiyonu başlamasını önleyerek, zincir reaksiyonlarını kırarak görev yaparlar. Katalaz O₂ ve H₂O sağlamak için H₂O₂ 'in parçalanmasını katalizler. Katalaz, hidrojen peroksit için spesifiktir. Halbuki glutatyon peroksidaz H₂O₂ veya lipid hidroperoksitlerin parçalanmasını katalizleyebilir (129). Lipid peroksit radikallerin tepkimesiyle lipit peroksidasyonun artışını engelleyen vitamin-E; en önemli hidrofobik temizleyicidir. Serbest radikallere karşı vücutta "antioksidanlar" olarak isimlendirilen savunma sistemleri bulunmaktadır. Antioksidanların yerleşim yerlerine göre sınıflandırılması aşağıdaki gibi şematize edilebilir;

Yerleşim bölgelerine göre:

- a. Hücre içi antioksidanlar (SOD, Katalaz, GSH-Px, Sitokrom oksidaz, Glutatyon)
- b. Membranda bulunan antioksidanlar (E, A ve C vitaminleri)
- c. Hücre dışı antioksidanlar (Transferin, Laktoferrin, Haptoglobulin ve hemopeksin, Seruplazmin, Ürik asid, Askorbik asit, Billirubin, Mukus ve Glukoz)

Süperoksid Dismutaz Süperoksid radikalini dismutasyona uğratarak detoksifiye eder. Organizmada substrat olarak serbest radikal kullanan tek enzim SOD' dir. SOD' nin Cu-Zn ve Mn kapsayan iki ayrı izoenzimi bulunmaktadır. Cu ve Zn içeren tipi sitozolde, Mn içeren tipi ise mitokondride yerleşim gösterir. Oksijenin suya indirgenmesi sırasında radikal oluşumunu önler. Hücre içinde mitokondride doğal olarak bulunan bir enzim olup bu enzimin aktivitesi yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır ve doku pO₂ (parsiyel oksijen basıncı) artışı ile artar. Enzimin fizyolojik fonksiyonu; oksijen kullanan hücreleri süperoksid serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Bu etkisini süperoksid radikallerini daha az reaktif olan hidroksi peroksid formuna çevirerek gerçekleştirir. Böylece hücresel bölmelerdeki süperoksid düzeylerini kontrol ederek önemli bir savunma sağlar. SOD' nin, süperoksid anyonuna olan etkisi şu şekildedir. Süperoksid anyonu, SOD' nin yapısındaki Cu⁺² ve bir arginin rezidüsünün guanido grubuna bağlanır. Bu bağlanma sonucunda süperoksiden bir elektron Cu⁺² 'a transfer olurken Cu⁺¹ ve moleküler oksijen meydana gelir. İkinci bir süperoksid anyonu Cu⁺¹ ' dan bir elektron, bağlanma ortağından ise iki proton alarak hidrojen peroksidi oluştururken, enzim tekrar Cu⁺¹ formuna dönmüş olur (130).



Süperoksid dismutazın katalizlediği reaksiyonun hızı spontan reaksiyonun yaklaşık 400 katıdır. İnsanda iki tipi bulunmaktadır. Bunlar sitozolde bulunan dimer, Cu ve Zn ihtiva eden izomer (Cu-Zn SOD) ile mitokondride bulunan tetrametrik Mn ihtiva eden izomerlerdir (Mn SOD). Hücrede en bol izomer sitozolik Cu-Zn SOD dir. Cu-Zn SOD 21 nolu kromozomda, Mn SOD 6 nolu kromozomda lokalizedir. Sitosolik Cu-Zn SOD siyanidle inhibe edilirken, mitokondrial Mn SOD inhibe olmaz. Her iki SOD' nin katalizlediği reaksiyon aynıdır. Böylece peroksidasyonu inhibe eder. Normal metabolizma esnasında hücreler tarafından yüksek miktarda süperoksid üretimi olmasına rağmen SOD sayesinde intrasellüler süperoksid düzeyleri düşük tutulur.

SOD aktivitesindeki genetik ya da sonradan meydana gelmiş değişiklikler ile hastalığa karşı hassasiyet yada direncin birbiriyle ilişkili olabileceği kaydedilmiştir. Romatoid artrit, diabetik, hipertrigliseridemik hastalıklarda ve Behçet hastalığında da süperoksid üretimi ile süperoksid toplayıcı aktivite arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Cu-Zn SOD' ın

spesifik aktivitesi Down sendromlu hastaların eritrositlerinde yüksek, prematürelere ve yaşlıların eritrositlerinde düşük bulunmuştur. Ramos et al glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutazın myokardın farklı zonlarında lokal değişim gösterdiklerini belirttiler (131). Andersen, Knight iskemik miyokardial hasarın daha fazla olduğu bölgelerde, interventriküler septum ve sol ventrikül ön duvarında süperoksit dismutaz aktivitesinin daha yüksek olduğunu tespit ettiler (132).

2.6.2 Peroksidasyon ve MDA

Herhangi bir nedenle oluşan myokardiyal hipoksi ve/veya iskemi sırasında ortaya çıkan serbest radikaller, sitokinler ve nitrik oksit (NO) iskeminin erken evresinde, nötrofil ve monositlerin intimayı infiltre ederek endotel hücrelerinde hasara neden olması sonucu ortaya çıkar ve lipid peroksidasyonunu indüklerler (133). Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünleri de myokardiyal hasarda rol oynar (134).

Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından etkilenirler, fakat lipidler en hassas olanlarıdır. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı, lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve oldukça zararlıdır. Çünkü, kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan hidroperoksitlerinin yıkımı, geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşurlar. Bu bileşikler, ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar.

Üç veya daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiobarbütirik asitle ölçülebilen malondialdehit (MDA) meydana gelir. MDA, yağ asidi oksidasyonun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir (130). Lipidlerden, arasidonik asid metabolizması sonucu serbest radikal üretimine "enzimatik lipid peroksidasyonu", diğer radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna ise. "nonenzimatiklipid peroksidasyonu" ' adı verilir. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid hidroperoksitlerinin yıkımı, geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehidler oluşurlar. Bu bileşikler, ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Üç veya daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiobarbütirikasidle ölçülebilen malondialdehid (MDA)

meydana gelir. Bu metod lipid peroksid seviyelerinin ölçülmesinde sıklıkla kullanılır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direk olarak membran yapısına ve indirek olarak reaktif aldehydler üreterek diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece, birçok hastalığa ve doku hasarına sebep olur. Lipid radikallerinin hidrofobik yapıda olması yüzünden reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerle meydana gelir. Membran permeabilitesi ve mikroviskozitesi ciddi şekilde etkilenir. Peroksidasyonla oluşan malondialdehyd, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir. Bu etkiler, malondialdehydin niçin mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar (130).

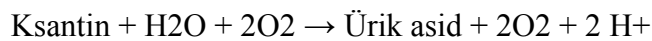
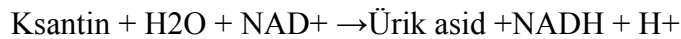
2.6.3 Serbest radikaller, ateroskleroz ve iskemi

Son zamanlarda, iskemik miyokardiyal yaralanmadan serbest radikallerin sorumlu olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Damar endoteli, oksijen radikallerine ve lipid peroksidlerine karşı çok duyarlıdır. Reaktif oksijen radikallerinin; vasküler düz kas hücrelerinin büyüme ve proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Endotel hücreleri, in vitro şartlarda süperoksid radikali üretirler. Fakat bu hücrelerin in vivo şartlarda, süperoksid anyonunu sürekli mi, yoksa iskemi- reperfüzyon gibi zarar verici belli şartlar altında ürettiği bilinmemektedir. Endotel hücreleri tarafından üretilen NO ile süperoksid radikali karşılaştıkları zaman eşlenmemiş elektronlarını paylaşarak radikal olmayan şekle dönüşürler. Sonuçta süperoksid radikali, NO'nin vazodilatatör etkisini antagonize eder. SOD ise NO'nin ömrünü uzatır. Damarda fazla miktarda üretilen süperoksidin, hipertansiyonun sebeplerinden biri olabileceği öne sürülmüştür. Serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler, hücre membranlarında zedelenmeye yol açan lipid peroksidasyonunu başlatırlar (128). Böylece damar geçirgenliği artarak, plazma proteinleri ve lipoproteinler intimaya geçerler. Bu da monosit makrofajların damar duvarına geçişini daha da arttırarak aterogenezi hızlandırır. Özellikle hidroksil radikalının miyokardda yapısal değişikliklere yol açtığı ve in vitro uygulanan SOD' nin bu değişiklikleri önlediği, dolayısıyla serbest radikallerin gerçekten hasarla ilgili oldukları gösterilmiştir. Doku iskemisi sırasında meydana gelen hasarın büyük bir bölümü, moleküler oksijenin dokuya girdiği reperfüzyon esnasında oluşur (128-130). Bu yüzden, bir bakıma içiçe geçmiş olan iskemi ve reperfüzyon olaylarını birlikte değerlendirmek uygun olacaktır. Miyokardda birçok potansiyel serbest radikal kaynağı bulunduğundan, bu radikallerin en önemli üretim yerini belirlemek oldukça zordur. Çünkü

farklı periyodlu iskemi ve reperfüzyondan sonra serbest oksijen radikalleri farklı kaynaklardan üretilirler. Dolayısı ile iskemi periyodundan sonra radikaller, bir veya iki kaynağa bağlı iken, perfüzyon geciktirilirse, diğer bazı kaynaklar da önemli hale gelirler. Reperfüze iskemik miyokardiumda, aşağıda belirtildiği gibi en az üç tane faal oksijen radikal üretim kaynağı bulunur (Şekil 7):

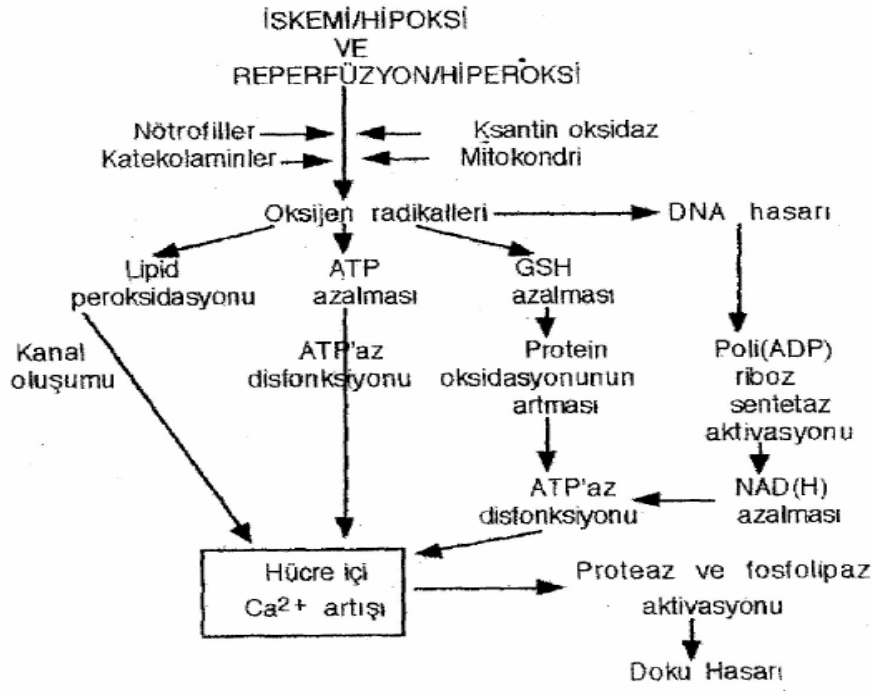
a- Önce aktive fosfolipaz, hücre membran fosfolipidlerinden araşidonik asidi serbestleştirir. Bu da serbest radikal oluşturan siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarını aktive eder.

b- NAD⁺ yi NADH'a indirgeyen ksantin dehidrogenaz (XD) ksantin oksidaza (XO)'a dönüştür. Bu dönüşümden hücre içinde bulunan proteazlar sorumludur. Dönüşüm miktarı, doku iskemisinin süresiyle orantılı olup, farklı organlarda farklı oranlarda meydana gelir. XO, düşük oksijen basıncında aktif değildir; reperfüzyonda oksijen basıncı arttığında o da aktifleşir. Enzimin tabii şekli XD olup; sağlam dokularda enzimin yaklaşık % 10'u XO formunda bulunur. Kapiller endotelial hücreler, miyositlere nazaran daha fazla XO ve Pürin Nükleosid Fosforilaz aktivitesi ihtiva ederler. Ancak, endotelial hücreler muhtemelen miyokard ağırlığının % 1'inden daha azını oluşturdukları için, miyokard homojenatlarında çok düşük seviyede XO bulunur. XO, süperoksid radikalini üreten enzimdir. Süperoksid anyonu, vasküler endotel hücrelerin yaralanmasında önemli bir etken olmasına rağmen miyosit ölümünün direk bir sebebi değildir.



İskemik hücrelerde ATP depoları hızla azalırken, pürin nükleozid fosforilaz aktivitesi ile XO enziminin substratı olan ksantin ortamda birikir. Reperfüzyon esnasında oksijenin dokulara yeniden girişi ile XO, bu maddeyi kullanarak süperoksid üretiminde adeta bir patlamaya sebep olur.

c- Ayrıca, miyokardiyal iskemi, kompleman sistemini ve kemotaktik faktörlerin oluşumunu aktive eder. Sonuçta bu bölgede toplanan nötrofiller, NADPH oksidaz enzimi sayesinde süperoksid üretirler. Nötrofiller, radikal üretiminden ay olarak, kapiller tıkaç oluşturarak da iskemik hasarın artışına katkıda bulunurlar. Hayvan deneylerinde, nötrofil kemotaksisinin önlenmesi veya hayvanların nötropenik hale sokulmasıyla, iskemik hasarın azaltılabileceği gösterilmiştir.



Şekil 7: Postiskemik reperfüzyonda serbest oksijen radikali kaynakları ve doku hasarı

Miyokard iskemisinin yol açtığı doku hasarı doğrudan doğruya iskeminin şiddeti ve süresine bağlıdır. Zamanında yapılan reperfüzyon insan ve hayvanlarda infarkt alanını küçültmekte, sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme sağlamaktadır. Bununla birlikte reperfüzyonun kendisi hasarda bir artışa sebep olabilir. Buna "reperfüzyon hasarı" denilir. iskemik dokuda, radikal temizleyici enzimlerin düzeylerindeki azalmalardan dolayı reperfüzyon hasarı daha da şiddetlenir. Son zamanlarda süperoksid radikalının reperfüzyon aritmelerinin ortaya çıkmasında önemli rolünün olabileceği ileri sürülmüştür. İskemi ve reperfüzyon hasarının genişliğini sınırlandırmak amacıyla oksijen toksisitesine karşı kullanılan müdahalelerde önerilen koruyucu mekanizmalar şunlardır:

- a. Nötrofillerin baskılanması ile nötrofillerce oluşturulan serbest oksijen radikalleri üretiminin engellenmesi
- b. Ekstrasellüler oluşan serbest oksijen radikallerinin enzimlerce toplanması
- c. Endotelial XO'nun inhibisyonu
- d. Hem intrasellüler, hem ekstrasellüler etki gösteren serbest radikal toplayıcılarının kullanılması: İonol, N-2 merkaptopionil glisin, dimetiltioüre, N-asetil sistein ve mannitol gibi

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta seçimi

Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi kardiyoloji polikliniğine 05.08.2008- 11.02.2009 tarihleri arasında çeşitli şikayetlerle başvuran, incelemeler sonucu JNC 7 kriterlerine göre evre I-II (tansiyon arteri 140/90 ve üzeri) ve NCEP ATP III kriterlerine sınırdaki yüksek hiperlipidemisi olan toplam 64 hasta kabul edildi. Hastalar kendi arasında rastgele yöntem ile 2 gruba ayrıldı. Bir gruba 30 mgr/gün zofenopril (n=32), diğer gruba ise 5-10 mgr/gün amlodipin (n=32) tedavisi 3 ay süre ile başlandı. 3 ay sonunda her iki gruba atorvastatin 10-20 mg ilave edildi ve 3 ay daha takip edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışma öncesinde, tuz tüketiminin azaltılması, vücut ağırlığının azaltılması, düzenli fiziksel egzersiz ve lifli gıdalardan (sebze ve meyveler) zengin ancak doymuş yağlardan ve total lipit açısından fakir diyetle beslenme gibi yaşam tarzı değişiklikleri anlatıldı ve bu konuları anlatan bir broşür verildi. 4 hafta sonunda yaşam tarzı değişikliklerine uymayan 64 hasta çalışmaya alındı. Yaşam tarzı modifikasyonuna uymayan yada ilaç kullanım periyodunda düzenli ilaç kullanmadığı saptanılan 3 hasta (1'i zofenopril grubunda, 2'si amlodipin grubunda) çalışma dışı bırakıldı. Zofenopril grubunda 2 hasta tedavi boyunca şiddetli öksürük yan etkisinden dolayı çalışma dışı bırakıldı. Amlodipin grubunda 6 hastada pretibial ödem geliştiği için çalışma dışı bırakıldı. Zofenopril grubunda 29, amlodipin grubunda 25 hasta olmak üzere geriye kalan 54 hastada 6 aylık tedavi periyodu tamamlandı ve kontrol ölçümleri alındı. Hastaların bazal eko, vasküler (FMD ve karotis intima-media kalınlığı) ve biyokimyasal parametreleri (lipit, hsCRP, ürikasit, NO, MDA, SDM, katalaz) alındı ve ardından rastgele yöntemle ilaç gruplarına ayrıldı. 3 aylık antihipertansif tedavinin ardından hastalara tekrar eko, vasküler ve biyokimyasal parametreler bakıldı ve 3 ay süre ile atorvastatin tedavisi eklendi. Toplam 6. ayın sonunda eko, vasküler ve biyokimyasal parametreler tekrarlandı. Ayrıca hastalar her ay düzenli olarak KB açısından takip edildi.

3.2. Kan basıncı ölçümleri :

Tüm hastalar en az 10 dakikalık bir dinlenme periyodu sonrasında arkalıklı bir sandalyede, rahat oturur ve ayakları yere basar pozisyonda, sağ kol destekli olacak şekilde oturtuldu. Kan basıncı ölçüm cihazının manşonu, önkolun en az %80 'nini saracak şekilde yerleştirildi. Radial nabız palpe edildikten sonra nabızın kaybolduğu seviyeye kadar manşon şişirildi. Bu noktadan sonra steteskop ile dinlenerek saniyede 10 mmHg hızında basınç düşürüldü. Karotkoff sesleri kullanılarak sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri belirlendi ve kaydedildi. Ölçüm öncesi en az 30 dk sigara, çay ve kahve tüketiminin olmaması sağlandı. Ölçümler ardışık 3 gün ve her defasında en az iki kez sabah saatlerinde yapıldı ve tüm ölçümlerin 140 / 90 mmHg üzerinde olması şartı arandı.

3.3. Çalışmadan dışlama kriterleri:

Hastalarda hipertansiyon dışında endotel fonksiyonlarına etkili olabilecek ilaç kullanımının olmaması (NSAİD, östrojen ve deriveleri, immün sisteme etkili ilaçlar) ve menapoz dönemindeki kadın hastaların, hormon replasman tedavisi almaması şartları arandı. Malign hipertansiyon veya sekonder hipertansiyon tanısı almış hastalar, sekonder hiperlipidemi, aritmi, İskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, ciddi kapak hastalığı olan hastalar, periferik arter hastalığı, böbrek hastalığı veya üre-kreatinin yüksekliği, KOAH, orta-ciddi kapak hastalığı, karaciğer fonksiyon bozukluğu, yakın zamanda geçirilmiş infeksiyon, kronik infeksiyon, onkolojik veya romatizmal herhangi bir hastalığı olan ve vereceğimiz tedavi dışında herhangi bir farmakolojik tedavi alması gereken hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı olurları alındı.

3.4.Ekokardiyografik İnceleme:

Tüm hastalar, ekokardiyografi laboratuvarımızda bulunan VIVID 7 (General Electric, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ile 2,5 Mhz transducer kullanılarak Doku Doppler İmajlar (DDİ) görüntülemeyi içeren iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik incelemeden geçirildi. Tüm bireylerde sol lateral uzanma pozisyonunda çalışıldı ve ekokardiyogramlar standart parasternal ve apikal görüntülerde kayıt edildi. Ölçümler ve kayıtlar normal inspiryum ve ekspiryum sonu yapıldı. Her bir denek için M-modu, B-modu, renkli akım haritası ve pulse ve sürekli dalga Doppler kayıtları elde edildi. Elde edilen çalışmalardan, sol atriyum çapı, sol ventriküler kavite boyutları, interventriküler septum ve posterior duvar kalınlıkları ve sol ventriküler fraksiyonel kısalma ölçüleri parasternal uzun eksen yaklaşımı aracılığıyla M- mod ile belirlendi. End-diyastol eş zamanlı EKG de q dalgasının başlangıcı

olarak kabul edildi. Tüm ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu standartları temel alınarak elde edildi.

Transmitral akış hızları, diyastol boyunca uzanan mitral yaprakçıkların uçları arasında 1 ila 3 mm örneklem hacmi kullanılarak apikal pencereden kayıt edilmiştir. Transmitral akım taramalarından aşağıdaki değişkenler ölçülmüştür: erken diyastolik dolumun zirve hızı (E), atriyal kontraksiyondaki geç dolum (A), E/A oranı, E dalgasının yavaşlama zamanı. Izovolumik gevşeme zamanı (IVGZ), aortik ve mitral akımların eş zamanlı kayıtları ile apikal 4-boşluk pencere kullanılarak kayıt edilmiştir. Bazal septal ve bazal lateral sistolik ve diyastolik velositeler apikal dört boşluktan ölçülmüştür. LV duvar hareketleri hasta sol semilateral pozisyonda standart sol parasternal ve apikal görüntülerle değerlendirildi. LV end-diyastolik ve end-sistolik hacimler Teichholz ve arkadaşlarının tanımladığı formül kullanılarak tanımlandı (135). LV fractional shortening (FS)%:100x(LVDSC-LVSSÇ)/LVDSC, EF%:100x(LV diyastol sonu volüm-LV sistol sonu volüm)/LV diyastol sonu volüm olarak tanımlandı. LV kitlesi Devereux's metodu kullanılarak hesaplandı. Kriterlere göre LV kitle indeksinin erkeklerde $>134 \text{ gm/m}^2$, kadınlarda $>110 \text{ gm/m}^2$ LV hipertrofisi olarak değerlendirildi (136). Relatif duvar kalınlığı (RWT):2xposterior duvar kalınlığı/LV enddiyastol sonu çapı olarak hesaplandı. Doku Doppler Görüntüleme (DDG), yeni ve standart ekokardiyografik görüntüleme tekniğine ek olarak kullanılır. Pulse DDG, transducer frekansı 3,5-4 MHz, renkli Doppler tarama oranı 100-140 Hz, Nyquist limiti 15-20 cm/s e kadar uygulandı. Pulse DDG ölçümleri apikal 4 boşluk pencereden bazal septal, bazal lateral ve lateral mitral annular bölgede 5 mm örneklem hacmi kullanılarak elde edilmiştir. Sistolik miyokardiyal hız (Sm), erken diastolik (Em) ve geç diastolik (Am) miyokardiyal hızları, izovolümetrik kontraksiyon zamanı, kontraksiyon zamanı, izovolümetrik gevşeme zamanını içeren ölçümler yapıldı.

3.5. Ultrasonografik değerlendirme

Çalışmada vasküler endotel fonksiyonunun noninvazif değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntem brakial arter ultrasonografisi (akıma bağlı vazodilatasyon- FMD) kullanıldı (75-80). Önceki çalışmalarda bu teknik ile ölçülen brakial arter vazomotor fonksiyonunun, koroner arter vazomotor fonksiyonu ile çok yakın korelasyon gösterdiği ispatlanmıştı. Hastalar 8-12 saatlik bir açlık sonrası, sessiz, uygun ısıda, karanlık bir odada supin pozisyonda yatırılarak değerlendirildi.

Ayrıca tüm hastalarda çalışma öncesi egzersiz yapılmaması ve akıma bağlı vazodilatasyonu etkileyebilecek kafeinli içeceklerin alınmaması, sigara içilmemesi sağlandı. Doppler USG ile brakial arterin antekübital fossada dallarına ayrılmadan hemen öncesi, ön ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen bir segmentten ölçümler alındı. Ölçüm alınan yer prop izdüşümü işaretlenerek tüm ölçümlerin aynı yerden alınması sağlandı. Tüm ultrasonografik ölçümler gruplardan habersiz aynı radyolog tarafından yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası tüm hastalardan Diameter, intima-media kalınlığı (İMT), bazal değerleri ölçülerek oluşturulan takip formlarına kaydedildi.

a- Endotel Bağımlı Vazodilatasyon Değerlendirilmesi: Bazal değerler alındıktan sonra tansiyon aleti manşonu kolda 250 mmHg basınca (sistolik arter basıncının enaz 50 mmHg yukarısı bir basınçla) şişirilip brakiyal arterde kan akımı durudurularak 5 dakika bu durumda beklenildi. Sonra manşon hızla indirilip brakiyal arterde reaktif bir hiperemi oluşturuldu. Oluşan hiperemik damarda diameter, değerleri tekrar kaydedildi. Reaktif hiperemi sonrası ölçülen çap ile bazal çap arasındaki % fark FMD (endotel bağımlı vazodilatasyon) olarak alındı. $[FMD= 100x (\text{Reaktif hiperemi sonrası çap}-\text{bazal çap})/\text{bazal çap}] (75-78)$.

b- Endotel Bağımlı Olmayan Vazodilatasyon Değerlendirmesi: Reaktif hiperemi uygulandıktan sonra hasta 10 dk kadar dinlendirildi. Hastaya dilaltı 5 mg izosorbit dinitrat verilip, maksimal etkisinin başlaması için gereken 5 dakika beklendikten sonra, sözü geçen doppler ölçümleri başlangıçta işaretlenen bölgeden tekrarlandı. Nitrat sonrası ölçülen çap ile bazal çap arasındaki % fark NMD (Nitrat mediated vazodilatasyon, endotele bağılı olmayan vazodilatasyon) olarak alındı. $[NMD= 100x (\text{Nitrat sonrası çap}-\text{bazal çap})/\text{bazal çap}] (77-78)$.

3.6. Biyokimyasal analiz

Açlık venöz kan örneği EDTA' lı tüplere alındı. Kan örnekleri 15 dakika 1500 xg de santrifüj edildi. Serum örnekleri biyokimyasal analize kadar -24 °C de dondurucuda saklandı. Hemolizli örnekler dışlandı. Serum örnekleri SOD, CAT, MDA için analiz edildi. Total SOD aktivitesi sun et al ' den uyarlanmış medoda göre belirlendi (137). Metodun prensibi süperoksit jeneratör olarak xanthine-xanthine oksidaz sistemi ile nitroblue tetrazolium azalmasının inhibisyonunu temel alır. Kısaca süpernatant sıvılar toplandı ve sonra süpernatant solusyonlar eşit hacimdeki ethanol-cloroform karışımı ile karıştırıldı. 5000 rpm' de 30 dk santrifüj edildikten sonra temiz üst tabaka (ethanol faz) toplandı ve sonra serumda hem SOD hemde CAT aktivitesinin analizi için kullanıldı. Plazma CAT aktivitesi Aeibi methodu izlenerek hidrojen peroksidin çözülmesi ile ölçüldü (138). MDA seviyesi Wasowicz et al ' in methodu ile thiobarbitüric asitin 90 °C ' deki reaksiyonu ile belirlendi. NO ölçümü biyolojik numunelerde doku nitrit (NO⁻²) ve nitrat (NO⁻³), NO üretim indeksi olarak tahmin edildi (139). Total nitrit /nitrat seviyesi spektrofotometer (shimadzu, japan) ile griess metodu kullanılarak analiz edildi (140).

3.7. İstatistiksel değerlendirme

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (SD), nitel değişkenler yüzde veya oran olarak ifade edildi. Grup içi karşılaştırmalarda Bonferoni düzeltmeli Friedman testi ve Wilcoxon testi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler için "SPSS for Windows Version 13" paket programı kullanıldı. Hesaplanan p değeri < 0.05 ise fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

4.1. Temel özellikler:

Zofenopril grubunda 29, amlodipin grubunda 25 hasta olmak üzere 54 hastada 6 aylık tedavi periyodu tamamlandı ve kontrol ölçümleri alındı. Zofenopril ve amlodipin gruplarında sırasıyla yaş (53 ± 8 : 52 ± 7 ; p ; 0,67), cinsiyet dağılımı (15 E / 14 K : % 12 E / 12K ; p ; 0,76), sol ventrikül kitle indeksi (106 ± 23 gr/m² : 100 ± 14 gr/m² ,p ; 0,45), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%67 \pm 5 : %65 \pm 4 ; p;0,65), vücut kitle indeksi ($29 \pm 3,9$ gr/m² : $30 \pm 3,9$ k gr/m² : p;0,425) bakımından birbirine benzerdi. Aterosklerotik risk faktörlerinin gruplar arasında dağılımı ve diğer ekokardiyografik, vasküler, demografik ve biyokimyasal ölçümler bakımından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 10).

4.2. Kan basıncındaki değişim

3 aylık takip sonunda zofenopril alan hastalarda SKB (%24 \pm 3;p;0,001) ve DKB (%16 \pm 4;p;0,001) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi (Tablo 12). Statin eklendikten sonraki 3 ayda SKB (%9 \pm 2;p;0,001) ve DKB (%13 \pm 3 :p;0,001) da düşme devam etti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (tablo 12). 3 aylık takip sonunda amlodipin alan hastalarda SKB (%25 \pm 3: p;0,001) ve DKB (%20 \pm 4;p;0,001) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi (Tablo 12). Statin eklendikten sonraki 3 ayda SKB (%10 \pm 2;p;0,001) ve DKB (%13 \pm 1;p;0,001)' da düşme devam etti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (tablo 12). Zofenopril grubu amlodipin grubuyla karşılaştırıldığında ilk 3 ayda SKB (%24 \pm 3: %25 \pm 3;p;0,74) ve DKB (%16 \pm 4:%20 \pm 4: p;0,5)' da meydana gelen değişiklik arasında anlamlı fark bulunmadı. Zofenopril grubu amlodipin grubuyla karşılaştırıldığında statin eklendikten sonraki 3 ayda SKB (%9 \pm 2: %10 \pm 2 :p;0,9) ve DKB (%13 \pm 3: %13 \pm 1;p;0,61)' da meydana gelen değişiklik arasında anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 11).

TABLO 10: Grupların bazal temel özellikleri

	ZOFENOPRİL	AMLODİPİN
Cinsiyet (E/K)	15\14	12\12
Yaş (yıl)	53±8	52±7
Sigara(%)	19	22
BMİ (kg/m²)	29±38	30±3,9
Aile öyküsü	47	50
SKB (mmHg)	154±7,2	152±7
DKB (mmHg)	94±3,7	95±4,5
T.Kol (mg/dl)	211±30	205±35
Trigliserit (mg/dl)	125±50	114±53
HDL (mg/dl)	45±13	43±12
LDL (mg/dl)	143±25	146±14
EF (%)	67±5,1	65±4,0
LVKİ (gr/m²)	106±13,1	108±14,2
hsCRP (mg/dl)	0,57±0,10	0,53±0,12
Ürik Asit (mg/dl)	5,1±1,4	5,0±1,3
NO (µmol/L)	20,4±7,9	23,1±8,5
MDA (µmol/L)	3,4±0,9	3,2±0,8
SOD (U/mL)	2,1±0,9	2,2±0,8
Katalaz (U/mL)	61±29	63±28
FMD (%)	15±2,9	15±2,6
Bütün gruplar için p değeri anlamsızdı.		

TABLO 11:Gruplar arası kan basıncı, lipit, Hcrp, ürik asit düzeylerinin % değişiminin analizi.

	ZOFENOPRİL	AMLODİPİN	p
T.kol (mg/dl)			
3 ay	%0	%0	0.66
3-6 ay	%11±3	%7.3±3	0.39
Trig (mg/dl)			
3 ay	%22±5	%10±3	0.53
3-6 ay	%17±5	%15±5	0.77
LDL (mg/dl)			
3 ay	%1±1	%0	0.70
3-6 ay	%27±2	%16±2	0.38
HDL (mg/dl)			
3 ay	%2±1	%2±1	0.97
3-6 ay	%5±1	%10±2	0.22
SKB (mmHg)			
3 ay	%24±3	%25±3	0.74
3-6 ay	%9±2	%10±2	0.90
DKB (mmHg)			
3 ay	%16±4	%20±4	0.50
3-6 ay	%13±3	%13±1	0.61
hsCRP (mg/dl)			
3 ay	%28±3	%10±3	0.02
3-6 ay	%44±3	%3±1	0.001
Urik Asit (mg/dl)			
3 ay	%1±0	%3±1	0.6
3-6 ay	%5±1,2	%0±0,1	0.03

TABLO 12: Kan basıncı ve biyokimyasal parametrelerde grupların kendi içindeki % değişimin analizi. 3-6 Ay arası her iki tedavi grubuna Atorvastatin eklendi

	ZOFENOPRİL	p	AMLODİPİN	p
SKB (mmHg)				
3	24,2±3,0	0,000	24,2±3,8	0,000
3-6	10,3±3,1	0,000	10,0±2,8	0,000
DKB (mmHg)				
3	17,2±4,0	0,000	18,2±4,8	0,000
3-6	14,2±3,4	0,000	14,2±1,8	0,000
hsCRP (mg/dl)				
3	26,2±12	0,000	0,00±0,00	0,22
3-6	28,1±10	0,001	14±8,1	0,81
Ürik Asit (mg/dl)				
3	0,04±0,12	0,20	0,04±0,01	0,16
3-6	31,1±10,2	0,02	0,04±0,01	0,51
NO (µmol/L)				
3	110,5±40,1	0,000	61,3±15,3	0,000
3-6	17,3±10,1	0,000	14,3±11,2	0,04
MDA (µmol/L)				
3	34,4±12,1	0,000	9,3±2,2	0,03
3-6	26,5±9,2	0,000	15,1±3,2	0,000
SOD (U/mL)				
3	120,5±25,4	0,000	24,5±8,2	0,38
3-6	48,8±15,4	0,000	23,6±8,4	0,10
Katalaz (U/mL)				
3	93,4±22,3	0,000	26±10,1	0,12
3-6	38,6±12,3	0,000	7±2,4	0,34

4.3. Endotel bağımlı vazodilatasyon (FMD) :

Amlodipin grubunda endotel bağımlı vazodilatasyonda (Flow mediated dilatasyon-FMD) ilk 3 ayda ve statin eklendikten sonraki 3 ayda istatistiksel olarak anlamlı bir artma gözlemlendi (% 28,0±10,2; p: 0,005; % 12±4,2 p=0,004)(tablo 13). Zofenopril grubunda da 3 aylık tedavi öncesi ve sonrası FMD değerleri arasında (% 74,4± 40,2 : p:0,000) saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (tablo 13). Zofenopril'e statin eklendikten sonrada endotel bağımlı vazodilatasyonda istatistiksel olarak anlamlı artış oldu (% 12,5 ±5,0 :p:0,001)(tablo 13). Her iki ilacın endotel bağımlı vazodilatasyona etkisi birbiri ile karşılaştırıldığında, 3 aylık periyotta zofenopril lehine olan fark istatistiksel olarak anlamlıydı (% 74,5 ±40,2; % 28,3±12,2: p=0,001) (Tablo 14). 3. ayın sonunda her iki gruba statin eklendiğinde endotel bağımlı vazodilatasyonda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (% 12,5±5,0 ; % 12,2±4,2 ; P: 0,34)(tablo 14). NMD (Endotele bağılı olmayan vazodilatasyon) değerinde ise tedavi öncesi ve sonrası hem zofenopril grubunda (%2±1; %2,47±1; p: 0,239), hem de amlodipin grubunda (%2,94±1,25; %2,55±1,63; p: 0,781) istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi (Tablo 14).

4.4. Carotis intima media kalınlığı

Zofenopril ve amlodipin grupları karşılaştırıldıklarında, İMT'deki değişim ilk 3 ayda sırasıyla LCİM (% 3 ±1 ; % 5 ± 1 ; p: 0,58), RCİM (% 3 ±1,1; % 2 ± 1 ; p:0,64) istatistiksel anlamlı fark oluşturmadı (tablo 13). Her iki grupta tedaviye statin eklendikten sonra İMT'deki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı LCİM (%20,5± 5,2 ; P:0,000 ; % 19,6± 4,5: P:0,000), RCİM (%20,4± 11,2 :P:0,000; % 17,3± 9,2: P:0,000)(tablo 13). Tedaviye statin eklendikten sonraki 8 haftada her iki grup karşılaştırıldıklarında, İMT'deki değişim sırasıyla LCİM(% 20 ±2,1 ; % 19 ± 2,2 ; p: 0,91), RCİM (% 20 ±1,7; % 19 ± 1,6 ; p:0,92) istatistiksel anlamlı fark oluşturmadı(tablo 14).

TABLO 13:Gruplar içinde karotis intima media kalınlığı ve endotel bağımlı, bağımsız vazodilatasyonda yüzde değişimin analizi.

	ZOFENOPRİL	P	AMLODİPİN	P
RCİM(mm)				
3	3,1±1,1	0,17	2±1	0,36
3-6	20,4±11,2	0,000	17±9	0,000
Fark 3/3-6		0,00		0,000
LCİM(mm)				
3	3,3±1,2	0,28	4,1±1,2	0,06
3-6	20,5±5,2	0,00	19,6±4,5	0,000
Fark 3/3-6		0,00		0,000
FMD(%)				
3	74,4±40,2	0,000	28±10,2	0,005
3-6	12,2±5,0	0,003	12±4,2	0,004
Fark 3/3-6		0,000		0,34
NMD(%)				
3				
3-6	13,0±2,2	0,25	12±2,1	0,31
Fark 3/3-6	12,0±1,3	0,35	12±1,4	0,49

TABLO 14:Gruplar arasında karotis intima-media kalınlığı, endotel bağımlı ve bağımsız vazodilatasyon yüzde değişim analizi.

	ZOFENOPRİL	AMLODİPİN	P
RCİM(mm)			
3 Ay	%3±1	%2±1	0.64
3-6 Ay	%20±1	%19±1	0.92
LCİM(mm)			
3 Ay	%3±1	%5±1	0.58
3-6 Ay	%20±2	%19±2	0.91
FMD(%)			
3 Ay	%74±45	%28±10,2	0.001
3-6 Ay	%12±5,1	%12±4,1	0.42
NMD(%)			
3 Ay	%13±2,2	%12±2,1	0.42
3-6 Ay	%12±1,3	%12±1,4	0.34

4.5. Biyokimyasal parametreler

Tedaviye statin eklendikten sonra zofenopril grubunda kan T.Kol. (% 11 ± 3,0 ; p: 0,03) , triğliserit (% 17 ± 5,0 ; p: 0,03), LDL (% 27 ± 2,0 ; p : 0,001) düzeylerinde istatiksels anlamlı düşüş tespit edildi. HDL düzeylerinde anlamlı değişim olmadı(% 5 ± 1,0 ; p : 0,26)(tablo 11). Tedaviye statin eklendikten sonra amlodipin grubunda kan T.Kol (% 7,1 ± 3,0 ; p: 0,001) , triğliserit (% 15 ± 5,0 ; p: 0,03), LDL (% 16 ± 2,0 ; p : 0,001) , düzeylerinde istatiksels anlamlı düşüş tespit edildi(tablo 11). HDL düzeylerinde istatiksels olarak anlamlı yükselme oldu (% 10 ± 2,0 ; p : 0,001) (tablo 11). Fakat iki grup karşılaştırıldığında kan lipit düzeylerinde istatiksels olarak anlamlı fark saptanmadı(p >0,05) (tablo 11). hsCRP düzeyleri zofenopril grubunda (% 28 ± 3 ; % 44,3 ± 3,1 ; p: 0,02) , amlodipin grubuyla(% 10 ± 3,1 ; % 3,0 ± 1,0 ; p:0,02) karşılaştırıldığında ilk 3 ayda ve ikinci 3 ayda istatiksels olarak anlamlı olarak daha fazla düştü (tablo 11). Ürik asit düzeylerinde zofenopril grubunda amlodipin grubuyla karşılaştırıldığında ilk 3 ayda (% 1,0 ± 0 ; % 3 ±

1,0; p: 0,6) istatiksels olarak anlamlı olmayan azalma olurken, ikinci 3 ayda (atorvastatin eklendikten sonra)(% 5,0 ± 0,8 ; % 0 ± 0,1 p: 0,037) istatiksels olarak anlamlı düşme oldu (tablo 11).

4.6.Oksidatif stres parametreleri :

Nitrikoksit düzeyleri zofenopril grubunda amlodipin grubuyla karşılaştırıldığında ilk 3 ayda (% 110 ± 10 ; % 37 ± 5,0 ; p : 0,006) anlamlı olarak yükseldi (tablo 15). İkinci 3 ayda (% 22,0 ± 4,1 ; % 12,0 ± 3,1) artış sürmesine rağmen istatiksels olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 15). Malonildialdehit düzeyleri zofenopril grubunda amlodipin grubuyla karşılaştırıldığında ilk 3 ayda (% 38 ± 5,0 ; % 9,1 ± 2,1 ; p : 0,001) istatiksels olarak anlamlı düşerken, ikinci 3 ayda (% 23 ± 2,2 ; % 17 ± 2,1 ; p : 0,05) istatiksels olarak anlamlılık sınırında düştü (tablo 15). Süperoksitdismutaz düzeyleri zofenopril grubunda amlodipin grubuyla karşılaştırıldığında ilk 3 ayda (% 100,1 ± 10,0 ; % 11,0 ± 2,1 ; p : 0,001) ve ikinci 3 ayda (% 37,2 ± 3,1 ; % 23,1 ± 2,0 ; p : 0,034) istatiksels olarak anlamlı şekilde yükseldi (tablo 15). Katalaz düzeyleri zofenopril grubunda amlodipin grubuyla karşılaştırıldığında ilk 3 ayda (% 69 ± 5,1 ; % 13 ± 3,2 ; p : 0,01) ve ikinci 3 ayda (% 25 ± 2,1 ; % 5,0 ± 1,1 ; p : 0,01) istatiksels olarak anlamlı olarak arttı (tablo 15). Grupların kendi içindeki analizi yapıldığında zofenopril grubunda ilk 3 ayda ve ikinci 3 ayda NO (% 110,5±40,1:p:0,000 % 17,3 ± 10,1 : p:0,000), SOD(% 120,5 ± 25,4 : p:0,000; % 48,4 ± 15,4 :p:0,000), katalaz artışı(% 99,4 ± 22,3:p:0,000 ; % 38,6 ± 12,3:p:0,000) istatiksels olarak anlamlı iken, mda azalmasıda (34,4 ± 12,1:p:0,000 ; % 26,5 ± 9,2 :p:0,000) istatiksels olarak anlamlıydı (tablo 12).

TABLO 15: Gruplar arasında oksidatif stres parametrelerindeki % değişim analizi.

	ZOFENOPRİL	AMLODİPİN	p
NO(µmol/L)			
3 ay	%110,2±10,3	%37,4±5,2	0.01
3-6 ay	%22,4±4,4	%12,2±3,4	0.47
MDA(µmol/L)			
3 ay	%38,3±5,2	%9,3±2,4	0.001
3-6 ay	%23,6±2,1	%17,3±2,5	0.05
SOD(U/mL)			
3 ay	%100,1±10,2	%10,2±2,2	0.01
3-6 ay	%37,3±3,3	%23,4±2,5	0.034
CAT(U/mL)			
3 ay	%69,4±5,6	%13,4±3,6	0.01
3-6 ay	%25,6±2,1	%5,3±1,6	0.001

4.7. Ekokardiyografik parametreler

Her iki grupta bazal ekokardiyografik özellikler açısından fark yoktu($p>0,05$) (tablo 11). 3 aylık zofenopril tedavisiyle mitral e dalgasında ($0,54 \pm 0,14$; $0,63 \pm 0,10$: $P:0,001$) ve MPİ (myokard performans indexi)'de düzelme ($0,67 \pm 0,12$; $0,47 \pm 0,04$: $P: 0,001$), LVKİ (sol ventrikül kitle indexi)' de azalma ($\% 30,4 \pm 4,5$: $p:0,004$), septal Sm ($0,08 \pm 0,01$; $0,10 \pm 0,01$ $p:0,005$), lateral duvar Sm($0,10 \pm 0,01$; $0,12 \pm 0,01$ $p:0,000$) dalgalarında artış, septal Em ($0,06 \pm 0,01$; $0,08 \pm 0,01$ $p:0,003$) ve lateral Em dalgalarında artış ($0,07 \pm 0,01$; $0,12 \pm 0,01$ $p:0,000$), septal ($0,56 \pm 0,01$; $0,47 \pm 0,02$ $p:0,001$) ve lateral anuler MPİ de düzelme ($0,56 \pm 0,01$; $0,45 \pm 0,02$ $p:0,009$) istatikselsel olarak anlamlı bulundu (tablo 17-19). 3. ayda zofenopril grubuna atorvastatin eklenmesiyle EDEC (e dalga deselerasyon zamanı) azalması ($136,2 \pm 11,3$; $p:0,000$), LVKİ' de azalma ($\%28,3 \pm 5,2$; $p:0,001$), septal Sm dalgasında artış ($0,10 \pm 0,01$; $0,12 \pm 0,01$ $p:0,000$), lateral Sm dalgasında artış ($0,12 \pm 0,01$; $0,13 \pm 0,01$ $p:0,000$), septal MPİ ($0,47 \pm 0,01$; $0,42 \pm 0,02$ $p:0,001$) ve lateral MPİ' de düzelme ($0,45 \pm 0,01$; $0,42 \pm 0,02$ $p:0,001$) istatikselsel olarak anlamlı bulundu (tablo 18-20). Sadece amlodipin tedavisiyle mitral e dalgasında artış ($0,53 \pm 0,14$; $0,66 \pm 0,10$: $p:0,001$), MPİ' de düzelme ($0,65 \pm 0,12$; $0,47 \pm 0,04$: $p: 0,001$), LVKİ' de azalma ($\% 23,4 \pm 4,5$: $p:0,004$), septal Sm ($0,07 \pm 0,01$; $0,08 \pm 0,01$; $p:0,001$), lateral Sm ($0,08 \pm 0,01$; $0,10 \pm 0,01$; $p:0,007$) ve septal Em ($0,05 \pm 0,01$; $0,06 \pm 0,01$; $p:0,001$), lateral Em dalgalarında artış ($0,07 \pm 0,01$; $0,09 \pm 0,01$; $p:0,001$), septal ($0,60 \pm 0,01$; $0,54 \pm 0,02$ $p:0,016$) ve lateral MPİ ($0,53 \pm 0,01$; $0,48 \pm 0,02$ $p:0,005$) ' de düzelme istatikselsel olarak anlamlı bulundu (tablo 17-19). 3 ay sonunda amlodipin tedavisine atorvastatin eklenmesiyle EDEC azalması ($132,2 \pm 11,3$; $p:0,0001$), MPİ' de düzelme ($0,47 \pm 0,36$; $p:0,002$), LVKİ' de azalma ($\%26,3 \pm 5,2$; $P:0,001$), septal ($0,07 \pm 0,01$; $0,08 \pm 0,01$; $p:0,000$) Sm dalgalarında artış, septal ($0,54 \pm 0,01$; $0,43 \pm 0,02$ $p:0,016$) ve lateral MPİ ($0,48 \pm 0,01$; $0,45 \pm 0,02$ $p:0,001$)' de düzelme istatikselsel olarak anlamlı tespit edildi (tablo 17-19). Gruplar kendi aralarında analiz edildiğinde her iki grup arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmadı (bütün eko parametreleri için p değeri anlamsız)(tablo 16-18).

TABLO 16 : Gruplar arasında doppler ve m mod eko parametrelerinin % değişiminin analizi.

	ZOFENOPRİL	AMLODİPİN	p
MİTRAL E(cm/sn)			
3 ay	%28±2	%26±2	0.64
3-6 ay	%24±3	%30±3	0.60
MİTRAL A(cm/sn)			
3 ay	%24±2	%30±3	0.18
3-6 ay	%30±2	%24±3	0.14
EDEC(ms)			
3 ay	%27±1	%27±1	0.83
3-6 Ay	%29±2	%24±1	0.25
MPI(%)			
3 ay	%28±2	%26±2	0.55
3-6 ay	%24±2	%30±1	0.09
LVKİ(gr/m2)			
3 ay	%30±1	%23±2	0.12
3-6 ay	%28±1	%26±2	0.59

TABLO 17:Gruplar içinde doku doppler parametrelerinin analizi.

	ZOFENOPRİL	p	AMLODİPİN	p
Septal S (cm/sn)	0,08±0,02		0,07±0,01	
3 ay	0,10±0,01	0,005	0,08±0,02	0,001
3-6 ay	0,12±0,02	0,006	0,08±0,02	0,007
Septal E (cm/sn)	0,08±0,01		0,05±0,01	
3 ay	0,06±0,01	0,003	0,06±0,01	0,001
3-6 ay	0,06±0,01	0,91	0,06±0,01	0,021
Septal A (cm/sn)	0,08±0,01		0,08±0,02	
3 ay	0,08±0,02	0,23	0,09±0,02	0,36
3-6 ay	0,08±0,01	0,45	0,08±0,02	0,09
Lateral S (cm/sn)	0,10±0,02		0,08±0,02	
3 ay	0,12±0,01	0,000	0,10±0,02	0,002
3-6 ay	0,13±0,01	0,04	0,10±0,02	0,11
Lateral E (cm/sn)	0,07±0,02		0,07±0,01	
3 ay	0,12±0,01	0,000	0,09±0,02	0,001
3-6 ay	0,09±0,01	0,38	0,09±0,02	0,70
Lateral A (cm/sn)	0,10±0,02		0,10±0,02	
3 ay	0,10±0,02	0,34	0,10±0,02	0,69
3-6 ay	0,10±0,02	0,38	0,10±0,02	0,54
Septal MPI	0,56±0,05		0,60±0,04	
3 ay	0,47±0,02	0,001	0,54±0,02	0,016
3-6 ay	0,42±0,04	0,005	0,43±0,02	0,000
Lateral MPI (%)	0,56±0,03		0,53±0,03	
3 ay	0,45±0,02	0,000	0,48±0,03	0,005
3-6 ay	0,42±0,03	0,009	0,45±0,02	0,002

TABLO 18 : Gruplar arasında doku doppler parametrelerinin % değişiminin analizi.

	ZOFENOPRİL	AMLODİPİN	p
Septal Sm (cm/sn)			
3 ay	%26±2	%28±3	0.48
3-6 ay	%27±2	%27±2	0.99
Septal Em (cm/sn)			
3 ay	%28±3	%26±2	0.68
3-6 ay	%25±3	%29±2	0.36
Septal Am (cm/sn)			
3 ay	%19±2	%24±2	0.18
3-6 ay	%23±2	%22±2	0.33
Lateral Sm (cm/sn)			
3 ay	%30±4	%24±2	0.61
3-6 ay	%23±2	%30±2	0.57
Lateral Em (cm/sn)			
3 ay	%31±2	%23±2	0.86
3-6 ay	%29±2	%24±2	0.05
Lateral Am (cm/sn)			
3 ay	%31±2	%23±2	0.06
3-6 ay	%28±2	%26±2	0.8
Septum MPI (%)			
3 ay	%30±2	%24±3	0.16
3-6 ay	%23±2	%31±2	0.06
Lateral MPI (%)			
3 ay	%31±2	%23±2	0.05
3-6 ay	%25±3	%27±3	0.52

TABLO 19 : Grupları içinde pw dopler ve m mod eko parametrelerinin analizi.

	ZOFENOPRİL	p	AMLODİPİN	p
Mitral E (cm/sn)	0,54 ±0,10		0,53±0,11	
3 ay	0,63±0,10	0,001	0,66±0,12	0,000
3-6 ay	0,67±0,12	0,16	0,63±0,11	0,36
Mitral A (cm/sn)	0,71±0,13		0,74±0,12	
3 ay	0,75±0,11	0,17	0,73±0,11	0,80
3-6 ay	0,70±0,12	0,06	0,73±0,12	0,84
EDEC (msn)	143±12		159±13	
3 ay	136±11	0,25	152±12	0,21
3-6 ay	113±10	0,001	132±11	0,001
MPI (%)	0,67±0,11		0,65±0,12	
3 ay	0,47±0,09	0,001	0,47±0,11	0,001
3-6 ay	0,40±0,09	0,001	0,36±0,13	0,002
LVKİ (gr/m2)	75±22		66±15	
3 ay	64±18	0,001	61±14	0,003

5. TARTIŞMA

İki farklı antihipertansif ajan olan zofenopril ve amlodipin monoterapisine bir antihiperlipidemik ve antioksidan olduğu bilinen atorvastatin eklenmesinin kan basıncı kontrolü ve son organ hasarını belirleyen parametreler üzerine etkilerini araştırmayı amaçlayan bu karşılaştırmalı çalışmada hem spesifik bir ACE inhibitörü olan zofenopril hem de bir kalsiyum kanal blokeri olan amlodipin tedavisine statin eklenmesi sonrası kan basıncı kontrolünde, kan lipidleri ve organ hasarını belirleyen parametrelerde her iki grupta anlamlı değişiklik saptanmıştır. Bu parametrelerin her iki grupta karşılaştırılması sonucunda ise zofenopril ve zofenopril-atorvastatin kombinasyon grubunda anlamlı olarak daha yüksek kontrol sağlandığı saptanmıştır.

Kan akımının korunması ve trombüs oluşumunun önlenmesi için endotelin fonksiyonel bütünlüğü kritik önem taşımaktadır. Endotel disfonksiyonu endotelden salınan relaksasyon ve kontraksiyona neden olan faktörler arasındaki dengesizlikle karakterizedir. Hipertansiyonda media hücrelerinin infiltrasyonu, matriks hücrelerin büyümesi ve subendotelial tabaka kalınlaşması ile birlikte intima yüzeyi bozulmaktadır. Bu yapısal morfolojik değişiklikler ateroskleroz oluşması için zemin hazırlar. Ancak nitrik oksidin azalmasına bağlı endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerotik sürecin anjiyografik olarak gösterilebilmesinden çok daha önce başlamıştır. Son yıllarda ateroskleroz ile ilgili araştırmaların odak noktasını endotel fonksiyon ölçümleri ve endotel disfonksiyonunu geriletmeye yönelik girişimler oluşturmaktadır. Hipertansiyonun şiddeti ve süresine bağlı olarak mortalite ve morbidite nedeni olan organ hasarları ortaya çıkmaktadır. Hipertansif bireylerde hastalığın klinik belirtilerinden önce ortaya çıkan endotel fonksiyon bozukluğunun önlenmesi, hastalığın toplumda yüksek morbidite ve mortalite sebebi olan birçok komplikasyonunun gelişimini kontrol altına alabilme potansiyeli olduğu bilinmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğunun yüksek kan basıncı sonucu ortaya çıkması, hipertansiyonun süresiyle ve uç organ hasarı ile endotel fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişkinin olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir. Hipertansiyon ile birlikte hiperlipidemi gibi koroner arter hastalığının diğer risk faktörlerinin bir arada bulunması endotel fonksiyonlarını daha çok bozmaktadır. Bunun nedeni nitrik oksidin azalmasının yanı sıra yıkımının da hızlanmasıdır (141,142). Hipertansiyon tedavisinin temel amacının arteriyel tansiyonu düşürmekle birlikte hedef organ hasarını engelleyerek bu hastalığın komplikasyonlarının engellenmesi ve dolayısıyla morbidite ve mortalite oranlarının azaltılması, bugün için modern antihipertansif tedavinin ana hedefidir.

Zofenopril antihipertansif, belirgin antioksidan ve kardiyoprotektif etkiye sahip olan ve ayrıca endotelial fonksiyonları iyileştirip iskemiye karşı koruyucu özelliklere sahip spesifik bir ACE inhibitörüdür. Zofenoprilin bu faydalı etkilerinin primer olarak oldukça lipofilik olmasına ve sahip olduğu sülfhidril grubuna bağlı olduğu düşünülmektedir (143). Doku seçiciliğine sahip, güçlü, uzun etkili bir ACE inhibitörü olarak çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde faydalı bir ajan olarak kullanılabilir. Renin anjiyotensin aldosteron sistemini inhibe eder ve sahip olduğu kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle eşlik eden risk faktörü olan hipertansif hastaların tedavisinde önerilen ajandır. Zofenoprilin hipertansiyon tedavisinde etkili ve iyi tolere edilen bir ajan olduğunu savunan karşılaştırmalı oldukça çok sayıda çalışmadan elde edilen bilgiler mevcuttur (143-146). Klinik çalışmalar akut myokard infarktüsü hastalara erken dönemde zofenopril verilmesinin riskli hastalarda majör kardiyovasküler hadiselerin engellenmesinde etkili ve iyi tolere edilebilen bir ajan olduğunu göstermiş olup bu etki primer olarak kardiyoprotektif etkisine bağlanmıştır. (143,145,146).

In vivo insan çalışmaları zofenoprilin yüksek miktarda ACE sentezleyen, akciğer, böbrek gibi dokularda ve ilaç metabolizmasında rol alan karaciğer ve safra kesesi gibi organlarda yüksek konsantrasyonlarda biriktiğini göstermiştir (147). Ayrıca kalp ve böbrek gibi hedef organlarda da protektif etki sağlayabilecek dozlarda zofenopril birikimi gösterilmiştir.

SMILE çalışmasında zofenoprilin akut STEMI'li hastalarda bir yılın sonunda mortalite ve morbiditeyi anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada zofenoprilin özellikle hipertansif, diyabetik olan ve MI sonrası prognozu daha kötü olan hastalarda daha etkin olduğu bildirilmiştir (143).

Bunların yanı sıra orta- şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda zofenopril ve enalapril karşılaştırılmış ve 4 haftalık tedavi sonunda zofenopril grubunda daha hafif yan etkilerin yanında kan basıncında anlamlı olarak daha belirgin düşüş saptanmıştır (148). Yine 304 hastada yapılan multisentrik bir çalışmada zofenopril ve atenolol karşılaştırılmış ve 4 hafta sonunda zofenopril grubunda anlamlı olarak daha belirgin kan basıncı düşüşü sağlandığı bildirilmiştir (149). Zofenoprilin bir anjiyotensin II blokörü olan losartan ile karşılaştırıldığı çalışmada ilk bir ayda zofenoprilin kan basıncını düşürmede daha hızlı etki gösterdiği bildirilmiştir (150). 65 yaş üstü orta- şiddetli esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda zofenopril ve lizinoprilin karşılaştırılması sonucunda her iki ilacın benzer yan etki profiliyle beraber benzer kan basıncı kontrolü sağladığı gösterilmiştir (151).

İlginç olarak esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda zofenoprilin enalapriile kıyasla oksidatif stresi de güçlü bir şekilde azalttığı da gösterilmiştir (152). Dahası sülfhidril ACE inhibisyonu esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda nitrat üretimini normalize ederek asimetrik n-dimetil-L arginin (NADMA) deki artışı da güçlü bir şekilde baskılar (153). Spesifik olarak NO düzeylerinin zofenopril tedavisi alan grupta lizinopriile oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (151-154).

Nitrik oksitin oksidatif inaktivasyonu esansiyel hipertansiyonda endotel bağımlı vazodilatasyonun kısıtlanmasının önemli bir sebebidir. Zofenoprilin antioksidan özelliği ile beraber adezyon moleküllerinin sentezini azalttığı da gösterilmiş olup hafif hipertansif hastalarda dolaşımdaki adezyon molekülleri, bazı oksidatif stres parametreleri ve endotel bağımlı vazodilatasyon üzerine etkisi ramipril ve atenolol ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda her üç tedavi grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı düşüş saptanmış ancak plazma ve LDL hidroperoksit düzeyleri, plazma 8 izoprostan ve adezyon molekülü düzeyleri anlamlı olarak sadece zofenopril grubunda düşmüştür. Bu çalışmanın sonucunda zofenoprilin hafif hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını düşürmesinin yanında antioksidan etkisi ile birlikte endotelial aktivasyonun düzelmesinde önemli avantajlar sağladığı öne sürülmüştür (155).

Cominacini ve ekibi zofenopril ve enalaprilin hücrel redoks tepkimeleri, adezyon moleküllerinin sentezi ve subendotelial monosit migrasyonu üzerine etkisini karşılaştırdıkları çalışmada zofenoprilin anlamlı ve doz bağımlı olarak intrasellüler reaktif oksijen türlerini ve okside LDL ile indüklenen süperoksit oluşumunu ve tümör nekrozis faktör düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir. Aynı çalışmada zofenoprilin vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM 1), intersellüler hücre adezyon molekülü 1 (ICAM 1) ve e-selektin düzeylerini de anlamlı olarak düşürdüğü gösterilmiş ve zofenoprilin bu özellikleri ile aterosklerozisi yavaşlatabileceği öne sürülmüştür (156).

Zofenoprilin karotis antiaterosklerotik özelliği enalapril ile karşılaştırılmış ve 5 yılın sonunda zofenopril grubunda endotel bağımlı dilatasyon (FMD) ile birlikte zofenoprilin anlamlı olarak daha etkin olduğu bulunmuştur (157-158). Amlodipine 1,4 dihidroprimadol grubu bir kalsiyum kanal blokeri olup monoterapide iyi tolere edilen, diğer antihipertansiflerle başarılı bir şekilde kombine edilebilen, klinik olarak etkili kan basıncı düşüşü sağlayan bir antihipertansiftir (162).

Dihidropridine kalsiyum blokerlerinin serbest radikallerle indüklenen vasküler yaralanmaya karşı potent antioksidan ve sitoprotektif aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir(165).

Ganafa ve arkadaşları amlodipinin oksidatif stres ile indüklenen hipertansiyon üzerine etkisini araştırmış amlodipinin antihipertansif etkisinin prastonoid endotelial faktörler ve nitrik oksid aracılı olduğunu rapor etmiştir (166).

Yine Muda ve ekibi amlodipin ve kandesartanın oksidatif stres belirteçleri, plazma homosistein düzeyi üzerine etkilerini araştırmış ve tedavi edilmeyen hipertansif hastalarda glutasyon redoks durumunun bozuk olduğunu ve plazma homosistein düzeyinin arttığını bildirmiştir. Hem amlodipin hem de kandesartanın hüresel oksidatif stres üzerine etkili olduğunu bildirmişlerdir (167).

Bilindiği gibi atorvastatin ve benzeri HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin lipid düşürücü etkilerinin ötesinde doğrudan antiinflamatuvar, antioksidatif ve vasküler endotelial fonksiyonu iyileştirici etkileri vardır. Kolesterolu düşürücü etkisinin yanında küçük G proteinlerinin izopronilasyonunu engelleyerek hipertansif hastaların kardiyovasküler remodellinginde rol alabilir.

Antihipertansif tedavide amaç sadece kontrollü kan basıncı sağlamaktansa hipertansiyonun etiopatogenezinde rol alan süreçleri kontrol altına almak olmuştur. Bu amaçla farklı etkileri olan ajanların kombine edilmesi ile tedavi tercih edilmektedir. Ge ve ekibi amlodipine ve atorvastatin kombinasyonunun sinerjistik etkisinin primer hiperkolesterolemisi olan hipertansif hastalarda kan basıncı, sol ventriküler remodelling üzerine etkisini analiz etmiştir. Çalışmada bu ikili kombinasyonun serum high sensitive CRP ve ürik asit düzeyi üzerine etkileri de analiz edilmiş ve sonuçta atorvastatin-amlodipin kombine tedavisinin kan basıncını atorvastatin monoterapisine kıyasla anlamlı olarak düşürdüğünü, ve sol ventrikül hipertrofisin geri çevirdiğini göstermiştir. Bu çalışmada hipertansif ve hiperkolesterolemili hastalarda ikili kombinasyonun kullanılabileceğini önermişlerdir (168).

Oksidatif stresin hipertansiyon patogenezine katkıda bulunduğu yönünde giderek artan bilgi vardır. Hipertansiyon ile birlikte koronerarter hastalığının diğer risk faktörlerinin bir arada bulunması endotel fonksiyonlarını daha çok bozmaktadır. Bunun nedeni nitrik oksidin azalmasının yanı sıra yıkımının da hızlanmasıdır. Hipertansiyon tedavisinin temel amacının arteriyel tansiyonu düşürmekle birlikte hedef organ hasarını engelleyerek bu hastalığın komplikasyonlarının engellenmesi ve dolayısıyla morbidite ve mortalite oranlarının azaltılması, bugün için modern antihipertansif tedavinin ana hedefidir.

Khanna ve ekibi bir çalışmada hipertansif hastaların malonilaldehid düzeylerini başlangıç anında ve 3 aylık antihipertansif tedavi sonrası değerlendirmiş ve herhangi bir antioksidan tedavi verilmeyen bu hastalarda sadece antihipertansif tedavi sonrası kan basıncı değerleri ile birlikte malonilaldehid düzeylerinin de düştüğünü saptamıştır. Bu çalışmanın sonucunda oksidatif stresin hipertansiyonun sebebi değil bir sonucu olduğu öne sürülmüştür (159).

Serbest oksijen radikalleri membran lipidleri ile etkileşerek lipid hidroperoksidleri oluşturur. Lipid hidroperoksidleri malonilaldehid gibi hücre ve dokularda oksidatif hasarın bir göstergesi olarak kullanılan ürünleri oluşturmak üzere yıkılırlar. Süperoksid dismutaz gibi bazı endojen antioksidan enzimler oksidatif stresten oksidatif hasarı uzaklaştırır. Hipertansiyon patogenezinde serbest radikallerin endotelial fonksiyonu değiştirerek rol oynadığı yönünde artan bilgiler mevcuttur. Tandon ve ekibi de esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda oksidatif stresi ve endojen enzimatik antioksidan durumunu antihipertansif tedaviye başlamadan önce ve tedaviye başladıktan 13 ay sonra karşılaştırmıştır. Yine herhangi bir antioksidan tedavi verilmeyen bu hastalarda kan basıncının düşmesi ile serum malonil aldehid düzeyi oldukça düşmüş ve süperoksid dismutaz düzeyi de orantılı olarak değişmiştir (160).

Bazı prospektif çalışmalar CRP'nin hipertansiyonun bir prediktörü olduğunu göstermiştir. Wang ve ekibi dolaşımdaki yüksek hsCRP düzeyinin ratlarda hipertansiyon oluşumuna sebep olup olmayacağını araştırmıştır. Çalışmalarında ratlara intravenöz olarak adenovirüsten elde edilen hsCRP vermiş ve sonuçta 2 ay sonrasında kan basıncında artış saptamıştır. Bu etkinin yanında nitrik oksit üretiminin de azaldığını ve serum NO düzeyi ile idrarda cGMP atılımının azaldığı ve endotel bağımlı vasküler relaksasyonun bozulduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada CRP transdüksiyonunun anjiyotensin tip 1 reseptörü, endotelin 1, endotelin tip A reseptörü ve torasik aortada endotelial NO sentaz düzeyini azalttığı ve arteriyel sertliği arttırdığı gösterilmiştir (161).

Yine Guan ve ekibi dolaşımdaki yüksek h-CRP düzeyinin ratlarda hipertansiyonu indükleyip indiklemediğini araştırmak amacıyla benzer bir çalışma düzenlemiş, virüs kökenli hsCRP enjeksiyonu sonrası serum endotelin 1 ve idrar cGMP düzeyi ile serum NO düzeyini ölçmüştür. Aynı çalışmada kalp hızı, maksimum basınç, ortalama aortik basınç, kardiyak output ve sol ventrikül basıncındaki maksimum artış oranı ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda hsCRP enjeksiyonu NO üretiminde azalma, endotelial vasküler relaksasyonda bozulma, AT 1 ve ET1 reseptörlerinde artma, torasik aortada AT2 reseptörlerinde ve NO sentaz düzeylerinde azalma ve arteriyel sertleşme gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda

hsCRP ile hipertansiyon arasında bir sebep sonuç ilişkisi olduğu öne sürülmüştür (162). Bizim çalışmamızda h-CRP düzeyleri 3 aylık monoterapi sonunda her iki grupta bazale göre anlamlı olarak düşerken bu düşüş zofenopril grubunda anlamlı olarak daha fazla olmuştur. Yine her iki gruba atorvastatin eklenmesi sonrası her iki grupta da h-CRP düzeyi ilk 3 ayın sonuna göre anlamlı olarak düşmüş ve bu düşüş yine zofenopril grubunda daha anlamlı olmuştur. Bu etkinin zofenopril grubunda daha belirgin olması zofenoprilin sülfidril grubuna bağlı antioksidatif etkisinin daha fazla olmasına ve statin grubu ile muhtemel additif etkisine bağlı olabilir.

Serum ürik asit düzeyinin hipertansiyon patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. Framingham çalışmasının katılımcılarında serum ürik asit ile kan basıncında artış insidansı arasındaki ilişki araştırıldığı çalışmada serum ürik asit düzeyinin hipertansiyon gelişimi ve kan basıncı artışı için kısa sürede bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Yine yakın tarihte yapılan bir çalışmada artmış serum ürik asit düzeyinin hipertansiyonu indüklediği ve sol ventriküler remodellingi hızlandırarak hipertansif hastalarda kötü prognozu gösterdiği bildirilmiştir (163,164). Antihipertansif tedavi uygulamalarında serum ürik asit düzeyinin düşürülmesi remodellingin geri dönüşümü ile doğru orantılı olarak yorumlanabilir. Bizim çalışmamızda hem amlodipin hem de zofenopril monoterapisi serum ürik asit düzeylerinde düşme yapmıştır, ancak bu düşüş zofenopril grubunda daha anlamlı olmuştur.

Amlodipin ve atorvastatin kombinasyonunun dislipidemik ve hipertansif hastalarda hem kan basıncını hem de LDL konsantrasyonunu düşürmede etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (169-171).

GEMINI çalışması tek doz amlodipin/ atorvastatin kombine tedavisinin eş zamanlı hipertansif ve dislipidemik hastalardaki etkisini araştıran ilk çalışma olup 14 haftalık, multisentrik bu çalışmanın sonunda hastaların %50 sinden fazlasının kan basıncı ve LDL konsantrasyonu terapötik dozlara ulaşmıştır (172).

Flack ve ekibinin kardiyovasküler risk faktörü daha fazla olan 500 Afrika kökenli Amerikalıda yaptığı çalışmada kombine tek ilaç tedavisi sonucu hastaların % 48.3'ünde hem kan basıncı hem de LDL düzeyi terapötik düzeye inmiştir (173).

Hipertansiyon tedavisinde daha öncede bahsettiğimiz gibi kontrollü kan basıncı elde edilmesinden çok etiopatogeneizde rol alan olayların kontrol edilmesi hedeflendiğinden günümüzde tekli tedavi yerine farklı etki yolları olan ajanların kombinasyonundan oluşan tedaviler tercih edilmektedir. Biz çalışmamızda antioksidatif ve antihipertansif etkileri

kanıtlanmış olan iki ajan, zofenopril ve amlodipinin tek başlarına ve etkili bir antihiperlipidemik ve antioksidan olduğu bilinen atorvastatin ile kombine edildiklerinde kan basıncı ve oksidatif stres üzerine etkilerini analiz etmeyi amaçladık.

Daha önce bu iki ajanın kan basıncı kontrolü üzerine etkileri karşılaştırılmış ancak hipertansif sınırdaki yüksek hiperlipidemik hastalarda diğer parametreler üzerine etkilerini veya atorvastatinle kombine tedavideki etkilerini karşılaştıran benzer bir çalışma yayınlanmamıştır.

Çalışmamızda hastaların bazal değerlerindeki farkların yaratacağı olası farklılıkların sonuçları etkilememesi için her iki grupta tedavi ile elde edilen değişiklik düzeyi ölçüldü. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda hem zofenopril hem de amlodipin ile 3 aylık tedavi sonrası ve her iki gruba atorvastatin eklendikten sonraki 3 ayda kan basıncında anlamlı bir düşüş sağlanmıştır. Bunun yanında her iki ajan da endotel bağımlı vazodilatasyonu arttırmış olup bu artış ilk 3 ayda zofenopril grubunda anlamlı olarak daha fazla olmuştur. Tedaviye statin eklendikten sonra her iki grup arasında endotel bağımlı vazodilatasyonda düzelme devam etmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grupta da 3 aylık tedavi sonrası serum LDL, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde istatistiksel anlamlı düşüş tespit edildi. Bu düşüş zofenopril grubunda nispeten daha fazla olmasına rağmen iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Farklı olarak Hcrp, malonilaldehit düzeyleri zofenopril grubunda amlodipin grubuyla karşılaştırıldığında ilk 3 ayda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla düşerken, Nitrik oksit, katalaz ve süperoksit dismutaz düzeyleri ise anlamlı olarak daha yüksek idi. Tedaviye atorvastatin eklendikten sonraki 3 ayda iki grup karşılaştırıldığında zofenopril grubunda hsCRP, ürik asit ve malonilaldehit düzeyleri monoterapiyle elde edilen sonuçlara göre anlamlı olarak düşerken, katalaz ve süperoksit dismutaz düzeyleri ise zofenopril grubunda anlamlı olarak artmıştır. Atorvastatin eklendikten sonra NO düzeyi her iki grupta artmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir.

Her iki grup kendi içlerinde incelendiğinde LVKİ' de azalma, septal ve lateral duvar Sm, Em dalga hızlarında artış, septal ve lateral duvar MPI' deki düzelme her iki grupta ilk 3 ayda ve sonraki 3 ayda anlamlıydı, fakat gruplar arasında eko parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı.

6.SONUÇ

Sonuç olarak yüksek kan basıncı ve hiperlipidemi endotel fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğu hipertansif hedef organ hasarının ana nedeni olarak kabul görmektedir. Modern antihipertansif ve antihiperlipidemik tedavide amaç, kan basıncının regülasyonu yanında mortalite ve morbidite nedeni olan hedef organ hasarının önlenmesidir. Endotel fonksiyonunun idamesinde NO ana faktör olarak görülmektedir. Mevcut antihipertansif ilaçların nitrik oksit metabolizması üzerindeki olumlu etkileri uzun bir tedavi sürecini gerektirmektedir. Yeni bir güçlü sülfidril anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü olan zofenoprilin tipik özelliği, yüksek lipofiliklik, seçici kardiyak ACE inhibisyonu ve antioksidan ve doku koruyucu aktiviteleridir. İn vitro ve in vivo deneyler zofenoprilin klinik olarak erişilebilen doku konsantrasyonlarında antioksidan özellikler gösterdiğini düşündürmektedir. Zofenopril endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini arttırmakta, aterosklerotik lezon gelişimini yavaşlatmakta ve reaktif oksijen radikallerini azaltarak adhezyon molekülü ekspresyonunu inhibe etmektedir. Bizim çalışmamızda hafif hipertansif ve sınırdaki yüksek hiperlipidemik hastalarda zofenopril hem tek başına hemde atorvastatinle kombine edildiğinde amlodipin atorvastatin kombinasyonuna göre inflamatuvar parametreleri ve oksidatif stres parametrelerini, endotel bağımlı vazodilatasyonu daha fazla olumlu etkilemiştir. Bu özellikler ilacın, non-sülfidril ACE inhibitörlerinden daha yüksek olduğu gösterilmiş olan kardiyak protektif aktivitesine yansımaktadır, Kronik zofenopril uygulaması ile kardiyak hipertrofide kan basıncını düşürücü etkisinden bağımsız olarak azalmaktadır. Sülfidril grubu içeren ACE inhibitörleri vasküler işlevi düzeltmekte ve kardiyak bozukluğu azaltmakta, non sülfidril grubu içeren ACE inhibitörlerine göre avantaj taşımaktadır. Ve statinle kombine edildiklerinde bizim çalışmamızda olduğu gibi antiinflamatuvar ve antioksidatif etkileri additif etkileşmektedir. Bu zofenoprilin özel anti-iskemik etki mekanizması infarktüs sonrası dikkate değer etkinliğini ve ateroskleroz, tromboz ve kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedaviye yarar sağlayabilecek kullanımını açıklayabilir. Bu ilgi çekici hipotezi doğrulamak amacıyla gelecekte daha ileri klinik çalışmalar düzenlenmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. Benjamin J. Evidence for a Combined Approach to the Management of Hypertension and Dyslipidemia. *Am j Hypertens* (2005) 18, 1249–1257
2. Anna fratta pasini, ulisse garbin, maria cristina nava, chiara stranieri, *AJH* 2007; 20: 443-450
3. Luciano Cominacini, Anna Fratta Pasini, Ulisse Garbin, Stefano Evangelista, Attilio E.G Crea, Debora Tagliacozzi, Cristina Nava, Anna Davoli and Vincenzo LoCascio Zofenopril Inhibits the Expression of Adhesion Molecules on Endothelial Cells By Reducing Reactive Oxygen Species *Am J Hypertens* 15: 891-895
4. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements *Stroke* 1997; 28: 665-671.
5. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371-1375
6. Sowinski KM, American College of Clinical Pharmacy 2000 Annual Meeting, California—November 5-8 2000
7. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631-638
8. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature* 1980;228:373-376
9. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526
10. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrang D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Systemic Nature of Endothelial Dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardioj* 1995;75:71B-74B
11. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004;109[suppl III]:III-27–III-32.
12. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, Batthyany C. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem* 2002;383:547–552.
13. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation* 2002;105:2107–2111.
14. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955–1960.
15. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, Liao JK. Stroke protection by 3-hydroxy-3- methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95: 8880–8885.
16. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:383–389
17. Wiliam B.C. David R. Harder. Endothelial- derived hyperpolarizing factors and vascular cytochrom P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. *Circ Res* 1999; 84:484-488.
18. Nagao T. Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium dependent relaxation. *Am J Resip Cell: Mol. Biol.* 1993;8(1): 1-6
19. Miura H, Liu Y, Gutterman DD. Human coronary arteriolar dilation to bradakinin depends on membrane hyperpolarization. Contribution of nitric oxide and Ca²⁺ activated K⁺ channels. *Circulation* 1999, 99: 3132-3138
20. Shimokawa H, Yasutake H, Fujii K, Owada MK, Nakaike R, Fukumoto Y, Takayanagi T, Nagao T, Egashira K, Fujishima M, Takeshita A. The importance of the hyperpolarizing mechanism increases as the vessel size decreases in endothelium dependent relaxation in rat mesenteric circulation. *J Card Pharmacol* 1996;28 703-711
21. Medhora M, Narayanan J, Harder D, Maier KG. Identifying endothelial- derived

- hyperpolarizing factors: Recent approach to assay the role of epoxyeicosatrienoic acid. *Jpn. J. Pharmacol.* 2001; 86:369-375
22. Rosolowsky M, Campbell WB. Synthesis of hydroxyeicosatetraenoic acid (HETEs) and epoxyeicosatrienoic acid (EETs) by cultured bovine coronary artery endothelial cells. *Biochim. Biophys Acta* 1996; 1299: 267-277
 23. Matoba T, Shimokawa H, Nakashima M, Hirakawa Y, Mukai Y, Hirano K, et al. Hydrogen peroxide is an endothelial derived hyperpolarizing factor in mice. *J. Clin. Invest* 2000; 106:1521-1530
 24. Duffy SJ, New G, Tran BT, Harper RW, Meredith IT. Relative contribution of vasodilator prostanoic an NO to metabolic vasodilatation in the human forearm. *Am J Physiol* 1999; 276:H663 H670
 25. Dai XZ, Bache RJ. Effect of indomethacin on coronary blood flow during graded treadmill exercise in dog. *Am J Physiol* 1984;247:H452-H458
 26. Edlund A, Berglund B, van Dorne D, Kaijser L, Nowak J, Patrono C, Sollevi A, Wennmalm A. Coronary flow regulation in patients with ischemic heart disease: release of purines and prostacyclin and effect of inhibitors of prostaglandin formation. *Circulation* 1985;71:1113-1120
 27. FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK, Brash AR. Increased prostacyclin biosynthesis in patient with severe atherosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med* 1984;310:1065-1068
 28. Duffy SJ, Castle SF, Harper RW, Meredith IT. Contribution of vasodilator prostanoic and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilatation, and flow mediated dilation in human coronary. *Circulation*. *Circulation* 1999 100: 1951-1957.
 29. Ortega Mateo A, de Artinano AA. Highlights on endothelins. A review. *Pharmacol Res* 1997;36:339-351
 30. Best PJ, McKenna CJ, Hasdai D, Holmes DR Jr, Lerman A. Chronic endothelin receptor antagonism preserves coronary endothelial function in experimental hypercholesterolemia. *Circulation* 1999; 99: 1747-1752
 31. Zouki C, Baron C, Fournier A, Filep JG. Endothelin -1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells. Role of ET(A) receptors and platelet-activating factor. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 969-979.
 32. Hurst's the Heart , 9 th edition 1998; Chapter: 4 page 132
 33. Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular medicine. 6 th Edition. Chapter 30page 996-999.
 34. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135 - 1143
 35. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, Pober JS, Wick TM, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91:3527-3561.
 36. Marcum JA, Rosenberg RD. Anticoagulant active heparin-like molecules from vascular tissue *Biochemistry* 1984 Apr 10;23(8):1730-1737.
 37. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340:115–126
 38. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997;80:11-I–16-I.
 39. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992;86(suppl III):III-12–II-19.
 40. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631–638.
 41. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046–1051.
 42. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrang D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995;75:71B–74B.

43. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, Lieberman EH, Ganz P, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235–1241.
44. Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, Satomura K, Ohsuzu F et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:1535–1539
45. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840–844.
46. Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res* 2000;47:426–435.
47. Yura T, Fukunaga M, Khan R, Nassar GN, Badr KF, Montero A. Free radical-generated F₂-isoprostane stimulates cell proliferation and endothelin-1 expression on endothelial cells. *Kidney Int* 1999; 56:471–478.
48. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84:1984–1992.
49. McLenachan JM, Vita J, Fish DR, Treasure CB, Cox DA, Ganz P, Selwyn AP. Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branch points. *Circulation* 1990; 82:1169–1173.
50. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991;83: 391–401.
51. Pierdomenico SD, Cipollone F, Lapenna D, Bucci A, Cuccurullo F, Mezzetti A. Endothelial function in sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2002 Nov;15(11):946-952.
52. Celermajer O. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(2): 325-333.
53. Panza JA, Quyyumi AA, Callahan TS, Epstein SE. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993 Apr;21(5):1145-1151.
54. Cooke JP, Ozau VJ. Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med* 12. 1997; 48: 489-509.
55. Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *Am J Hypertens* 2001; 14: 83S-98S.
56. Blann AD, Up GYH. The endothelium in atherothrombotic disease: assessment of function, mechanisms and clinical implications. *Blood Coag & Fibrinolys* 1998;9:297-306.
57. Felmeden DC, Spencer CG, Belgore FM, Blann AD, Beevers DG, Lip GY. Endothelial damage and angiogenesis in hypertensive patients: relationship to cardiovascular risk factors and risk factor management. *Am J Hypertens* 2003 Jan;16(1):11-20.
58. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001 Jul 10;104:191-196.
59. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Gilligan DM, Panza JA, Cannon RO. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilatation in the human heart. *Circulation* 1995;92:320–326.
60. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104:365–372.
61. Napoli C, de Nigris F, Palinski W. Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. *J Cell Biochem* 2001;82:674–682.

62. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101:948–954
63. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673–2678
64. Cooke JP, Rossitch E, Jr, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991;88:1663,1671
65. Miura H, Wachtel RE, Liu Y, Loberiza FR Jr, Saito T, Miura M, Gutterman DD. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca(2+)-activated K(+) channels. *Circulation* 2001;103:1992–1998.
66. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K₊ current in endothelial cells. *Nature* 1988;331:168–170.
67. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertension* 1985;8:37–44
68. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314–1319.
69. Sun D, Huang A, Smith CJ, Stackpole CJ, Connetta JA, Shesely EG, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999;85:288–293.
70. Corson MA, James NL, Latta SSE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* 1996;79:984–991.
71. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399:601–605
72. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, et al. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995 Dec 15;92(12):3431–3435.
73. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deanfield JE. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247–253
74. Stadler RW, Karl WC, Lees RS. New methods for arterial diameter measurement from B-mode images. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:25–34
75. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995;268:H1397–H1404.
76. Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular medicine. 6th Edition. Page:1287-1288
77. Uehata A, Lieberman EH, Gerhard MD, Anderson TJ, Ganz P, Polak JF, et al. Noninvasive assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery. *Vasc Med* 1997;2:87–92.
78. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995;268:H1397–H1404
79. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003 Oct 28;108(17):2054-2059. Review.
80. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003;108:2049-2053
81. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *Engl J Med* 1986; 315:1046 –1051.
82. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor

- tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991;83:391–401.
83. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, Hess MJ, Edens RP, Latifi R, Dudrick SJ. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994;89:1530–1538.
84. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalance of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:303-304.
85. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF, oniki yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı. İstanbul Türkiye, 2003.
86. Wiklund I, Halling K, Ryden Bergsten TF, Letcher A. Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Blood Press* 1997 Nov;6(6):357-364
87. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Recent trends in acute coronary heart disease-mortality, morbidity, medical care and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med* 1996;334:884-890.
88. JNC 7 Report Aram V, Chobanian, MD; George L. Bakris, MD; Henry R. Black, MD; William C.ushman, MD; Lee A. Green, MD, MPH; Joseph L. Izzo, Jr, MD; Daniel W. Jones, MD; Barry J. Materson, MD, MBA; Suzanne Oparil, MD; Jackson T. Wright, Jr, MD, PhD; Edward J. Roccella, PhD, MPH; and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee *JAMA*. 2003;289:(doi:10.1001/jama.289.19.2560).
89. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. *Hurst's Heart*. And yayınevi 2002;1553
90. Kannel WB. Blood Pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA* 1996;28:719-724
91. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD. For The Seven Countries Study Research Group. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000;342:1-8
92. Kannel WB. Risk Stratification in hypertension: New Insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13:3s-10s.
93. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension* 1997 Nov;30(5):1144-1149.
94. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1971;27:335-346
95. Black HR, Kuller LH, O'Rourke MF et al. The first report of the systolic and the pulse pressure. *J Hypertens* 1999;17:S3-S14.
96. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW et al. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972;52(5):584-594.
97. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:76-97.
98. Kurakawa K. Kidney, salt and hypertension: How and why. *Kidney Int* 1996;49:S46-S41.
99. Muirhead EE. Renal vasodepressor mechanisms: the medullipin system. *J Hypertens* 1993;5:S53-S58.
100. Julius S, Valentini M. Continuing on J.P. Henry's path: Studies of physiology and pathophysiology of cardiopulmonary receptors in humans. *Acta Physiol Scand Supp* 1997;640:122-124.
101. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998 ;32(6):1039-1043.
102. Myers BD, Deen WM, Brenner BM. Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. *Circ Res* 1975;37(1):101-110.

103. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. et al. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens* 1988 ;6:763-777.
104. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Borhani NO, Gardin J, Haan MN et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995;92:720-726.
105. Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA*. 1993;269:3015-3023.
106. Kwiterovich PO Jr. State of the art update and review. Clinical trials of lipid lowering agents. *Am J Cardiol*. 1998;82:3-17.
107. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001–1009
108. Türk Kardiyoloji Dernegi Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm?wbnum=1600>.
109. Mosca L. Therapy of hyperlipidemia. In: Crawford M.H, DiMarco J.P, Paulus W.J Cardiology, Elsevier Limited, 2. Edition. 2004:73-90.
110. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG;PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*. *Lancet*. 2002;360:1623–1630.
111. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288:2998–3007.
112. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149–1158
113. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–1504.
114. Grundy S.M, Cleeman J.I, Merz C.N.B, Brewer H.B Jr, Clark L.T, Hunninghake D.B, Pasternak R.C, Smith S.C. Jr, Stone N.J. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:720-732.
115. Iribarren C, Belcher JD, Jacobs DR Jr, Gross MD, Schreiner PJ, Sidney S. Relationship of lipoproteins, apolipoproteins, tryglicerides and lipid ratios to plasma cholesterol in young adults. The CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:391-396.
116. Çam N. Düşük HDL-kolesterol: önemli bir risk faktörü. *Türk Kardiyoloji Seminerleri*. 2003;5(3):558-567.
117. Gotto AM. Lipid risk factors and regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol*1995;76:3-7.

118. Özcan M. Hiperlipidemi tedavisinde statinler. *Türk Kardiyoloji Seminerleri*. 2003;5:611-631.
119. Marchioli R, Marfisi RM, Carinci F, Tognoni G. Meta-analysis, cilinical trials and transferability of research results into practice. The case of cholesterol lowering interventions in the secondary prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1996;156:1158-1172.
120. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B; Fluvastatin for prevention of Cardiac Events Following Successful First Percutaneous Coronary Intervention: A Randomised Controlled Trial. *JAMA*. 2002;287:3215-3222
121. Roberts W. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol*. 1997;80:106-107.
122. Baykan M. Statins in hyperlipidemia. *J Int Med Sci*. 2006, 2(7):57-65.
123. Salonen R, Nyssönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park J, Salonen JT. A Population-Based Primary Preventive Trial of the Effect of LDL Lowering on Atherosclerotic Progression in Carotid and Femoral Arteries Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS) *Circulation*. 1995;92:1758-1764.
124. Crea F, Monaco C, Lanza GA, Maggi E, Ginnetti F, Cianflone D, Niccoli G, Cook T, Bellomo G, Kjekshus J. Inflammatory predictors of mortality in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Cardiol*. 2002;25:461-466.
125. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, Takeshita A. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation*. 1994;89:2519-2524.
126. Cressman MD, Hoogwerf BJ, Moodie DS, Olin JW, Weinstein CE. HMG-CoA reductase inhibitors: a new approach to the management of hypercholesterolemia. *Cleve Clin J Med*. 1988;55:93-100.
127. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, Gould AL, Hesney M, Higgins J, Hurley DP. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arc Intern Med*. 1991;151:43-49.
128. Reoxygenation injury and antioxidant protection: a tale of two paradoxes. Gutteridge JM, Halliwell B. *Arch Biochem Biophys*. 1990 Dec;283(2):223-6. Review.
129. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. Halliwell B. *Br J Exp Pathol*. 1989 Dec;70(6):737-57. Review
130. Effect of moderate alcohol intake on lipid peroxidation in plasma, erythrocyte and leukocyte and on some antioxidant enzymes. Akkuş I, Gültekin F, Aköz M, Çağlayan O, Bahçacı S, Can UG, Ay M, Gürel A. *Clin Chim Acta*. 1997 Oct 31;266(2):141-7.
131. Assay for erythrocyte superoxide dismutase activity in patients with lung cancer and effects on pollution and smoke trace elements. Martin-Mateo MC, Molpeceres LM, Ramos G. *Biol Trace Elem Res*. 1997 Dec;60(3):215-26.
132. Influence of postischemic administration of oxyradical antagonists on ischemic injury to rabbit skeletal muscle. Hickey MJ, Knight KR, Lepore DA, Hurley JV, Morrison WA. *Microsurgery*. 1996;17(9):517-23.
133. Myocardial protection by protykin, a novel extract of trans-resveratrol and emodin. Sato M, Maulik G, Bagchi D, Das DK. *Free Radic Res*. 2000 Feb;32(2):135-44.
134. Cross CE, van der Vliet A, O'Neill CA, Louie S, Halliwell B. *Environ Health Perspect*. 1994 Dec;102 Suppl 10:185-91. Review
135. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol*, 1976;37:7-11
136. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 1986;57:450-458

137. Sun, Y, Oberley, L.W. Li, Y. 1988. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin. Chem.* 34, 497–500
138. Aebi, H, 1984. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 105, 114–121.
139. Wasowicz, W. Neve, J. Peretz, A. 1993. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin. Chem.* 39, 2522–2526.
140. Cortas, N.K. Wakid, N.W. 1990. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin. Chem.* 36, 1440–1443.
141. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS: SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest.* 2002;109:1125-1131.
142. Griffin BA. Low-density lipoprotein subfractions. In *Dyslipidemia* (ed. DJ Betteridge), *Clin Endocrin Metab.* 1995;9:687-703.
143. Ettore Ambrosioni, M.D., Claudio Borghi, M.D., Bruno Magnani, M.D., for The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators The Effect of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Zofenopril on Mortality and Morbidity after Anterior Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine.* Vol:332:80-85, 1995.)
144. Ambrosioni, Ettore. Defining the Role of Zofenopril in the Management of Hypertension and Ischemic Heart Disorders. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, Volume 7, Number 1, 2007, pp. 17-24(8)
145. Mörike K., Mikus G., Gurbel P. A., O'Connor C. M., Chaudhry G. M., Haneef N., Borghi C., Ambrosioni E., Magnani B., Zofenopril after Anterior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1995; 332:1715-1716, Jun 22, 1995)
146. Ambrosioni E, Borghi C. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *American Heart Journal* Volume 145, Issue 1, Pages 80-87 (January 2003)
147. Matarrese M, Salimbeni A, Turolla EA, Turozzi D, Moresco RM, Poma D, Magni F, Todde S, Rossetti C, Sciarone MT, Bianchi G, Kienle MG, Fazio F. ¹¹C-Radiosynthesis and preliminary human evaluation of the disposition of the ACE inhibitor [¹¹C]zofenoprilat. *Bioorg Med Chem.* 2004 Feb 1;12(3):603-11
148. Mallion JM. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl.* 2007 Oct;2:13-8
149. Nilsson P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl.* 2007 Oct;2:25-30.
150. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Press Suppl.* 2007 Oct;2:7-12
151. Malacco E, Piazza S, Omboni S; on behalf of the Zofenopril Study Group. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients : A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. *Clin Drug Investig.* 2005;25(3):175-182.
152. Napoli C, Sica V, de Nigris F, Pignalosa O, Condorelli M, Ignarro LJ, Liguori A. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J.* 2004 Jul;148(1):e5
153. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ, Crimi E, de Nigris F, Williams-Ignarro S, Libardi S, Sommese L, Fiorito C, Mancini FP, Cacciatore F, Liguori A. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. *Am Heart J.* 2008 Dec;156(6):1154.e1-8
154. Borghi C, Cicero AF. Fixed combination of zofenopril plus hydrochlorothiazide in the management of hypertension: a review of available data. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(4):341-9. Review

155. Anna Fratta Pasini¹, Ulisse Garbin¹, Maria Cristina Nava¹, Chiara Stranieri¹, Michele Pellegrini², Veronica Boccioletti¹, Maria Laura Luchetta², Paolo Fabrizzi², Vincenzo Lo Cascio¹ and Luciano Cominacini¹ Effect of Sulphydryl and non-Sulphydryl Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Endothelial Function in Essential Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension*. (2007) 20, 443–450; doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.09.020)
156. Luciano Cominacini¹, Anna Fratta Pasini¹, Ulisse Garbin¹, Stefano Evangelista², Attilio E.G Crea³, Debora Tagliacozzi³, Cristina Nava¹, Anna Davoli¹ and Vincenzo LoCascio Zofenopril Inhibits the Expression of Adhesion Molecules on Endothelial Cells By Reducing Reactive Oxygen Species. *Am J Hypertens* (2002) 891–895; doi: S0895-7061(02)02995-3)
157. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study) *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan;35(1):60-6
158. Napoli C. Safety and Efficacy of the bi-Sulphydryl ACE-Inhibitor Zofenopril in the Management of Cardiovascular Disease. *Clinical Medicine: Therapeutics* 2009;1 847-853
159. Khanna HD, Sinha MK, Khanna S, Tandon R. Oxidative stress in hypertension: association with antihypertensive treatment. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2008 Jul-Sep;52(3):283-7)
160. Tandon R, Sinha MK, Garg H, Khanna R, Khanna HD. Oxidative stress in patients with essential hypertension. *Natl Med J India*. 2005 Nov-Dec;18(6):297-9)
161. Daowen Wang; Hongjing Guan; Pei Hua Wang Increased C- Reactive Protein Causes Endothelial Dysfunction and Hypertension in Rats. *Circulation*. 2008;118:S_576.)
162. Hongjing Guan^{1,4}, Peihua Wang^{1,a}, Rutai Hui², Matthew L. Edin³, Darryl C. Zeldin³ and Dao Wen Wang¹ Adeno-Associated Virus–Mediated Human C-Reactive Protein Gene Delivery Causes Endothelial Dysfunction and Hypertension in Rats. *Clinical Chemistry* 55: 274-284, 2009.)
163. Johan Sundström; Lisa Sullivan; Ralph B. D’Agostino; Daniel Levy; William B. Kannel; Ramachandran S. Vasan. Relations of Serum Uric Acid to Longitudinal Blood Pressure Tracking and Hypertension Incidence. *Hypertension*. 2005;45:28)
164. Richard J. Johnson; Duk-Hee Kang; Daniel Feig; Salah Kivlighn; John Kanellis; Susumu Watanabe; Katherine R. Tuttle; Bernardo Rodriguez-Iturbe; Jaime Herrera-Acosta; Marilda Mazzali Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? *Hypertension*. 2003;41:1183)
165. Julius S. Amlodipine in hypertension: an overview of the clinical dossier. *Cardiovasc Pharmacol*. 1988;12 Suppl 7:S27-33),
166. (Agaba A. Ganafa^a Marcus Walton^a, Danita Eatman^{a, b}, Imad K. Abukhalaf^{a, b, c} and Mohamed A. Bayorh. Amlodipine attenuates oxidative stress-induced hypertension. *American Journal of Hypertension* Volume 17, Issue 9, September 2004, Pages 743-748)
167. (Muda P, Kampus P, Zilmer M, Ristimäe T, Fischer K, Zilmer K, Kairane C, Teesalu R. Effect of antihypertensive treatment with candesartan or amlodipine on glutathione and its redox status, homocysteine and vitamin concentrations in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2005 Jan;23(1):105-12)
168. Ge CJ, Lu SZ, Chen YD, Wu XF, Hu SJ, Ji Y. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin on blood pressure, left ventricular remodeling, and C-reactive protein in hypertensive patients with primary hypercholesterolemia. *Heart Vessels*. 2008 Mar;23(2):91-5.)
169. Blank R, LaSalle J, Reeves R, et al. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the Amlodipine/Atorvastatin Gemini Study). *J Clin Hypertens*. 2005;7:264–73.)

170. Dorval JF, Anderson T, Buithieu J, et al. Reaching recommended lipid and blood pressure targets with amlodipine/atorvastatin combination in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2005;95:249–53)

171. Messerli F, Neutel J, Houston M, et al. Multicenter evaluation of the efficacy and safety of atorvastatin plus amlodipine versus either agent alone in patients with concomitant hypertension and dyslipidemia: the AVALON Study. *J Clin Hypertens.* 2006;8:571–81)

172. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837–47)

173. Flack JM, Victor R, Watson K, et al. Amlodipine/atorvastatin single-pill dual therapy improves goal attainment in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia in African-Americans: the CAPABLE trial. *J Clin Hypertens.* 2006a;8:456.)

TABLO VE ŞEKİLLER

- TABLO 1: JNC 7 Hipertansiyon Sınıflaması.
- TABLO 2: TKD KKHK ve NCEP ATP III kılavuzlarına göre kan lipid sınıflaması.
- TABLO 3: Hiperlipidemilerde Frederickson Sınıflaması.
- TABLO 4: Sekonder hiperlipidemi nedenleri.
- TABLO 5: LDL kolesterol dışında koroner kalp hastalığı için majör risk faktörleri.
- TABLO 6: Hiperkolesterolemide NCEP ATP III 2004 güncellemesi sonrası tedavi önerileri.
- TABLO 7: NCEP ATP III yaşam tarzı değişikliği önerilerinde günlük kalori dağılımı.
- TABLO 8: Farklı statinlerin farklı dozlarda lipid düşürücü etkileri.
- TABLO 9: Yapı ve tiplerine göre statinler.
- TABLO 10: Grupların bazal özellikleri.
- TABLO 11: Gruplar arası kan basıncı, lipid, Hcrp, ürik asit düzeylerinin % değişiminin analizi.
- TABLO 12: Kan basıncı ve biyokimyasal parametrelerde grupların kendi içindeki % değişimin analizi.
- TABLO 13: Gruplar içinde karotis intima media kalınlığı ve endotel bağımlı,bağımsız vazodilatasyonda yüzde değişimin analizi.
- TABLO 14: Gruplar arasında karotis intima-media kalınlığı,endotel bağımlı ve bağımsız vazodilatasyon yüzde değişim analizi.
- TABLO 15: Gruplar arasında oksidatif stres parametrelerindeki % değişim analizi.
- TABLO 16 :Gruplar arasında pw dopler ve m mod eko parametrelerinin % değişiminin analizi
- TABLO 17 : Gruplar içinde doku doppler parametrelerinin analizi.
- TABLO 18 : Gruplar arasında doku doppler parametrelerinin analizi.
- TABLO 19 : Grupları içinde pw dopler ve m mod eko parametrelerinin analizi.
- ŞEKİL 1: Endotel hücreleri tarafından NO üretimi.
- ŞEKİL 2: Endothelial nitrik oksid sentaz (eNOS) aktivitesinin düzenlenmesi.
- ŞEKİL 3: Endotelyal disfonksiyon: Tüm risk faktörlerinin ortak noktası.
- ŞEKİL 4: Brachial arter istirahat çap ve akım paterni.
- ŞEKİL 5: Brachial arter reaktif hiperemi sonrası çap ve akım paterni.
- ŞEKİL 6: Nitrat sonrası brachial arter çap ve akım paterni.
- ŞEKİL 7: Postiskemik reperfüzyonda serbest oksijen radikali kaynaklar ve doku hasarı.