

**TC
FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**HİPERTANSİF HASTALARDAKİ ENDOTEL DİSFONKSİYONUNA
KİNAPRİL VE NEBİVOLOL'ÜN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. HASAN KORKMAZ

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI : Doç. Dr. ILGIN KARACA

ELAZIĞ 2006

1. ÖZET

Endotel disfonksiyonunun erken dönemde tespit edilip tedavi edilmesiyle aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yaklaşımlar uygulanabilir. Çalışmamızda ki amaç hipertansif hastalarda, kinapril ile nebivolol antihipertansif ilaç tedavisiyle, endotel disfonksiyonunun erken dönemde ne kadar düzeldiğini karşılaştırmaktır.

JNC 7 kriterlerine göre evre I-II olan 60 hipertansif hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar rastgele yöntem ile kinapril (n=30) ve nebivolol (n=30) gruplarına ayrıştırıldı. Bir gruba 20 mgr/gün kinapril (n=30), diğer gruba ise 5 mgr/gün nebivolol (n=30) tedavisi 4 hafta süre ile başlandı. Çalışmada FMD (akıma bağlı vazodilatasyon) yöntemi kullanıldı. Çalışmada FMD yanında ayrıca rezistif index, pulsatil T indexi, intima-media kalınlığı, flow volüm, Vmax değerlerine de bakılıp karşılaştırıldı.

Kinapril ve nebivolol grupları yaş, cinsiyet dağılımı, sol ventrikül kitle indeksi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, vücut kitle indeksi bakımından birbirine benzerdi. Aterosklerotik risk faktörlerinin gruplar arasında dağılımı ve diğer ekokardiyografik, demografik ve biyokimyasal ölçümler bakımından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Dört haftalık bir takip sonunda hem kinapril hem de nebivolol alan hastalarda SKB ve DKB değerlerinde belirgin bir azalma gözlemlendi. Kinapril grubunda FMD'de 4 haftalık ilaç tedavisi ile istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir artma gözlemlendi (% 4,77±3,92; %5,60±6,18 p=0,587). Nebivolol grubunda ise tedavi öncesi ve sonrası FMD değerleri arasında (%3,78±4,25 ; %8,56±6,39) saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0,002). Her iki ilacın endotel bağımlı vazodilatasyona etkisi birbiri ile karşılaştırıldığında, nebivolol lehine olan fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırında idi (p=0,064).

Modern antihipertansif tedavide amaç, kan basıncının regülasyonu yanında mortalite ve morbidite nedeni olan hedef organ hasarının önlenmesidir. Nebivolol başta olmak üzere endotel disfonksiyonu üzerine olumlu ve erken dönemde etkileri olan antihipertansiflerin kullanımlarının yaygınlaşmasının genel toplum sağlığı üzerine olacak etkilerinin önümüzdeki yıllarda giderek belirginleşeceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Endotel disfonksiyonu, Hipertansiyon, Nebivolol, Kinapril

2. ABSTRACT

If endothelial dysfunction can be detected and treated at early stage, atherosclerotic involvement can be prevented. The aim of this study is to compare the improvement in endothelial dysfunction at early stage under the quinapril or nebivolol treatment.

Sixty hypertensive patients at stage I and II according to JNC 7 criteria are taken in to this study. This patient were categorized in to two groups; quinapril (n=30) and nebivolol (n=30), first group was medicated with quinapril 20 mg/day and the second group with nebivolol 5 mg/day for four weeks. The FMD (Flow mediated dilatation) methods are used in this study. Also, resistive index, pulsatil T index, intima media thickness, flow volume, V max states were analyzed and were compared with each other.

Two groups were similar about age, gender, left ventricule mass index, left ventricule ejection fractions and body mass index. No significant differences were found regarding atherosclerotic risk factors and other echocardiographic, demographic and biochemical measures between groups. After four weeks significant reduction in SKB and DKB levels was recognized in both quinapril and nebivolol groups. In the quinapril group, FMD increased after 4 weeks of treatment period but this did not reach at statistical level (% 4,77±3,92; %5,60±6,18 p=0,587). However in nebivolol group the difference in FMD levels before and after treatment period (%3,78±4,25 ; %8,56±6,39) was statistically significant (p= 0,002). When we compared the groups about the effects of medications and endothelial induced vazodilatation, we found that nebivolol group showed a near-significant difference (p=0,064).

The aim of the modern antihypertensive medication is to regulate blood pressure and beyond to prevent target tissue damage leading mortality and morbidity. We suggest that the effects of using antihypertensives which have useful and early effect on endothelial dysfunction such as nebivolol increase in future several years.

Keywords: Endothelial dysfunction, Hypertension, Quinapril, Nebivolol

3. GİRİŞ

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 yılda 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 (1). Halbuki klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde arteriyel 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 arteriyel yatakta görülen endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır (2). 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 bire bir bilgi vermektedir. Özellikle brakiyal arterin kolay ulaşılabilir yerleşimi, endotel disfonksiyonun değerlendirilmesi için idealdir. Bu da bize koroner damar yatağındaki endotel disfonksiyonunu, indirekt yöntemlerle teşhis etme olanağı sunmaktadır.

Çalışmamızda ki amaç hipertansif hastalarda, bir anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü olan Kinapril ile beta-1 selektif blokeri olan Nebivolol antihipertansif ilaç tedavisiyle, endotel disfonksiyonunun erken dönemde ne kadar düzeldiğini karşılaştırmaktır.

3.1 ENDOTEL:

Vasküler endotelyum, insan vücudaki tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan ve vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan dinamik bir organdır (3). Endotelin özgül fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir (4):

- 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

Tablo I : Normal fizyolojinin idamesi için endotelden salınan mediatörler

<u><i>Vasodilatatörler</i></u>	<u><i>Sellüler Adhezyon Molekülleri</i></u>	<u><i>Koagülan/Fibrinolitikler</i></u>
-Nitrik Oksit(NO) -Endothelium derived relaxing factor (EDRF) - Hiperpolarizan faktörler - Prostaglandin - Bradikinin - Asetilkolin -Histamin	- Vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 - Intracellular cell adhesion Molecule - E-selection	- von Willebrand faktor - Doku tipi plazminojen Aktivatörü (t-PA) - Plasminogen aktivator inhibitörü
<u><i>Vazokonstriktörler</i></u>	<u><i>Büyüme Faktörleri</i></u>	<u><i>Kimokinler</i></u>
- Endothelin - Angiotensin II - Thromboksan A2	- Vaskular endothelial growth faktor - Platelet-derived growth faktor - Transforming growth faktor - Heparin binding epidermal growth faktor - Heparin-binding epidermal growth faktor	- Monosit kemotaktik protein - Interleukin-8

3.1.1 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 hücreleri vazodilatatör bir molekül üretmektedir sonucuna varıldı. Furchgott bu faktörü endothelium-derived relaxing factor (EDRF) olarak isimlendirdi (5). EDRF ile NO 'in gerek vazodilatatör, gerekse diğer özelliklerinin tamamen benzer olması EDRF'nin NO olduğunu ortaya çıkardı (6).

Endotel başlıca vazodilatatör olarak NO salgılamakla birlikte daha az vazodilatör etkisi olan prostasiklin (PGI₂) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (E_KHF) salgılamaktadır. Endotel vazodilatatör olarak etki gösteren NO, E_KHF, PGI₂ dışında, bazı durumlarda aktifleşen ve ters yönde etki gösteren ajanlarda salınmaktadır; bunlar vazokonstriktör anjiyotensinojen, vazokonstriktör prostoglandinler, trombosit aktive edici faktör (PAF) (Tablo-1). 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, E_KHF, PGI₂ salgılattığı gösterildi (5,7). 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 vazodilatör 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 (5).

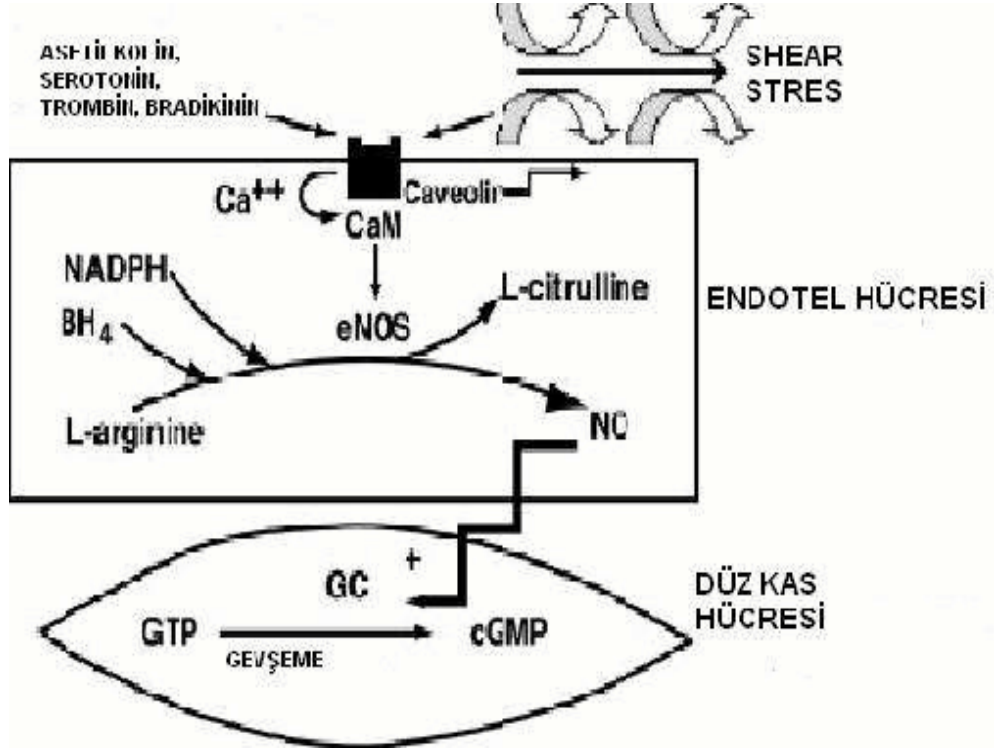
3.1.2 Endotelial Dokudan Salgılanan Vazodilatör Moleküller

3.1.2.1. Nitrik Oksit (NO):

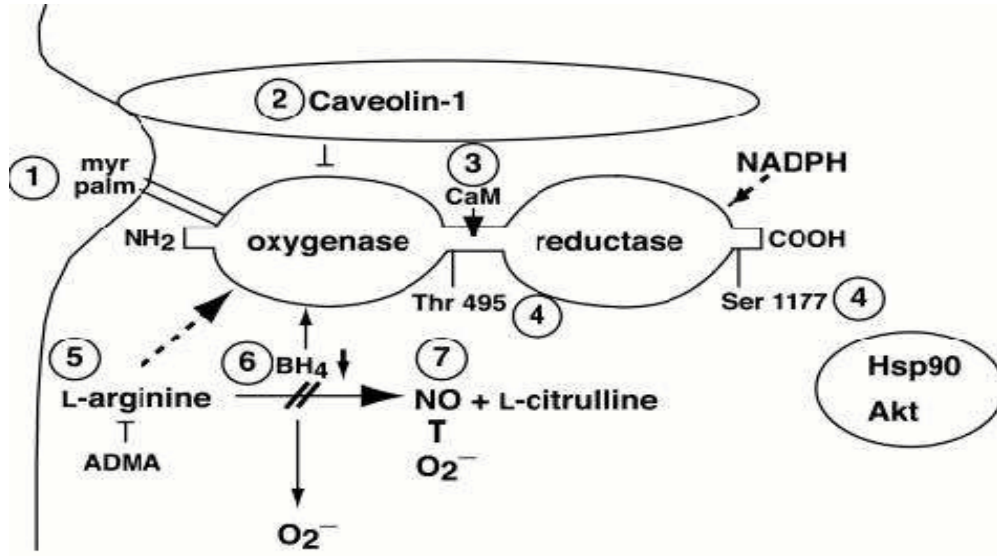
Nitrik Oksit (NO) endotelial dokudan salgılanan en önemli mediatördür. Endotelial disfonksiyonda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotelial bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluk endotelial disfonksiyonun ana mekanizması olduğu ve aterosklerozu tetiklediği öne sürülmektedir (8).

Nitrik Oksit Üretimi: NO, endotel hücrelerde prekürsörü olan L-Arjinin'den NO sentetaz (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. Tetrahidrobiopterin (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 aggregasyonunu, lökosit adhezyon ve infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engeller. Düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) oksidatif modifikasyonunu önler (9). LDL'nin oksidasyonu ateroskleroz oluşumunun ana mekanizmalarından biri kabul edilmektedir (10). Ayrıca plazma ve koroner aterosklerotik plaklardaki makrofajlardaki okside LDL miktarı akut koroner sendrom gelişme riskini artırır (11). NO üretimindeki azalma ateroskleroz gelişimine veya komplike olmasına yol açan olayların artması ile sonuçlanır: Vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu ve aktivasyonunda artma, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonu, lökosit adhezyonu, oksidatif stresde artma ile sonuçlanır (12). Okside LDL Kaveolin-1'in sentezini arttırarak eNOS'u inaktive eder ve NO üretimini azaltır (13). 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. 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 Ca²⁺ bağımlı kalmodulin (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 bölümünden 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 süperoksid (O₂⁻) oluşur. . Behrendt D, Ganz P. Am J Cardiol. 2002;90(suppl):40L-48L

3.1.2.2. Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör:

Değişik çalışmalarda asetilkoline karşı NOS ve siklooksijenaz inhibitörleri ile engellenemeyen vazodilatatör yanıtın saptanmasından sonra, birçok araştırmacı, NO ve PGI₂ dışında endotel kaynaklı vazodilatatör maddeler tanımlamışlardır (14). 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 (14). 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 (14,15). 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 (16). Bu, küçük damarlarda NOS aktivitesinin küçük damarlarda düşük olması ile uyumludur (17). NO da düz kas hiperpolarizasyonu ile vazodilatasyon yapar, fakat bu etki EKHF ile kıyaslandığında önemsizdir (16). 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 (14).

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 (18). Bu moleküllerden EKHF nin birçok fonksiyonunu yerine getiren 11,12-Epoksieikosatenoik asittir (EETs) (14). Endotel araşidonik asidi lipoksijenaz, siklooksijenaz, sitokrom P450 yolu olmak üzere üç yolla metabolize eder (19). CYP 2C, sitokrom P450'nin endoteldeki alt tipidir. Araşidonik asitin CYP 2C epoksijenaz ile metabolizmasından EETs oluşur (19). 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 (14). 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 (14).

H₂O₂'nin endoteli soyulmuş damarda hiperpolarizasyon ve vazodilatasyon yaptığı gösterildi (20). Ayrıca araşidonik asit sentezinde fonksiyonu olan “anandamit” molekülünün ve potasyum iyonunun EKHF aktivesi saptanmıştır (14). Serotonin ile elde edilen hiperpolarizasyonun normale dönmesinden sonrada vazodilatasyonun devam etmesi ve bu vazodilatasyonun NOS, prostaglandin sentaz inhibitörleri ile düzeltilmemesi EDHF, NO, prostasiklin dışında endotelden salınan vazodilatörler olduğunu akla getirmektedir (14).

3.1.2.3. Prostatiklin:

Endotel kaynaklı bu güçlü vazodilatatörün iskelet kaslarında kan akımı ve metabolik vazodilatasyonu düzenlemede büyük önemi vardır (21). Fakat prostatiklinin koroner damarlar üzerine etkisi açık değildir. Bazı deneysel çalışmalarda koroner kan akımının düzenlenmesinde PGI₂'nin yeri olmadığı ileri sürülmüştür (22). Siklooksijenaz inhibitörü indometazinin koroner kan akımını azalttığı fakat bu etkinin prostosiklin sentezinin engellenmesine bağlı olmadığı bildirilmiştir (23). Ateroskerozu olan hastalarda prostatiklin üretiminin arttığı gösterilmiştir(24,25). Prostatiklinin, 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 prostosiklinin önemli katkısı olduğu ileri sürülmüştür (25). Prostatiklinin söz konusu fonksiyonunun NO'nin etkinliğinin azaldığı durumlarda daha önemli olduğu bildirilmiştir (25).

3.1.2.4. Endotelin:

Endotelin-1 (ET-1) 21 aminoasitli peptid 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 (26). 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 (27). 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 ET-B'nin uyarılmasının toplam etkisi vazokonstriksiyondur (27). 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 (28).

3.1.2.5. Adenozin Ve İlişkili Bileşikler:

Adenin nükleozit (adenozin) ve nükleotidler (ATP ve ADP) akım artışı veya trombüs gibi uyarılarla endotelial dokudan salgılanırlar (29). 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 (29). Endotelial dokunun ATP ve ADP'yi adenozine çeviren ekstrasellüler ektonüleotidaz 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 (29).

3.1.3 Endotelial Doku Ve Lökosit

Normal arteriyel endotelial doku lökositlerin endotel hücresine yapışmasına karşı dirençlidir (30,31). İnflamasyonun olduğu dokuda extravasküler alana lökosit geçişi arterlerden değil postkapiller venüllerden olur (30). Fakat aterosklerotik diyet ile beslenmenin hemen ertesinde arteriyel endotel hücreleri lökositleri bağlamak için özel adezyon molekülleri sentezleyip kendi hücre zarlarında

sergilerler (31). Endoteliyal dokunun sentezlediği bu adezyon molekülleri immünglobülin ailesi üyeleri (VACM ve ICAM) ve E-selektindir (31). Endotel hücresi kendi sentezlediği E selektin dışında trombosit tarafından sentezlenen P-selektini alır ve kendi hücre zarında sergiler (32). Ayrıca endotel hücre zarında lökositlerdeki L-selektine bağlanan moleküller (ligand) vardır (30).

Bir lökositin transmigrasyonu altı aşamada gerçekleşir (30,32):

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 (transmigrasyon). PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule) ve diğer birçok molekül görev alır.

3.1.4 Endotelyal Doku Ve Koagülasyon

3.1.4.1. Antikoagülasyon

Endoteliyal doku trombositlerin adezyonuna dirençli ve koagülasyonu aktive etmeyen bir yüzey sağlar. Trombin oluşumunun kontrolü endotelyal dokunun antitrombotik ve protrombotik aktivitesinin dengelenmesinde anahtar basamaktır (32). Trombin trombositleri, bir çok koagülasyon enzimini ve kofaktörünü aktive eder. Endotel hücresini çevreleyen matriks dokusu antitrombin-III'ü (AT-III) aktive eden heparan sülfat ve diğer glikozaminoglikanların bağlandığı yerdir (33). Subendoteliyal 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 (32). 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 (32).

3.1.4.2. Prokoagülasyon:

Endotel hücre yüzeyini prokoagülan hale çeviren esas olay doku faktörünün (DF) salınımıdır. Endotel hücresi faktör IX, X trombin bağlar. 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 deformiteye ve lökosit transmigrasyonuna yol açar. Kültüre endotel hücre zarında Von Willibrand faktörü (vWF) bağlayan glikoprotein Ib (GP1b) reseptörü saptanmıştır (32).

3.1.4.3. Fibrinolizis:

Endotel hücresi t-PA 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 (32).

3.2 ENDOTELYAL DİSFONKSİYON

Son 20 yıl içerisinde, vasküler endoteliumun parakrin, endokrin ve otokrin organ olduğu ve vasküler hemostaz için olmazsa olmaz olduğu anlaşılmıştır. Bu süre zarfında yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarındaki bozulmaların (yani endotelial disfonksiyon) aterosklerozun, akabinde aterosklerotik plakların ve en sonunda aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana element olduğu anlaşılmıştır (34,35).

Endotelial disfonksiyon, vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakterize olup; en belirgin olanı NO azalmasıdır. Bu çerçevede endotel kaynaklı vazokonstriktörler artar (36). Bu dengesizlik, endotel disfonksiyonunun karakteristiği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya yol açar. Diğer bir yandan endotel disfonksiyonu “ Endotelial Aktivasyon ” göstergesi olup, proinflatuar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır (37). Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki bu ilişki düşünüldüğünde, endotel disfonksiyonun varlığı istenmeyen kardiyovasküler olayların öngörücüsü olabilir.

3.2.1 Endotelial Disfonksiyon ve Sistemik Tutulum:

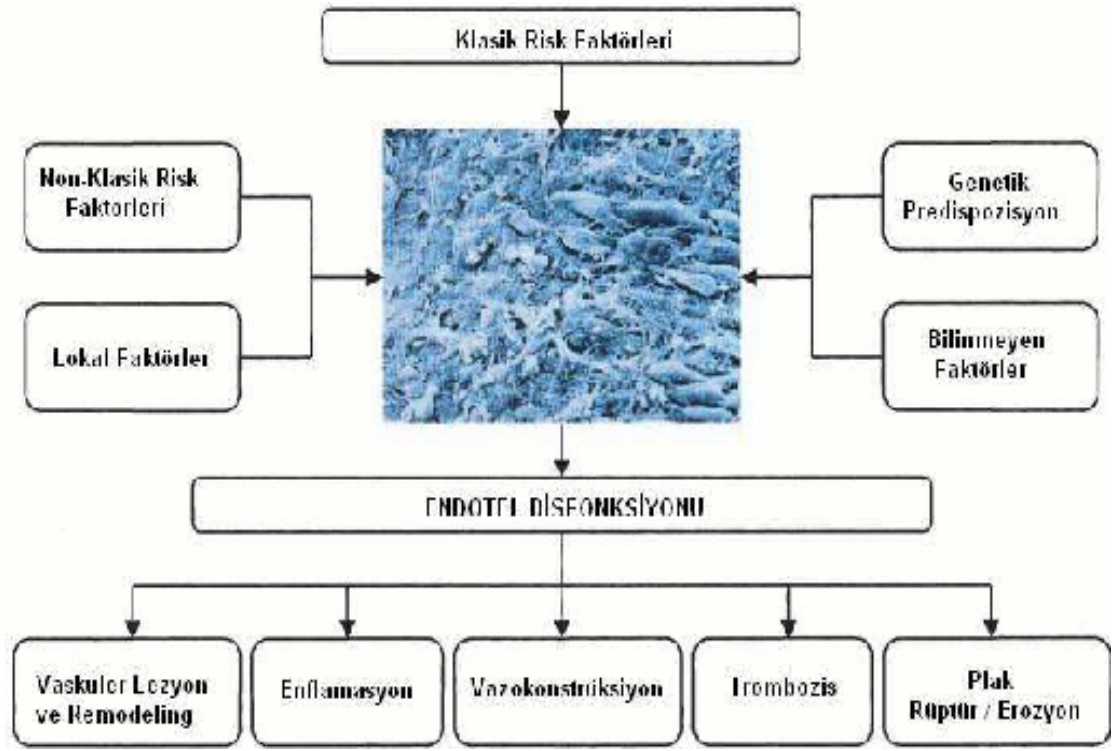
Ludmer ve arkadaşlarının (38) 1986’da aterosklerotik epikardial koroner arterlerde ilk olarak endotel disfonksiyonunu tanımlamalarından sonra; girişimsel olarak yapılabilen koroner endotel disfonksiyonunu tanımlayan bir çok yöntem tanımlandı (koroner Doppler akım ölçümleri, intrakoroner asetilkolin infüzyonu gibi). Daha sonraki yıllarda daha az invazif veya noninvazif yöntemlerde tanımlandı (kolda platisimografi, brakial arterin reaktif hiperemi sonrası akımla uyarılan vasodilatasyonun ölçülmesi). Bu yeni yöntemler aslında endotel disfonksiyonunun yalnızca epikardial koroner arterlerle sınırlı kalmadığı, aynı zamanda tüm arteriyel yatağı tuttuğu varsayımına dayanır (39).

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 brakiyal arterdeki akım ile uyarılan vasodilatasyonun korole olup olmadığı araştırıldı (40,41). Bu çalışmalarda, iki yöntem arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Bu sonuca göre endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum gösterdiği kanıtlanmaktadır.

3.2.2 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 (42). Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO'nun vasküler biyoyararlanımını azaltırlar ve hücre hasarını tetiklerler (43). Artmış oksidatif stres endotel disfonksiyonunun patogeneziindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir ve klasik risk faktörlerinin endotel üstündeki etkilerinin ortak son yolu olduğu düşünülmektedir (43-44). 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.

3.2.3 Klinik Sendrom Olarak Endotel Disfonksiyonu

Endotelial disfonksiyon varlığı klinik sendrom olarak kabul edilebilir ve kardiovasküler olayların öngörücüsüdür (45-47).

3.2.3.1 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 (48).

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 (49). 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 (50).

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 *in vivo* eNOS gen transferi ile kan basınçlarında düşüş görülmesi endotel disfonksiyonunun sadece sonuç değil aynı zamanda neden olabileceğini de düşündürmüştür (51). 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 düşürdüğu gözlenmiştir; ancak yüksek renin düzeyleri ile seyreden diğer hipertansif hayvan modellerinde benzer bulgulara ulaşılamamıştır. Endotelin-1 'in insanlardaki hipertansiyonda rolü de net ortaya konmuş değildir. Yüksek endotelin-1 düzeyleri ancak orta-şiddetli hipertansiyon olgularında ve ilerlemiş hipertansiyon söz konusu olduğunda saptanmıştır (52).

Hipertansiyonun mortalite ve morbiditesine bağımsız bir katkı sağladığı bilinen sol ventrikül hipertrofisinin 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 (52).

Hipertansiyonda Endotel Disfonksiyonunun Klinik Anlamı: Hipertansiyon varlığında hastalarda endotel hücre bütünlüğünün kaybolması ve buna ikincil olarak von Willebrand faktörü ve çözünebilir E seleletin gibi maddelerin plazma düzeylerinin artışı görülebilmektedir. Dahası bu maddelerin plazma düzeylerinin artmasının hipertansif hastalarda kötü prognoza işaret ettiğini gösteren epidemiyolojik veriler vardır (53). 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 (54).

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 (55). Hipertansif bireylerde endotel disfonksiyonunun düzeltilmesinin tedavi amaçlarından biri olabileceği buna benzer verilerin ışığında düşünülebilir.

3.2.3.2 Endotelyal Disfonksiyon ve Miyokardiyal Iskemi:

Azalmış NO sunumu ile karakterize olan koroner endotelyal disfonksiyon, miyokardiyal iskemi ile yakından ilişkilidir (56). Hem fiziksel egzersiz (57,58) hemde mental stres (59) sırasında oluşan artmış miyokardiyal kan ihtiyacı, epikardiyal koroner damarlardaki endotel bağımlı vazodilatasyon ile sağlanır. Diğer yandan tipik anjina pectorisi ve anjiyografik olarak normal epikardiyal koroner damar yapısına sahip vakalarda, mikrovasküler endotelyal disfonksiyon gösterilmiştir (60-62). Zeiher ve arkadaşları (63), hemodinamik olarak ciddi koroner arter stenozuna sahip olmayan hastalarda, egzersizle indüklenen miyokardiyal perfüzyon defektleri ile yetersiz koroner vazodilatasyon arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak miyokardiyal iskemi hem epikardiyal koroner arterlerin hemde koroner mikrovasküler yatağın endotelyal disfonksiyonundan kaynaklanabilir.

3.2.3.3 Endotelial 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 (64). Aterosklerotik plağın rüptüre olmasına yol açan plak destabilizasyonu, enflamatuvar sürecin hem plak içi hemde pro enflamatuvar mediatör aracılığı ile olan etkisi ile gerçekleşir (31). Endotel disfonksiyonu oksidatif stres ile ilişkili olup, oksidatif stres enflamatuvar sürecin en önemli tetikleyicisidir (65). NO, plak hassasiyetini arttıran birçok enflamatuvar mediatörün ve adhezyon moleküllerinin endotel hücreleri yüzeyindeki ekspresyonunu azaltır (66,67). Bu etki esas olarak, bir çok enflamatuvar proteinin kontrolünü yapan transkripsiyon nükleer faktör factor- B'nin inhibisyonu ile olur (68,69). Anti enflamatuvar etkilerinden dolayı, endotel disfonksiyonu plak destabilizasyonuna ve komplike olmasına yol açabilir.

Endotel disfonksiyonu ile ilişkili fiziksel faktörler bir akut koroner sendromu tetikleyebilir. Unstabil angina pectorisli hastalarda külprit lezyon bölgesinde, metabolik veya sempatik stimülasyona vazokonstriksiyon ile cevap vermeye meyilli disfonksiyone bir endotelium bulunur (70). Endotel disfonksiyonu ile ilişkili vazokonstriksiyon, yukarıda sayılan sebeplerden dolayı plak rüptürüne ve akut koroner sendroma sebep olabilir.

Normal sağlıklı endotel dokusu antitrombotik ortam oluşturur (antiagregan: NO ve prostasiklin; antikoagülan: heparin, protein C, protein S; fibrinolitik: doku plasminojen aktivatörü). Endotel disfonksiyonu sonucu, antikoagülan etki azalır ve prokoagülan mediatörlerde (Doku Faktörü, Plaminojen Aktivatör İnhibitör) rölaf olarak artma meydana gelir (71). Bu da vasküler yatakta tromboza yatkınlığı artırır. Endotel disfonksiyonu varlığında trombositlerden salınan mediatörlerin vazokonstriksiyon yapma kapasiteleri artmaktadır (Rölaf olarak vazodilatatörlerle dengelenemedikleri için). Ayrıca, disfonksiyone endotel varlığında Endotelin-1 gibi kuvvetli vazokonstriktörlere yanıt artar ki, yaygın ateroskleroza sahip hastalarda bunların düzeyleri ciddi bir şekilde artmıştır (72,73).

Genel olarak bakıldığında endotel disfonksiyonu aterosklerotik plak hassasiyetini artırır; plak rüptürünü tetikleyebilir; trombüs oluşumunu uygun

ortam hazırlayabilir ve akut koroner sendromların gelişimindeki bir çok tetik mekanizmada rol oynayabilir (74).

3.2.4 Endotelial Disfonksiyon ve Klinik Prognoz

Endotel disfonksiyonu ile koroner arter hastalığı ve risk faktörleri arasındaki ilişki bir çok 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 kardiovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkiliydi. Hafif koroner arter endotel disfonksiyonu olanlarda ise kardiovasküler morbidite ve mortalite artmamıştı (75). Bunun gibi diğer bir çok çalışmadan ortaya çıkan sonuç, bozulmuş koroner arter endotel disfonksiyonunun koroner hadiselerin güçlü bir öngörücü olduğu anlaşılmıştır. Endotel disfonksiyonun sistemik tutulum gösterdiği göz önüne alındığında koroner arter dışındaki damarlardaki endotel disfonksiyonu prognoz beliteci olabilir miydi? Bununla ilgili bir çalışmada, brakial arter vazodilatatör cevabı asetilkolin (endotel bağımlı) ve sodyum nitroprussid (endotel bağımsız) infüzyonu ile pletismografi ile değerlendirildi. 4,5 yıllık takip süresi sonunda artmış kardiovasküler olay gelişen hastalarda azalmış brakial arter vazodilatatör cevabı gözlemlendi (75). Bir başka çalışmada ise brakial arter endotel disfonksiyonu daha az invaziv ve son 10 yıldır endotel disfonksiyonun teşhisinde revaçta olan, Flow mediated dilatasyon (FMD; Akımla Uyarılmış Vazodilatasyon) yöntemi ile incelendi. Sonlanım noktası olarak perkütan koroner girişim veya cerrahi revaskülarizasyonu içeren 5 yıllık takipte, artmış revaskülarizasyon ihtiyacı gösteren hastalarda FMD oranı azalmıştı (< 10 %). Normal sürvi gösterenlerde ise FMD korunmuştu (> 10 %).

Endotel disfonksiyonu tüm vasküler yatağı tutar. Brakial arter gibi aterosklerozun görülmediği arterlerde dahi endotel disfonksiyonun olması genel kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin prognostik belirleyicilerinden bir tanesidir.

3.2.5 Endotel Disfonksiyonu Tedavisi

Endotel disfonksiyonu tedavi edilebilir ve geri dönüşümlü bir bozukluktur. Klasik ve nonklasik kardiyovasküler risk faktörlerinin endotel disfonksiyonu ile olan ilişkileri göz önüne alındığında, risk faktörlerinin kontrol altına alınması endotel disfonksiyonunu da düzeltecektir [ör.: Antihiperlipidemik tedavi (76), Antihipertansif tedavi (77), Sigaranın bırakılması (78), Postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi (79), Folik asit replasmanı (80), Fiziksel egzersiz (81)].

Yüksek kolesterol seviyenin düşürülmesi endotel fonksiyonlarında iyileşme ile alakalıdır. Kullanılan tedavi yönteminden bağımsız olmakla birlikte, statinler bu etki konusunda en başarılı ajanlar olarak gözükmektedir. Statinlerin endotel disfonksiyonlarını düzeltmedeki etkisinin kolesterol değerlerini düşürmedeki etkisinden bağımsız olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (82). Statinlerin bu endotel koruyucu etkisi, antioksidan özellikleri, anti-enlamatuar etkileri ve NO biyoyararlanımı düzeltmeleri ile alakalıdır (82). Statinlerin bu etkilerinden dolayı endotel disfonksiyonunun tedavisinde ve kardiyovasküler primer ve sekonder korunma konusunda gelecek vaad etmektedir (83-87).

Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEi), NO biyoyararlanımını anjiotensin II sentezini azaltarak ve bradikinin yıkılmasını engelleyerek artırırlar. Ayrıca ACEi'ler "endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörün" etkisini artırırlar. Kısa ve uzun vadeli ACEi tedavisi ile koroner ve periferik arterlerde endotel fonksiyonlarında düzelme görülmektedir (88-92).

Daha önce de belirtildiği üzere endotel disfonksiyonun temelinde oksidatif stres yattığı için, antioksidan ajanların tedavide kullanılması mantıklı gözükmektedir. Glutathion (93), N-asetilsistein (94), Vitamin-C (95-97) gibi antioksidanların, aterosklerotik bireylerde koroner ve periferik arterlerdeki endotel disfonksiyonunu geri çevirdiği gösterilmiştir. Diğer yandan invitro çalışmalarda güçlü antioksidan etkisi gösterilmiş olan Vitamin-E'nin invivo etkisi tam anlamı ile ispatlanamamıştır (98).

3.3 ENDOTELYAL DİSFONKSİYON TANI YÖNTEMLERİ

3.3.1. 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. Bir çok 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. Endotelyal hücre membranı, shear strese maruz kalma durumunda aktive olan, kalsiyum ile tetiklenen potasyum kanalları içerirler (99-101). Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücreleri hiperpolarize olur ve kalsiyumun hücre içine girmesi için gereken elektriksel güç oluşur. Hücre içine giren kalsiyum, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimini aktive ederek NO üretimini tetikler. NO'nun bilinen vazodilatör etkilerinden dolayı, FMD 'den NO'nun sorumlu olduğu düşünülmektedir (102,103). Endotelin dökülmesi veya soyulması veya NOS inhibitörü ile işlemden sonra bir çok arterde FMD kaybolur. Genetik olarak eNOS aktivitesi ortadan kaldırılan farelerde, genede shear strese sonuç olarak bir miktar FMD gelişmektedir (104). Bu farelerde FMD'nin prostanoidler aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir; çünkü indometazin ile FMD ortadan kaybolur (104).

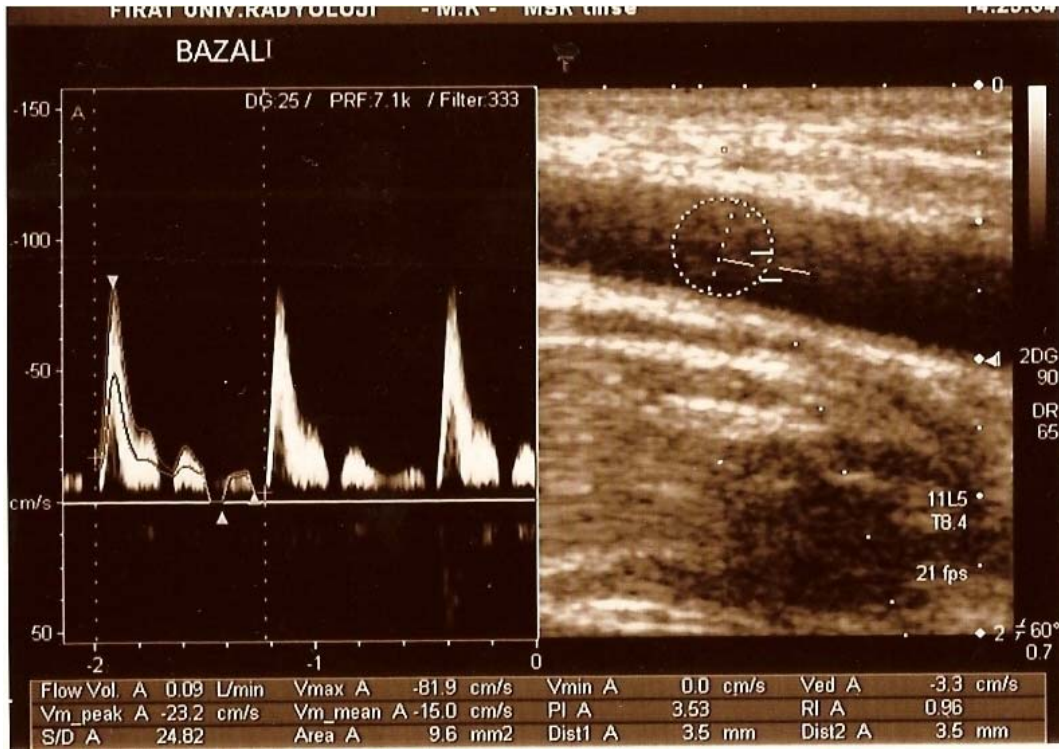
Bir çok mekanizma, shear stres sonrası NO artışından sorumludur. Hiperakut değişiklikler, intrasellüler kalsiyumun artışı ile gerçekleşir. Aradan birkaç dakika geçtikten sonra shear stres tarafından tetiklenen mekanizmalar, serine/threonine protein kinaz üzerinden (Akt/PKB) eNOS'u fosforile ederek aktive eder ve hücre içinde düşük kalsiyum düzeyleri olmasına rağmen devamlı NO üretimi ve salınımı başlar (105,106). Saatler sonra ise shear stres devam ediyorsa eNOS geni transkripsiyonu aktive olur ve devamlı NO yapım ve salınımı sağlar.

TEKNİK: Bir çok faktör akımla uyarılan vasküler reaktiviteyi etkilediğinden, işlemden önce belirli koşullar yerine getirilmiş olmalıdır. Tüm vazoaktif

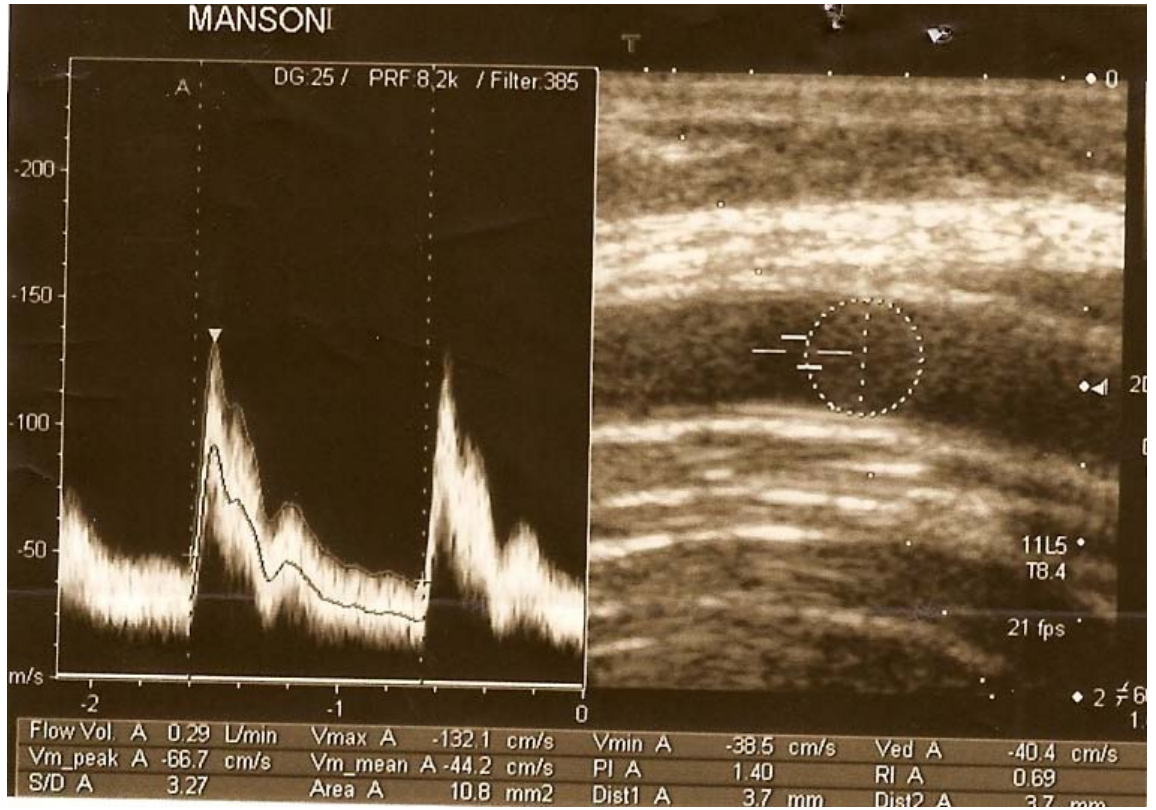
ilaçlar kesilmiş olmalıdır. Menstrüel sıklusa da dikkat edilmesi gerekmektedir (107). Ultrasonik görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) lineer array transducer ile yapılmazdır. Brakial arter, antekubital fossanın hemen yukarısında lineer planda görüntülenir. Damarın hem anterior hemde posterior duvarlarının 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). 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. Sfigmomanometer 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. Arterin orta kısmından ise PW doppler ile akım hızı saptanır (sfigmomanometer indirildikten en fazla 30 sn sonraya kadar). Sfigmomanometer şişirildikten sonra 5 dak 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 vazodilatasyon daha az belirgin olmaktadır (108-110). Nitrogliserin düz kaslar üzerinde direk vazodilatör etkiye sahiptir. Düz kas içine sızan nitrogliserinden NO üretilir (111). Nitrogliserinden NO üretimi için endotel hücrelerine ihtiyacı yoktur. Aksine endotel disfonksiyonu nedeni ile oluşan vazokonstriksiyonu ortadan kaldırır (115). Nitrogliserinle yapılan endotelden bağımsız vasodilatasyon için, FMD işleminden sonra en az 10 dakika beklenmelidir. Daha sonra hastaya 0,4 mg nitrogliserin sprej veya tablet olarak sublingual verilir ve brakial arter ultrasonografik olarak yukarıda belirtilen şekilde devamlı takip edilir. Azami vazodilatasyon nitrogliserinden 3-4 dakika sonra olmaktadır (112,113). *YORUMLAMA:* FMD, endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiyi ölçmektedir. Bir çok 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 önlenir. Bu da FMD NO bağımlı bir mekanizmaya bağlı olduğunu göstermektedir.

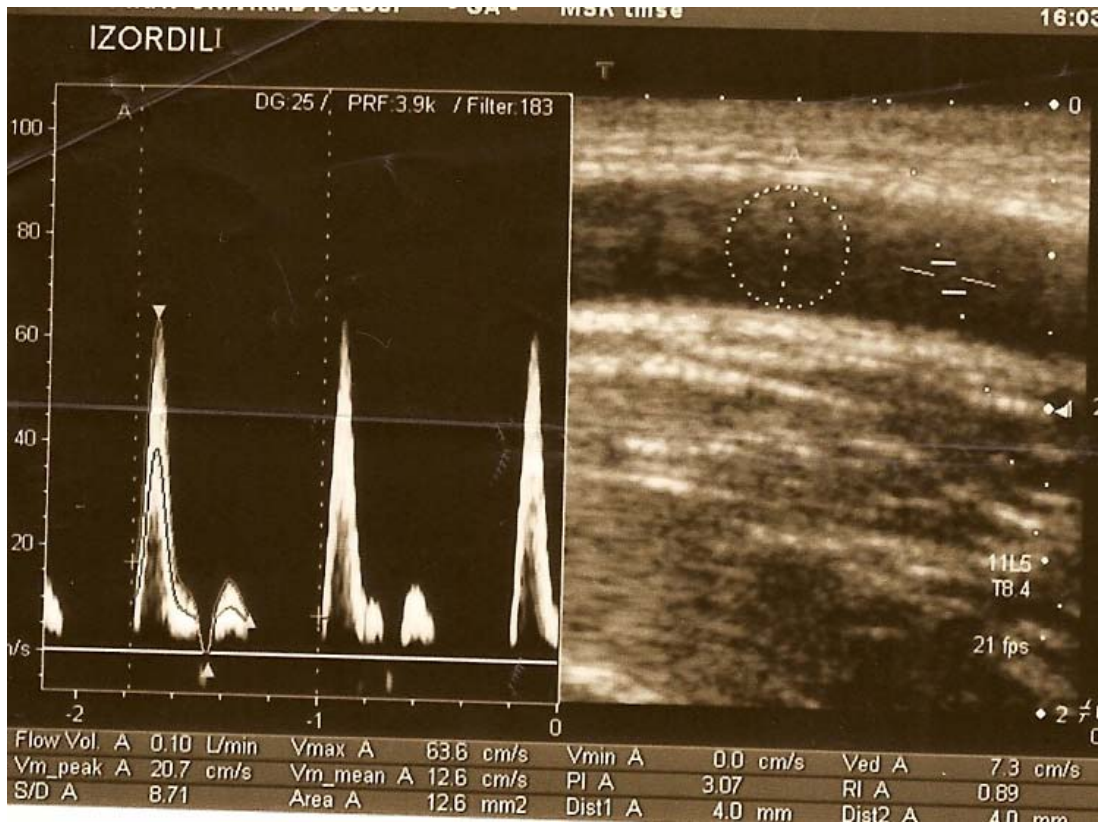
Kardiak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik popülasyonun değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir. Yöntemin kişi bağımlı olması, biyolojik sirkadiyan ritim nedeniyle farklı günlerde %25 değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-gürültü oranına sahip olması yöntemin kısıtlılıklarıdır (114-115).



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

3.3.2 İtrakoroner Teknikler

Ludmer ve ark. ilk olarak asetilkolinin, intrakoroner güvenli bir şekilde verilebileceğini ve bu şekilde koroner vazomotor tonusun değerlendirilebileceğini gösterdiler (116). 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 (117).

Bir eNOS inhibitörü olan N-monomethyl-L-arginine (L- NMMA) de intrakoroner güvenli bir şekilde verilebilir ve koroner damar yatağındaki NO aktivitesi ölçülebilir.

Intrakoroner doppler telleri ile koroner damarlar içindeki akım hızları agonist füzyonu sonrası ölçülerek kantitatif değerler elde edilebilir (118). Yöntemin bir çok avantajları olmakla birlikte, sadece kardiyak kataterizasyon yapılan hastalara uygulanabilmesi en önemli kısıtlılığdır. Kantitatif koroner anjiyografi ile değerlendirmenin avantajları:

- 1-Direk kantitatif değerlendirme
- 2-Endotelial agonist veya antagonistin doz yanıt ilişkisini gösterebilmesi.
- 3-Bazal endotel yanıtının ölçülebilmesi (NOS inhibitörlerinin verilmesi ile)
- 4-İşlem sırasında intrakoroner Doppler ile akım ölçümü yapılabilir.
- 5-En yüksek olasılıkla ateroskleroz gelişecek yatak incelenmektedir

Dezavantajları:

- 1-Herkese uygulanamaması,
- 2-İnvaziv, pahalı,
- 3-Kateterizasyonla ilgili riskler (strok, miyokard enfarktüsü, enfeksiyon)

3.3.3. Brakiyal Arter Kateterizasyonu Eşliğinde Venöz Platismografi

Brakiyal arter kateterizasyonu eşliğinde venöz platismografi endotel vazomotor fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan başka bir yöntemdir. Brakiyal 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 (114). Bazal endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi, agonistin veya antagonist ajanın doz yanıt ilişkisinin gösterilebilmesi, koroner anjiyografiye göre daha az invaziv olması gibi avantajları vardır. Brakial arter kanülasyonu ile ilgili komplikasyonlar, yöntemin dezavantajıdır.

3.3.4 Pozitron Emisyon Tomografi

Pozitron emisyon tomografisi ile miyokardial kan akımı ve metabolik aktivitesi kantitatif olarak gösterilebilir (119,120). Hem bazal akım hemde hiperemi akım değerleri (intravenöz dipiridamol sonrası), koroner akım rezervinin hesaplanması için elde edilebilir (121). İşlem, dipiridamol veya adenozin sonrası koroner damar yatağındaki vazodilatasyona sekonder hiperemiye dayandığı için endotelial fonksiyonun indirekt göstergesidir. Noninvasiv olması, sensitivite ve spesifitesinin yüksek olmasına rağmen yüksek maliyeti ve radyonüklid madde üretimindeki zorluk nedeniyle yaygınlaşamamıştır.

3.4. 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 (122). Ülkemizde hipertansiyon prevalansının erişkin erkeklerde %36,3 ve erişkin kadınlarda ise %49,1 olduğu bulunmuştur (123).

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 (124). 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 (125).

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 ila 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. Önceki rapora göre bu sınıflamanın daha basitleştirildiği dikkat çekicidir.

Tablo II: JNC 7 Hipertansiyon Sınıflaması

Kan Basıncı Sınıfı	Sistolik Kan Basıncı	Diastolik Kan Basıncı
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 vizitinde 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 gözönünde 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'dır.

Tüm doktorlar rutinde kan basıncı artmış hastalarla karşılaşılır. 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 düşürmenin ucuz ve güvenli bir yoludur. Kan basıncını düşüren veya artış oranını azaltan bir çok alışkanlık herkesin hayatına erkenden girmelidir (126).

3.4.1 Hipertansiyon Hastalarında Prognozu Belirleyen Faktörler

Hipertansif hastalarda tedavinin asıl amacı kan basıncı yüksekliğine bağlı gelişecek mortalite ve morbiditeyi önlemektir. Bu riskler Framingham çalışması ve 1950-1960 'lı yıllarda yapılan ve günümüze kadar gelen bir çok epidemiolojik çalışmada gösterilmiştir (127,128). Ayrıca kan basıncı doğrudan sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık, karotis ateroskleroza, böbrek yetmezliği ve subklinik hastalık ile ilişkilidir (129-132).

Kannel ve arkadaşları Framingham kalp çalışmasında kardiovasküler risk faktörlerinin hipertansiflerde toplandığını göstermişlerdir (133).

Hipertansiflerde özellikle artmış serum trigliseridin ve azalmış HDL nin olduğu dislipidemiler ile tip 2 DM sık görülür. Bunun nedeni hipertansiyon ve şişmanlığın birlikte sık görülmesi sonucu gelişen insülin direnci olabilir (134). 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 (135,136). 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 (135-137).

Hafif hipertansiyon tedavisi ve hipertansiyonun optimum tedavisi çalışmalarında en düşük kan basıncı olan grup en az şikayet etmiştir (138,139). Bu çalışmalarda kan basıncını düşürmek için çeşitli ilaçlar kullanılmış ve açıkça kan basıncını düşürmenin sadece güvenli olmadığını aynı zamanda hastaların kendilerini

daha iyi hissettiği gösterilmiştir. Hipertansiyon önceden düşünüldüğü gibi asemptomatik bir durum olmayabilir.

3.4.2 Patofizyoloji:

Hipertansiyon bir kan basıncı regülasyonu 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. Adrenal ve hipofiz de buna katkıda bulunur. Kalp bu sistemler tarafından yapılan değişimlerin çoğuna yanıt veren organdır. Ayrıca diğer yerlerde üretilen maddelerle etkileşen lokal ve sistemik etkili hormonlarda salgılayarak kan basıncının kontrolüne yardım eder. Genetik olarak hipertansiyona yatkın olanlarda, kan basıncını düzenleyen sistemler arasında dengesizlik oluşur. 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 vazoaktif 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 (140)

3.4.2.1. 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 (140).

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 (141). Renal sempatik sinir sistemi ayrıca direkt sodyum reabsorpsiyonunu ve jukstaklomerüler aparattan renin salınımını uyarır (142-144). Sempatik sinir sisteminin hiperaktivitesi esansiyel hipertansiyonu olan

özellikle genç ve yüksek –normal kan basıncı (130-139/80-89mmHg) grubundaki hastalarda tanımlanmıştır (145,146). Artmış kalp hızı ve kardiyak indekslerle beraber yükselmiş plazma norepinefrin seviyeleri yeni tanı almış hipertansiyon hastalarında tanımlanmıştır (145,146).

Baroreseptör duyarlılığındaki bir bozukluğun sempatik sinir sistemine anormal yanıtı sorumlu olduğu iddia edilmiş ve bu bazı hipertansif hastalarda fark edilen artmış kan basıncı ve kalp hızı değişkenliğini açıklayabilir (147). Hipertansif hastalarda santral ve sempatik sinir sistemlerinin aktivasyonu böbrekteki renal afferent sempatiklerden kaynaklanabilir. Deneysel hipertansiyon modellerinde renal sempatektomi kan basıncında azalmayla sonuçlanmıştır (142-146). Sempatik sinir sisteminin böbrekte sodyum tutulumuna etkisi detaylı olarak incelenmiştir (147).

Birkaç çalışma sodyum yüklenmesinden sonra sempatik sinir sistemi hiperaktivitesine yanıt olarak kan basıncının normalden daha fazla arttığını göstermiştir (148-151). Aslında Dahl ve Heine ilk kez hipertansiyonun , Dahl'ın hipertansif tuz duyarlı sıçanından yine Dahl'ın hipertansif olmayan tuz dirençli sıçanına böbrek nakliyle aktarılabilceğini göstermiştir (148). Esansiyel hipertansiyonu ve böbrek yetmezliği olan hastalarda normotansif vericilerden nakledilen böbreklerden sonra hipertansiyon iyileşmiştir (152).

Çoğu yazar böbreğin hipertansiyona neden olmasının mekanizması olarak sodyum atılımındaki bozukluğu gösterir. Bu bozukluk sempatik sinir sistemi ve renin angiotensin – aldosteron sisteminin uyarısına değişken yanıtlar veren proksimal ve distal tübüllerdeki çeşitli sodyum değiştiricilerindeki genetik değişimlere bağlı olabilir. Her ne kadar kan basıncının azaltılmasında diyetle sodyum kısıtlamasının değeri tartışılmalıysa da epidemiyolojik çalışmalar diyetle sodyum içeriği ile hipertansiyon prevalansını çeşitli toplumlarda araştırmışlardır. Sodyum kısıtlaması ve /veya yüklenmesiyle ilgili çalışmalar birçok hipertansif hastada kan basıncı yanıtlarının tuza duyarlı olduğunu açığa çıkarmıştır. Kan basıncı tuz yüklenmesi ile artmaktadır. Ek olarak birkaç çalışmada esansiyel hipertansiyonlu hastalara tuz yüklendiğinde total vücut sodyum tutulumunda artışın olduğu gösterilmiştir. Çocuklukta hipertansiyona yol açan üç genetik hastalığın (Liddle Send, Mineralokortikoid hormonu fazlalığı sendromu, Glukortikoid ile tedavi edilebilen aldosteronizm) hepsinde de böbreklerde sodyum tutulumu artmıştır.

Böbreklerin sodyum atılımındaki genetik bozukluk bazı gözlemleri kolayca açıklamıyor.

- Genç hipertansifler sodyumu normal veya süper-normal çıkarmaktadır.
- Yüksek normal kan basınçlı bireylerde kan hacmi düşük olabilir.
- Hipertansiyonluların yaklaşık %40'ında sodyum yüklenmesiyle kan basıncında değişim gözlenmez (tuza dirençli hipertansiyon)
- Yaşlanmayla birlikte tuz duyarlılığın sıklığı ve derecesi artmaktadır. Örneğin yetmiş yaş civarında hipertansif hastaların çoğunluğu tuza duyarlıdır.

Aslında birçok meta analizde tuz kısıtlamasının normotansiflerde ve 40 yaş altındaki hipertansiyonlularda önemli olmadığı tartışılmıştır.

3.4.2.2. Renin Anjiotensin 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 hipertrofisini uyarır. NO üretimini artırır santral, aldosteron ve Vazopressin (VP) salınımına neden olarak susuzluğu artırır. Böbrekte AII tarafından AT1 reseptörünün uyarılması renal vazokonstrüksiyona (özellikle efferent arteriol ve vasa rectae) böbrek kan akımında düşüşe ve renal vasküler dirençte artışa neden olur (153). 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 baskılandığı öne sürmüşlerdir (154). 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.

3.4.2.3 Vazopressin

VP'in esansiyel hipertansiyon gelişiminde rol almadığı açıkça gösterilse de özellikle Afrika kökenli Amerikalılarda varolan hipertansiyonun sürdürülemede önemli rolü vardır.

3.4.2.4 Endotelin

Endotelin insanlarda bilinen en güçlü vazokonstrüktördür (155). AII ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar endotelin grubu hormonların AII'ye benzer hücresel etkilerinin olduğunu göstermekle kalmamış aynı zamanda iki hormonun birbirlerinin vasküler ve hücresel etkilerini güçlendirerek çalıştığını ortaya koymuştur. Siklosporinin böbreğin afferent arteriolünü daraltıp böbrek fonksiyonunu azaltmasında asıl rolü endotelin oynar. Kalsiyum antagonistleri ve endotelin reseptör blokajı bu azalmayı önler. Ayrıca endotelin A reseptörlerinin kalp yetersizliğinde artmış renal perfüzyon basıncında da önemli rolü vardır.

3.4.2.5 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 kriterdir. NO kan basıncını organların perfüzyonunu sağlayan ama zarar vermeyen sınırlarda tutan dengeleyici bir faktördür. Vazokonstrüktif hormonları ve AII , trombosit türevi büyüme faktörü (PDGF), tümör nekrozis faktör alfa gibi sitokinleri dengeler.

Deneysel NO sentezi yapamayan modellerde hayvanlar normallere göre yüksek kan basıncına bağlı kardiovasküler komplikasyonlardan erkenden ölürler.

NO insülin direnci olan insanlarda hipertansiyonun ortaya çıkmasında önemli rol oynar. İnsülin ve NO arasındaki etkileşmeyi yürüten faktörler ve mekanizmalar insülin direnci olan insanlarda ve sağlıklı bireylerde çokca araştırılmıştır. Genetik ve veya sonradan kazanılan NO sentezindeki bozukluk metabolik vasküler ve insülin direnciyle karakterize sempatik anormalliklerin olduğu bir bütünün merkezinde yer almaktadır(156).

3.4.2.6 İyon Transport Anormallikleri

Genetik olarak hipertansiyon geliştirmeye meyilli insanlarda bir çok diyet faktörü sempatik sinir sistemini santral sinir sistemini ve RAA sistemini etkiler. Yüksek Na⁺ alımı ve düşük K⁺, Ca⁺² ve veya Mg⁺² alımı gibi diyet faktörleri kan basıncı değişimlerini oluşturabilir, kötüleştirir veya azaltabilir. Hem hipertansif hayvan modellerinden hem de diyabetik ve nondiyabetik bireylerden elde edilen bilgiler ve hipertansiyon ve intrasellüler Ph ile elektrolit içeriğindeki değişimler arasında var olan ilişkiyi desteklemektedir. Bu gözlemler bir iyonun diğerinden daha önemli olduğunu savunan bir çok hipoteze kaynaklık etmiştir. Bir çok hipertansif veya diyabetik hastaların hücrelerinde sitozolik serbest Na konsantrasyonunun yaş ve cinsiyeti uygun normotansif veya non diyabetik bireylere göre arttığını göstermişlerdir.

Intrasellüler Mg⁺² ve kan basıncı arasındaki ilişki çok açık değildir. Intrasellüler Ca⁺² konsantrasyonundaki artışlar genelde obez ve esansiyel hipertansiyonlu bireylerde görülür. Tıpkı sodyum gibi bu da zardaki değişen iyon transport aktivitesini yansıtır. Daha önceki klinik çalışmalar oral Ca⁺² alımının kan basıncını düşürdüğünü göstermişti. Ama klinik deneylerin sonuçları Ca⁺² alımının sürekli olarak kan basıncını düşürdüğünü göstermemiştir (157).

Artmış K⁺ alımı damarlardaki K⁺ kanallarını açarak ,sempatik nöral çıkışı değiştirerek ve vazodilatatör prostaglandinleri arttırarak kan basıncı üzerinde etkili olur. Hipokalemik hastalarda olasılıkla K⁺ kanallarının kapanması sonucunda antihipertansif ilaçların etkileri azalmaktadır.

Potasyum tuza duyarlı bireylerde vasküler cevabı ayarlayarak da etkili olur. Yeni yapılan bir klinik çalışmada 16 tuza duyarlı ve 42 tuza dirençli deneğe 3 hafta boyunca potasyum verilmiş ve tüm tuza duyarlı deneklerde nokturnal düşüş gözlenmiştir. Bu sonuçlar her ne kadar gündüz kan basıncı yüksek potasyum

diyeti ile değişmese de diyette potasyum alımı ve kan basıncı ayarlaması arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir.

3.4.2.7 Ekstrasellüler Hacim Homeostazı

Deneysel hipertansiyon yapılmış hayvanlara akut izotonik infüzyonu yapılıncaya ilk olarak kan hacmi ve kardiyak debisi artar. Kardiyak debideki artış geçicidir ve sistemik vasküler dirençteki (SVR) artış ile yer değiştirir (149,150).

Bu gözlemin birkaç potansiyel mekanizması vardır. İlk olarak sodyum yüklenmesine normal yanıt sempatik sinir sisteminin inhibisyonudur. Ama tuza duyarlı hastalarda tuz yüklenmesiyle sempatik sistem aktive olabilmektedir.

Vazodepresör maddelerin kaybıdır. Adrenomedllin denilen lipid benzeri vazodepresör bir faktörün renal medlla ve juxtaglomerler bölgedeki bazı interstisyel bazı hücrelerden çıktığına dair bulgular vardır. Bu maddelerin dolaşıma salınımı medüller kan akımına bağlı görünmektedir ve eğer renal sempatik sistemin aktivasyonu veya NO 'un inhibisyonu ile kan akımı azalırsa inhibe edilebilir (141). Böylece bu maddenin tubulointerstisyel hasar ve intrarenal iskemide dolaşımdaki seviyesinin azalması beklenebilir.

Tuz yüklenmesine bağlı basınçtaki artış periferik damarlarda gerilimi arttırabilir. SVR'de artışa yol açan mikrovasküler basınç azalmasına (esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ön kol ve tırnak yataklarındaki gibi) neden olabilir. Damarlardaki artmış basınç yükü lokal büyüme faktörleri ve RAA tarafından yürütülen kompensatuar vasküler hipertrofi ile sonuçlanabilir. Aslında bu süreçte AII, PDGF ve temel fibroblast büyüme faktörünün olduğuna dair kanıt vardır.

3.4.2.8 İnsülin Direnci

İnsülin direnci iskelet kaslarında glikozun kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bir bozukluktur (134). 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 yanıtla neden olur. Hiperinslinemide AII endotelin ve VP gibi nrohmoral faktörler endotel ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırır. Son olarak insülinin çeşitli büyüme faktörlere etkisi ile ateroskleroza hızlandırarak damar hasarı yapar.

Bu faktörler nefropati geliştirmeye genetik meyilli insanlarda damarlarda ve son organlarda hasarı arttırır.

Tablo 3:Hipertansiyonun Saptanabilir Nedenleri İçin Tarama Testleri

TEŞHİS	DIAGNOSTİK TEST
Kronik Böbrek Hastalığı	GFR hesaplanması
Aort koarktasyonu	BT Angiografi
Cushing sendromu ve kronik steroid dahil diğer glukokortikoid fazlalığı durumları	Anamnez/dexametazon supresyon testi tedavisi
İlaçla alevlenen, ilaç ilişkili hipertansiyon	Anamnez/ilaç taraması
Feokromositoma	24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin
Primer aldosteronizm ve diğer mineralokortikoid fazlalığı durumları	24 saatlik idrarda aldosteron düzeyi ve diğer mineralokortikoidlere özel testler
Renovasküler hipertansiyon	Doppler akım çalışması
Uyku apne sendromu	
Tiroid ve paratiroid hastalıkları	Kanda tiroid ve paratiroid hormon düzeyleri

3.4.3 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.

3.4.3.1 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 altına inilmesi için yapılan tedaviler kardiyovasküler komplikasyonlarında azalma ile ilişkilidir.

Hipertansiyon ile birlikte diabeti veya renal hastalığı olanlarda ise hedef kan basıncı değerleri 130/80 mmHg'dır.

3.4.3.2 Kan basıncını Düşürmenin Faydaları

Klinik çalışmalarda antihipertansif tedavi inme insidansında ortalama %35-40, myokard infarktüsünde %20-25 ve kalp yetersizliğinde >%50 azalma ile ilişkilidir. Evre 1 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.

Hipertansiyon tedavisini kabaca 2'ye ayırabiliriz.

1-Hipertansiyonun Nonfarmakolojik Tedavisi- Yaşam Tarzı Değişiklikleri

2-Hipertansiyonun Farmakolojik Tedavisi

3.4.3.3 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. 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. Diyetle alınan sodyum 2,4 gramdan fazla düşürülmemelidir.

2-Sebze ,meyve ve baklagillerin tüketilmesinin arttırılması ile birlikte kolesterol ve satüre ve total yağın azaltıldığı 'hipertansiyonu durdurmada diyet yaklaşımları-DASH diyeti yararlıdır. DASH diyeti ayrıca potasyum ve kalsiyumdan da zengindir.

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 düşüşe yol açtığı gözlenmiştir. Yapabilen her hasta haftanın çoğu günlerinde günde en az 30 dakika düzenli yürümelidir.

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

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

3.4.3.4. 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 (132).

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. 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.

Üçüncüsü, antihipertansif ilaçların, kan basıncını düşürme kapasitelerinin ötesinde olumlu etkileri olabilir. Bu anlamda ,anjyotensin 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 mikroalbüminürinin varlığı seçimimizi özellikle etkileyebilir ve renin-anjiyotensin sistemini bloke eden ilaçları tercih etmemize yol açar. Son olarak, değişik sınıftan iki ilacın sabit kombinasyonları, birinci basamak tedavisi olarak düşünülebilir (134).

Tablo IV: Antihipertansif İlaçlar

Diüretikler	Tiazid benzeri diüretikler: Klortalidon, İndapamid, Metazon K tutucu diüretikler: Amilorid, Triamteren, Spiranolakton Loop diüretikleri: Bunetanid, Furosemid, Torzemid
Adrenerjik İnhibitörler	Periferik inhibitörler: Guanadrel, Guanetidin, Rezerpin Merkezi alfa 2 agonistleri: Klonidin, Guanabenz, Metildopa Alfa 1blokerler: Doksazosin, Prazosin, Terazosin. Beta blokerler: Asebutolol, Atenolol, Betaksolol, Bisoprolol, Karteolol, Metoprolol, Nadolol, Nebivolol, Penbutolol, Pindolol Kombine alfa 1 ve beta blokerler: Karvedilol, Labetalol Meksonidin, Rilmenidin
İmidazolin reseptör agonistleri	
Vazodilatatörler	Hidralazin, Minoksidil
Kalsiyum Kanal Blokerleri	Dihidropiridin Grubu: Amlodipin, Felodipin, İzradipin, Lasidipin, Lerkarnidipin, Nikardipin, Nifedipin, Nizoldipin Nondihidroksipiridin: Diltiazem, Verapamil
ACE inhibitörleri	Benazepril, Kaptopril, Silazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Moeksipril, Perindopril, Kinapril, Ramipril, Spirapril, Trandolapril
Anjiyotensin II Res Blokerleri	Kandesartan, İrbesartan, Losartan, Telmisartan, Valsartan

4.GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Hasta Seçimi:

Çalışmaya JNC 7 kriterlerine göre evre I-II (tansiyon arteri 140/90 ve üzeri) olan aşağıdaki kriterlere uygun toplam 60 hasta kabul 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. Hastalar iki hafta kadar bu şekilde yaşam tarzı değişikliği ile takip edildi. İki hafta sonra idrarda Na analizi ile tuz diyetine uymadığı anlaşılan hastalar çalışmaya alınmadı.

4.2. 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. ERKA marka civalı 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 manşon 20 mmHg daha şişirildikten 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.

4.3. Çalışmadan dışlama kriterleri:

Hastalarda hipertansiyon dışında endotel fonksiyonlarına etkili olabilecek ilaç kullanımının olmaması (NSAİD, antihiperlipidemikler, 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 çalışmaya dahil edilmedi. İskemik kalp hastalığı,

kalp yetmezliği, ciddi kapak hastalığı olan hastalar ile böbrek hastalığı veya üre kreatinin ykseklıği, onkolojik veya romatizmal herhangi bir hastalığı olan ve vereceğimiz tedavi dışında herhangi bir farmakolojik tedavi alması gereken hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Yukarıdaki kriterlere uygun 01/12/2005-31/05/2006 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fırat Tıp Merkezi hipertansiyon polikliniğine başvuran 60 hasta çalışmaya alındı, bunlar kendi arasında rastgele yöntem ile 2 gruba ayrıldı. Bir gruba 20 mgr/gün Kinapril (n=30), diğer gruba ise 5 mgr/gün Nebivolol (n=30) tedavisi 4 hafta süre ile başlandı. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilip yazılı onayları alındı.

4.4. Ultrasonografik değerlendirme

Çalışmada vasküler endotel fonksiyonunun noninvazif değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntem brakial arter ultrasonografisi (akıma bağlı vazodilatasyon-FMD) kullanıldı. nceki çalışmalarda bu teknik ile ölçülen brakial arter vazomotor fonksiyonunun, koroner arter vazomotor fonksiyonu ile çok yakın korelasyon gösterdiği ispatlanmıştı (158,159). 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 FMD'yi etkileyebilecek kafeinli içeceklerin alınmaması, sigara içilmemesi sağlandı. Doppler USG ile (Toshiba Applio 80 Tokyo Japan marka, 7,5 Mhz prop kullanılarak) brakial arterin antekübital fossada dallarına ayrılmadan hemen öncesi, n ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen bir segmentten ölçümler alındı. lm alınan yer prop izdüşümü işaretleterek tüm ölçümlerin aynı yerden alınması sağlandı. Tüm ultrasonografik ölçümler gruplardan habersiz aynı radyolog tarafından yapıldı. Tedavi ncesi ve sonrası tüm hastalardan Diameter, rezistif index (RI), pulsatil T indexi (PI), intima-media kalınlığı (İMT), flow volüm, Vmax (Max velosite) bazal değerleri ölçülerek oluşturulan takip formlarına kaydedildi.

Resistive İndex (**RI**): Tekrarlı ölçümlerdeki güvenirliği nedeni ile aynı gözlemci yada farklı gözlemciler arasındaki değişkenliği en aza indirmek amacıyla özellikle tortyz vasküler yapılar da en yaygın kullanım alanına sahip vasküler direnç parametresidir. RI şöyle fomle edilir; $RI = (V_{max} - \text{Diastol sonu hız}) / V_{max}$

Pulsatil İndex (**PI**) : Yaygın olarak kullanılan vasküler direnç parametrelerinden biridir. Şöyle formüle edilebilir; $PI = (V_{max} - \text{Diastol sonu hız}) / \text{Ortalama Hız}$
Resistive index, pulsatil T indexi, Flow volüm ve Vmax değerleri USG cihazının özelliğinden yararlanılarak otomatik olarak hesaplandı.

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

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 bağlı olmayan vazodilatasyon) olarak alındı.
[NMD= $100 \times (\text{Nitrat sonrası çap} - \text{bazal çap}) / \text{bazal çap}$].

Bazal ölçümler alındıktan sonra hastalar rastgele yöntem ile 2 gruba ayrıldı. 1. gruba Kinapril 20 mg /gün oral, 2. gruba Nebivolol 5 mg /gün oral tedavi başlandı. Hastalar iki hafta sonra vizite çağrılarak ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadıkları sorgulandı. Dört hafta sonunda tekrar kontrole çağrıldı. Başlangıç ölçümleri ile aynı şartlarda kan basıncı ölçümleri ve brakial arter dopler USG ölçümleri tekrarlandı. İlaç kullanımına bağlı oluşan değişiklikler her iki grup için ayrı ayrı kaydedildi.

Tedavi sürecindeki kan basıncı değişiklikleri, Doppler USG ile ölçülen diameter, rezistif index, pulsatil T indexi, İMT, flow volüm, Vmax değerleri tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldı.

4.5. Ekokardiyografi:

Hastaların tümüne aynı kardiyolog tarafından Acuson Sequa 512 marka, 3.2 mHz yetişkin probe ile sol yan supin pozisyonunda transtorasik olarak yapıldı. Parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüleri alınarak

sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Tüm hastalarda arka duvar kalınlığı (ADK), interventriküler septum kalınlığı (IVSK), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ) ve sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ) ölçüldü. Sol ventrikül kas kitlesi Devereux formülü (160):

$$SVK = 0.8 (1.04 (IVSK + SVDSÇ + ADK)^3 - (SVDSÇ)^3) + 0,6 \text{ ile hesaplandı.}$$

Sol ventrikül kitlesinin VYA'na bölünmesi ile SVK indeksi hesaplandı. Avrupa Kalp Cemiyetinin önerdiği şekilde SVK indeksi erkeklerde $>125\text{g/m}^2$, kadınlarda $>110\text{g/m}^2$ sol ventrikül hipertrofisi olarak kabul edildi (161).

4.6. İstatistiksel değerlendirme

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD), nitel değişkenler yüzde veya oran olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "Shapiro-Wilk" testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluklarına göre iki grup arasında "Student's t" veya "Mann-Whitney U" testi ile karşılaştırıldı. Nitel değişkenler için kıkare (chi-square) testi veya çapraz tablolarda beklenen değerlerin 5' ten küçük olduğu durumlarda Fisher' in kesin kıkare testi (Fisher's Exact Test) uygulandı. Her grupta tekrarlayan ölçümlerde meydana gelen değişim için "Wilcoxon's Signed Rank" testi kullanıldı. Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası değerlerde meydana gelen değişim "Repeated Measures Analysis of Variance (ANOVA)" testi ile karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel analizler için "SPSS for Windows Version 12" paket programı kullanıldı. Hesaplanan p değeri < 0.05 ise fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR:

5.1. Temel özellikler:

Fırat Üniversitesi Tıp fakültesi Kardiyoloji kliniğine ait Hipertansiyon polikliniğine başvuran JNC 7 kriterlerine göre evre I-II olan 60 hipertansif hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar rastgele yöntem ile Kinapril (n=30) ve Nebivolol (n=30) gruplarına ayrıştırıldı. Yaşam tarzı modifikasyonuna uymayan yada ilaç kullanım periyodunda düzenli ilaç kullanmadığı saptanılan 3 hasta (1'i Kinapril grubunda, 2'si nebivolol grubunda) çalışma dışı bırakıldı. Dördüncü hafta da kontrol ölçümlerine gelmeyen 3 hasta (2'si Kinapril grubunda, 1'i Nebivolol grubunda) çalışma dışı bırakıldı. Her grupta 27 hasta olmak üzere geriye kalan 54 hastada 4 haftalık tedavi periyodu tamamlandı ve kontrol ölçümleri alındı. Çalışma gruplarının temel özellikleri Tablo V'de gösterilmiştir. Kinapril ve Nebivolol grupları yaş (sırasıyla, ort±ss; 53±9 vs 52±9, p=0.815), cinsiyet dağılımı (sırasıyla; %48 vs %44 erkek, p=0.785), sol ventrikül kitle indeksi (sırasıyla, ort±ss; 106±23 gr/m² vs 100±14 gr/m², p=0.251), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (sırasıyla, ort±ss; %64±6 vs %66±5, p=0.339), vücut kitle indeksi (sırasıyla, ort±ss; 30±5 kg/m² vs 30±4 kg/m², p=0.425) bakımından birbirine benzerdi. Aterosklerotik risk faktörlerinin gruplar arasında dağılımı ve diğer ekokardiyografik, demografik ve biyokimyasal ölçümler bakımından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo V).

5.2. Kan basıncı ve kalp hızındaki değişim:

Dört haftalık bir takip sonunda hem kinapril hem de nebivolol alan hastalarda SKB ve DKB (p<0.0001) değerlerinde belirgin bir azalma gözlemlendi (Tablo VI, Şekil 7). Her iki ilacın SKB'de meydana gelen değişiklik arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo VII, Şekil 7, 8). DKB açısından karşılaştırıldığında Nebivolol grubunda, kinapril grubuna göre daha belirgin bir düşüş gözlemlendi (sırasıyla, ort±ss 13 ± 9 mmHg vs 8 ± 5 mmHg, p=0.037) (Şekil 7). Her iki grupta da kalp hızı azalmasına rağmen sadece nebivolol alan hastalarda bazal değerlere göre anlamlı düzeyde bir kalp hızı azalması sağlandı (p<0.001). Ancak kalp hızındaki azalma bakımından iki grup arasındaki fark, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (sırasıyla, ort±ss -3 ±14 vs -7 ± 9, p=0.307) (Tablo VII).

Tablo V: Grupların temel özellikleri

	Kinapril (n=27)	Nebivolol (n=27)	P Değeri
Yaş (yıl, ort.±SS)	53±9	52±9	0,815
Erkek (n, %)	13 (48)	12 (44)	0,785
DM (n, %)	0 (0)	2 (7)	0,491
Sigara (n, %)	4 (15)	4 (15)	1,000
Aile anamnezi (n, %)	2 (7)	6 (22)	0,250
Obezite (n, %)	13 (48)	16 (59)	0,413
Boy (cm, ort±SS)	163±8	160±9	0,354
Kilo (kg, ort±SS)	79±14	79±11	0,958
VKİ (kg/m ² , ort±SS)	30±5	30±4	0,425
VYA (m ² , ort±SS)	1,88±0,2	1,88±0,17	0,886
SKB (mmHg, ort±SS)	159±14	163±16	0,369
DKB (mmHg, ort±SS)	94±5	97±8	0,130
AKŞ (mg/dl, ort±SS)	103±11	103±15	0,992
Total kolesterol (mg/dl, ort±SS)	210±29	220±35	0,280
Trigliserit (mg/dl, ort±SS)	176±65	172±72	0,824
LDL (mg/dl, ort±SS)	133±20	136±28	1,000
HDL (mg/dl, ort±SS)	47±8	53±12	0,060
BUN (mg/dl, ort±SS)	32±11	33±12	0,965
Kreatinin (mg/dl, ort±SS)	0,9±0,2	0,9±0,2	0,753
EF (% , ort±SS)	64±6	66±5	0,339
SVDSÇ (mm, ort±SS)	48±5	46±4	0,213
SVSSÇ (mm, ort±SS)	32±6	30±4	0,126
IVRT (ms, ort±SS)	118±14	125±23	0,359
DT (ms, ort±SS)	194±57	197±53	0,856
Mitral E (m/s, ort±SS)	0,58±0,15	0,67±0,20	0,097
Mitral A (m/s, ort±SS)	0,72±0,13	0,76±0,12	0,222
Mitral E/A (ort±SS)	0,82±0,19	0,88±0,22	0,339
İVS kalınlık (mm, ort±SS)	11,7±1,2	12,0±1,1	0,268
Arka duvar kalınlık (mm, ort±SS)	10,8±1,3	10,5±0,8	0,262
SVK (gr, ort±SS)	200±52	187±27	0,240
SVK indeksi (gr/m ² , ort±SS)	106±23	100±14	0,251
SVH (n, %)	5 (19)	4 (15)	1,000

Ort, ortalama; SS, standart sapma; DM, diabetes mellitus; VKİ, vücut kitle indeksi; VYA, vücut yüzey alanı; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diastolik kan basıncı; AKŞ, açlık kan şekeri; EF, ejeksiyon fraksiyonu; SVDSÇ, sol ventrikül diastol sonu çapı; SVSSÇ, sol ventrikül diastol sonu çapı; DT, desselasyon zamanı; IVRT, izovölümik relaksasyon zamanı; İVS, interventriküler septum; SVK, sol ventrikül kitlesi; SVH, sol ventrikül hipertrofisi

Tablo VI: Tedavi ile gruplarda kalp hızı ve kan basıncında meydana gelen değişim.

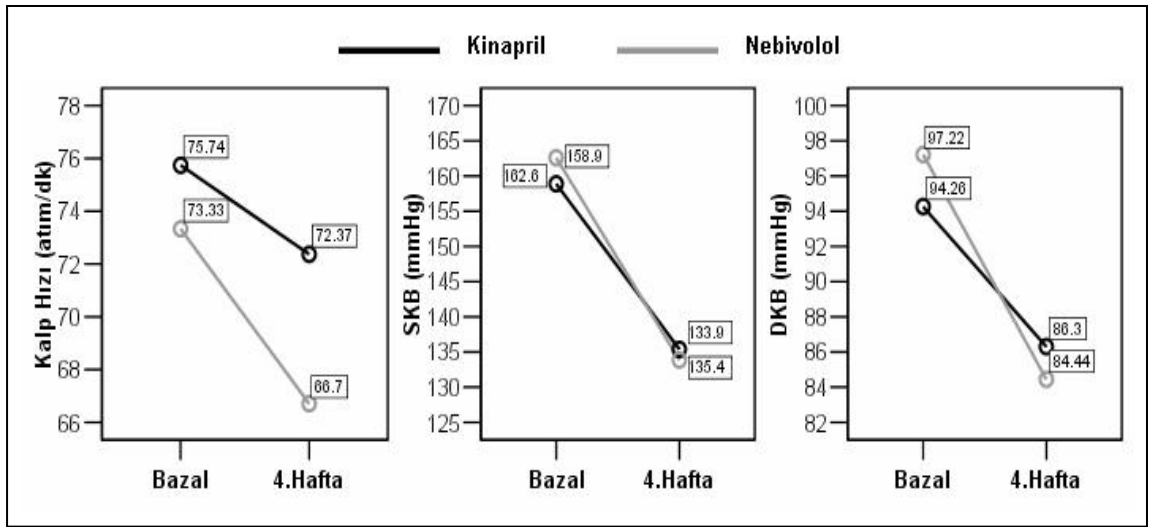
	Kinapril (ortalama ± SS)			Nebivolol (ortalama ± SS)		
	Bazal	4.Hafta	P değeri	Bazal	4.Hafta	P değeri
Kalp hızı (atım/dk)	76 ±13	72 ±10	0,285	73 ±10	67 ±8	0,001
SKB (mmHg)	159 ±14	135 ±12	<0,0001	163 ±16	134 ±15	<0,0001
DKB (mmHg)	94 ±5	86 ±6	<0,0001	97 ±8	84 ±8	<0,0001

SS, standart sapma; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diastolik kan basıncı;

Tablo VII: Gruplarda kan basıncı, kalp hızı ve QT interval parametrelerinde meydana gelen değişim

	Tedavi sonrası-öncesi fark (ortalama ± standart sapma)		
	Kinapril	Nebivolol	P değeri
Kalp hızı (atım/dk)	-3 ±14	-7 ± 9	0.307
SKB (mmHg)	-24 ± 11	-29 ± 11	0.076
DKB (mmHg)	-8 ± 5	-13 ± 9	0.037

SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diastolik kan basıncı;



Şekil 7. Gruplarda sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp hızında meydana gelen değişim. Nebivolol ve Kinapril sistolik ve diyastolik kan basıncını aralarında belirgin bir fark olmaksızın her iki grupta da bazal ölçüme oranla anlamlı azalma sağlandı. SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diastolik kan basıncı

5.3. Endotel bağımlı vazodilatasyon (FMD) :

Kinapril grubunda Endotel bağımlı vazodilatasyonda (Flow mediated dilatasyon-FMD) 4 haftalık ilaç tedavisi ile istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir artma gözlemlendi (% 4,77±3,92; %5,60±6,18 p=0,587). Nebivolol grubunda ise tedavi öncesi ve sonrası FMD değerleri arasında (%3,78±4,25; %8,56±6,39) saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p: 0,002**). Her iki ilacın endotel bağımlı vazodilatasyona etkisi birbiri ile karşılaştırıldığında, nebivolol lehine olan fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırında idi (p=0,064) (Tablo VIII).

NMD (Endotele bağılı olmayan vazodilatasyon) değerinde ise tedavi öncesi ve sonrası hem kinapril grubunda (%13,51±7,58; %15,47±7,33; p: 0,239), hem de nebivolol grubunda (%14,94±9,25; %15,55±7,63; p: 0,781) istatistiksel anlamlı bir değişim gözlemlenmedi (Tablo VIII).

Tablo VIII : FMD ve NMD değerlerinde grup içi ve gruplar arası değişim

	Kinapril grubu			Nebivolol grubu			P value*	P value**
	T. öncesi (Ort±ss)	T. sonrası (Ort±ss)	P value*	T. öncesi (Ort±ss)	T. sonrası (Ort±ss)	P value*		
Bazal (mm)	3,97±0,60	3,93±0,50	0,461	3,66±0,36	3,61±0,41	0,490		
FMD sonrası çap (mm)	4,15±0,60	4,14±0,54	0,899	3,78±0,39	3,91±0,42	0,104		
FMD (%)	4,77±3,92	5,60±6,18	0,587	3,78±4,25	8,56±6,39	0,002		0,064
NMD sonrası çap (mm)	4,48±0,60	4,52±0,52	0,572	4,12±0,45	4,16±0,47	0,624		
NMD (%)	13,51±7,58	15,47±7,33	0,239	14,94±9,25	15,55±7,63	0,781		0,620

FMD,Flow mediated dilatasyon ; NMD,Nitrat mediated dilatasyon; T.öncesi, Tedavi öncesi; T. Sonrası, tedavi sonrası; Ort, ortalama; SS, standart sapma; P value * , Grup içi P değeri; P value**, gruplar arası P değeri

5.4. Rezistif İndeks (RI):

Kinapril grubunda tedavi öncesi brakial arter USG dopler ölçümünde saptanan bazal RI değeri 4 haftalık kinapril tedavisi ile $0,89\pm 0,10$ 'dan; $0,88\pm 0,10$ 'e değişim gösterdi. Aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,901$). FMD sonrası (Reaktif hiperemi sonrası Endotele bağlı oluşan vazodilatasyon) ölçülen değerlerde tedavi öncesi ve sonrası ($0,69\pm 0,10$; $0,64\pm 0,08$; $p=0,043$) istatistiki anlamlı fark oluştu. NMD sonrası (İzosorbid dinitrat sonrası endotele bağlı olmayan, nitrata bağlı vazodilatasyon) kaydedilen RI değerleri arasında ($0,91\pm 0,08$; $0,88\pm 0,11$ $p=0,550$) fark izlenmedi (Tablo IX).

Nebivolol grubunda tedavi öncesi ve sonrası bazal RI değerlerinde ($0,87\pm 0,10$; $0,86\pm 0,09$; $p=0,353$) fark oluşmazken, FMD sonrası ($0,69\pm 0,08$; $0,66\pm 0,08$; $p=0,027$) istatistiki anlamlı fark oluştu. NMD sonrası ise ($0,90\pm 0,12$; $0,89\pm 0,11$; $p=0,955$) fark gözlenmedi (Tablo IX).

Tablo IX: Rezistif indeks'te tedavi öncesi ve sonrası meydana gelen değişim

	Kinapril grubu			Nebivolol grubu		
	T. öncesi (Ort±ss)	T. sonrası (Ort±ss)	P value	T. öncesi (Ort±ss)	T. sonrası (Ort±ss)	P value
Bazal	$0,89\pm 0,10$	$0,88\pm 0,10$	0,901	$0,87\pm 0,10$	$0,86\pm 0,09$	0,353
FMD sonrası	$0,69\pm 0,10$	$0,64\pm 0,08$	0,043	$0,69\pm 0,08$	$0,66\pm 0,08$	0,027
FMD sonrası değişim	$-0,20\pm 0,11$	$-0,24\pm 0,10$	0,109	$-0,17\pm 0,09$	$-0,20\pm 0,08$	0,131
NMD sonrası	$0,91\pm 0,08$	$0,88\pm 0,11$	0,172	$0,90\pm 0,12$	$0,89\pm 0,11$	0,625
NMD sonrası değişim	$0,02\pm 0,10$	$0,00\pm 0,13$	0,550	$0,03\pm 0,09$	$0,04\pm 0,10$	0,955

FMD, Flow mediated dilatasyon ; NMD, Nitrat mediated dilatasyon; RI, Rezistif indeks; T.öncesi, Tedavi öncesi; T. Sonrası, tedavi sonrası; Ort, ortalama; SS, standart sapma;

5.5. Pulsatil indeks (PI):

Kinapril grubunda, tedavi öncesi ve sonrası, PI değerleri arasında bazal (3,41±0,81; 3,50±0,90; p= 0,579), FMD sonrası (1,62±0,52; 1,43±0,40; p=0,122) ve NMD sonrası (3,61±0,87; 3,73±0,93; P=0,589) fark oluşmadı (Tablo X).

Nebivolol grubunda da tedavi öncesi ve sonrası; bazal (3,09±0,90; 2,81±0,59; p=0,130), FMD sonrası (1,53±0,42; 1,46±0,50; p=0,422) ve NMD sonrası (3,34±0,75; 3,28±0,88; p=0,742) fark oluşmadı (Tablo X).

Tablo X: Pulsatil indeks’de tedavi öncesi ve sonrası meydana gelen değişim

	Kinapril grubu			Nebivolol grubu		
	T. öncesi (Ort±ss)	T. sonrası (Ort±ss)	P value	T. öncesi (Ort±ss)	T. sonrası (Ort±ss)	P value
Bazal	3,41±0,81	3,50±0,90	0,579	3,09±0,90	2,81±0,59	0,130
FMD sonrası	1,62±0,52	1,43±0,40	0,122	1,53±0,42	1,46±0,50	0,422
FMD sonrası değişim	-1,79±0,80	-2,07±0,78	0,096	-1,56±0,84	-1,36±0,61	0,303
NMD sonrası	3,61±0,87	3,73±0,93	0,589	3,34±0,75	3,28±0,88	0,742
NMD sonrası değişim	0,20±0,77	0,22±1,26	0,929	0,25±0,93	0,47±0,77	0,378

FMD, Flow mediated dilatasyon; NMD, Nitrat mediated dilatasyon; PI, Pulsatil indeks; T.öncesi, Tedavi öncesi;

T. Sonrası, tedavi sonrası; Ort, ortalama; SS, standart sapma;

5.6. Flow volüm:

Kinapril grubunda tedavi öncesi ve sonrası bazal Flow volüm değerleri arasında ($0,12\pm 0,05$ L/dk; $0,11\pm 0,03$ L/dk; $p=0,249$) fark oluşmadı. FMD sonrası flow volümde tedavi sonrası, tedavi öncesine göre artış izlendi ancak istatistikî anlamlılık düzeyine ulaşmadı ($0,26\pm 0,88$ L/dk; $0,30\pm 0,11$ L/dk; $p=0,070$). Benzer şekilde NMD sonrası Flow volümde Kinapril tedavisiyle tedavi öncesi ($0,14\pm 0,07$ L/dk) ve tedavi sonrası ($0,13\pm 0,04$ L/dk) istatistikî anlamlı bir fark oluşmadı ($p=0,545$) (Tablo XI).

Nebivolol grubunda tedavi öncesi ve sonrası bazal değerleri ($0,10\pm 0,03$ L/dk; $0,11\pm 0,04$ L/dk; $p=0,188$) arasında fark izlenmedi ancak FMD sonrası ($0,21\pm 0,07$ L/dk; $0,26\pm 0,08$ L/dk; $p=0,019$) istatistikî anlamlı bir artış izlendi. NMD sonrası ise ($0,12\pm 0,04$ L/dk; $0,12\pm 0,03$ L/dk; $p=0,296$) değerler arasında istatistikî fark yoktu (Tablo XI).

Tablo XI: Flow Volüm'de tedavi öncesi ve sonrası meydana gelen değişim

	Kinapril grubu			Nebivolol grubu		
	T. öncesi (Ort±ss)	T. sonrası (Ort±ss)	P value	T. öncesi (Ort±ss)	T. sonrası (Ort±ss)	P value
Bazal (L/dk)	0,12±0,05	0,11±0,03	0,249	0,10±0,03	0,11±0,04	0,188
FMD sonrası (L/dk)	0,26±0,88	0,30±0,11	0,070	0,21±0,07	0,26±0,08	0,019
FMD sonrası değişim	0,14±0,07	0,19±0,10	0,043	0,11±0,07	0,15±0,08	0,074
NMD sonrası (L/dk)	0,14±0,07	0,13±0,04	0,545	0,12±0,04	0,12±0,03	0,296
NMD sonrası değişim	0,02±0,05	0,02±0,05	0,969	0,02±0,04	0,02±0,03	0,661

FMD, Flow mediated dilatasyon; NMD, Nitrat mediated dilatasyon; FV, flow volüm; T.öncesi, Tedavi öncesi;
T. Sonrası, tedavi sonrası

5.7. Pik sistolik akım hızı:

Kinapril grubunda tedavi öncesi ve sonrası, bazal pik sistolik akım hızı (Vmax) değerleri arasında (78±13 cm/sn; 77±16 cm/sn; p=0,910) fark oluşmadı. FMD sonrası ise Vmax değerleri (107±24 cm/sn; 122±28 cm/sn) arasında anlamlı bir fark oluştu (**p=0,006**). NMD sonrası (70±12 cm/sn; 73±12 cm/sn; p= 0,222) fark oluşmadı (TabloXII).

Nebivolol grubunda tedavi öncesi ve sonrası, bazal Vmax değerleri (78±18 cm/sn; 80±18 cm/sn; p=0,715) arasında fark izlenmedi. FMD sonrası Vmax değerleri arasında (105±24 cm/sn; 122±29 cm/sn) anlamlı fark oluştu (**p=0,017**). NMD sonrası ise (68±13 cm/sn; 76±18 cm/sn; p=0,049) sınırda anlamlı bir fark oluştu (Tablo XII).

Tablo XII: Vmax için tedavi öncesi ve sonrası meydana gelen değişim

	Kinapril grubu			Nebivolol grubu		
	T. öncesi (Ort±ss)	T. sonrası (Ort±ss)	P value	T. öncesi (Ort±ss)	T. sonrası (Ort±ss)	P value
Bazal (cm/sn)	78±13	77±16	0,910	78±18	80±18	0,715
FMD sonrası (cm/sn)	107±24	122±28	0,006	105±24	122±29	0,017
FMD sonrası değişim	29±21	45±27	0,011	27±18	42±23	0,007
NMD sonrası (cm/sn)	70±12	73±12	0,222	68±13	76±18	0,049
NMD sonrası değişim	-8±15	-4±16	0,225	-10±14	-4±15	0,118

FMD, Flow mediated dilatasyon; NMD, Nitrat mediated dilatasyon; Vmax, pik sistolik akım hızı; T.öncesi, Tedavi öncesi; T. Sonrası, tedavi sonrası

5.8. İntima media kalınlığı:

Kinapril grubunda tedavi öncesi ve sonrası İMT değerleri arasında ($0,43\pm 0,09$; $0,39\pm 0,07$) istatistiksel anlamlı bir gerileme oluştu ($p=0,007$). Nebivolol grubunda ise tedavi öncesi ve sonrası İMT değerlerinde ($0,42\pm 0,09$; $0,40\pm 0,07$) gerileme oldu ancak bu gerileme istatistiksel bir fark oluşturmadı ($p= 0,090$) (Tablo XIII).

Kinapril ve Nebivolol gruplarında, İMT'deki gerileme istatistiksel anlamlı fark oluşturmadı.

Tablo XIII: İMT'de grup içi ve gruplar arası değişim

	Kinapril grubu			Nebivolol grubu			
	T.öncesi (Ort±ss)	T. sonrası (Ort±ss)	P Value*	T. öncesi (Ort±ss)	T. sonrası (Ort±ss)	P Value*	P value**
İMT (mm)	0,43±0,09	0,39±0,07	0,007	0,42±0,09	0,40±0,07	0,090	0,514

İMT, İntima media kalınlığı; *Grup içi P değeri; ** Gruplar arası P değeri; T.öncesi, Tedavi öncesi; T. Sonrası, tedavi sonrası

6. TARTIŞMA

Vücutun en büyük endokrin organı kabul edilen endotel 70 kg olan bir insanda yaklaşık 700 m² alana ve 1-1.5 kg ağırlığa sahiptir (162). Endotelden vasküler relaksasyon ve kontraksiyonu, trombogenezis ve fibrinolizi, trombosit aktivasyonu ve inhibisyonunu ve inflamasyonu kontrol eden faktörler salgılanmaktadır (163). 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 subendoteliyal tabaka kalınlaşması ile birlikte intima yüzeyi bozulmaktadır. Bu yapısal morfolojik değişiklikler ateroskleroz plağın oluşması için zemin hazırlar. Ancak nitrik oksidin azalmasına bağlı endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerotik sürecin anjiyografik olarak gösterilebilmesinden çok daha önce başlamıştır (164,165,166). 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 bir çok 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 koroner arter hastalığının diğer risk faktörlerinin bir arada bulunması endotel fonksiyonlarını daha çok bozmaktadır. Bunun nedeni nitrik oksidin azalmasının yanı sıra yıkımının da hızlanmasıdır (167, 168). 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 (166,169).

Bu çalışmada amaç; antihipertansif olarak kullanılan bir ACE inhibitörü olan Kinapril ile, Beta-1 selektif betabloker olan Nebivolol'un, kan basıncı üzerine etkilerini karşılaştırarak hipertansiyona bağlı mortalite ve morbiditenin önemli bir belirteci olan endotel fonksiyonları üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktır. Gelecekte antihipertansif tedavi belirlenirken, antihipertansif tedavi gruplarının endotel fonksiyonlarına etkileri, tercih sebeplerinin ilk sırasında olabilir. Bu çalışmada Dört haftalık bir takip sonunda hem kinapril hem de nebivolol alan hastalarda SKB ve DKB değerlerinde istatistiksel anlamlı bir azalma gözlemlendi. Bu antihipertansif etki birbirleriyle karşılaştırıldığında SKB'de meydana gelen değişim bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken Nebivolol grubunda kinapril grubuna göre daha belirgin bir DKB düşüşü sağlandı (-13 ± 9 vs -8 ± 5 , $p=0.037$). Her iki grupta da kalp hızı azalmasına rağmen sadece nebivolol alan hastalarda bazal değerlere göre anlamlı düzeyde ($p=0,001$) bir kalp hızı azalması sağlandı. SKB, DKB ve kalp hızı verilerine göre nebivolol lehine küçükde olsa olumlu bir sonuç ortaya çıkmaktadır.

Çalışmanın diğer amacı, endotel fonksiyonlarına grupların etkisiydi. Dört haftalık tedavi sonrası nebivolol grubunda FMD'de istatiki anlamlı artma ($p=0,02$) sağlanırken, kinapril grubunda tedavi öncesi ve sonrası FMD değerinde fark oluşmadı ($p=0,587$). Her iki ilacın FMD üzerine olan etkileri karşılaştırıldığında Nebivolol lehine istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bir fark ($p=0,064$) oluştu.

Renin-anjiyotensin sisteminin, endotelden kaynaklanan ve potent bir vazokonstriktör ajan olan Anjiyotensin II nedeni ile endotel işlev bozukluğunun patogenezinde merkezi bir rolü vardır. Normalde doku düzeyinde ACE tarafından oluşturulan anjiyotensin II'nin vazokonstriktör etkileri endotel kaynaklı NO ve prostasiklin tarafından dengelenir. ACE enzimi anjiyotensin I'den anjiyotensin II oluşumu yanısıra kuvvetli bir vazodilatör olan bradikinin'in yıkımından da sorumludur. Bradikinin'in endotelden NO salınımını indüklediği bilinmektedir. Sorumlu mekanizmanın ise ACE (kininaz II) etkisi ile biriken bradikininin B2 reseptörleri aracılığı ile eNOS enzimini aktive etmesi olduğu düşünülmektedir. Anjiyotensin II'nin etkileri göz önüne alınarak bu molekülün oluşumunu azaltan ACE inhibitörlerinin ve etkilerini inhibe eden anjiyotensin reseptör blokerlerinin endotel disfonksiyonu varlığında olumlu etkileri olması gerektiği ileri sürülebilir. Bu hipotezi sınavan en büyük çalışmalardan biri Trial on Reversing Endothelial Dysfunction (TREND) çalışmasıdır (89). Bu çalışmada koroner arter hastalığı olan

129 hasta alınmış ve bir ACE inhibitörü kinapril (40 mg/gün) ya da plasebo verilerek bazal ve 6.ay koroner anjiyografileri yapılmıştır. ACE inhibitörü verilenlerde asetilkoline olan vazodilatör cevap ile ölçülen endotelial vazomotor fonksiyonda kan basıncındaki düşmeden bağımsız olarak anlamlı bir iyileşme kaydedilmiştir. Silazaprilin kullanıldığı bir çalışmada hipertansif hastalarda iki yıllık tedavi sonrası endotelin-1'e vazokonstriktör yanıtın düzeldiği, fakat aynı etkinin bir beta bloker olan atenolol ile gözlenmediği rapor edilmiştir (170). HOPE çalışmasında endotel fonksiyonları değerlendirilmese de uzun süre ramipril kullanan riskli hastalarda antihipertansif etkiden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite ve morbidite de anlamlı azalma görülmesi bu bulguları desteklemektedir (171). Daha önceki çalışmalarda FMD üzerinde etkisi olduğu gösterilen ACE inhibitörlerinin bu çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmaması, tedavi süresinin kısa olmasına ya da vaka sayımızın azlığına bağlı olabilir. Endotel bağımlı vazodilatasyon üzerine klasik beta blokerlerin spesifik etkisini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Ancak ACE inhibitörleri ve KKB gibi diğer ajanlarla yapılan çalışmalarda kontrol tedavi grubu olarak kullanılmıştır. Bunlardan Schiffrin ve ark.'nın (170) çalışmasında 1 yıllık atenolol tedavisinin asetilkoline yanıtı düzeltmediği, Taddei ve ark.'nın (172) çalışmasında hipertansif hastalarda 3 yıllık atenolol tedavisi ile asetilkolin ve bradikinin yanıtın düzelmediği gösterilmiştir.

Rezistans arterlerinde olan Nitrik oksit (NO) aktivitesinde bozulma ya da endotelial disfonksiyon sistemik kan basıncını yükseltebilir (173). Bu yüzden hipertansiyonda endotel disfonksiyonunu geri çevirme ilgi çekici farmakolojik bir hedeftir. Nebivolol selektif bir beta 1 adrenerjik bloker olmasına rağmen vazodilatatör özelliklere sahiptir. Bu vazodilatatör özelliği nitrik oksit biyoaktivitesini arttırmasına bağlıdır (174,175). Sağlıklı gönüllüler ve hipertansiflerde yapılan bir çalışmada nebivololün endotel aracılı vazodilatasyon yaptığı gösterilmiştir (175,176). Tzemos ve ark. (177) tarafından yapılan bir çalışmada nebivolol/benfluazid tedavisinin kan basıncını düşürdüğü, endotel disfonksiyonunu geri çevirdiği, atenolol/bendrofluazid tedavisinin kan basıncını benzer şekilde düşürmesine rağmen endotel fonksiyonunu değiştirmediği gösterilmiştir. Sunulan çalışmada da Nebivolol ile antihipertansif tedavi 1 aylık kısa bir sürede endotel fonksiyonlarında istatistiksel anlama ulaşan bir düzelmeye sağlamıştır. Nebivolol grubunda, FMD'de anlamlı artma sağlanırken kinapril grubunda anlamlı artma sağlanamaması, nebivolol'ün endotel disfonksiyonunda daha

erken dönemde ve daha etkin bir düzelme sağladığını düşündürmüştür. Bu durumda nebivol ile hipertansiyon tedavisine başlamak, endotel disfonksiyonunu daha erken dönemde ve daha etkin düzeltereğinden, hastaların erken dönemden itibaren kardiyovasküler mortalite ve morbiditeden daha fazla korunmuş olacağı düşünülebilir. Endotel disfonksiyonu, anjiyografide koroner arterleri normal görünen hastalarda bile kardiyovasküler olayları öngörebilmektedir (178). Bugiardini R. ve arkadaşlarının (179) yaptığı bir çalışmada göğüs ağrısı olan, anjiyografik olarak normal koroner arterleri olan, 42 kadın, uzun süre izlenmiştir. Endotel disfonksiyonu mevcut olan grupta yüksek oranda koroner arter hastalığı geliştiğini tespit etmişler ve koroner arterlerin normal olduğu durumda bile saptanan endotel disfonksiyonu, gelecekte ateroskleroz gelişebileceğini gösteren bir bulgu olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmalar endoteldeki vazodilatasyon disfonksiyonunun kendisi yada derecesi ile olumsuz kardiyovasküler sonuçlar arasında bir bağlantı kurmayı sağlayabileceğini göstermektedir (74).

Nebivolol hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunu artıran fosfolipaz C aktivitesini artırır (180). Yapısal endotelial NO sentaz aktivitesi kalsiyum kalmodulin bağımlı olduğundan intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artması bu enzimi aktive edecek ve sonuçta NO salınımı artacaktır (181). Bununla birlikte fosfolipaz C aktivasyonuna aracılık eden nebivololün etki ettiği endotel hücre yüzey reseptörleri, serotonin (5HT1) reseptörleri olabileceği halde daha henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Bir çalışmada rat böbreğinde 5HT 1 blokajının nebivololün vazodilatatör etkisini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (182). .

Endotel NO, kardiyovasküler hastalıklar için major risk faktörü olan geniş arterler'in sertlikelastisinin (stiffness) düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle nebivolol gibi antihipertansif ilaçlar hem endotel fonksiyonlarını iyileştirerek hemde arteriyal stiffnessi azaltarak kardiyovasküler risk azaltılmasına katkıda bulunabilirler.

Selektif beta-1 ve alfa-1 blokör olan karvedilolun hipertansif hastalarda brakiyal arterdeki akım aracılı vazodilatasyonu arttırdığı gösterilmiş ve bu etkide antioksidan özelliğinin rol oynadığı tartışılmıştır (183).

Bu çalışma, bildiğimiz kadarıyla, endotel fonksiyonlarını FMD yanında RI, PI, Vmax, flow volüm, İMT parametreleriyle birlikte karşılaştıran ilk çalışmadır ve brakiyal arterde RI, PI değerlendirmesi yapılan ilk çalışmadır. Nebivolol grubunda FMD yanında, FMD sonrası resistive index (p=0,027), flow volüm (p=0,019) ve

Vmax ($p=0,017$) değerlerinde de tedaviyle anlamlı değişiklik sağlandı. Kinapril grubunda FMD'de anlamlı artış izlenemezken, tedaviyle FMD sonrası RI değerinde anlamlı azalma ($0,043$), Vmax değerlerinde anlamlı artış ($p=0,006$) ve flow volümde de sınırda anlamlı ($p=0,070$) artış izlendi. Kinapril grubunda FMD'de artma sağlanamazken RI değerinde anlamlı azalma sağlanması endotel fonksiyonlarında RI değerindeki düzelmeye FMD'den daha önce saptanabileceğini düşündürmüştür. Bu durum endotel disfonksiyonu tespitinde RI değeri FMD'den daha hassas bir parametre olabileceği fikrini doğurmaktadır. Endotel fonksiyonlarını noninvazif değerlendirmede, genel kabul görmüş reaktif hiperemi sonrası damar çapı ile ölçülen FMD değerinin iyi bir alternetifinin, reaktif hiperemi sonrası RI değerinin ölçülmesi olup olamayacağını öngörmek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu fikir verilen tedavilerin endotel fonksiyonlarına etkileri araştırılırken FMD yanında RI, PI, Flow volüm, Vmax parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi gereğini düşündürebilir. Staub D. ve arkadaşlarının (184) yaptığı bir çalışmada İnternal carotit arter (ICA) RI değerinin kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi öngörmeye Common Karotit arter intima media kalınlığı kadar önemli olduğunu belirtmişlerdir. Yine Frauchiger B. ve arkadaşlarının (185) yaptığı bir çalışmada İnternal carotit arter RI değerinin genaralize aterosklerozu göstermede intima media kalınlığını tamamlayıcı bir parametre olduğunu bulmuşlardır. RI değerinin hemodinamik bir parametre olduğunu ve aterosklerozu göstermede indirekt bir yol olduğunu ancak İMT ile iyi korele olduğunu belirtmişlerdir. Tekrarlı ölçümlerdeki güvenilirliği nedeni en yaygın kullanım alanına sahip vasküler direnç parametresi olan RI değerinin, endotel disfonksiyonu ve jenaralize aterosklerozu göstermedeki önemi ve cut-off değeri için yaygın çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada bakılan bir diğer parametre brakial arter intima-media kalınlığıdır. Karotit arter İMT ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi ilişkilendiren bir çok çalışma olmasına rağmen brakial arter İMT değerleri üzerine yapılan bir çalışmaya rastlamadık. Kinapril grubunda tedavi sonrası İMT anlamlı olarak ($p=0,007$) azalmıştır. Nebivolol grubunda ise İMT tedavi sonrası azalmış ancak istatistikî anlamlılık düzeyine ($p=0,090$) ulaşmamıştır. Fakat İMT değerlendirilmesi için 1 aylık tedavi periyodu oldukça kısadır. Daha uzun tedavi periyodlarında yapılacak çalışmalar bu iki grup ilacın etkinliğini karşılaştırmada daha etkili olacağını düşünmekteyiz. Sunulan çalışmada İMT değerinde 4 haftalık tedaviyle, kinapril grubunda $0,04$ mm, Nebivolol grubunda ise $0,02$ mm kadar

gerileme tespit edilmiştir.

Endotele bağımlı vazodilatasyonun varlığı ve derecesi en çok nitrik oksit salınımı ile ilgilidir. Nitrik oksit yapımının engellenmesi akıma bağılı dilatasyonu azaltmakta iken stimülasyonu ise dilatasyonda belirgin bir artışa neden olmaktadır (103,167,186). Hipertansiyon tedavisinde tercih edilecek ilacın endotel fonksiyonları üzerinde olumlu bir etkisi olabilmesi için NO metabolizması üzerinde de etkili olması gerekmektedir. Nitrogliserin ve sodyum nitroprusid bu gruptaki ilaçlardandır (50). Ancak halen uzun etkili NO agonistleri mevcut değildir. Ayrıca kullanımdaki antihipertansifler, endotelin asetilkoline bağılı bozulmuş cevabından ziyade NO üretiminde inhibitör görevi olan L- NMMA üzerinde etki yaparak endotel fonksiyonunu düzeltmektedirler (187). Carvedilol ve Metoprolol ile karşılaştırmalı bir çalışmada Carvedilol'nun endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltirken aynı etkiyi Metoprolol'un sağlayamadığı bildirilmiştir (188). Bir beta adrenoreseptör antagonisti olan Nipradilol ile yapılan başka bir çalışmada ise NO salınımının sağlandığı ve dolayısıyla aterosklerotik plakta kolesterol birikiminin engellendiği bildirilmektedir (189). Schiffrin ve ark. (190) ise anjiyotensin-II reseptör blokerleri olan Losartan'ın endotel fonksiyonlarını düzeltmede beta-blokerlerden daha iyi olduğunu kendi serilerinde göstermişlerdir. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin (ACE-İ) de endotel fonksiyonları üzerinde olumlu rolleri olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri endotele bağılı gevşemeyi anjiyotensin II ve bradikininini etkileyerek sağlamaktadır. ACE inhibitörleri, anjiyotensin II'nin vazokonstriktif etkisini bloke ederken angiotensin I'in endopeptidaz metaboliti olan anjiyotensin'in düzeyini arttırarak bradikininin etkisini güçlendirir (164). Anjiyotensin konverting enzim inhibisyonu ayrıca kanda bradikinin düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Bradikinin artışı endotelial B2-kinin reseptörlerini aktive ederek NO salınımını arttırır (191-193). Halcox ve ark. (194) ise ETA reseptör antagonistlerin de endotel fonksiyon bozukluğunda etkili olduğu göstermişlerdir. Kalsiyum antagonistleri arasında özellikle "dihidropridin" grubunun endotel kökenli gevşemeyi düzeltebileceği gösterilmiştir (77). Az sayıdaki genetik çalışmalar damar duvarına eNOS izoform genlerinin direkt naklinin vazomotor fonksiyonları düzelttiğini ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir. İlaç kullanımı dışında düzenli egzersizin

endotelial nitrik oksit sentezini arttırarak akıma bağlı vazodilatasyon üzerinde olumlu koruyucu etkisinin olduğu bildirilmektedir (195,196).

Sonuç olarak: yüksek kan basıncı endotel fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğu hipertansif hedef organ hasarının ana nedeni olarak kabul görmektedir. Modern antihipertansif 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. Nebivolol başta olmak üzere endotel disfonksiyonu üzerine olumlu ve erken dönemde etkileri olan antihipertansiflerin kullanımlarının yaygınlaşmasının genel toplum sağlığı üzerine olacak etkilerinin önümüzdeki yıllarda giderek belirginleşeceğini düşünmekteyiz. Gelecekte genetik çalışmaların hız kazanmasıyla nitrik oksit salınımını arttıran gen tedavisinin endotel fonksiyon bozukluğunun düzeltilmesinde daha etkin bir tedavi yöntemi olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements Stroke 1997; 28:665-671.
2. 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
3. Sowinski KM, American College of Clinical Pharmacy 2000 Annual Meeting, California—November 5-8 2000
4. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol 1999;34:631-638
5. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. Nature 1980;228:373-376
6. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. Nature 1987; 327: 524-526
7. 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
8. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. Circulation 2004;109[suppl III]:III-27–III-32.
9. Rubbo H, Trostchansky A, Boti H, Batthyany C. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. Biol Chem 2002;383:547–552.
10. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Circulation 2002;105:2107–2111.
11. 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.
12. 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.

13. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:383–389
14. Wiliam B.C. David R. Harder. Endothelial- derived hyperpolarizing factors and vascular cytocrom P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. *Circ Res* 1999; 84:484-488.
15. Nagao T. Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium dependent relaxation. *Am J Resip Cell: Mol. Biol.* 1993;8(1): 1-6
16. Miura H, Liu Y, Gutterman DD. Human coronary arteriolar dilation to bradakinin depends on membrane hyperpolarization. Contribution of nitric oxide and Ca^{2+} activated K^{+} channels. *Circulation* 1999, 99: 3132-3138
17. 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
18. Medhora M, Narayanan J, Harder D, Maier KG. Identifying endothelial- derived hyperpolarizing factors: Recent approach to assay the role of epoxyeicosatrienoic acide. *Jpn. J. Pharmacol.* 2001. 86,369-375
19. Rosolowsky M. Campbell WB. Synthesis of hydroxyeicosatetranic acid (HETEs) and epoxyeicosatrienoic acide(EETs) by cultured bovine coronary artery endothelial cells. *Biochim. Biophys Acta* 1996; 1299: 267-277
20. 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
21. Duffy SJ, New G, Tran BT, Harper RW, Meredith IT. Relative contribution of vasodilator prostonoid an NO to metabolic vasodilatation in the human forearm. *Am J Physiol* 1999; 276:H663 H670
22. Dai XZ. Bache RJ. Effect of indomethacin on coronary blood flow during graded treadmill exercise in dog. *Am J Physiol* 1984;247:H452-H458

23. 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
24. 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
25. Duffy SJ, Castle SF, Harper RW, Meredith IT. Contribution of vasodilator prostanoid and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilatation, and flow mediated dilation in human coronary. *Circulation*. *Circulation* 1999 100: 1951-1957.
26. Ortega Mateo A, de Artinano AA. Highlights on endothelins. A review. *Pharmacol Res* 1997;36:339-351
27. 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
28. 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.
29. Hurst's the Heart , 9 th edition 1998; Chapter: 4 page 132
30. Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular medicine. 6 th Edition. Chapter 30 page 996-999.
31. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135- 1143
32. 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.
33. Marcum JA, Rosenberg RD. Anticoagulant active heparin-like molecules from vascular tissue *Biochemistry* 1984 Apr 10;23(8):1730-1737.
34. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115–126

35. 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.
36. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992;86(suppl III):III-12–II-19.
37. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631–638.
38. 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.
39. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995;75:71B–74B.
40. 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.
41. 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
42. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840–844.
43. Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res* 2000;47:426–435.
44. 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.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. Pierdomenico SD, Cipollone F, Lapenna D, Bucci A, Cucurullo F, Mezzetti A. Endothelial function in sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2002 Nov;15(11):946-952.
49. Celermajer O. Endothelial dysfunction: Ooes it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(2): 325-333.
50. 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.
51. Cooke JP, Ozau VJ. Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med* 12. 1997; 48: 489-509.
52. Schiffrin EL. Role of endotelin-1 in hypertension and vascular disease. *Am J Hypertens* 2001; 14: 83S-98S.
53. Blann AD, Up GYH. The endothelium in atherothrombotic disease:assessment of function, mechanisms and clinical implications. *Blood Coag & Fibrinolys* 1998;9:297-306.
54. 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.
55. 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.
56. 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.

57. Gage JE, Hess OM, Murakami T, Ritter M, Grimm J, Krayenbuehl HP. Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: reversibility by nitroglycerin. *Circulation* 1986; 73:865–876.
58. Gordon JB, Ganz P, Nabel EG, Fish RD, Zebede J, Mudge GH, Alexander RW, Selwyn AP. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J Clin Invest* 1989; 83:1946–1952.
59. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, Vita JA, Ryan TJ Jr, Ganz P, Selwyn AP. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991; 325:1551–1556.
60. Motz W, Vogt M, Rabenau O, Scheler S, Luckhoff A, Strauer BE. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991;68:996–1003.
61. Quyyumi AA, Cannon RO III, Panza JA. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation* 1992; 86:1864–1871.
62. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328:1659–1664.
63. Zeiher AM, Krause T, Schachinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;91:2345–2352.
64. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104:365–372.
65. Napoli C, de Nigris F, Palinski W. Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. *J Cell Biochem* 2001;82:674–682.
66. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:4651–4655.
67. De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA Jr, Shin WS, Liao JK. Nitric oxide decreases cytokine induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995;96:60–68.

68. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997;336:1066–1071.
69. Peng HB, Libby P, Liao JK. Induction and stabilization of I κ B α by nitric oxide mediates inhibition of NF- κ B. *J Biol Chem* 1995;270:14214–14219
70. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1994;90:5–11.
71. McGorisk GM, Treasure CB. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:341–350
72. Yang ZH, Richard V, von Segesser L, Bauer E, Stulz P, Turina M, Luscher TF. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries. A new mechanism of vasospasm? *Circulation* 1990;82:188–195.
73. Zeiher AM, Goebel H, Schächinger V, Ihling C. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque: a clue to the mechanism of increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1995;91:941–947.
74. 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.
75. 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
76. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med* 1999;107:479–487.
77. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002;62:265–284.
78. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88:2149–2155.
79. Vita JA, Keaney JF. Hormone replacement therapy and endothelial function: the exception that proves the rule? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1867– 1869.

80. Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, Lang D, Newcombe RG, Kredan MB, Lewis MJ, Goodfellow J. Folate improves endothelial function in coronary artery disease: an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1196–1202.
81. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454–460.
82. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering--are they clinically relevant? *Eur Heart J*. 2003 Feb;24:225-248. Review.
83. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia *Engl J Med* 1995; 333: 1301–1307.
84. AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
85. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
86. 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.
87. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
88. Kansui Y, Fujii K, Goto K, Abe I, Iida M. Angiotensin II receptor antagonist improves age-related endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2002;20:439–446.
89. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND study. *Circulation* 1996;94: 258–265.

90. Prasad A, Narayanan S, Husain S, Padder F, Waclawiw M, Epstein N, Quyyumi AA. Insertion-deletion polymorphism of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition. *Circulation* 2000;102:35–41.
91. O'Driscoll G, Green D, Rankin J, Stanton K, Taylor R. Improvement in endothelial function by angiotensin converting enzyme inhibition in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1997;100:678–684.
92. O'Driscoll G, Green D, Maiorana A, Stanton K, Colreavy F, Taylor R. Improvement in endothelial function by angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1506–1511
93. Prasad A, Andrews NP, Padder FA, Husain M, Quyyumi AA. Glutathione reverses endothelial dysfunction and improves nitric oxide bioavailability. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:507–514.
94. Andrews NP, Prasad A, Quyyumi AA. N-Acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:117–123.
95. Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, Hunter LM, Biegelsen ES, Huang A, et al. Effect of ascorbic acid treatment on conduit vessel endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H528–H534.
96. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, Stocker R, Celermajer DS. Oral vitamin C and endothelial function in smokers: short term improvement, but no sustained beneficial effect. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1616–1621.
97. Carr A, Frei B. The role of natural antioxidants in preserving the biological activity of endothelium-derived nitric oxide. *Free Radic Biol Med.* 2000;28:1806– 1814.
98. Visioli F. Effects of vitamin E on the endothelium: equivocal? α -tocopherol and endothelial dysfunction *Cardiovasc Res* 2001;51:198–201.
99. 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
100. 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.

101. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K_{Ca} current in endothelial cells. *Nature* 1988;331:168–170.
102. 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
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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
107. 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.
108. 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
109. Stadler RW, Karl WC, Lees RS. New methods for arterial diameter measurement from B-mode images. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:25–34
110. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995;268:H1397–H1404.
111. Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular medicine. 6 th Edition. Page:1287-1288

112. 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.
113. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995;268:H1397–H1404.
114. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003 Oct 28;108(17):2054-2059. Review.
115. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003;108:2049-2053
116. 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.
117. 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.
118. Todd J. Anderson. Assessment and Treatment of Endothelial Dysfunction in Humans. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;34:631-638
119. 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.
120. Aengevaeren WRM, Uijen GJH, Jukema JW, Bruschke AVG, van der Werf T. Functional evaluation of lipid lowering therapy by pravastatin in the regression growth evaluation statin study (REGRESS). *Circulation* 1997;96:429 –435.
121. Uren NG, Melin JA, de Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1994;330:1782– 1788.
122. 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.

123. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF,oniki yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı. İstanbul Türkiye, 2003.
124. Wiklund I, Halling K, Ryden BergstenTF, letcher A. Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. Blood Pres 1997 Nov;6(6):357-364
125. 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.
126. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. Hurst's Heart.And yayınevi 2002;1553
127. Kannel WB. Blood Pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. JAMA 1996;28:719-724
128. 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
129. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end stage renal disease in men. N Engl J Med 1996;334:13-18.
130. Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS. Coronary disease and stroke in patients with large-vessel peripheral arterial disease. Drugs. 1991;42 Suppl 5:16-21.
131. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. Ann Intern Med 1970;72-:813-822
132. 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.
133. Kannel WB.Risk Stratification in hypertension: New Insights from the Framingham Study. Am J Hypertens 2000;13:3s-10s.
134. 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.

135. 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
136. 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.
137. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and treatment of high blood pressure. Fifth Report. (JNC5). *Arch Intern Med* 1993;153:154-183.
138. Grimm RH, Grandits GA, Cutler JA et al for the TOMHS Research Group. Relationships of quality of life measures to long term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. (TOMHS) *Arch Intern Med* 1997;157:638-648.
139. Wiklund I, Halling K, Ryden Bergsten T, Fletcher 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.
140. 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.
141. Adamopoulos S, Rosano GM, Ponikowski P, Cerquetani E, Piepoli M, Panagiota F, et al. Impaired baroreflex sensitivity and sympathovagal balance in syndrome X. *Am J Cardiol* 1998 1;82(7): 862-868.
142. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:76-97.
143. Kurakawa K. Kidney, salt and hypertension: How and why. *Kidney Int* 1996;49:S46-S41.
144. Muirhead EE. Renal vasodepressor mechanisms: the medullipin system. *J Hypertens* 1993;5:S53-S58.
145. 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
146. 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.

147. Yuasa S, Li X, Hitomi H, Hashimoto M, Fujioka H, Kiyomoto H, et al. Sodium sensitivity and sympathetic nervous system in hypertension induced by long-term nitric oxide blockade in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000 ;27(1-2):18-24.
148. Dahl LK, Heine M. Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ Res* 1975 ;36(6):692-696.
149. Muntzel M, Drueke T. A comprehensive review of the salt and blood pressure relationship. *Am J Hypertens* 1992;5(4 Pt 1):1S-42S
150. Luft FC, Rankin LI, Bloch R, Weyman AE, Willis LR, Murray RH, et al. Cardiovascular and humoral responses to extremes of sodium intake in normal black and white men. *Circulation* 1979;60(3):697-706
151. Folkow B, Ely DL. Cardiovascular and sympathetic effects of 240-fold salt intake variations - studies in rats, with comparisons to man. *Acta Physiol Scand Suppl* 1989;583:89-96.
152. Rettig R, Schmitt B, Pelzl B, Speck T. The kidney and primary hypertension: contributions from renal transplantation studies in animals and humans. *J Hypertens* 1993;11(9):883-891.
153. 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.
154. 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.
155. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988 Mar 31;332(6163):411-415.
156. Sartori C, Scherrer U. Insulin, nitric oxide and the sympathetic nervous system: at the crossroads of metabolic and cardiovascular regulation. *J Hypertens* 1999;17(11):1517-1525.
157. McCarron DA, Reusser ME. Finding consensus in the dietary calcium-blood pressure debate. *J Am Coll Nutr* 1999 ;18(5 Suppl):398S-405S
158. Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. New York: Authors' Publishing House; 1992. p.211-238.

159. Sorensen KE, Dorup I, Celermajer DS. Noninvasive assessment of endothelial vasomotor funksiyon. Born GVR, Schwartz CJ. Vasküler endothelium: physiology, patholoji, and therapeutic opportunities. Stuttgart, Germany, Schattauer, 1997. p.373
160. 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.
161. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
162. Cryer A: Scale and diversity of interaction at the vascular endothelium. In: *Biochemical Interactions of the Endothelium*, p. 1-3. Amsterdam: Elsevier, 1983
163. Lüscher TF, Vanhoutte PM. *The Endothelium: Modulator of Cardiovascular Function*. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1990
164. Alexander RW, Hennigar RA, Griendling KK. Hypertension: Mechanisms and therapy. In: Braunwald E, Hollenberg N editors. *Atlas of Heart Diseases*. Philadelphia: Current Medicine Inc.; 1995. chapter 4.
165. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2001. p.523.
166. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. 7th ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1998. p.234-246.
167. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001; 85: 342-350.
168. Hashimoto M, Kozaki K, Eto M, Akishita M, Ako J, Iijima K, et al. Ouchi Y Association of coronary risk factors and endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery. *Hypertens Res* 2000; 23: 233-238.
169. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
170. Schiffrin EL, Deng LV. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:699-703.

171. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000 Jan 20;342:145-153.
172. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Pasini AF, Garbin U, Cominacini L, Salvetti A. Effect of calcium antagonist or beta blockade treatment on nitric oxide-dependent vasodilation and oxidative stress in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001 ;19:1379-1386.
173. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein S, Abnormal endothelium dependent vascular relaxation, in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;5; 323:22-27.
174. Gao YS, Nagao T, Bond RA, Janssens WJ, Vanhoutte PM. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991 ;17:964-969
175. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE, Chen CP, Dupont AG, Van Nueten L, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 Sep;274(3):1067-1071.
176. Dawes M, Brett SE, Chowienczyk PJ, Mant TG, Ritter JM. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:460-463.
177. Tzemos N, Lim OP, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001 31;104(5):511-514.
178. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106: 653-658.
179. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. *Circulation* 2004; 109: 2518-2523.
180. Parenti A, Filippi S, Amerini S, Granger HJ, Fazzini A, Ledda F. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 698-703.
181. Luckhoff A, Pohl U, Mulsch A, Busse R et al. Differential role of extra- and intracellular calcium in the release of EDRF and prostacyclin from cultured endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1988; 95:189-196.
182. Kakoki M, Hirata Y, Hayakawa H, Nishimatsu H, Suzuki Y, Nagata D, et al. Effects of vasodilatory beta-adrenoceptor antagonists on endothelium-derived nitric oxide release in rat kidney. *Hypertension* 1999;335:358-360.
183. Watanabe H, Nakagawa K. Carvedilol improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension (abstract). *Circulation* 1999;100:154-161.
184. Staub D, Meyerhans A, Bundi B, Schmid HP, Frauchiger B. Prediction of cardiovascular morbidity and mortality: comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness. *Stroke* 2006; 37:800-805.

185. Frauchiger B, Schmid HP, Roedel C, Moosmann P, Staub D. Comparison of carotid arterial resistive indices with intima-media thickness as sonographic markers of atherosclerosis. *Stroke* 2001; 32: 836–841.
186. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546-1550.
187. Lynos D, Webster J, Benjamin N. The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intra-arterial N-monomethyl-L-arginine in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 1047-1052.
188. Intengan HD, Schiffrin EL. Disparate effects of carvedilol versus metoprolol treatment of stroke-prone spontaneously hypertensive rats on endothelial function of resistance arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 763-768.
189. Hayashi T, Yamada K, Esaki T, Muto E, Iguchi A. The beta adrenoreceptor antagonist, nipradilol, preserves the endothelial nitric oxide response in atherosclerotic vessels of rabbit. *Life Sci* 1997; 61: 1379-1387.
190. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101: 1653-1659.
191. Iakovlev VM, Semenkin AA, Iudin SM, Nazarov AG, Kudriashov IL, Potapov VV, et al. Effect of enalapril maleate on vascular endothelial function and platelet-endothelial interactions in patients with essential hypertension. *Ter Arkh* 2000;72:40-44.
192. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 60-66.
193. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, Kurisu S, et al. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 284-291.
194. Halcox JP, Nour KR, Zalos G, Quyyumi AA. Coronary vasodilation and improvement in endothelial dysfunction with endothelin ET(A) receptor blockade. *Circ Res* 2001; 89: 969-976.
195. Jennings GL, Chin-Dusting JP, Kingwell BA, Dart AM, Cameron J, Esler M, et al. Modulation of vascular function by diet and exercise. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19: 727-737.
196. Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Bull T et al. Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1379-1385.

8. ÖZGEÇMİŞ

Nisan 1977 yılında Elazığ'ın Baskil ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Baskil'de tamamladım. 1994 yılında Yıldız Teknik Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği bölümünde kısa bir süre eğitim aldıktan sonra 1995 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2001 yılında bu fakülteden mezun oldum. 8 ay kadar Elazığ Merkez 4 nolu sağlık ocağında görev yaptım. 2002 yılında, Fırat üniversitesi Tıp Fakültesi kardiyoloji bölümü ihtisasına başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım. İngilizce biliyorum

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
3.1. ENDOTEL	4
3.1.1. Endotelyal Vazomotor Tonus Kontrolü	5
3.1.2. Endotelyal Dokudan Salgılanan Vazoaktif Moleküller	6
3.1.2.1. Nitrik oksit	6
3.1.2.2. Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör	10
3.1.2.3. Prostaglandin	11
3.1.2.4. Endotelin	12
3.1.2.5. Adenozin ve ilişkili bileşikler	12
3.1.3. Endotelyal Doku ve Lökosit	12
3.1.4. Endotelyal Doku ve Koagülasyon	13
3.1.4.1. Antikoagülasyon	13
3.1.4.2. Prokoagülasyon	14
3.1.4.3. Fibrinolizis	14
3.2. ENDOTELYAL DİSFONKSİYON	14
3.2.1. Endotelyal Disfonksiyon ve Sistemik Tutulum	15
3.2.2. Endotelyal Disfonksiyon ve Risk Faktörleri	16
3.2.3. Klinik Sendrom Olarak Endotelyal Disfonksiyonu	17
3.2.3.1. Endotel Disfonksiyonu ve Hipertansiyon	17
3.2.3.2. Endotelyal Disfonksiyon ve Miyokardiyal İskemi	19
3.2.3.2. Endotelyal Disfonksiyon ve Akut Koroner Sendromlar	20
3.2.4. Endotelyal Disfonksiyon ve Klinik Prognoz	21
3.2.5. Endotelyal Disfonksiyonu Tedavisi.....	22
3.3. ENDOTELYAL DİSFONKSİYON TANI YÖNTEMLERİ	23
3.3.1. Flow Mediated Dilatasyon (Akımla Uyarılan Vazodilatasyon).....	23
3.3.2. İntrakoronar Teknikler	27
3.3.3. Brakiyal Arter Kateterizasyonu Eşliğinde Venöz Platismografi	27
3.3.4. Pozitron Emisyon Tomografi	28
3.4. HİPERTANSİYON.....	28

3.4.1. Hipertansiyon Hastalarında Prognozu Belirleyen Faktörler.....	30
3.4.2. Patofizyoloji.....	31
3.4.2.1. Sempatik Sinir Sistemi ve Renal Sodyum Tutulumu	31
3.4.2.2. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi	33
3.4.2.3. Vazopressin	34
3.4.2.4. Endotelin	34
3.4.2.5. Nitrik Oksit	34
3.4.2.6. İyon Transport Anormallikleri	35
3.4.2.7 Ekstrasellüler Hacim Homeostazı	36
3.4.2.8 İnsülin Direnci	36
3.4.3. Hipertansiyon Tedavisi	37
3.4.3.1. Tedavi Hedefleri	38
3.4.3.2. Kan basıncını Düşürmenin Faydaları	38
3.4.3.3. Hipertansiyonun Nonfarmakolojik Tedavisi.....	38
3.4.3.4. Hipertansiyonun Farmakolojik Tedavisi.....	39
4.GEREÇ VE YÖNTEM	42
4.1. Hasta Seçimi	42
4.2. Kan basıncı ölçümleri	42
4.3. Çalışmadan dışlama Kriterleri	42
4.4. Ultrasonografik değerlendirme	43
4.5. Ekokardiyografi	44
4.6. İstatistiksel değerlendirme	45
5. BULGULAR	46
5.1. Temel özellikler	46
5.2. Kan basıncı ve kalp hızındaki değişim	46
5.3. Endotel bağımlı vazodilatasyon	50
5.4. Rezistif İndeks	51
5.5. Pulsatil indeks	52
5.6. Flow volüm	53
5.7. Pik sistolik akım hızı	54
5.8. İntima media kalınlığı	55
6. TARTIŞMA	56
7. KAYNAKLAR	63
8. ÖZGEÇMİŞ	80

TABLULAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo I : Normal fizyolojinin idamesi için endotelden salınan mediatörler	5
Tablo II : JNC 7 Hipertansiyon Sınıflaması	29
Tablo III: Hipertansiyonun Saptanabilir Nedenleri İçin Tarama Testleri.....	37
Tablo IV: Antihipertansif İlaçlar.....	41
Tablo V: Grupların temel özellikleri	47
Tablo VI: Tedavi ile gruplarda kalp hızı ve kan basıncında meydana gelen değişim.....	48
Tablo VII: Gruplarda kan basıncı, kalp hızı ve QT interval parametrelerinde meydana gelen değişim	48
Tablo VIII : FMD ve NMD değerlerinde grup içi ve gruplar arası değişim	50
Tablo IX: Resistive index'de tedavi öncesi ve sonrası meydana gelen değişim	51
Tablo X: Pulsatilitate index'de tedavi öncesi ve sonrası meydana gelen değişim	52
Tablo X1: Flow Volüm'de tedavi öncesi ve sonrası meydana gelen değişim	53
Tablo XII: Vmax için tedavi öncesi ve sonrası meydana gelen değişim	54
Tablo XIII: İMT'de grup içi ve gruplar arası değişim	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: Endotel hücreleri tarafından NO üretimi.....	8
Şekil 2: Endothelial nitrik oksid sentaz (eNOS) aktivitesinin düzenlenmesi.....	9
Şekil 3: Endotelyal disfonksiyon: Tüm risk faktörlerinin ortak noktası.....	17
Şekil 4: Brachial arter istirahat çap ve akım paterni	25
Şekil 5: Brachial arter reaktif hiperemi sonrası çap ve akım paterni	26
Şekil 6: Nitrat sonrası brachial arter çap ve akım paterni	26
Şekil 7: Gruplarda sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp hızında meydana gelen değişim.....	49

KISALTMALAR LİSTESİ

- ACE : Anjiotensin konverting enzim
ACEi : Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri
ADMA : asymmetric dimethyl arginine
ADP : adenzin difosfat
AKŞ : Açlık kan şekeri
APC : Aktive olmuş protein C
ARB : Anjiotensin reseptör blokleri
ATP : adenzin trifosfat
AT1 : Anjiotensin alt tip 1
AT2 : Anjiotensin alt tip 2
AT-III : antitrombin-III
AII : Anjiotensin 2
BH4 Tetrahidrobiopterin
DASH : Hipertansiyonu durdurmada diyet yaklaşımları
DFI : doku faktörü inhibitörü
DKB : Diastolik kan basıncı
DM : Diabetes Mellitus
DT : Desselasyon zamanı
EDRF : Endothelium derived relaxing factor
EETs : 11,12-Epoksieikosatenoik asittir
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
EKHF : endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
eNOS : Endotelyal NO sentetaz
ET-1 : Endotelin-1
FMD : Flow mediated dilatasyon
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
İMT : İntima-media kalınlığı
İVRT : izovolümik relaksasyon zamanı
İVS : İnterventriküler septum
GMP : guanosin monofosfata
GP1b : glikoprotein Ib
GTP : Guanosin trifosfat

KAH : Koroner arter hastalığı
LDL : Düşük ağırlıklı lipoprotein
L- NMMA : N-monomethyl-L-arginine
NADPH : nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NMD : Nitrat mediated vazodilatasyon
NO : Nitrik Oksit
NSAİD : Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
O2- : süperoksid
PECAM-1 : platelet endothelial cell adhesion molecule
PAF : trombosit aktive edici faktör
PDGF : Trombosit türevi büyüme faktörü
PGI2 : prostasiklin
PRA : Plazma renin aktivitesi
PI : Pulsatil T indexi
RAA : Renin Anjiotensin Aldosteron
RI : Rezistif index
SKB : Sistolik kan basıncı
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
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