

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER HASTALARINDA
HİPERTANSİYONUN İNFLAMATUAR REAKSİYONA
ADDİTİF ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ TANER

AFYONKARAHİSAR 2008

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



KORONER ARTER HASTALARINDA
HİPERTANSİYONUN İNFLAMATUAR REAKSİYONA
ADDİTİF ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: YRD. DOÇ. DR. MEHMET MELEK

DR. ALİ TANER

AFYONKARAHİSAR 2008

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : **Koroner Arter Hastalarında Hipertansiyonun İnflamatuvar Reaksiyona Additif Etkisi**

Tezi Hazırlayan : **Dr. Ali TANER**

Tez Savunma Tarihi : **15.07.2008**

Tez Kabul Tarihi : **15.07.2008**

Tez Danışmanı : **Yrd. Doç. Dr. Mehmet MELEK**

İş bu çalışma jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

DEKAN

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaŐan değerli hocam, Anabilim Dalı BaŐkanımız Doç. Dr. Ersel Onrat'a, uzmanlık eğitimim boyunca yetiŐmemde emeği geçen değerli hocalarım Yrd.Doç. Dr. Mehmet Melek, Yrd. Doç. Dr. Alaettin AvŐar, Yrd. Doç. Dr. Hayrettin Sağlam ve Yrd. Doç. Dr. İhsan Hakkı ifti'ye, birlikte çalıŐtıđım asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalı çalıŐanlarına, hastanemiz diğer değerli doktorları ve tım çalıŐanlarına teŐekkürü borç bilirim. Ayrıca yetiŐmemde ve bugünlere ulaŐmamda büyük emekleri olan aileme ve değerli eŐime sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali TANER

AFYONKARAHİSAR 2008

İÇİNDEKİLER

I-	KISALTMALAR	iV
II-	GİRİŞ	1
III-	GENEL BİLGİLER	3
	3.1. Aterosklerozdaki risk faktörleri	3
	3.2. Koroner arter hastalığındaki klinik sınıflama	4
	3.2.1. Stabil angina	4
	3.2.2. Akut koroner sendrom	5
	3.2.3. Mikrovasküler angina	6
	3.2.4. Vazospazmik angina	6
	3.2.5. Sessiz iskemi	7
	3.3. Ateroskleroz patogenezi ve inflamasyon	8
	3.4. İnflamatuar markerler	13
	3.4.1. Yüksek duyarlıklı-CRP (hs-CRP)	14
	3.4.2. Tümör nekroz faktör (TNF- α)	14
	3.4.3. İnterlökin-1 beta (İL-1 β)	15
	3.4.4. İnterlökin-6 (İL-6)	16
	3.4.5. İnterlökin-10 (İL-10)	17
IV-	GEREÇ VE YÖNTEM	18
	4.1. Hasta popülasyonu ve laboratuvar incelemeler	18
	4.2. İstatistiksel analiz	21
V-	BULGULAR	22
	5.1. hs-CRP	23

5.2.	TNF- α	24
5.3.	İL-1 β	25
5.4.	İL-6	26
5.5.	İL-10	27
VI-	TARTIŞMA	29
VII-	ÖZET	38
IX-	SUMMARY	41
X-	KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

AKS	Akut Koroner Sendrom
ATII	Anjiyotensin II
BMI	Vücut kitle indeksi
bFGF	Temel fibroblast büyüme faktörü
HT	Hipertansiyon
hs-CRP	Yüksek duyarlıklı CRP
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
İL-1 β	İnterlökin 1 beta
İL-6	İnterlökin 6
İL-10	İnterlökin 10
İCAM-1	İnterselüler adezyon molekülü-1
İNF- γ	İnterferon gama
KAH	Koroner arter hastalığı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
Mİ	Miyokard İnfarktüsü
MCP-1	Monosit Kemotaktik Protein-1
M-CSF	Monosit koloni uyarıcı faktör
MMP	Makrofajları aktive eden metalloproteinaz
NO	Nitrik oksit
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PAİ-1	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
SAP	Stabil angina pectoris
TNF- α	Tümör nekroz faktör- α
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1

GİRİŞ

Ateroskleroz, elastik arterlerin (aorta, karotis ve iliak arterler) ve büyük-orta boy musküler arterlerin (koroner ve popliteal arterler), yıllar içerisinde gelişen ve genellikle arter lümenini tıkayıcı bir klinik tablo ile belirti veren kronik hastalıdır. Ateroskleroza bağlı ölümler halen dünyada ve ülkemizde ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (1). Amerika Birleşik Devletlerinde 60 yaşına gelmeden önce her 3 erkekten ve her 10 kadından birinin önemli bir kardiyovasküler hastalığa yakalandığı bildirilmektedir (2). Yine bu ülkede 35 yaşın üzerindeki popülasyonda ölümlerin %25'ten fazlası, 75 yaşın üzerinkilerde ise, tüm ölümlerin %70'i koroner arter hastalığı (KAH) sonucu oluşmaktadır. Ateroskleroz gelişimi klinik bulguların oluşmasından yıllar önce, çocukluk döneminde başlayan ilerleyici bir hastalıktır (3). Plak iyice gelişip komplike hale geldikten sonra genellikle erkekte dört, kadında beşinci dekattan sonra klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Aterosklerozun ilk ve esas başlangıç yeri arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir.

Aterosklerotik plak, birçok yönüyle kronik inflamasyona benzemektedir. Bu benzerlikten en önemli olanı her iki durumda da makrofajların birikmesidir. Rudolf Virchow 1856'da aterosklerozisi damar duvarının kronik inflamasyonu olarak tanımlamıştır (4). Minick ve Muphy daha sonra immün komplekslerin

aterosklerozdaki rollerini aydınlatmışlardır (5). Son 10 yıl içinde, aterosklerotik olayın ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar, her evrede, inflamasyonun rolü saptanmıştır (6). Histolojik olarak aterom plağında immünglobulinler, makrofajlar, B ve T lenfositler, komşu adventisyada da T lenfosit, plazma hücreleri ve antijen-antikor komplekslerinin bulunması, plağın oluşum ve ilerlemesinde inflamasyonun önemini göstermektedir (7).

Hipertansiyon (HT) aterosklerozun major risk faktörüdür. Araştırmalarda HT ile hafif dereceli kronik bir inflamasyon birlikteliği gösterilmiştir (8). Mevcut bulgular acaba HT inflamatuvar bir hastalık mıdır? ya da inflamatuvar süreç HT'nin patogenezinde rol oynamakta mıdır? sorularını gündeme getirmiştir. HT'nin aterosklerotik süreçteki vasküler inflamasyona ilave katkısının olup olmadığının anlaşılması, HT ve aterosklerozun mortalite ve morbiditesini azaltan yeni tedavi stratejilerine ve hedef organ hasarlarının azaltılmasına katkıda bulunabilir. Biz stabil KAH'da HT'nin inflamatuvar sürece ilave katkısının olabileceği hipotezini öne sürdük.

GENEL BİLGİLER

Aterosklerotik KAH, komplikasyonlarıyla Dünyada olduğu gibi ülkemizde de morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmekte ve sıklığı giderek artmaktadır. Ateroskleroz, zararlı ve inflamatuvar uyaranlar, yerel hemodinamik ortam, genetik etkiler ve dislipidemik bir çevrede, arter duvarının kendini onarma yönündeki yanıtlarını ve karşılıklı etkileşimlerini içeren aktif bir süreçtir (9). Genellikle çocuklukta başlayan, ilerleyici seyir göstererek, orta/geç erişkin dönemde klinik bulgu oluşturan bir hastalıktır (10).

3.1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Risk faktörü terimi; kişisel ve çevresel faktörlerin o kişide istatistiksel olarak KAH gelişme olasılığını artırması anlamına gelmektedir. Risk faktörlerinin düzeltilmesinin, koroner endotel fonksiyonlarını düzeltebildiği, ateroskleroz progresyonunu durdurabildiği, duyarlı aterosklerotik plağın çatlamasını ve tromboze olmasını önleyebildiği, koroner aterosklerozise bağlı morbidite ve mortaliteyi azalttığı belirtilmiştir. Risk faktörlerinin birlikte bulunması koroner kalp hastalığı riskini belirgin olarak arttırmaktadır. Klasik (major) aterosklerotik risk

faktörleri yaş, erkek cinsiyet, HT, diabetes mellitus, dislipidemi, sigara, aile öyküsü, obesite ve fiziksel inaktivitedir. Yeni tanımlanan risk faktörleri arasında, hiperhomosisteinemi, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) artışı, mikroalbüminüri, doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) artışı, fibrinojen artışı, inflamasyon ve infeksiyonlar (Sitomegalovirus, Klamidya pnömonia gibi) yer alır.

3.2. Koroner Arter Hastalığında Klinik Sınıflama

3.2.1. Stabil Angina Pektoris (SAP)

SAP terimi, fiziksel veya emosyonel stresle birlikte başlayan, göğüs ve çevresindeki bölgelerde miyokard iskemisine bağlı olarak, basınç veya boğulma hissi şeklindeki semptomların istirahat veya sublingual nitrogliserin ile hemen düzelmesi şeklinde tanımlanmaktadır (11,12). Angina ataklarının süresi en az 2 ay olmalıdır. Angina kısa süreli olup, 2-5 dakika içerisinde tamamen geçmelidir. Miyokardiyal oksijen gereksinimi ve desteği arasındaki dengesizlik miyokard iskemisi ve anginal ağrıdan sorumludur. SAP tanısı olan hastalarda, miyokard iskemisi ve angina, bir veya birden fazla koroner arterde akım kısıtlayıcı aterosklerotik obstrüktif lezyona bağlı olarak, koroner kan akımında artışla karşılanamayan miyokardiyal oksijen gereksiniminde artışın sonucu olarak gelişir.

Aterosklerotik KAH'da endotel fonksiyonları bozulmuştur. Endotel, normalde vazodilatasyon oluşturan uyarılara koroner ateroskleroz ile tutulduğunda paradoksal bir yanıt göstermektedir. Bu durum, egzersiz ve emosyonel stres esnasında, epikardiyal aterosklerotik arterlerin paradoksal bir şekilde kontraksiyonundan ve iskemik miyokarda giden kan akımının daha da azalmasından sorumludur.

3.2.2. Akut Koroner Sendrom (AKS)

AKS terimi, koroner kan akımının ani olarak azalması/kesilmesiyle ortaya çıkan akut miyokardiyal iskemi semptomlarının oluşturduğu klinik tabloların tümünü ifade etmek için kullanılmaktadır. AKS aşağıda tanımlanan klinik antiteleri içermektedir;

- Kararsız (Unstabil) angina pectoris: Kararsız angina pectoris rüptüre olmuş aterosklerotik plağın üzerine oturan ve tam tıkaçıcı olmayan trombüsle damar lümeninin daralması ile meydana gelir. İlk kez olan veya son 2 ay içinde başlayan, şiddeti, süresi veya sıklığı artan veya istirahatte de olabilen bütün anginal yakınmalar kararsız angina olarak ifade edilmektedir. Kardiyak nekroz oluşmadığından enzim yüksekliği görülmez.
- ST yükselmesiz miyokard infarktüsü (MI): ST yükselmesiz MI'da semptomlar genellikle kararsız angina ile benzerdir. Miyokard nekrozuna yol

açacak şiddete ve süreye sahip akut miyokard iskemisi vardır.

Elektrokardiyografide ST depresyonu ve/veya T negatifliği görülebilir.

- ST yükselmeli Mİ: ST yükselmeli Mİ, göğüs ağrısı ve kardiyak enzim yüksekliği ile birlikte, elektrokardiyografide iki komşu derivasyonda - ekstremite derivasyonlarında 1 mm veya göğüs derivasyonlarında 2 mm- ST segment elevasyonu olmasıdır .

3.2.3. Mikrovasküler Hastalık (Kardiyak Sendrom X)

Tipik angina ile başvuran ve anjiyografik olarak epikardiyal koroner arterleri normal olan hastalar ilk kez 1967'de Kemp ve ark.(13) tarafından rapor edilmiştir. Kemp 1973 yılında yazdığı bir editöryal değerlendirmede bu hastalıktaki göğüs ağrısının belirsizliğini vurgulamak amacıyla “Sendrom X” terimini kullanmıştır. Sendrom X'li hastalarda mikrovasküler düzeyde vazodilatasyondaki bozulmanın, miyokard iskemisi ve angina patogenezinde önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Mikrovasküler düzeydeki bu bozukluk, primer endotel hücre disfonksiyonu sonucu meydana gelebileceği gibi koroner anjiyogramda görülmeyen mikroskopik anatomik lezyonlar sonucu da olabilmektedir.

3.2.4. Vazospastik Angina (Printzmetal Angina)

Printzmetal ve ark. 1959 yılında büyük çoğunlukla istirahatte gelen, emosyonel stres ve fiziksel egzersiz ile uyarılmayan, miyokard iskemisine sekonder ST elevasyonunun eşlik ettiği, iskemik göğüs ağrısı bulunan bir sendrom olarak tanımlamışlardır. Temel mekanizma aterosklerotik plak olsun veya olmasın koroner arterde gelişen vazospazmdır. Vazospazm epikardiyal koroner arterlerde geçici ve aşırı lümen daralmasına yol açarak iskemiye neden olur. Bu olay, miyokard oksijen tüketimini artıran herhangi bir presipite edici olay olmaksızın oluşmakta ve nitrogliserine iyi cevap vermektedir.

3.2.5. Sessiz İskemi:

Sessiz iskemi, iskemik kalp hastalığını gösteren herhangi bir semptom olmadığında miyokardiyal iskemiye ait objektif bulguların tespit edilmesidir. Göğüs ağrısı veya diğer angina eşdeğeri semptomlar olmaksızın, egzersiz testi veya ambulatuvar elektrokardiyografik monitörizasyon ile miyokard iskemisinin varlığının ortaya konması olarak tanımlanmaktadır. Cohn ve ark (14) 1987 yılında sessiz iskemiye üç gruba ayırmışlardır;

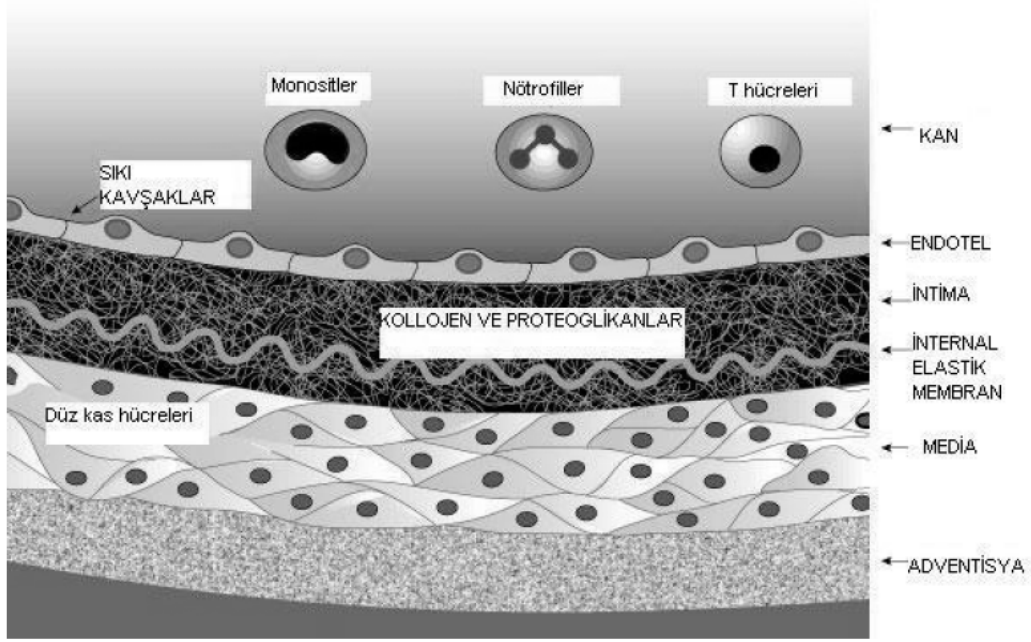
- Tip 1- Ciddi koroner arter hastalığı ve pozitif efor testi olduğu halde herhangi bir kardiyak belirtisi bulunmayan hastalar
- Tip 2- Mİ geçirdikten sonra spontan veya egzersiz testi ile ağrısız iskemi bulguları olan kişiler

- Tip 3- Genellikle SAP, unstabil angina veya Prinzmetal angina gibi bilinen şekillerde anginası olan hastalarda saptanan sessiz iskemi atakları.

Tedavi stratejileri konusunda konsensus olmayıp, tedavide semptomlara bakılmaksızın tüm iskemik atakların ortadan kaldırılması amaçlanmalıdır.

3.3. Ateroskleroz Patogenezi ve İnflamasyon

Arter duvarı tunika intima, tunika media ve tunika adventisya olmak üzere 3 tabakadan oluşmaktadır (Şekil-1). İntima, damar iç yüzeyini döşeyen tek katmanlı endotel, bazal membran ve internal elastik laminadan oluşmaktadır. Endotelin arter iç lümeninde bariyer oluşturmak ve kan-arter permeabilitesini kontrol etmek gibi fonksiyonlarının yanı sıra, oldukça özelleşmiş endokrin faaliyetleri de bulunmaktadır. Tunika media arter duvarının en geniş tabakasıdır. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Adventisyadan eksternal elastik membran ile ayrılır. Temelde damar tonus ve kontraktilitesini ayarlamakla görevlidir. En dış tabaka ise tunika adventisyadır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşmaktadır (15).

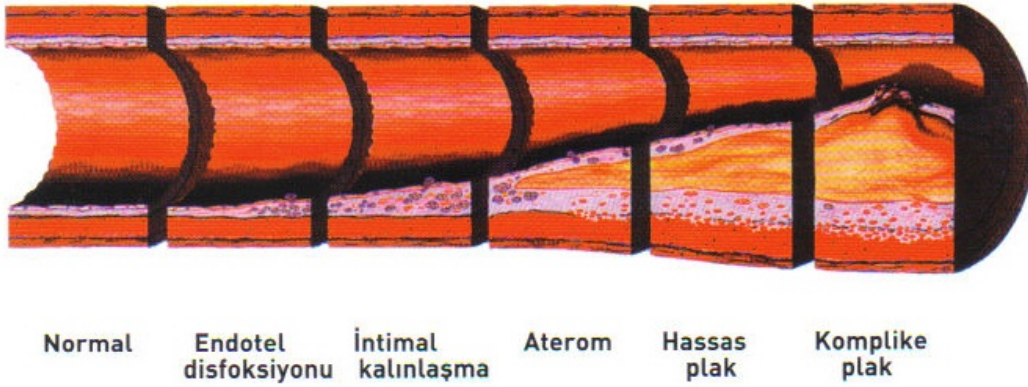


Şekil 1: Arter Duvarı Anatomisi

Amerikan Kalp Birliği Ateroskleroz Konseyi, aterosklerotik plak oluşumunda arter duvarında ortaya çıkan değişiklikler dizisini şöyle belirlemiştir (Şekil-2);

- Tip I (başlangıç); yalnız makrofaj köpük hücreleri mevcuttur.
- Tip II (yağlı çizgilenme); esas olarak hücre içi lipid birikimi vardır. Yaşamın ilk on yılında görülür ve klinik olarak sessizdir.
- Tip III (ara evre); II. tip'deki değişikliklerle birlikte hücre dışında da az miktarda lipid birikintileri vardır. Bu lezyonlarda makrofaj yoğunluğu devam etmekle birlikte, düz kas hücreleri de sayıca artmıştır.

- Tip IV (aterom); II. tip'teki değişikliklerle birlikte, hücre dışı lipid birikintilerinden oluşmuş bir çekirdek; makrofaj, düz kas hücreleri ve çekirdek ile endotel arasında proteoglikandan zengin bir tabaka vardır. Fibröz kapsül henüz yoktur.
- Tip V (fibroaterom); lipid çekirdek/çekirdekler ve fibrotik tabaka/tabakalar esas olarak kalsifik yada fibrotik hal almaya başlamıştır. Lipid çekirdek üzerinde, başta kollajen olmak üzere fibröz doku artışı vardır.
- Tip VI (komplike lezyon); plak yüzeyinde yırtık, hematoma/kanama ve trombus vardır.



Şekil 2: Aterosklerotik plak oluşum safhaları

Aterosklerozda en erken görülen patolojik değişiklik subintimal kalınlaşma olup, patogeneizde ilk temel basamağı endotel disfonksiyonu oluşturur. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, HT, diyabet, hiperkolesterolemi gibi) endotelde

işlev bozukluğuna yol açabilir. Bilhassa, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) aterosklerotik süreçte çok önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Normalde dolaşımdaki LDL, endotel üzerindeki özgül reseptörlere bağlanır. İntima ve mediadan geçerek adventisyal vazo vazorum ve lenfatiklere ulaşır. Aşırı miktardaki LDL ise subintimada birikir.

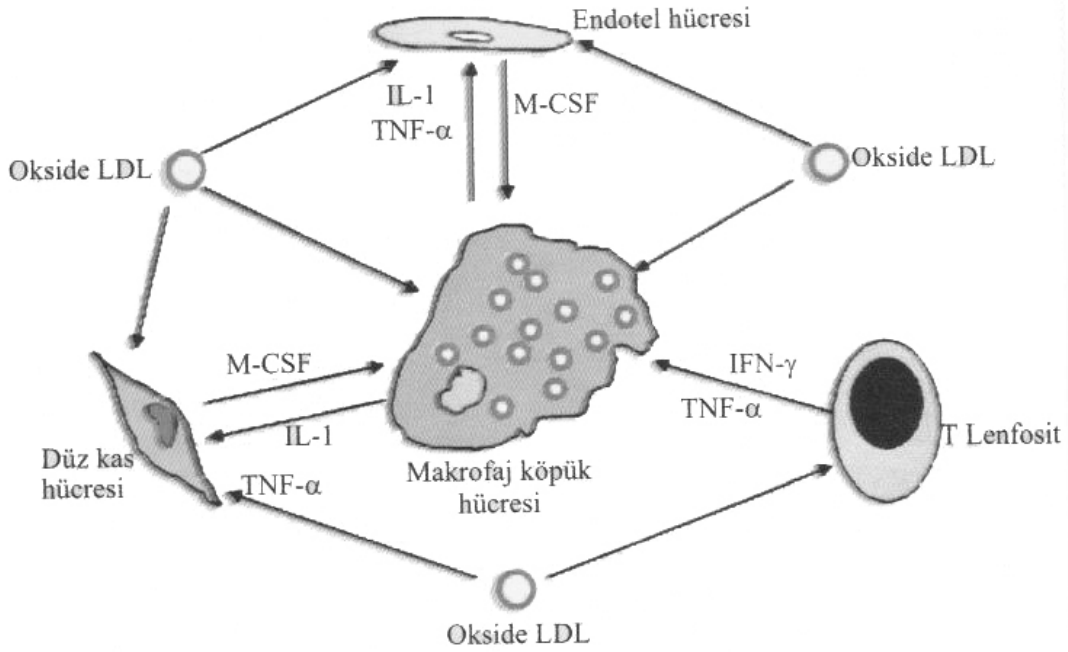
Normal endotel hücreleri lökosit adezyonuna direnç gösterir. Klasik risk faktörleri endotelden adezyon moleküllerinin (vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) gibi) ekspresyonunu başlatır. Aterosklerotik süreçte ilk inflamatuvar değişiklik VCAM-1 ekspresyonudur. Endotel yüzeyindeki VCAM-1 dolaşımdaki monosit ve T lenfositleri bağlamaktadır. Subendotelyal bölgeye penetre olan monositler monosit kemotaktik protein (MCP-1) salgılar ve daha çok monositi bölgeye çeker. Monositler subintimada monosit koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) önemli etkisiyle makrofaja dönüşür. Yağlı çizgilenme evresinde MCP-1 ve M-CSF anahtar rol oynar. Subintimal makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek parçalarlar. Sitoplazmasında lipid damlacıkları görülen makrofajlar, köpüksü hücreleri meydana getirir. Makrofajlar aterojenik uyarıların devamı halinde apoptoza uğrayarak, kolesterol depoları olarak subintimada birikir.

Okside LDL ürünleri proinflamatuvar olup endotel ve subintimadaki inflamasyon basamaklarını tetikler. Okside LDL, endotel hücreleri için toksik, monositler için kemotaktiktir. Okside LDL tarafından aktive edilmiş endotel

hücreleri, VCAM-1 ve MCP-1 dahil olmak üzere adezyon molekülleri, sitokinler [(İnterlökin-1 (İL-1) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)] ve büyüme faktörleri [(Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (bFGF)] üretirler (16). Makrofajlar da İL-1 ve TNF- α salgılamakta endotelde VCAM-1 ekspresyonunu artırır (17). Ayrıca makrofaj kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin endotel LDL reseptör sayısını, komşu düz kas hücrelerinin ekstraselüler matriks depolanmasını ve fibrozisini artırması ile süreç amplifiye olur. İntimaya geçen CD4 T lenfositler de interferon gamma (İNF- γ) ve TNF- α üretirler. CD 40 ligand aracılığı ile antijen sunan hücre (makrofaj) ile birleşerek aktive olur. Buradaki antijeni makrofajlardaki okside LDL partikülleri oluşturmaktadır. Büyümekte olan plakta makrofajlar, CD4 T lenfosit hücreleri ve vasküler düz kas arasındaki bu etkileşimler TNF- α , İL-1 ve İNF- γ salgılanması ile sonuçlanır.

Fibröz ateroma fazında, intimaya migrate olduktan sonra proliferen olan düz kas hücreleri, ekstraselüler matriksi meydana getirir. Mediadan intimaya kas hücre migrasyon ve proliferasyonuna en fazla makrofajdan salgılanan PDGF neden olmaktadır. İlerlemiş evredeki aterosklerotik plak hacminin büyük kısmını ekstraselüler matriks oluşturur. Düz kas hücreleri tarafından üretilen bu matriks, tip I ve III kollajen ile proteoglikanları içermektedir. Düz kas hücrelerinden aşırı ekstraselüler matriks üretiminde PDGF başlıca rol oynamaktadır (18). Ekstraselüler matrikste veziküller içinde koroner kalsifikasyon meydana gelir (Şekil-3).

İnflamasyona ait yeni marker'ler bulunduğca ve aterosklerozdaki karmaşık hücrelerarası etkileşim açıklığa kavuştukça, çalışmaların bu markerleri bir risk faktörü olarak ya da tedavi hedefi olarak belirleyeceği görülmektedir. Ateroskleroz sürecinde sadece İNF- γ 'nın yok edilmesi ile ateroskleroz %60 azalabilir. Benzer şekilde CD40 sinyallerinin inhibisyonu da aterosklerozu azaltır (19).



Şekil-3 Aterogenezde yer alan hücrelerin mediyatörler aracılığı ile birbiriyle etkileşimi

3.4. İnflamatuvar Markerler

3.4.1. Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP)

CRP akut faz proteinlerinin öncüsü olup, karaciğerde sentezlenir. Salınımı diğer inflamasyon markerleri olan İL-1, TNF- α ve diğer sitokinlerle düzenlenir. CRP'nin aterotromboza katkıda bulunduğunu düşündüren çok sayıda kanıt bulunmaktadır (20). CRP KAH'ın tüm klinik şekillerinde yüksek olarak ölçülmüştür (21). Ridker ve ark. 27939 sağlıklı kişide LDL ve CRP düzeyleri ölçülerek Mİ, iskemik inme, koroner revaskülarizasyon, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm gelişimi açısından ortalama sekiz yıl izlemişler ve sonuçta CRP'nin kardiyovasküler olaylar için LDL kolesterol düzeyine oranla daha güçlü bir belirleyici olduğunu göstermişlerdir (21). The Women's Health Study'de (22) CRP değerinin yüksek ve düşük saptandığı hastalar karşılaştırıldığında, yüksek CRP varlığı ile 4.4 kat artmış koroner olay riski gösterilmiştir. Pek çok çalışmada CRP düzeyi yüksek olan kişilerde kardiyovasküler olay riskinin 2-4 kat daha fazla olduğu desteklenmekte ve kardiyovasküler olayları öngörmede LDL kolesterolden daha güçlü bir belirteç olduğu da kabul edilmektedir (23,24). Standart yöntemlerle CRP'nin 3-8 mg/L düzeyleri tespit edilebilmektedir. Yüksek duyarlıklı yöntemler ile CRP'nin bu değerlerden düşük düzeyleri de saptanabilmekte ve bugün risk belirlemede hs-CRP ölçümleri kullanılmaktadır.

3.4.2-Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α)

TNF- α büyük oranda monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen 185 aminoasitli glikoprotein peptididir. Makrofajlar ve diğer proinflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu takiben kanda en erken saptanan proinflamatuvar sitokinlerden birisidir. TNF- α immün sistemin aktivasyonunun başlangıcında önemli bir rol oynar ve salınımı İL-1 β ve bakteriyel endotoksini de kapsayan farklı faktörler tarafından stimüle edilir (25). Sistemik olarak karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezine, inflamasyona, vasküler trombus gelişimine, tümör nekrozuna, kaşeksiye ve ateşe sebep olur. Kardiyovasküler sistemdeki etkileri ise, adezyon molekülleri ve lökosit antijen proteinlerinin ekspresyonunun artırılması, endotelial sitokin ve nitrik oksit (NO) salınımının artırılması, artmış vasküler permeabilite, negatif inotropi, lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma, PAI-1 ekspresyonu artışı, Von Willebrand faktör artışı ve antikoagulan protein-c aktivitesinin supresyonudur. Ayrıca TNF- α 'nın, hasar görmüş endotel bağımlı dilatasyon ile ilişkili akut lokal vasküler inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir (26).

3.4.3-İnterlökin-1 (İL-1)

İL-1 hemen hemen tüm doku ve organ sistemlerinde etkili olan polipeptid yapıda bir sitokindir. Temel olarak monositler, makrofajlar, trombositler ve hasarlanmış endotel tarafından salınır. İL-1 α ve İL-1 β olmak üzere 2 izoformu bulunur. İnsanlarda dolaşımdaki başlıca izoform İL-1 β 'dir. İL-1 akut ve kronik

inflamasyonu indükleyen proinflamatuvar sitokinlerin prototipi olup, prototipik alarm sitokini olarak da adlandırılır. İmmünolojik, hematolojik yanıtlarda ve çeşitli savunma mekanizmalarında görev alır. KAH'da serum konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (27). Çalışmalarda İL-1'in aterogenez ve trombüs oluşumunda kilit rol oynadığı ortaya konmuştur (28). Vasküler duvara inflamatuvar hücre infiltrasyonunu arttırarak lökositlerin endotele adezyonunu sağlar. Damar endotelinden adezyon molekülü ekspresyonunu arttırır ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu kolaylaştırır.

İL-1 β ile HT arasındaki ilişkiye ortaya koyan küçük hasta sayılarına dayalı birkaç çalışma mevcut olup büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır (29-31).

3.4.4 İnterlökin 6 (İL-6)

İL-6 yaklaşık 26 kD'luk bir sitokin olup, başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilir. İL-1 ve TNF- α 'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. İL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezinde primer rol oynar (32). Serum İL-6 düzeyleri AKS'li hastalarda CRP ile paralel bir şekilde yüksek saptanmış ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (33).

İL-6'nın endotel disfonksiyonu ve vasküler rezistansta artışa neden olduğu ve bu bağlamda HT fizyopatolojisinde rol oynadığı iddia edilmektedir (34).

3.4.5 İnterlökin 10 (İL-10)

İL-10 aktive olmuş monosit, makrofaj ve lenfositler tarafından salgılanır . Proinflamatuvar sitokinlerinin sentezini ve salınımını inhibe ederek inflamasyonu baskılayan güçlü bir sitokindir. T- lenfosit, makrofajlardan sitokinlerin sentezini önler ve monositler üzerindeki interselüler adezyon molekülünün (İCAM-1) belirginleşmesini inhibe eder. İL-10'nun sitokin üretiminin baskılanması yanında prototipik proinflamatuvar nükleer transkripsiyon faktör (NF-κB) inhibisyonu, matriksi bozan metalloproteinazların (MMP) inhibisyonu, doku faktörü ekspresyonunu azaltma, infeksiyonu takiben makrofajların ve monositlerin apoptozunun inhibisyonu ve CD4 T lenfositlerin tip 2 fenotipe dönüşümünü artırmayı içeren çok yönlü antiinflamatuvar özellikleri vardır (35). Yakın tarihli birçok deneysel çalışma, sistemik veya lokal İL-10 gen transferinin aterogenez sürecini yavaşlattığı hatta geriletmediğini göstermiştir. CAPTURE çalışmasında da yüksek serum İL-10 düzeyleri, AKS'li hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (36). İL-10 serum düzeylerinin bu öngörü değeri troponin düzeylerinden bağımsızdı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2007 ile Ocak 2008 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan bireyler Kardiyoloji Anabilim Dalı'na göğüs ağrısı ile başvuran, KAH varlığı anjiyografi ile kanıtlanmış ve klinik olarak SAP tarifleyen hastalardan oluşturuldu. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği (WHO) Helsinki Bildirgesi ve Dünya Psikiyatri Birliği, İyi Klinik Uygulamaları ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kurallarına uyuldu. Çalışmaya alınan tüm bireylere çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" belgesi imzalatıldı.

4.1. Hasta Popülasyonu ve Laboratuvar İncelemeler

Çalışmaya en az 6 haftadır egzersiz, yemek yeme, soğuğa maruz kalma ve/veya emosyonel stres ile uyarılabilen, dinlenmekle veya dil altı nitrat preparatları ile tamamen geçen tipik SAP tanımlayan ve KAH tanısı koroner anjiyografik olarak gösterilmiş olan hastalar alındı. Dışlama kriterleri aşağıda verilmiştir;

- AKS'li hastalar
- Darlık ya da yetmezlik şeklinde hemodinamik bozukluk oluşturan kapak hastalığı olan hastalar
- Konjenital kalp hastalığı olan hastalar
- HT dışında komorbit hastalığı bulunan (diabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği, tiroid hastalıkları, kollajen doku hastalığı, infeksiyon hastalığı vs.) hastalar
- Kalp yetersizliği olan hastalar (Ejeksiyon fraksiyonu < %50)

Çalışmamızda hastalar otuzar kişilik üç gruba ayrıldı; Grup I (16 kadın, 14 erkek yaş ortalaması 53±12 yıl) sadece KAH olan, Grup II (15 kadın, 15 erkek, yaş ortalaması 51±12 yıl) ise KAH'a ilaveten HT'si olan hastalardan oluşturuldu. HT sistolik kan basıncı 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde olması şeklinde tanımlandı. Kontrol grubu (Grup III, 14 kadın, 16 erkek, yaş ortalaması 49±11 yıl) benzer yaş grubunda sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Tüm katılımcıların ayrıntılı öyküleri alındı, detaylı bir fizik muayeneleri yapıldı ve 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri alındı (Nikon-Kohden Cardiofax GEM, ECG-9020K, Japan). Tüm vakalara transtorasik ekokardiyografi (HP Sonos 5500, Andover, USA) yapıldı. Ekokardiyografi'de 2D, M-mod, Doppler ve renkli Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, duvar kalınlıkları, duvar hareket anormallikleri ve kapak patolojileri

değerlendirildi. Gerekli görülen hastalara da Bruce protokolünde egzersiz stres testi yapıldı (Mortara Instrument, Milwaukee, USA). Testte pozitiflik ve kontrendikasyon durumları için klasik kriterler alındı.

Grup I ve II'deki tüm hastalara Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Rektörlük Eğitim ve Araştırma Hastanesinde koroner anjiyografi (Siemens Axiom Artis FC, Germany) cihazı ile yapıldı. Anjiyografi perkütan femoral arter yoluyla, Judkins kateterler ve seldinger tekniği kullanılarak uygulandı. Sol koroner sistem en az dört pozda, sağ koroner de en az iki pozda değerlendirildi. Koroner lümen daralmalarını hastanın klinik durumunu bilmeyen üç kardiyolog tarafından değerlendirildi. KAH, herhangi bir koroner damarda %70 ve üzerinde darlık olması olarak değerlendirildi. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı kateter transdüser metoduyla basınç trasesinden hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan kan örnekleri en 12 saat açlık ve en az 5 dakika dinlenme sonrası alındı. Mononükleer hücre sayımı için kan örnekleri EDTA-K3'lü tüplere alınarak flov-sitometrik yöntem ile (Sysmex XT-2000İ) değerlendirildi. Total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve LDL kolesterol düzeyleri spektrofotometrik olarak biyokimya otoanalizatöründe (Roche Hitachi Modular P800) çalışıldı. hs-CRP, monoklonal CRP antikor kaplı polistern yataklar kullanılarak yüksek duyarlılıklı nefelometik metod ile ölçümler gerçekleştirildi. Diğer inflamatuvar markerlerden İL-1 β , İL-6, İL-10 ve TNF- α 'nın

düzeyleri ölçüldü. Periferik kandan örnek alınımı takiben kanlar +4 °C'lik soğuk ortama aktarıldı ve en geç 30 dakika içerisinde santrifüj işlemi için laboratuara taşındı. Laboratuara ulaşan örnekler soğutmalı santrifüj ile 5000 rpm'de 5 dakikada santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serumlar önceden hazırlanmış 1.5 ml'lik steril ependorflara aktarıldı. Elde edilen serum numuneleri vakit kaybetmeden analiz yapılana kadar bekleyeceği -80 °C'lik ortama aktarıldı. İL-1 β , İL-6, İL-10 ve TNF- α serum düzeyleri mikro Elisa yöntemi kullanılarak ölçüldü.

4.2. İstatistiksel Analiz

Olguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences version 12, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) bilgisayar programı kullanıldı. Sayısal değişiklikler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki ortalamaların karşılaştırılmasında Student-t test, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerin tümünde p <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta gruplarının demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Gruplar yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksleri, lipit profili gibi demografik özellikleri her üç grupta da benzerdi.

Tablo 1: Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	KAH (n=30)	KAH+HT (n=30)	KONTROL (n=30)
Yaş (yıl)	51±14	53±12	49±10
Cinsiyet (K/E)	16/14	15/15	14/16
BMI (kg/m ²)	28.1± 3.6	28.7±3	29.7±2.8
LDL kolesterol (mg/dl)	114.7±15	118.5±11.7	113.3±17.8
HDL kolesterol (mg/dl)	40.9±5.1	43.2±4.8	42.5±4.9
Trigliserid (mg/dl)	178.3±15.6	173.6±15.8	159.4±10.8
Glukoz (mg/dl)	102.8±6.5	103.9±6.9	99± 7.2
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	63.5±2.8	63.9±2.9	64.10± 3.0
Sistolik KB (mmHg)	119.8±4.7*	146.7±5.0	119.3± 4.4*
Diyastolik KB (mmHg)	74.8±6.8*	93.8±3.4	74.3± 6.6*
Statin kullanımı (%)	%11	%22	-

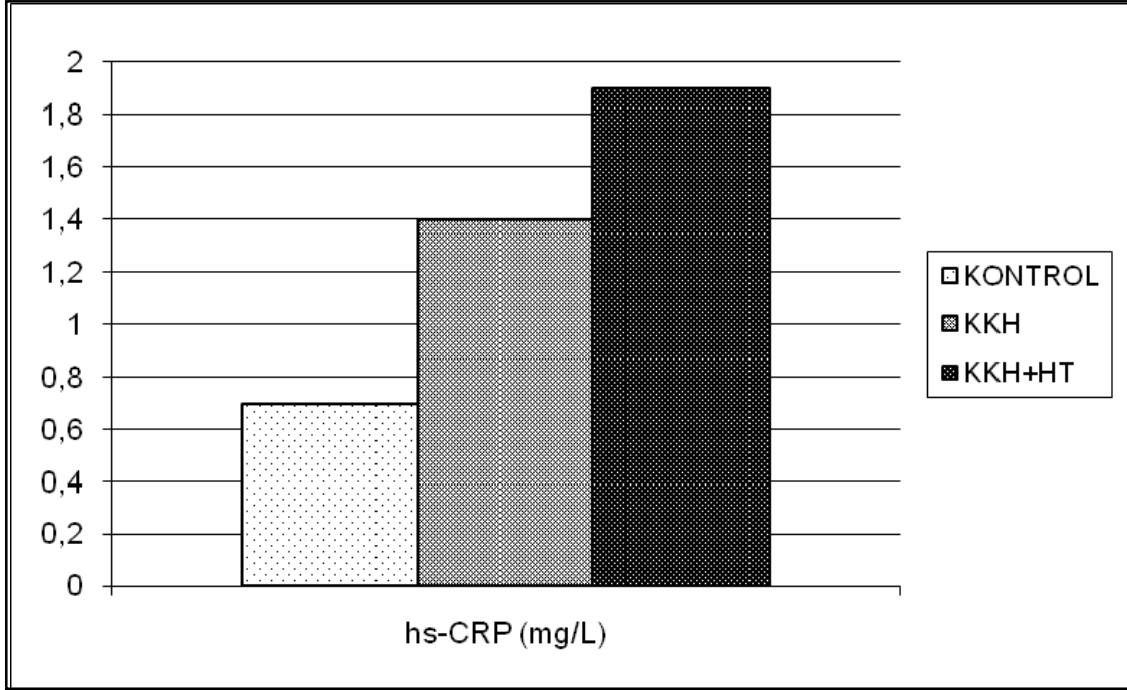
ACEİ/ARB kullanımı (%)	-	%87	-
KKB kullanımı (%)	-	%10	-
BB kullanımı (%)	-	%3	-

* P <0.001, KAH+HT grubu ile karşılaştırıldığında.

BMI: Vücut kitle indeksi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, KB: Kan basıncı, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, BB: Beta bloker.

5.1. hs-CRP

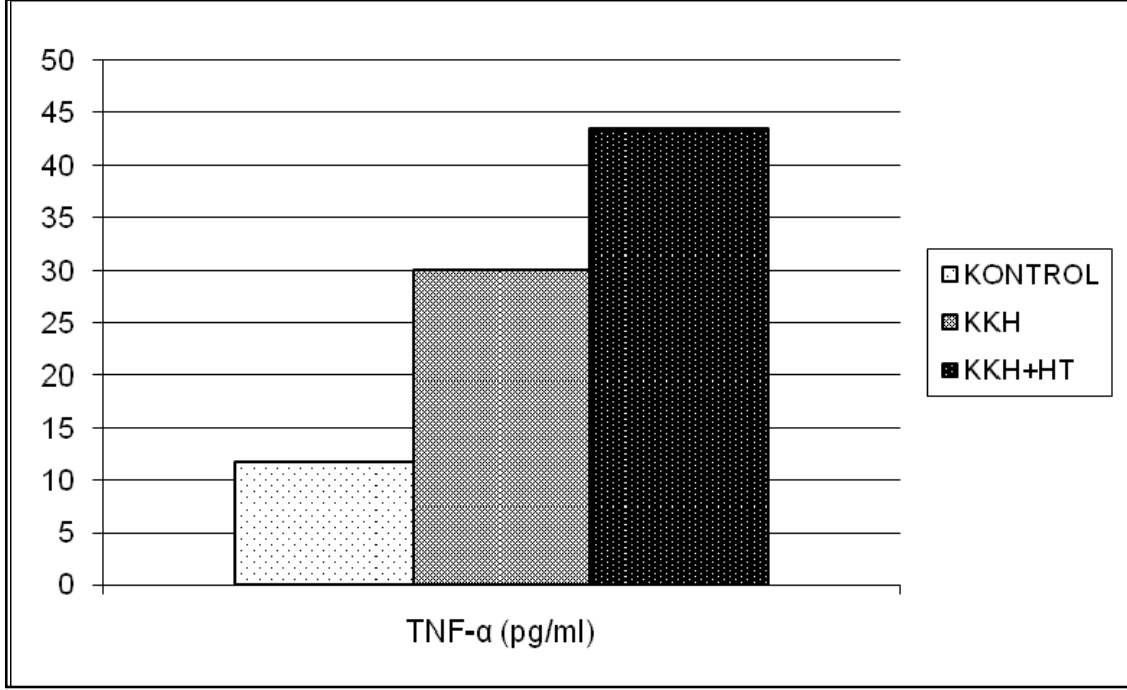
KAH grubu ile kontrol grubu arasındaki hs-CRP değerleri karşılaştırıldığında, KAH grubunda hs-CRP değerinin anlamlı derecede artmış olduğu bulundu (KAH: 1.4±0.8 mg/L, Kontrol: 0.7±0.6 mg/L, p <0.01). Yine KAH'a HT'nin eşlik ettiği grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında KAH+HT grubunda hs-CRP değerinin anlamlı derecede artmış olduğu saptandı (KAH+HT: 1.9±1.2 mg/L, Kontrol: 0.7±0.6 mg/L, p <0.001). Fakat KAH ile KAH+HT grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (KAH: 1.4±0.8 mg/L, KAH+HT: 1.9±1.2 mg/L, p >0.05) (Şekil 3).



Şekil-3 Gruplara ait hs-CRP değerleri

5.2. TNF- α :

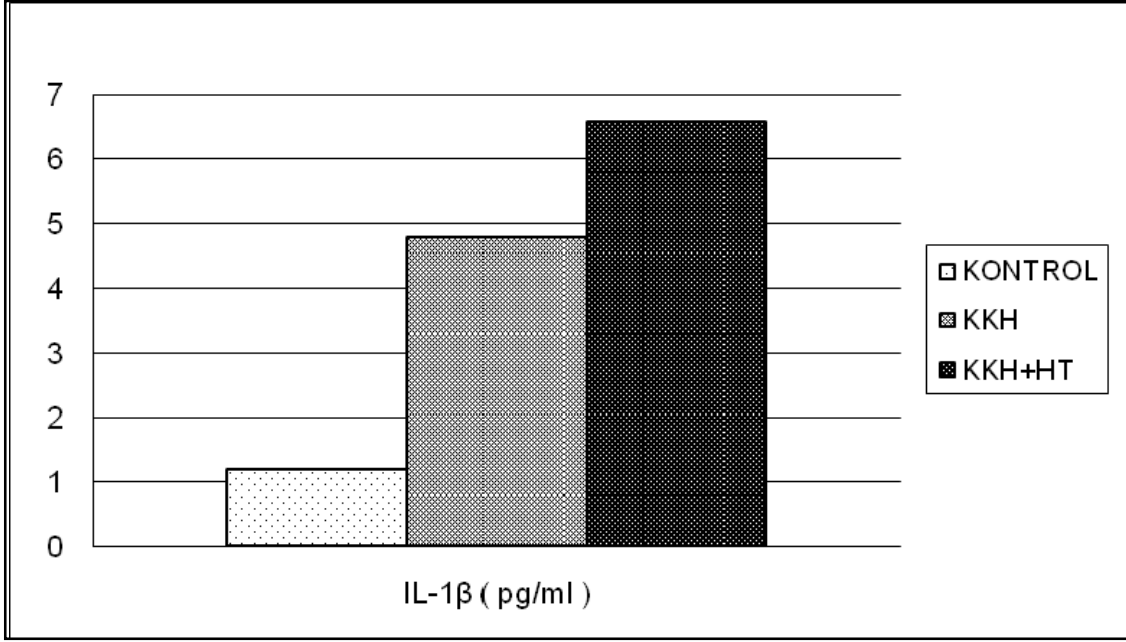
KAH grubu ile kontrol grubu arasındaki TNF- α değerleri karşılaştırıldığında KAH grubunda TNF- α değerinin anlamlı derecede artmış olduğu bulundu (KAH: 30.1 ± 26.9 pg/ml, Kontrol: 11.9 ± 8.9 pg/ml, $p < 0.01$). KAH'a HT'nin eşlik ettiği grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında KAH+HT grubunda TNF- α değerinin anlamlı derecede artmış olduğu saptandı (KAH+HT: 43.6 ± 34.9 pg/ml, Kontrol: 11.9 ± 8.9 pg/ml, $p < 0.001$). Fakat KAH ile KAH+HT grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (KAH: 30.1 ± 26.9 pg/ml, KAH+HT: 43.6 ± 34.9 pg/ml, $p > 0.05$) (Şekil 4).



Şekil 4:Gruplara ait TNF- α değerleri

5.3. İL-1 β :

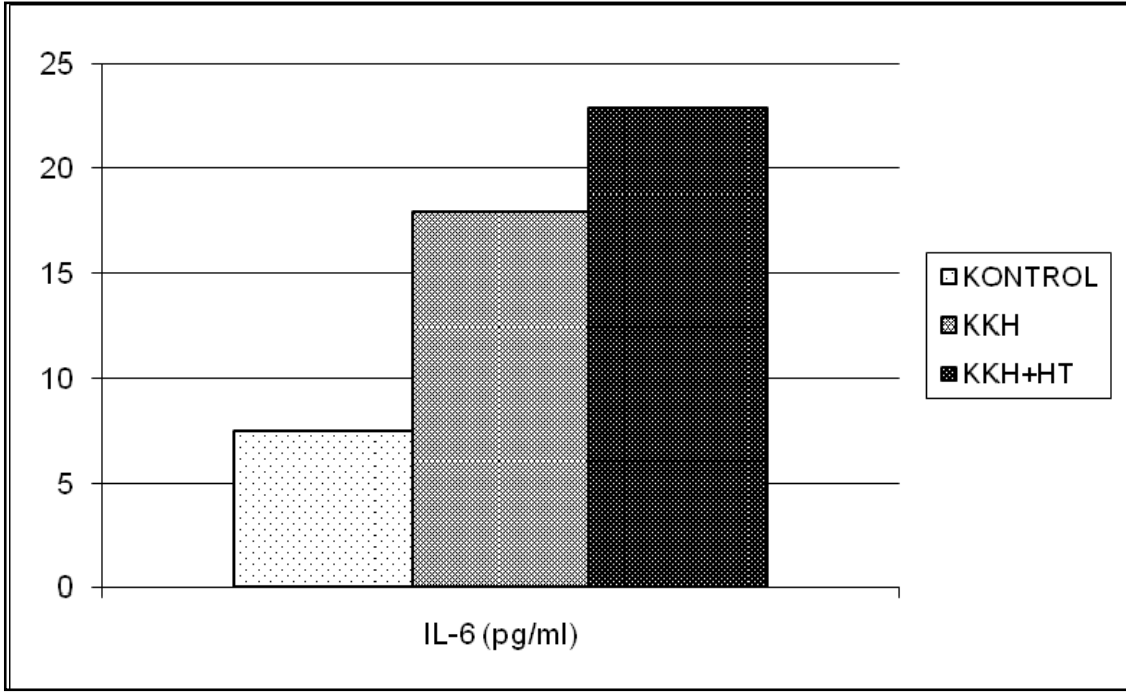
KAH grubu ile kontrol grubu arasındaki İL-1 β değerleri karşılaştırıldığında KAH grubunda İL-1 β değerinin anlamlı derecede artmış olduğu bulundu (KAH: 4.9 ± 6.7 pg/ml, Kontrol: 1.3 ± 1.5 pg/ml, $p < 0.05$). KAH'a HT'nin eşlik ettiği grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında KAH+HT grubunda İL-1 β değerinin anlamlı derecede artmış olduğu saptandı (KAH+HT: 6.6 ± 4.9 pg/ml, Kontrol: 1.3 ± 1.5 pg/ml, $p < 0.001$). Fakat KAH ile KAH+HT grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (KAH: 4.9 ± 6.7 pg/ml, KAH+HT: 6.6 ± 4.9 pg/ml, $p > 0.05$) (Şekil 5)



Şekil 5: Gruplara ait İL-1β değerleri

5.4. İL-6

KAH ile kontrol grubu arasındaki İL-6 değerleri karşılaştırıldığında KAH grubunda İL-6 değerinin anlamlı derecede artmış olduğu bulundu (KAH: 18.1 ± 12.0 pg/ml, Kontrol: 7.5 ± 4.1 pg/ml, $p < 0.001$). KAH' a HT'nin eşlik ettiği grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında KAH+HT grubunda İL-6 değerinin anlamlı derecede artmış olduğu saptandı (KAH+HT: 22.9 ± 14.1 pg/ml, Kontrol: 7.5 ± 4.1 pg/ml, $p < 0.001$). Fakat KAH ile KAH+HT grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (KAH: 18.1 ± 12.0 pg/ml, KAH+HT: 22.9 ± 14.1 pg/ml, $p > 0.05$) (Şekil 6).

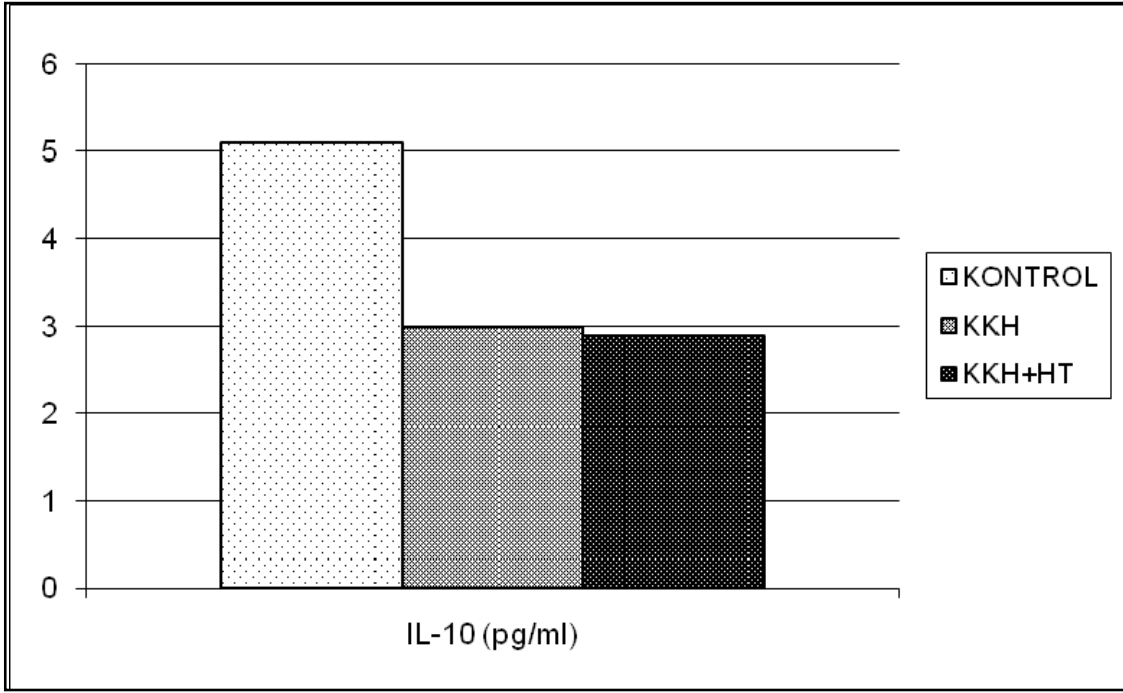


Şekil 6: Gruplara ait İL-6 değerleri

5.5. İL-10

KAH grubu ile kontrol grubu arasındaki İL-10 değerleri karşılaştırıldığında KAH grubunda İL-10 değerinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu bulundu (KAH: 3.1 ± 3.1 pg/ml, Kontrol: 5.2 ± 5.7 pg/ml, $p > 0.05$) KAH'a HT'nin eşlik ettiği grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında da İL-10 değerinin farklı olmadığı görüldü (KAH+HT: 2.9 ± 1.7 pg/ml, Kontrol: 5.2 ± 5.7 pg/ml, $p > 0.05$). KAH ve KAH+HT

grupları da karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (KAH: 3.1 ± 3.1 pg/ml, KAH+HT: 2.9 ± 1.7 pg/ml, $p > 0.05$) (Şekil 7).



Şekil 7: Gruplara ait İL-10 değerleri

TARTIŞMA

KAH, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde olduğu gibi Türkiye’de de mortalite ve morbiditenin en büyük nedenlerindedir (37). Framingham Risk Skorlamasına ve PROCAM Skorlamasına (38) temel oluşturan yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, LDL kolesterol, HDL kolesterol, kan basıncı ve diyabet gibi bilinen risk faktörleri ile hesaplandığında, akut Mİ geçiren hastaların %25-50’si düşük riskli gruba girmektedir (39). Belirtilen risk skorlamaları bu hastalarda yetersiz kalabildiğinden bazı ek risk parametrelerinin kullanılması gerekmektedir. Son 10 yıl içinde, aterosklerotik olayın başlangıcından ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar olan her evrede inflamasyonun rolü saptanmıştır (41). Günümüzde ateroskleroz inflamatuar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Deneysel hayvan ve klinik çalışmalar, SAP, unstabil angina ve akut Mİ geçiren hastalarda yükselmiş inflamatuar belirteçlerin varlığı ile gelecekte meydana gelebilecek kardiyovasküler olayları öngörmedeki değerini de göstermiştir (42).

HT tüm dünyada en sık reçetelenen klinik tanı olup, Dünya çapında sağlık giderleri açısından ağır bir yük getirmektedir. İngiltere’de 60 yaşın üstündeki erkeklerin yaklaşık %41.5’i kadınların %33.3’ü hipertansiftir. HT kardiyovasküler

hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden birisidir ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi belirgin arttırmaktadır. Bu durumun en önemli sebebi aterosklerotik KAH ve fatal AKS sıklığındaki artıştır (43).

Son yıllarda HT ile düşük dereceli kronik inflamasyon varlığı arasında bir ilişki gösterilmiştir (44). Bu ilişkinin en büyük zorluklarından biri “tavuk ve yumurta fenomeni” olarak adlandırılan durumdur. İnflamasyonun, HT’nin sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir. Ancak, şu iyi bilinmektedir ki, belli endotelyal fonksiyon anormallikleri HT’e yol açabilir ve HT’nin kendisi de endotelyal fonksiyonları negatif yönde değiştirebilir (45,46). Daha önceleri yumuşak fiziksel bir bariyer olarak bilinen adventisya, artık HT’in patofizyolojisine önemli role sahip serbest oksijen radikalleri için önemli kaynak olduğu bilinmektedir (47). Hipertansif farelerin adventisyelerinde artmış sayıda inflamasyon hücreleri belirlenmiştir (48). Aynı zamanda hipertansif fare modellerinde kandaki lenfosit ve monosit sayılarının arttığı, artmış ve aktive olmuş bu monosit ve lenfositlerin endotelyal hücrelere yapıştığı kanıtlanmıştır. Dorfells ve ark. hipertansif hastalarda, hipertansif olmayanlara oranla periferik kan monositlerinden İL-1 β ve TNF- α ’nın salınımının attığını ispatlamışlardır (49). Bununla birlikte HT’nin, NF- κ B aktivasyonuna öncülük ettiği ve NF- κ B’nin de İL-6, MCP-1, VCAM-1 ve ICAM-1 moleküllerini kodlayan genlerin transkripsiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (50,51). Farklı immunopatojenik mekanizmalar da HT

patogenezinde merkezi rol alabilir. Özellikle hücrel immüitedeki değişikliklere dair kanıtlar bulunmaktadır (52-54).

Son yıllarda ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkinin net olarak aydınlatılması, dolaşımdaki bazı inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay gelişme riskini belirlemede yol gösterici olarak kullanılabilceği düşüncesini doğurmuştur. Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar hs-CRP ile ilişkilidir. Bilinen kalp hastalığı olmayan kişilerde ve AKS ile başvuran hastalarda gelişebilecek kardiyak olayları belirlemede hs-CRP'nin yeri olduğunu gösteren çok sayıda veri bulunmaktadır. Orta derecede yüksek hs-CRP değerleri, diğer risk faktörlerinin varlığından bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmektedir. CRP'nin inflamatuvar reaksiyonda birçok olayı aktive ettiği invitro çalışmalar ile gösterilmiştir. CRP, insan endotel hücrelerinde VCAM-1, İCAM-1 ve E-selektin gibi hücre adezyon moleküllerinin ve MCP-1'in ekspresyonunu sağlar (55). CRP'nin kardiyovasküler hastalık riskini saptamadaki yeri diğer inflamatuvar belirteçlere göre daha belirgindir. Çünkü, İL-6 ve benzeri sitokinlerde görülen günlük sirkadiyen veya fibrinojende görülen mevsimsel varyasyonlar CRP için geçerli değildir.

Akut Mİ sonrasında ve unstabil angina pectoris esnasındaki yüksek CRP değerlerinin daha kötü sonuçları yansıttığı bilinmektedir (56) AKS ile CRP ilişkisinin saptanmasından sonra araştırmalar, normal sağlıklı insanlarda ve SAP'da

CRP'nin rolü üzerinde yoğunlaşmıştır Haverkate ve ark. (57), bazal CRP düzeylerinin unstabil angina pektorisinde olduğu gibi SAP'ta da gelişecek koroner olaylar için belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. On bir prospektif çalışmanın yeni yayınlanan bir meta-analizinde, bilinen vasküler bir hastalığı olmayan popülasyonda CRP ile KAH arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu meta-analiz sonucunda genel popülasyonda CRP düzeyi ile KAH gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (58). Bu metaanaliz dışında kalan 5 prospektif çalışmada da vasküler hastalığı olmayan olgularda CRP ile gelişen kardiyovasküler olaylar arasında bağımsız pozitif bir ilişki bulunmuştur (59-63). Buna karşın Batı İskoçya koroner önleme çalışma grubu (59), Hoorn çalışması (61), Glostrup çalışması (62), ve Speedwell prospektif çalışmasında (63) CRP ile KAH arasında kuvvetli ilişki gösterilememiştir. Bu durum CRP'nin her popülasyon için bağımsız bir risk faktörü olmayabileceğini düşündürmektedir. Esansiyel HT'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla CRP'nin yüksek olduğu gösterilmiştir (59). Ayrıca yakın geçmişte yayımlanan birçok çalışmada, pre-HT evresindeki hastalarda, normotansif deneklerle karşılaştırıldığında, daha yüksek hs-CRP seviyelerinin varlığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar inflamasyon/HT ilişkisinde daha fazla destek sağlamıştır (64-66).

HT ve artan TNF- α arasındaki potansiyel ilişkiyi araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bunların çoğunda (67,68) HT ile TNF- α arasında pozitif bir ilişki

olduğunu belirtirken, sadece iki tanesi (69,70) negatif sonuçlar bildirmiştir. ATTICA çalışmasında diğer tüm etken faktörlerden (Yaş, vücut kitle indeksi, kan lipidleri, glukoz) bağımsız olarak yükselmiş TNF- α seviyeleri ve pre-HT arasındaki pozitif ilişki gösterilmiştir (71). Çoğunlukla monosit ve makrofajlardan sentezlenen TNF- α 'nın adipoz dokudan da sentezlenebildiğini destekleyen kanıtlar bulunmaktadır. Bu durum, obez hastalarda, hem düşük dereceli kronik inflamasyonun idamesiyle hem de HT gibi komorbiditelerle ilişkilidir.

Endotelial hücreler, makrofajlar ve T-hücrelerince üretilen İL-6 inflamatuvar yanıtta yer alan bir sitokindir . İL-6 salınımı periferik vasküler direnç artışı, endotel disfonksiyonu ve artmış HT riski ile birliktedir (69). Birkaç tane olumsuz sonuca rağmen, genel temayül, İL-6 ve HT arasında pozitif bir ilişki olduğu şeklindedir. Ancak bu birliktelik HT ve CRP arasındaki kadar güçlü değildir (72).

İL-1 β , aktive olmuş makrofajlar, endotel hücreleri, B-hücreleri ve fibroblast hücreleri tarafından üretilen bir proinflamatuvar sitokindir . İL-1 β ile HT arasındaki ilişkiye dayanan veriler, 120 hastadan daha az kişiyle yapılmış sadece üç küçük çalışmadan türetilmiştir (73). Dorffells ve ark. (74) hipertansif fare modellerinde periferik kan monositlerinden İL-1 β ve TNF- α 'nın salınımının arttığını ispatlamışlardır. Farklı gen çalışmaları da, İL-6 ve İL-1 β genlerindeki polimorfizmin HT'a yatkınlık yapıp yapmadığını işaret eden verileri görmektedir.

Maalesef sonuçlar geniş ölçüde çelişkilidir ve güncel mevcut verilerden sağlam sonuçlar üretilmemektedir

Monosit, makrofaj ve lenfositler tarafından salgılanan İL-10 güçlü bir antiinflamatuvar sitokindir. Pinderski LJ ve ark, özellikle kemik iliği transplantasyonu sonrası Th1'in Th2'ye dönüşümü, köpük hücresinde monosit/makrofaj fonksiyon değişikliği, İL-10 artışı ve İNF- γ azalması sonucunda aterosklerotik sürecin yavaşladığı hatta gerilediğini göstermişlerdir. Bununla tutarlı bir şekilde, CAPTURE çalışmasında yüksek serum İL-10 düzeyleri, AKS'li hastalarda daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. İL-10 serum seviyelerinin bu öngörü değeri troponin düzeylerinden bağımsızdı. Düşük İL-10 serum düzeyleri de, kararsız plak sonucunda AKS gelişiminin ve AKS sonrası kötü prognozun bir göstergesidir. Yüksek serum İL-10 düzeylerinin yararlı etkisi, artmış sistemik inflamatuvar yanıtın göstergesi olan yüksek CRP serum düzeyli hastalarla sınırlıydı. Bu veriler, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin AKS'de prognozun başlıca belirleyicisi olduğu görüşünü daha da destekler.

Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem KAH grubunda ve hem de KAH+HT grubunda inflamasyonun göstergeleri olan hs-CRP, İL-1 β , İL-6 ve TNF- α değerleri daha yüksekti. Bu farklılıklar istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi. Fakat KAH ve KAH+HT grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında KAH+HT grubundaki inflamatuvar markerler daha yüksek

olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Elde edilen sonuçların hipotezimizdeki beklentilerimizi tam olarak karşılayamadığı açıktır. Bu durumun muhtemel sebeplerini tartışmak gerekirse;

Bizim çalışma grubumuzu oluşturan tüm hipertansif hastaların tamamı antihipertansif tedavi almakta olup, kan basıncı değerleri (138 ± 4.0 - 88.7 ± 3.1) nispeten kontrol altındadır. Literatürde esansiyel HT'de düşük dereceli inflamasyon olduğunu gösteren başlıca iki çalışma bulunmaktadır (75,76). Bu çalışmalara alınan hasta gruplarının diyastolik kan basınçları (89.4 ve 87.1 mmHg) bizim hasta grubumuza çok yakın değerlere sahipken, sistolik kan basınçları (149.6 ve 143.2 mmHg) bizim hasta grubumuzdan daha yüksekti. Literatürde kan basıncı yüksekliği ile inflamatuvar yanıt artışı arasında korelasyon olduğunu gösteren yayın bulunmamaktadır. Ancak daha yüksek kan basıncı değerlerine sahip hastalarda daha fazla AKS geliştiği bilinmektedir. AKS ile yüksek inflamasyon ilişkisini de düşündüğümüzde yüksek kan basıncı ile daha fazla bir inflamatuvar yanıt beklenebilir. Bu bağlamda, bizim hasta grubumuz yukarıda bahsedilen çalışmalardaki hasta gruplarına göre daha düşük bir kan basıncı seviyesine sahipti.

Bu iki çalışmada HT hastalarının aldıkları antihipertansif tedaviden ve statin kullanımından bahsedilmemektedir. Bizim hastalarımızın hepsi antihipertansif tedavi almakta olup, %87'si anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-İ) veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) almaktaydı. Renin anjiyotensin aldesteron

sisteminin son ürünü anjiyotensin II'dir (ATII). ATII'nin özellikle AT tip 1 reseptörleri aracılığıyla aterojenik ve proinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler; adezyon moleküllerinin (VCAM 1, ICAM-1, P selektin, E selektin) ve kemotaktik faktörlerin (MCP-1) ekspresyonu, endotelde okside LDL reseptör (LOX-1) ekspresyonu, oksidatif stres artışı (NADH/NADPH oksidaz aktivasyonu, süperoksit üretiminin stimülasyonu, lipit peroksidasyonu ve NO inaktivasyonu), oksidatif stres artışıyla endotel disfonksiyonu, MMP'lerin aktivitesinde artış, PAI-1 ekspresyonunda artış, musküler düz kas hücrelerinin vazokstriksiyon, proliferasyon, migrasyon ve hipertrofisi, makrofaj migrasyon ve aktivasyonu, matrikste interstisyel fibrozis ve vasküler endotelial büyüme faktörü aracılığıyla anjiyogeneze artış şeklinde sıralanabilir. Ayrıca plağın unstabil hale gelmesi ve AKS gelişiminde de ATII'nin rolü bulunmaktadır. ATII'nin aktive ettiği MMP'ler fibriler kollajen yıkımını kolaylaştırır. MMP'ler (özellikle MMP2 ve MMP9) plağın omuz bölgesinden fibröz kapsülün rüptüre olarak AKS gelişimine sebep olmaktadır. ACE-İ ve ARB'ler ATII'nin bu olumsuz etkilerini azaltabilirler. ACE-İ'nin olumlu klinik etkileri iki büyük çalışma ile ortaya konmuştur (77,78). KAH+HT grubunda inflamatuvar markerlerin salt KAH grubundan farklı olmaması, grubun %87'sinin ACEİ ya da ARB kullanımı ile açıklanabilir. Diğer antihipertansiflerinde plak üzerine etkileri olduğu düşünüldüğünde, bundan sonraki

çalışmalarda, yeni tanı konulan ve antihipertansif tedavi almamış hastalar incelenebilir.

AKS'de inflamatuvar belirteçler daha yüksek olup, prognostik önemleri bulunmaktadır. İL-10 ise, antiinflamatuvar bir sitokin olup özellikle AKS'de yükseldiği gösterilmiştir. Ancak, İL-10'nun etkileri AKS'de gösterilmiş olmakla birlikte, SAP ile ilgili kanıtlar yetersizdir. Bizim hasta gruplarımız SAP'lı olup düşük dereceli bir süreç vardı. Bundan dolayı İL-10 artmamış olabilir.

HT'nin stabil KAH'da additif inflamatuvar etkisinin olmayışının bir nedeni de, çalışılan laboratuvar yöntemleri, kullanılan cihazlar ve kitler arasındaki standardizasyon ve kalibrasyon farklarının olabileceğidir.

Çalışmamızda sonuç olarak, stabil dahi olsa, KAH hastalarında kontrol grubuna göre artmış inflamatuvar yanıt saptandı. Ancak, stabil KAH hastalarında, HT'nin inflamatuvar süreç üzerine additif etkisi gösterilemedi. Antihipertansif amaçlı ACEİ veya ARB kullanımı stabil KAH'da inflamatuvar cevabı azaltıyor olabilir.

ÖZET

Ateroskleroza bağlı ölümler halen dünyada ve ülkemizde ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Aterosklerotik plak, birçok yönüyle kronik inflamasyona benzemektedir. Hipertansiyon (HT) kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden birisi olup, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi belirgin arttırmaktadır. Araştırmalarda HT ile hafif dereceli kronik bir inflamasyon birlikteliği gösterilmiştir. Mevcut bulgular acaba HT inflamatuvar bir hastalık mıdır? ya da inflamatuvar süreç HT'nin patogenezinde rol oynamakta mıdır? sorularını gündeme getirmiştir. HT'nin aterosklerotik süreçteki vasküler inflamasyona ilave katkısının olup olmadığının anlaşılması, HT ve aterosklerozun mortalite ve morbiditesini azaltan yeni tedavi stratejilerine ve hedef organ hasarlarının azaltılmasına katkıda bulunabilir. Biz stabil koroner arter hastalığında HT'nin inflamatuvar sürece ilave katkısının olup olmadığını araştırdık.

Çalışmamıza alınan hastalar otuzar kişilik üç gruba ayrıldı; Grup I sadece koroner arter hastalığı olan, Grup II ise koroner arter hastalığına ilaveten HT'si olan hastalardan oluşturuldu. HT sistolik kan basıncı 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde olması şeklinde tanımlandı. Kontrol grubu (Grup III) benzer yaş grubunda sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Çalışmaya en az 6 haftadır egzersiz, yemek yeme, soğuğa maruz kalma ve/veya emosyonel stres ile uyarılabilen, dinlenmekle veya dil altı nitrat preparatları ile tamamen geçen tipik

stabil angina pectoris tanımlayan hastalar alındı. Tüm katılımcıların ayrıntılı öyküleri alındı, detaylı bir fizik muayeneleri yapıldı ve 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri alındı. Transtorasik ekokardiyografi'leri yapıldı. Gerekli görülen hastalara da Bruce protokolünde egzersiz stres testi yapıldı. Grup I ve II'deki tüm hastalara koroner anjiyografi yapıldı. Koroner arter hastalığında herhangi bir koroner damarda %70 ve üzerinde darlık olması olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan kan örnekleri en 12 saat açlık ve en az 5 dakika dinlenme sonrası alındı. İnflamatuar markerlerden hs-CRP, İL-1 β , İL-6, İL-10 ve TNF- α 'nın düzeyleri ölçüldü.

Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem koroner arter hastalığı grubunda ve hem de koroner arter hastalığı+HT grubunda inflamasyonun göstergeleri olan hs-CRP, İL-1 β , İL-6 ve TNF- α değerleri daha yüksekti. Bu farklılıklar istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi. Fakat koroner arter hastalığı ve koroner arter hastalığı+HT grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında, koroner arter hastalığı+HT grubundaki inflamatuvar markerler daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışma grubumuzu oluşturan hipertansif hastaların tamamı antihipertansif tedavi almakta olup, kan basıncı değerleri nispeten kontrol altındaydı. Daha önce hipertansif hastalarda düşük dereceli inflamasyonun gösterildiği çalışmalara göre bizim çalışma grubumuzda kan basıncı değerlerimiz daha düşüktü. Ayrıca, bizim

hastalarımızın hepsi antihipertansif tedavi almakta olup, %87'si anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-İ) veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) almaktaydı. Renin anjiyotensin aldesteron sisteminin son ürünü anjiyotensin II'dir (ATII). ATII'nin özellikle AT tip 1 reseptörleri aracılığıyla aterojenik ve proinflamatuvar etkileri bulunmaktadır ve ACE-İ ve ARB'ler, ATII'nin bu olumsuz etkilerini azaltabilirler.

Sonuç olarak, stabil dahi olsa, koroner arter hastalığı hastalarında kontrol grubuna göre artmış inflamatuvar yanıt saptandı. Ancak, stabil koroner arter hastalığı hastalarında, HT'nin inflamatuvar süreç üzerine additif etkisi gösterilemedi. Antihipertansif amaçlı ACEİ veya ARB kullanımı stabil koroner arter hastalığında inflamatuvar cevabı azaltıyor olabilir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Making a difference. Geneva 1999.
2. Gordon T, Kannel WB. Premature mortality from coronary heart disease. The framingham study. JAMA 1971;215:1617-1625.
3. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002;420:868-874.
4. Yücel B, Şaşmaz E. Aterosklerotik koroner hastalığı ve immünopatogenezi. Türk Kardiyoloji Dergisi 1997;1:61-68.
5. Minick CR, Murphy GE. Experimental induction of arteriosclerosis by the synergy of allergic injury to arteries and lipid rich diet. II. Effect of repeatedly injected foreign protein in rabbits fed a lipid rich, cholesterol-poor diet. Am J Pathol 1973;73:265-300.
6. Choi H, Cho DH, Shin HH, Park JB. Association of high sensitivity C-reactive protein with coronary heart disease prediction, but not with carotid atherosclerosis, in patients with hypertension. Circ J 2004;68:297-303.
7. Gensini GF, Comeglio OM, Colella A. Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. Eur Heart Journal 1998;19(Supplement A):53-61.

8. Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, Zervoudaki A, Gialernios T, Aznaouridis K, Stefanadis C. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2006;24:2231-2238.
9. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science* 1996;272:685-688.
10. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:421-430.
11. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjendahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006 :1341-1381.
12. Thadani U. Medical therapy of stable angina pectoris. *Cardiol Clin* 1991;9:73-88.

- 13.Kemp HG, Elliott WC, Gorlin R. The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians* 1967;80:59-70.
- 14.Cohn PF, Lawson WE. Characteristics of silent myocardial ischemia during out-of-hospital activities in asymptomatic angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:746-749.
- 15.Vallance P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ. 2nd Ed. *Oxford Text Book of Medicine* UK 1996; 2 :2295-2300.
- 16.Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda G, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-860.
- 17.Munford RS. Statins and the acute-phase response. *N Engl J Med* 2001;344:2016-2018.
- 18.Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
- 19.Alber HF, Frick M, Suessenbacher A, Doerler J, Schirmer M, Stocker EM, Dichtl W, Pachinger O, Weidinger F. Effect of atorvastatin on circulating proinflammatory T-lymphocyte subsets and soluble CD40 ligand in patients

- with stable coronary artery disease a randomized, placebo-controlled study. *Am Heart J* 2006;151:139.
20. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, Ogawa S. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:778-784
21. Ridker PM. C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and trombotic stroke. *Eur Heart J* 1998;19:1-3
22. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JG, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-843.
23. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk for coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349: 462-466.
24. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-1565.
25. Fernandez-Real JM, Lainez B, Vendrell J, Rigla M, Castro A, Peñarroja G, Broch M, Pérez A, Richart C, Engel P, Ricart W. Shedding of TNF-alpha

- receptors, blood pressure, and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:952-959.
26. Ito H, Ohshima A, Tsuzuki M, Ohto N, Takao K, Hijii C, Yanagawa M, Ogasawara M, Nishioka K. Association of serum tumour necrosis factor- α with serum low-density lipoprotein-cholesterol and blood pressure in apparently healthy Japanese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:188-192.
27. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl 5): S1-13.
28. Watkins LR, Hansen MK, Nguyen KT, Lee JE, Maier SF. Dynamic regulation of the proinflammatory cytokine, interleukin-1 β : molecular biology for non-molecular biologists. *Life Sci* 1999;65:449-481.
29. Dalekos GN, Elisaf MS, Papagalani N, Tzallas C, Siamopoulos KC. Elevated interleukin-1 β in the circulation of patients with essential hypertension before any drug therapy: a pilot study. *Eur J Clin Invest* 1996;26:936-939.
30. Zhao S, Li Q, Liu L, Xu Z, Xiao J. Simvastatin reduces interleukin-1 β secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension. *Clin Chim Acta* 2004;344:195-200.

31. Dalekos GN, Elisaf M, Bairaktari E, Tsolas O, Siamopoulos KC. Increased serum levels of interleukin-1beta in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? *J Lab Clin Med* 1997;129:300-308.
32. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997;18:428-432.
33. Brevetti G, Silvestro A, Di Giacomo S, Bucur R, Di Donato A, Schiano V, Scopacasa F. Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not to classic risk factors and atherosclerotic burden. *J Vasc Surg* 2003;38:374-379.
34. Rifai N, Joubran R, Yu H, Asmi M, Jouma M. Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chem* 1999;45:1967-1973.
35. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons ML, Zeiher AM; CAPTURE Study Investigators. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:2109-2114.

36. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, Soubrier F, Esposito B, Duez H, Fievet C, Staels B, Duverger N, Scherman D, Tedgui A. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999;85:17-24.
37. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J* 2000;21:1574-1583.
38. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-315.
39. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the “only-50%” myth. *Arch Intern Med* 2001;161:2657-2660.
40. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252: 283-294.
41. Frohlich ED. Potential mechanisms explaining the risk of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1987;59:91A-97A.

42. Novo S, Abringnani MG, Corda M, Strano A. Cardiovascular structural changes in hypertension: possible regression during long-term antihypertensive treatment. *Eur Heart J* 1991;Suppl 12:47-52.
43. Farkas K, Kolossvary E, Jarai Z, Nemcsik J, Farsang C. Noninvasive assessment of microvascular endothelial function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis* 2004;173:97-102.
44. Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioannou TG, Papamichael CM, Zakopoulos N, Kotsis V, Dagher AG, Stamatelopoulos K, Protogerou A, Stamatelopoulos SF. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 2002;86:317-323.
45. Burnett JC Jr. Coronary endothelial dysfunction in the hypertensive patient: from myocardial ischemia to heart failure. *J Hum Hypertens* 1997;11:45-49.
46. Pagano PJ, Clark JK, Cifuentes-Pagano ME, Clark SM, Callis GM, Quinn MT. Localization of a constitutively active phagocyte-like NADPH oxidase in rabbit aortic adventitia: enhancement by angiotensin II. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:14483-14488.
47. Mervaala EM, Müller DN, Park JK, Schmidt F, Löhn M, Breu V, Dragun D, Ganten D, Haller H, Luft FC. Monocyte infiltration and adhesion molecules

- in a rat model of high human renin hypertension. *Hypertension* 1999;33:389-395.
48. Dörffel Y, Lätsch C, Stuhlmüller B, Schreiber S, Scholze S, Burmester GR, Scholze J. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999;34:113-117.
49. Puddu P, Puddu GM, Zaca F, Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol* 2000;55:221-232.
50. Lemarie CA, Esposito B, Tedgui A, Lehoux S. Pressure-induced vascular activation of nuclear factor-kappa B: role in cell survival. *Circ Res* 2003;93:207-212.
51. Renaudin C, Bataillard A, Sassard J. Partial transfer of genetic hypertension by lymphoid cells in Lyon rats. *J Hypertens* 1995;13:1589-1592.
52. Martinez Amenós A, Buendia E, Carreras L, Font I, Mestre M, Rama H, Sarrias X, Alsina J. Humoral and cellular immunological abnormalities in hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 1985;1:153-160.
53. Fu ML. Abnormal immune system and hypertension: where are we? *Ann Med* 1995; 27:671-674.
54. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-

- reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-919.
- 55.Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-466.
- 56.Maat MP, Haverkate F, Kluft C. Relationship between CRP and clinical course of unstable angina depends on assay method. *Vascul Pharmacol* 2002;39:113-115.
- 57.Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, Donald AE, Palacios M, Griffin GE, Deanfield JE, MacAllister RJ, Vallance P. Acute systemic inflammation impairs endothelium dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000;102:994-999.
- 58.Bhagat K, Moss R, Collier J, Vallance P. Endothelial "stunning" following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction? *Cardiovasc Res* 1996;32:822-829.
- 59.Chung NA, Beevers DG, Lip G. Effects of losartan versus hydrochlorothiazide on indices of endothelial damage/dysfunction, angiogenesis and tissue factor in essential hypertension. *Blood Pres* 2004;13:183-189.

60. Felmeden DC, Blann AD, Spencer CG, Beevers DG, Lip GY. A comparison of flow-mediated dilatation and von Willebrand factor as markers of endothelial cell function in health and in hypertension: relationship to cardiovascular risk and effects of treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Coagul Fibrinolysis* 2003;14:425-431.
61. Sieg-Dobrescu D, Burnier M, Hayoz D, Brunner HR, Waeber B. The return of increased blood pressure after discontinuation of antihypertensive treatment is associated with an impaired postischemic skin blood flow response. *J Hypertens* 2001;19:1387-1392.
62. Nagano M, Nakamura M, Sato K, Tanaka F, Segawa T, Hiramori K. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population. *Atherosclerosis* 2005;180:189-195.
63. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, van der Meer IM, Schalekamp MA, Asmar R, Hofman A, Witteman JC. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis* 2004;176:111-116.
64. Mc Eniery CM, Wilkinson IB. Large artery stiffness and inflammation. *J Hum Hypertens* 2005;19:507-509.

65. Varughese GI, Lip GYH. Hypertension in patients with type-II diabetes: relation to urinary albumin excretion, endothelial function and inflammation. *J Hum Hypertens* 2005;19:421-424.
66. Mc Carron RM, Wang L, Siren AL, Spatz M, Hallenbeck JM. Monocyte adhesion to cerebrovascular endothelial cells derived from hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol* 1994;267:2491-2497.
67. Okamura T, Moriyama Y, Kadowaki T, Kanda H, Ueshima H. Non-invasive measurement of brachial-ankle pulse wave velocity is associated with serum C-reactive protein but not with alfatocopherol in Japanese middle-aged male workers. *Hypertens Res* 2004;27:173-180.
68. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:2407-2414.
69. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Oshima T, Chayama K. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:1954-1962.
70. Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens* 2004;17:568-573.

71. Pedrinelli R. Endothelial vasomotor dysfunction in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000;14:481-483.
72. 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;73:865-871.
73. Chang JA, Froelicher VF. Clinical and exercise test markers of prognosis in patients with stable coronary artery disease. *Curr Probl Cardiol* 1999;19:533-587.
74. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
75. 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;342:145-153.