

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
III. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
ŞEF: DR.FATİH BORLU

HİPERTANSİF HASTALARDA VALSARTAN'IN VWF ÜZERİNE ETKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

DR. TAMER SAKACI

İSTANBUL-2001

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
BİOKİMYA VE FİZYOPATOLOJİ.....	2
RENİN-ANGİOTENSİN SİSTEMİNİN FİZYOLOJİSİ VE FİZYOPATOLOJİSİ.....	14
ANGİOTENSİN RESEPTÖRLERİ.....	16
GEREÇ YÖNTEM.....	24
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	28
ÖZET.....	30

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübesiyle beni yönlendiren 3. iç hastalıkları kliniği şefi Sayın Dr.Fatih BORLU'ya

Tezim süresince titiz çalışmaları ile bana her konuda yardımcı olan eşim Ayla Çay SAKACI, Dr.Sertaç ÖZTÜRK ve Dr.Gülçağrı EROL'a

Eğitimim boyunca hep yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma 3. Dahiliye servisi hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Dr.Tamer SAKACI

İstanbul 2001

HİPERTANSİF HASTALARDA VALSARTAN'IN VWF ÜZERİNE ETKİSİ

GİRİŞ

Kan akımı, damar duvarı ve kan elemanlarındaki anormalliklerin tromboz'a katkıda bulunduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bu basitleştirilmiş görüş yerini günümüzde trombus formasyonunun (trombogenez), vasküler endotel hasarı, platelet adezyonu, agregasyonu, salınımı ve pıhtılaşma faktörleri arasındaki kompleks etkileşimi gerektirdiği görüşüne bırakılmıştır. Bu tüm olaylar sonuçta trombin oluşumuna ve fibrin formasyonun meydana gelmesine yol açar.

Fizyolojik koşullarda, vasküler endotel bir çok madde üretir.(1) Bu maddeler, hemostaz, fibrinolizis, growth faktörlerinin sentezi, damar tonusu ve geçirgenliği ile yakından ilişkilidir. Endotel hücrelerinde üretilen ve de depolanan bu maddelerden birisi de VWF (Von Willebrand Faktör)'dür.

Endotel hücreleri zarara uğradığında VWF salınımı arttığından VWF seviyelerinin endotel disfonksiyonun muhtemel bir belirteci olabileceği düşünülmektedir. (2-6) Bu endotel bozukluğunun olması hücrelerin koagülasyon ve fibrinolyze katılımını bozacağından dolayı önemlidir. Böylece trombus oluşumuna ve Ateroskleroz'a eğilim oluşmaktadır. Bu nedenle endotel disfonksiyonun faydalı bir index'inin varlığı önem kazanır. Bu sayede endotel disfonksiyonunun belirtecinin ölçümü ile non invaziv bir şekilde tanı konulabilir ve hastalık progresyonu ve prognozu hakkında fikir edinilebilir.

VWF ile trombogenez ve Aterosklerotik vasküler hastalıklar arasında bilinen ilişki; yüksek VWF konsantrasyonlarının ateroskleroz ve trombozun indirekt göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Yine VWF'ün platelet agregasyonu ve adezyonunda önemli bir fonksiyonu da olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada hipertansif ve yüksek serum. VWF seviyeli hastalara Angiotensin reseptör antagonisti verilerek oluşan değişiklikleri göstermek hedef alınmıştır.

BİOKİMYA VE FİZYOLOJİ

VWF; multimerik bir glikoproteindir. Temel olarak endotel hücrelerinde ve megakaryositlerde sentezlenirler. VWF'in iki fonksiyonu bulunmaktadır. İlk olarak bu glikoprotein dolaşımında faktör VIII'i taşır ve faktör VIII 'in plazmadaki stabilitesi için gereklidir. Faktör VIII'in taşıyıcısı olarak VWF aynı zamanda endotel hücre hasarının olduğu bölgede fibrinden zengin trombus'un oluşumunu koordine eder. İkinci olarak ise subendotelial platelet adezyonunu sağlar. (7-8) Bu fonksiyonunu spesifik platelet membran reseptörlerini (glikoprotein Ib-IX complex) subendotelial konnektif doku elemanlarına bağlayarak gerçekleştirir.

Hipertansiyona hiperlipidemiye ya da sigara içimine bağlı olarak vasküler endotel hasarı oluştuğunda hasar bölgesinde platelet agregasyonu ve adezyonu olması ve de koagülasyon yolunun aktive olması buna bağlıdır. Her VWF sub ünitesinin kollogen, heparin, glikoprotein Ib., Gp IIb / IIIa ve faktör VIII için bağlantı bölgeleri bulunmaktadır.

VWF sentezi complex'tir ve çok sayıda basamak içerir. VWF'in farklı moleküle ağırlığı olan multimerleri mevcuttur. Yüksek moleküler ağırlıklı multimerleri, platelet ve endotel hücrelerinde bulunurlar. Bunların aynı zamanda düşük molekül ağırlıklı VWF multimerlerine göre subendotelial hücre matrixine bağlanma affiniteleri daha fazladır. (9)

VWF salınımı regüle yolla olmaktadır. Dolaşımdaki VWF'ün yarı ömrü 18 saattir (10) sürekli salınan VWF bazal membranda bulunur ve plazmada serbest dolaşır. Plateletlerin depo granüllerinde ve endotel hücrelerde ayrı bir VWF havuzu bulunmaktadır ve vasküler hasar sonucunda salınırlar.

Endotel hücre kültürlerinde sentezlenmiş VWF'ün % 95'i sürekli salınırken, kalan kısmında depo granüllerinde paketlenirler ve bunlara (Weibel-plade cisimcikleri) adı verilir. Bu cisimcikler plateletlerde görülen alfa granüllerinin analogudur (11).

Normal koşullarda plazma VWF'in çoğu plateletlerden değil de, endotel hücrelerinden salınırlar. (13-14) Bu durum VWF'in endotel disfonksiyonu için iyi bir

gösterge olduğunu düşündürür, fakat her patolojik durumda bu geçerli değildir. Örneğin aktive plateletler ara sıra dolaşımdaki VWF'ye bazı trombotik bozukluklarda daha fazla katkıda bulunurlar. Böylece VWF, bu durumlarda endotel disfonksiyonun daha az güvenilir bir indeksi haline gelir (9-11).

Platelet VWF, granüllerden salındıktan sonra platelet yüzüne bağlı kalma eğilimindedir. İn vivo olarak VWF'in depo granüllerinden salınımı adrenalin, vazopresin ve nikotik asit uygulamasıyla artmaktadır. Deneysel olarak VWF'nin depo granüllerinden salınımı; trombin, fibrin, histamin ve C5a-9 tarafından uyarılabilmektedir (11).

Trombin ve fibrin, vasküler hasar bölgelerinde buldukları için ve de histamin salınımı ve komplement aktivasyonu enflamasyon yada hasar bölgesinde gözlemlendiği için vasküler hasar ve endotel tahribatı sonrası yüksek miktarda VWF multimerleri, depo granüllerinden salınır (12).

Koagulyasyonda, VWF'in kritik rolü olduğu ve VWF eksikliğinde, ciddi bir kanama bozukluğu olan "Von Willebrand Hastalığının" ortaya çıkmasından bellidir."Von Willebrand Hastalığının" tanı klasifikasyonu karmaşıktır. 20'den fazla varyantı saptanmıştır (15).

VWF eksikliği bozuk platelet adezyonuna ve faktör VIII 'in sekonder eksikliğine yol açar. Bunların her ikisi de anormal hemostaza yol açar. Böylece daha az trombogenez ve aterogenez gözlenir. Deneysel çalışmalarda Von Willebrand hastalığı olan domuzların spontane ve diyetle bağlı aortik atherosklerozdan ve platelet trombozoiden korunduğu gözlenmiştir. Ancak insanlarda bu durum ispatlanamamıştır. Bunun nedeni olarak Von Willebrand hastalığı olan insanların sıklıkla VWF'den zengin kryopresipitatlarla tedavi edilmesi olabilir. Ancak Hemofili hastalarında iskemik kalp hastalığının beklenenden daha az olmasının bir kanıtı olabileceği düşünülmüştür (15).

VWF VE PLATELET ADEZYONU

Plateletlerin damar duvarına bağlanması yada yapışması vasküler hasarın olduğu bölgelerde VWF tarafından yönlendirilir. Bu olay trombus formasyonunda platelet kümesi oluşumunu tetikleyen en erken olayların başında gelir. Normal hemostazda dolaşımında serbest bulunan VWF dinlenme durumundaki plateletlere bağlanmaz. Kan damar duvarlarındaki subendotelial matrix açığa çıktığında VWF'in bu matrix içeriklerine bağlanması platelet agregasyonu ve platelet kümesi oluşmasını uyarır. İn vitro, shear oranı diğer bir etkileyici faktördür. Daha yüksek shear oranlarında VWF platelet bağlanması için gerekli hale gelir.

Plateletler, VWF'e glikoprotein IIb/ IIIa reseptörleri aracılığı ile bağlanırlar. GpIIb/ IIIa, adhezif proteinlerin integrin ailesindedir. Yüksek moleküler ağırlıklı VWF, düşük molekül ağırlıklı VWF'den daha yüksek reseptör affinitesine sahiptir (22). Gp IIb/ IIIa reseptör bağlantısının Anti Gp IIb/IIIa reseptör antikoları ile modülasyonun angioplasti sonrası restenozu engellemede, Unstable Angina pectoris ve Myocard İnfarktüsünde (Non Q wave MI) klinik kullanımı mevcuttur (23-24).

VWF ve plateletler arasındaki sıkı ilişkiye rağmen, platelet aktivasyonunun bilinen belirteç olan beta 2 tromboglobülinin VWF seviyeleri ile korelasyon göstermediği kanıtlanmıştır (26). Ayrıca Aspirin bir platelet aktivasyon inhibitörüdür ve beta 2 tromboglobulin seviyelerini düşürür fakat VWF seviyesine etkisi yoktur.

VWF ve İSKEMİK KALP HASTALIĞI

VWF ve İskemik kalp hastalığı arasında iyi bir korelasyon bulunmaktadır. Bu durum koroner arter hastalığında endotel disfonksiyonun önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir. Artmış VWF konsantrasyonları daha önceden MI geçirmiş hastalarda gözlemlenmiştir (27,30). VWF ile Angina arasında ilişki bulunmaktadır (31). Ayrıca bilinmesi gereken bir konu da VWF seviyelerinde sirkadien değişiklikler bulunmamasıdır. (32).

AMI sonrası VWF seviyesindeki değişiklikler iyi bilinmektedir. Bir çalışmada trombolitik tedavi sonrası 90. dakikada reperfüze olan hastalarda VWF seviyelerinde

% 28'lik ciddi bir artış saptanmıştır. Böylece Akut MI'de reperfüzyon endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır (34). Alternatif olarak, reperfüzyon öncesi endotelden yada iskemik endocard'tan salınan VWF reperfüzyon tarafından temizlenebilir. AMI'da VWF salınımının mekanizması akut MI sonrası ve reperfüzyon sonrası serbest radikallerin salınımına bağlı olabilir (35). TPA ile trombolitik tedavi sonrası angiografik olarak damar açıklığı saptanan hastalarda, tromboliz sonrası 24 saatte VWF seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (36-37).

Yine yapılan bir çalışmada PTCA işlemine giden hastalarda VWF seviyelerinin işlem sonrası 1. saatte, artmış serbest radikaller aktivitesine bağlı olarak yükseldiği saptanmıştır (38). Böylece trombolitik tedavi yada angioplasti ile gözlenen endotel bozukluğunun mekanizması muhtemelen serbest radikal oluşumuna bağlıdır.

Anginalı ve post MI dönemdeki hastalarda VWF, reinfaktüs ve mortalite riskinin artmış olduğunu gösterebilir. MI sonrası yaşayan 123 hastanın prospektif takip çalışmasında yüksek VWF seviyelerinin hem reinfaktüs hem de mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu gözlenmiştir (39).

Progetto Lambarda-Atero – Trombosis (PLAT) çalışmasında angina pectorisli hastalarda VWF seviyelerinin atherotrombotik olaylarda önemli bir belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Buna paralel olarak ECAT çalışmasında (European concerted Action Against Thrombosis) Angina pectorisli 3043 hastanın çok merkezli çalışmasında VWF seviyelerinin, fibrinojen ve doku plazminojen aktivatörü seviyelerinin takip eden 2 yıllık sürede tekrarlayan akut koroner sendromların bağımsız belirleyicileri olduğu belirtilmiştir (40-45).

Sadece bir bildiriye Post MI dönemde olan hastalarla, normal kontrol grubu arasında VWF seviyeleri arasında fark bulunmamıştır. Burada değinilmek istenen konu iskemik kalp hastalığı olan hastalarda angioplasti sonrası hemen ölçülen VWF seviyelerinin restenozu belirleyebileceği olmasıdır.

VWF'ün hangi mekanizma ile anginalı yada post MI dönemdeki hastalarda kardiovasküler riski artırdığı bilinmemektedir. İlk olarak artmış endotel hasarı, artmış Trombin üretimi ve daha yüksek VWF seviyeleri demektir. Alternatif olarak VWF'ün hem platelet adhezyonu hemde koagulasyonda platelet agregasyonunda rolü

olduğundan, artmış VWF seviyeleri daha önceden vasküler hastalığı olanlarda trombogenez riskini artırır. Bu sayede reinfaktüslere yol açtığına inanılmaktadır.

VWF VE PERİFERİK DAMAR HASTALIĞI

Periferik vasküler hastalığı olan hastalarda VWF seviyeleri anlamlı olarak daha yüksektir (46). Artmış VWF seviyeleri aynı zamanda infrainguinal bypass greftinin başarısız sonuç vermesinin bir ön belirtisidir. Woodburn ve arkadaşları, kritik ekstremite iskemisinin cerrahi tedavisinin, VWF seviyelerini azaltmasına rağmen normal kontrollerdeki seviyelere düşmediğini belirtmişlerdir (48). Böylece anlaşılması gereken konu atherosklerozdaki endotel hücre hasarı sadece semptomatik lezyonda sınırlı kalmamış, yaygın olduğu gösterilmiştir fakat angiografi yapılan 219 hastalık bir çalışmada, VWF'in kontrol grubuna göre oldukça artmış olduğu gözlenmesine rağmen bu seviyeler angiogramlarda görülen periferik damar hastalığının ciddiyetiyle korelasyon göstermemektedir (49). Bu bulgular VWF'in yaygın endotel hücre hasarına işaret ettiğini göstermektedir.

Yüksek VWF'in periferik damar hastalıklarında prognostik önemi vardır. Kloudikasyonu olan hastalarda artmış VWF koroner olayları için %1,3'lük rölatif risk taşımaktadır. Kloudikasyonu olanlarda artmış VWF seviyeleri aktive nötrofillerin sitotoxic ürünlerine bağlı olabilir. Yüksek VWF seviyeleri antioyidant glutation peroxidazın tüketimiyle ilişkisi olabilir. VWF ve glutation peroxidaz arasında vasküler hastalığı ve hiperkolestrolemi'si olanlarda ters orantı mevcuttur (51).

VWF VE TROMBOEMBOLİZM İLE İLİŞKİLİ DURUMLAR

1)- ATRİAL FİBRİLASYON

Atrial fibrilasyon,artmış inme ve tromboembolizm riski ile ilişkili sık bir kardiak aritmidir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda bu durumun hiperkoagulobilitik bir duruma meyil yarattığına işaret edilmiştir (54). A.fibrilasyonlu 85 hastanın alındığı bir çalışmada VWF seviyelerinin anlamlı oranda yüksek olduğu ve bunu aspirin yada Warfarin kullanımından etkilenmediği

belirtilmiştir (55). VWF seviyeleri Atrial fibrilasyonun altta yatan nedeninden ve yapısal kalp hastalığı varlığından etkilenmemektedir. Mitral stenozlu hastalarda periferik kanda VWF seviyelerinin ve sağ-sol atriumdaki VWF seviyeleri ile aynı oranda arttığı gösterilmiştir (56). Atrial fibrilasyonda artmış VWF seviyelerinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, kardiak kan akımındaki anormallikler bir ölçüde sorumlu tutulabilir. Lip ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da plazma VWF ve D-Dimer arasında bir pozitif ilişki saptanmıştır. Çünkü D-Dimer, fibrin yıkımının ve trombogenezin bir göstergesidir.

2- SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU

Kalp yetersizliği olan hastalarda tromboembolizm riski yüksektir. (17) İskemik kalp hastalığı ve kardiak disfonksiyonu olan hastaların sol ventrikül anevrizması olanlarının en yüksek VWF düzeyi ve fibrinojen, D-Dimer gibi diğer trombotik belirteç seviyelerine sahip olduklarını göstermişlerdir.

Bu bulgu iki mekanizma ile açıklanabilir. İlk olarak en yüksek VWF seviyelerine sahip hastalar aynı zamanda en yüksek kardiovasküler riske sahiptirler (39) ve böylece daha büyük MI yada recurren MI geçirirler. Böylece daha büyük kardiak hasar ve anevrizma formasyonu gözlenir. İkinci olarak bu hastalar en fazla endotel disfonksiyonu olan hastalardır ve daha yüksek oranda intravasküler trombogenez gözlenir.

Kardiak bozukluğu olanlarda tromboembolizm riskine yönelik klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kalp yetersizliğine sistolik ve diastolik disfonksiyonun katılımı fark yaratmamaktadır. Kongestif kalp yetersizliği olan hastadan % 30 – 40'ı normal sistolik fonksiyona sahiptir. Endotel disfonksiyonu böylece iskemik kalp hastalığında gözlenen diastolik disfonksiyonla ilişkili olabilir. 106 hastanın yer aldığı, iskemik kalp hastalığı mevcut olanlarda yapılan Doppler Ekokardiografik çalışmalarda diastolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında VWF seviyelerinde anlamlı fark bulunmamıştır. En büyük oranda VWF seviyeleri sol ventriküler anevrizması olanlarda saptanmıştır.

3- SEREBROVASKÜLER OLAYLAR ve VWF

Artmış VWF seviyelerinin iskemik serebrovasküler olaylarla ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (60-62). Trombotik stroke'lu hastaların hemorajik stroklulara göre daha yüksek VWF olduğu kanıtlanmıştır (63). Buradaki muhtemel mekanizma, endotel disfonksiyonu yada infarkte dokudan VWF'in iskemiye bağlı olarak salınımıdır.

64 vakalık Akut stroke'lu hastalarda yapılan ön çalışmada da ciddi endotel disfonksiyonu gösterilmiştir. Bu durum hemoreolojik anormalliklere ve platelet disfonksiyonuyla ilişkilidir. Bu faktörler sinerjik etkiyle akut stroke potogenezine ve komplikasyonlarına katkıda bulunurlar.

4-VWF ve VENÖZ TROMBOZ

Derin ventrombozu olan hastalarda yüksek VWF seviyeleri artmış tromboembolik olaylarla ilişkilidir. Major abdominal cerrahi operasyon öncesi yüksek VWF seviyesi gözlenen hastalarda DVT riski yüksek bulunmuştur.(65)

5-PULMONER VASKÜLER HASTALIK VE VWF

Pulmoner damarların plazma VWF seviyelerine ciddi etkileri vardır. Plazma artmış VWF düzeyi,artmış pulmoner vasküler direnci ve azalmış kalp debisi olan hastalarda gösterilmiştir.(67) Primer pulmoner hipertansiyonda, pulmoner endotel hücrelerindeki histolojik olarak gözlenen hasarın,plazma VWF yükselmesiyle ilişkili olduğu ve bu durumun tromboz riskine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

6-VWF VE DİABETES MELLİTUS

VWF anormallikleri diabetiklerde de gösterilmiştir ve bu durum diabetik vaskülopati ile ilişkili olabilir (69-71). Örneğin insüline bağımlı olmayan diabette artmış idrar albumin atılımı erken diabetik nefropatinin bir indeksidir ve bu aynı zamanda artmış VWF seviyeleri ve artmış kardiovasküler hastalık riskiyle ilişkilidir.

Aynı zamanda diabetik nöropatisi olanlarda da anlamlı olarak artmış VWF seviyeleri gözlenmiştir (72).

7-VWF VE HİPERTANSİYON

Yaşlanma ve hipertansiyonda, endoteliumun koruyucu meknizmalarının rolü azdır ve vazoaaktif endotelin faktörlerindeki değişiklikler (Endotelin, Prostoglandin vb.) kan basıncının sağlanmasında ve kardiovasküler hemodinamiklerde daha önem kazanır (75). Plazma VWF düzeyi bu nedenle hipertansiyonda endotel disfonksiyon yada bozukluğunun bir belirteci olabilir (76).

VWF seviyeleri hipertansiyonu olan hastalarda anlamlı olarak artmıştır fakat antihipertansif ilaçlarla başarılı bir biçimde tedavi edilen hastalarda VWF seviyeleri normale inmiştir (77). Yakın zamanda hipertansif hastalarda fibrinojen,VWF ve soluble adezyon molekülü P-selectin'in artmış plazma seviyeleri gösterilmiştir (77).

Bütün bunlar diastolik kan basıncı ile yakından ilişkilidir. Ayrıca sol ventrikül arka duvar ve ventrikül septum kalınlığı ile ve sol ventrikül kitle indexi ilede korelasyon vardır (79). Bunlardan sonuncusu hipertansif hedef organ hasarının bir göstergesidir. LVH olanlarda kardiovasküler komplikasyon riski artmıştır. Mikroalbuminüri'de hipertansif uç organ hasarının bir indeksidir. Mikroalbuminüri de sistemik endotel disfonksiyonun bir göstergesi olabilir. Mikroalbuminürisi olmayan hipertansiflerle veya normal kontrol grubuyla kıyaslandığında mikroalbuminürisi olan hipertansiflerde VWF seviyeleri anlamlı olarak yüksektir (80).

Hamilelikte ortaya çıkan hipertansiyon ve preeklampsi-Eklampsi de ortalama VWF seviyeleri sağlıklı hamile kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksektir. VWF düzeyi klinik durumun ciddiyeti ile korelasyon gösterir (81-82). Aynı zamanda hamilelikte görülen hipertansiyonda büyük orta ve küçük VWF multimerlerinde de artış söz konusudur.

Endotel disfonksiyonu yada hasarı hipertansiyon sonucunda ortaya çıkabileceği gibi, endotel hasarı da hipertansiyonu uyurabilir. Endotel hasarının

varlığı, hipertansif hastalarda artmış trombogenez ve atherogenez riskinin bir mekanizmasıdır (83).

8-VWF VE ENFLAMATUAR VASKULER HASTALIK

Artmış VWF seviyeleri, Sjögren sendromu, Felty sendromu, PAN gibi vaskulitler ve inflamatuvar vaskuler hastalıklarda gösterilmiştir. Örneğin Raynaud fenomeni olan hastalarda artmış VWF seviyeleri gösterilmiştir (84). Sistemik sklerozu ve Raynaud fenomeni mevcut olan hastalarda yaygın hastalık söz konusu ise artmış VWF seviyeleri vardır (85).

Wollberg-Janoson ve arkadaşları VWF seviyeleri ve iki nonspesifik belirteç olan TPA ve plazma aktivatör İnhibitör (PAİ-1) seviyelerini romatoid artritli hastalarda ölçmüşlerdir. 2yıl sonra artmış VWF seviyelerinin tromboembolik olayların prediktörü olduğu gösterilmiştir fakat TPA ve PAİ için gösterilmemiştir. Ayrıca sistemik sklerozlu hastalarda VWF'ün ölümü belirleyebileceğide gösterilmiştir.

Immünesupresif tedavideki gelişmelerle SLE'li hastaların daha az otoimmün hatalıktan dolayı ölmektedir. Fakat vaskuler komplikasyonlarla daha sık karşılaşmaktadır. Bu hastalarda VWF'ün kardiovaskuler bozuklukların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ig'ler SLE'lu hastalarda VWF salınımı uyurabilir. Bu durum bu hastalardaki trombotik olayları açıklayabilir. Ayrıca endotelial hücre disfonksiyonu, antiendotelial hücre antikoru ve antifosfolipid antikoru varlığına bağlı olabilir (89-90).

Bu antikoru hücre hasarına yol açabilir. Lindsee ve arkadaşları SLE'li hastalarda IgG'nin VWF salınımını uyardığını göstermişlerdir. Ancak Antikardiolipin antikoru ile VWF arasında bir ilişki saptamamışlardır.

9- ENDOTEL VE VASKÜLER HASTALIK

Hipertansiyonun major komplikasyonları kan damarlarında yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olduğunda daha sık olarak karşımıza çıkacaktır. Aynı

şekilde kalbin yapı ve fonksiyonundaki değişiklikler kardiovasküler olay riskini artırır. Bu riskin azaltılması için uygulanan tedavi ile sadece kan basıncının azaltılması değil, bunun yanı sıra kan damarları ve kalp içinde ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin düzeltilmesi de amaçlanmalıdır.

Kan dolaşımı ile temas halindeki ince hücre tabakası olan vasküler endotel, arter hastalığını önleyen koruyucu kimyasal mediatörler için önemli bir kaynaktır. Burada en önemli rolü basit bir gaz olan ve aynı zamanda serbest bir radikal olan (NO) "nitrik oksit" oynamaktadır. NO bağlantısının tanımlaması, nitrovezodilatör ilaçların (ki bunlar artık nitrit oksit vericileri olarak tanımlanmaktadır.) Terapotik etkilerinin anlaşılabilmesine olanak vermiştir. ACE inhibitörlerinin ve AT reseptör antagonistlerinin hipertansiyon ve kalp hastalığı üzerindeki yararlı etkilerinin kısmen endotelden NO salınımına yol açarak olduğu bilinmektedir.

10-VASKÜLER FONKSİYONDA ENDOTELİN ROLÜ

Endotel artık yaklaşık 1800 gr. ağırlığı ile kimyasal mediatörler saldığı için vücuttaki en büyük endokrin organ olarak düşünölmelidir. Endotel kan akımının, kan basıncının ve duvar geriliminin mekanik uyarılarına reaksiyon verir; kan dolaşımından ve dokulardan gelen kimyasal stimuluslara reaksiyon verir.

Çözünür maddelerin, makromoleküllerin ve kan hücrelerinin pasajını kontrol eder. Endotel kan pıhtılaşması, kan basıncının düzenlenmesi ve hem lipid hem de glukoz metabolizması için gerekli faktörleri üretir.

11-ENDOTELDEN SALINAN FAKTÖRLER

A)DİLATASYON/KONSTRİKSİYON YAPAN FAKTÖRLER

VAZODİLATATÖRLER

- NO
- Endotel kökenli hiperpolarizan faktör
- C tipi Natriüretik peptid
- Bradikinin
- Prostasiklinler

VAZOKONSTRİKTÖRLER

- Endotelin
- Angiotensin II
- TxA2
- P_gH₂

B) BÜYÜME MEDIATÖRLERİ/MODÜLATÖRLERİ

HIZLANDIRICILAR

- Superoksid radikaller
- Endotelin
- Angiotensin II

İNHİBİTÖRLER

- NO
- Prostasiklin
- C tipi Natriüretik peptid

C) İNFLAMATUAR MODÜLATÖRLER/MEDIATÖRLER

HIZLANDIRICILAR

- Superoksid radikaller
- TNF-alfa
- Bradikinin

İNHİBİTÖRLER

- NO

D) HEMOSTAZ VE TROMBOLİTİK FAKTÖRLER

PROTROMBOTİK

- Plazminjen aktivatör inhibitör (PAİ-1)
- VWF

ANTİTROMBOTİK

- Doku plasminojen aktivatör. (t-PA)

Esansiyel hipertansiyonda endotele bağlı vazodilatasyon anormaldir; doğrudan arter düz kası içindeki CGMP mekanizmasına etki eden Sodyum nitropuruoside yanıt olarak gelişen koroner ve periferik vazodilatasyon normal kalmaktadır (91).

Hipertansiyonlu hastalarda kan basıncının normale dönmesi her zaman endotel disfonksiyonunu tersine çeviremez. Bu durum endotel disfonksiyonunda primer bir defekt olabileceğini yada bu olayın geri dönüşümsüz olduğunu düşündürmektedir. Bir çalışmada endotele bağlı vazodilatasyonun bozulmasına esansiyel hipertansiyonlu hastaların normotansif çocuklarında rastlandığı saptanmıştır (92). Hipertansiyonlu hastalarda istediğimiz durum endotel disfonksiyonunun tersine dönmesidir. Çünkü endotel fonksiyonunun düzelmesi vaskuler tonusun ve arter sertleşmesinin azalma eğilimini arttırırken kardiyak hipertrofi ve muhtemelen vaskuler yeniden yapılanma eğilimini zayıflatır.

Aterosklerozun en önemli belirtilerinden biri endotelin koruyucu fonksiyonlarının kaybolmasıdır.(93) Bunun yanında hiperkolestrolemi endotelin kan dolaşımı boyunca NO üretim kapasitesini baskılamaktadır. Hangi mekanizma rol oynarsa oynasın endotel ara yüzeyinde NO biyoyararlanımının azalması dolaşımdaki lokal vazokonstriktör faktörlerin koroner damar yatağındaki fokal alanlarda serbest etki göstermesine yol açar. Bu hafif iskemi veya variant anjina ile birlikte vasospazma neden olan küçük damar vazokonstriksiyonunda rol oynayan mekanizmadır.

12-ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN GERİYE DÖNMESİ

NO salınımindaki defektlerin tersine dönmesi hipertansiyonda vasküler fonksiyonu düzeltebilir ve bu koroner arter hastalığının ve sonuçlarının stabilize edilmesi ve tersine çevrilmesinde terapotik bir yaklaşım olabilir. Nitrik oksit verici ilaçların ateroskleroz gelişimini önlediği daha önceleri gösterilmiştir. Bu ilaçlar NO salınım mekanizmasını korurlar. Bu ilaçlarla yapılan uzun süreli tedavi damar duvarı içinde superoksid radikallerin üretimini artmasını hızlandırır ve bu durum ilaçların etkinliklerinin azalma eğilimini artırır. Bu olay ilaçlara tolerans gelişimindeki ara mekanizma olabilir.

YAŞAM TARZI FAKTÖRLERİ “SİGARA”

Endotelial disfonksiyon yaşam tarzında yapılan değişikliklerle düzeltilebilir. Akım artışına yanıt olarak gözlenen vazodilatasyondan da anlaşıldığı gibi sigara endotel fonksiyonunu kesinlikle hasara uğratar (94) ve sigara içen sağlıklı bireylerde bile koroner arterler egzersize gerekli yanıtı veremezler. Sigarayı bırakanlarda halen sigara kullananlara oranla daha iyi bir akım vazodilatasyonu gözlenir. İlk kalp krizinden sonra sigarayı bırakan hastalarda sigara içmeye devam edenlere oranla risk anlamlı derecede düşüktür.

“EGZERSİZ”

Egzersiz akım bağlantılı vazodilatasyonu düzeltir. Gerçekten de düzenli egzersiz, endotel içerisindeki NOS (Nitrit Oksit Sentetaz) enzimini artırır ve bu etki

diastolik kan basıncının azalmasında ve hafif hipertansiyonlu hastalarda orta dereceli ve düzensiz egzersiz programının uygulanmasını takiben kompliyansında artma saptanmıştır.(95)

“DİYET”

Omega 3-yağ asitleri içeren yağlı balıklarla uygulanan diyetin de, trigliserid, total kolesterol ve VLDL seviyelerini düşürdüğü için endotel fonksiyonunu düzelttiği düşünülmektedir. Kolesterol düşürücü tedavinin hem hiperlipidemili hastalarda hem de hayvan deneylerinde de endotel fonksiyonunu düzelttiği açıkça gösterilmiştir.

Endotel disfonksiyonunun altında yatan bir diğer potansiyel mekanizma endotel hücreleri içindeki L.arginin maddesinin seviyesinin vasküler hastalıkta baskılanması olabilir. Her ne kadar intrasellüler L.arginin seviyeleri ve bu aminoasidin plazmadan tutulma hızı, normal arterlerdeki NO sentezi için hız sınırlayıcı aşama olmasa da vasküler hastalık durumunda L.arginin uygulanmasının endotel fonksiyonunu düzelttiği gösterilmiştir.

12-ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN GERİYE DÖNDÜRÜLMESİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Bu bölüme değinilmeden önce Renin-Angiotensin sistemi ve işleyişi hakkında bazı bilgilere değinilecektir.

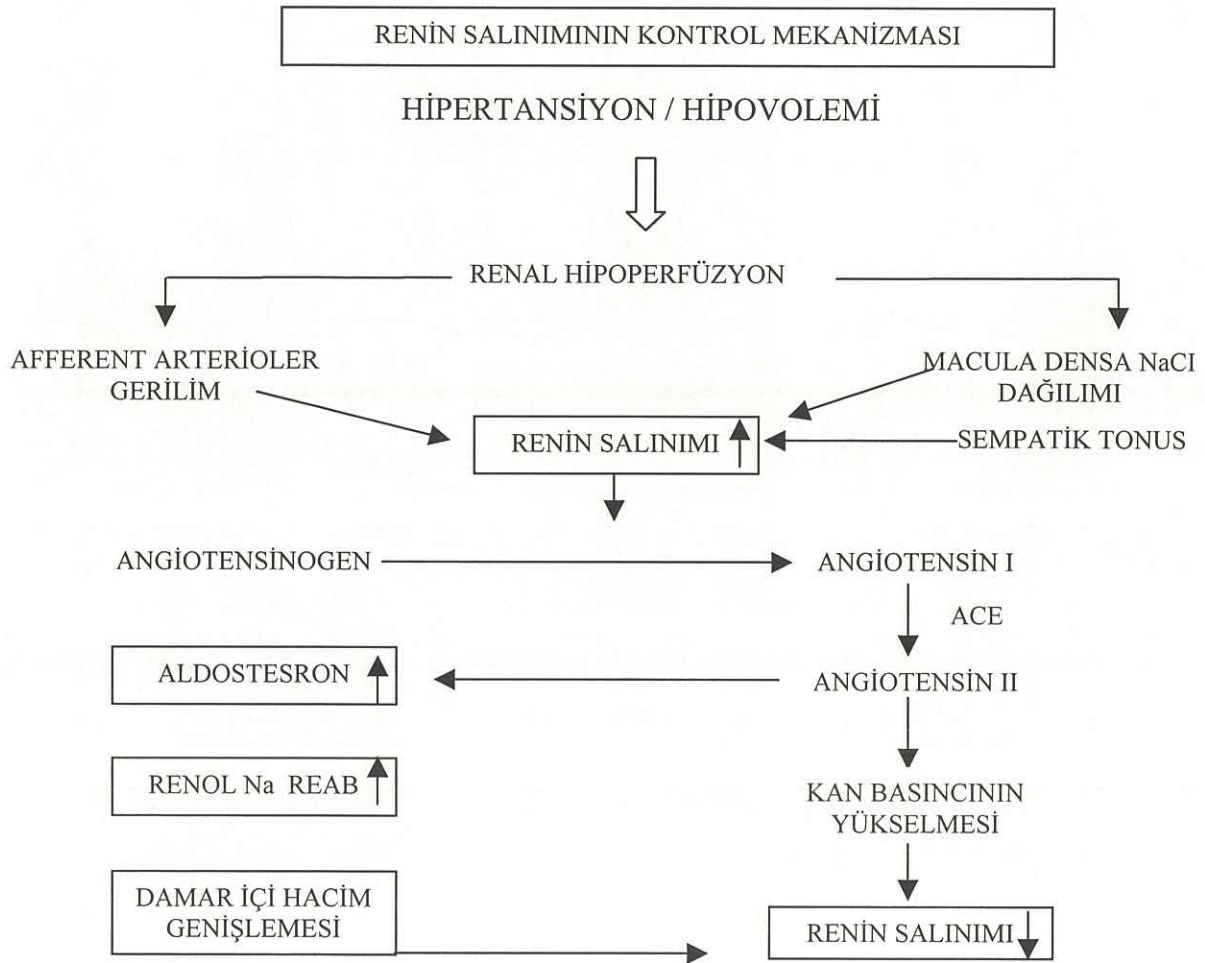
RENİN-ANGİOTENSİN SİSTEMİNİN FİZYOLOJİSİ VE FİZYOPATOLOJİSİ

Renin Angiotensin Sisteminin (RAS), memelilerde bir hormonal zincir ile böbrek işlevlerini sıvı-elektrolit dengesini ve kan basıncını kontrol ettiği 1836 yılında Richard Bright tarafından 1836’da Kr.Renal yetersizlikli hastalarda müşahade edilmiş sistemin ilk tanımı 1934 yılında Goldbiantt tarafından yapılmıştır. Ancak zincirin son halkası ise 1975 yılında Erdös tarafından kesin olarak tarif edilmiştir (96-98).

RENİN-ANGİOTENSİN SİSTEMİNİN BİLEŞENLERİ

A) RENİN = Renin 38k Da ağırlığında bir aspartyl proteaz enzimidir ve “trypsin-like activating enzyme” aracılığı ile proreninden oluşur. Angiotensinogeni bir dekaeptid olan Angiotensin I'e dönüştürür. (100-102) Prorenin böbrekte afferent arterioldeki jukstoglomerular hücreler tarafından sağlanır. Proreninin vücuttaki kesin rolü bilinmemekle beraber jukstoglomeruler hücreler içinde mRNA etkisi ile önce preprorenin'den daha sonrada sitoplazma da aktif prorenin oluştuğu bilinmektedir. Bundan sonrada sisterna'lar ve granüller aracılığı ile aktif renin salgılar. Aktif renin tek zincirlidir; çift zincirli renin ise macula densadaki sekretuar granüllerde bulunur. Aktif renin dolaşımdaki yarı ömrü 15-20 dak'dır.(şekil A)

ŞEKİL A



B) ANGIOTENSİNOGEN = Angiotensinogen, tetradeka-peptid proteinin N-terminaline bağlanmasına göre değişik yapılar gösteren ve molekül ağırlığı 60k Da olan bir proteindir.

Angiotensinogen %14 KH içerir ve Angiotensin I'in inaktif şeklidir. Renin bu zincirin 10 ve 11'inci aminoasidlerinin arasını kırarak onu aktive eder. Karaciğerde ve az miktarda da renal tubulus hücrelerinde yapılan bu alfa 2 globulin, karaciğer hücreleri ve BOS'da depolanır. Plazma renin konsantrasyonlarında hızlı oynamalar görülebilmeye karşın, plazma angiotensinogen düzeyi stabl'dir. Angiotensinogen; östrojen, tiroid hormonları, kortikosteroidlerle etkileşir. Ayrıca kimyasal olarak eritropoetin'e benzediği için renal orjinli eritropoetin ve RAS arasında etkileşim vardır. Yarı ömrü 4-16 saattir (104).

C) ANGIOTENSİN I = Angiotensinogen'den renin aracılığı ile oluşan bir deka-peptiddir. Yarı ömrü 1-2 dakikadır. Aslında inaktif bir prohormon olan bu madde yapı olarak molekül ağırlığı 61-65k Da olan bir glikoproteindir.

D) ANGIOTENSİNİ DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ACE) = Bir dipeptidyl karboxypeptidaze enzimdir ve kininaz II olarak da anılır. Genelde damar yatağı ve endotel hücre zarında bulunur. ACE, Angiotensin I'i Angiotensin II'ye dönüştürür ve bradikinin aksına girerek bradikinin yıkılmasını sağlar. Bu enzimin moleküler ağırlığı 150-180k Da arasında değişir. Ortamın Ph 7,5-8,3 yani alkali olması ve ortamda Cl kationunun bulunması aktivasyonunu tetikler. ACE yapısında Zn (çinko) bulunur ve Zn ile bağlantı bölümü angiotensin I ve ACE inhibitörlerine aşırı affinite gösterir. Eriyen ACE ve membrana yapışık ACE olarak iki şekli vardır. Ancak testicular ACE diğerlerinden farklılık gösterir, bu da insan ACE geninin yapısından kaynaklanır. (103-104)

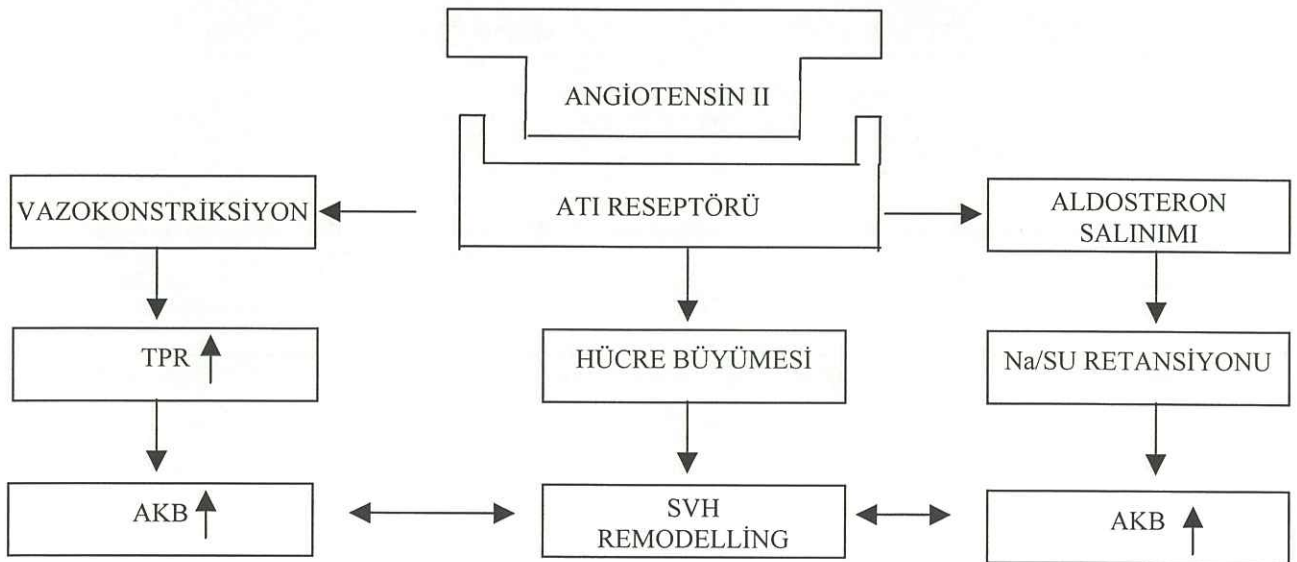
13-ANGIOTENSİN RESEPTÖRLERİ

Damar yatağında veya dokularda angiotensin II'in etkili olabilmesi için ilgili reseptörlerinin aracılığına gereksinim vardır. Bunun için bilinen dört angiotensin reseptörü vardır.

1) AT 1 RESEPTÖRÜ = Sistemin en önemli reseptörü olan AT 1 reseptörü Angiotensin II'nin tüm patolojik etkilerinden sorumludur. Kardiovasküler sistemde, kalp'te ağırlıklı olarak sol ventrikülde, böbreklerde özellikle glomerullerde, efferent arteriolde ve tubuluslarda, adrenal medullada, karaciğerde, beyinde ayrıca vücuttaki hemen her dokuda yaygın olarak bulunur. Molekül ağırlığı 41k Da'dur. Genetik lokusu insanda kromozom 3'tedir. Bu reseptör 6 protein ile ilişkilidir. Angiotensin II'nin reseptöre bağlanması ile birlikte 6 protein aktive olur; sonra fosfolipaz C üzerinden inositol trifosfat, Diacilgliserol ve fosfotidilinositol bifosfat aracılığı ile intraselluler Ca artışı yoluyla kontraktıl proteinler uyarılır.

Bu reseptörün uyarılması voltaja bağımlı kanallara etki ederek intrasellüler kalsiyum birikimine yol açar. Kininazlar aracılığında tirozine fosforilizasyon ile hipertrofi / proliferasyon, angiogenezis ve sonuçta vazokonstriksiyon yapar. En önemli etkileri vazokonstriksiyon, kardiyak kontraktılıte artıma, vasküler ve kardiyak hipertrofi, hücrede büyüme ve proliferasyon, renal kan akımını değiştirme ve anti-natriürezis'tir. Ayrıca oksijen radikalleri, Aldosteron, Endotelin, Katekolaminler, Adhezyon molekülleri, büyüme faktörü ve PAI-1 artışını uyarır. Protooncogenleri, lipidoksidazları ve damar geçirgenlik faktörlerini kontrol eder.(Şekil B)

ANGİOTENSİNİN AT_L RESEPTÖRÜ ÜZERİNDEN GERÇEKLEŞTİRDİĞİ ETKİLER



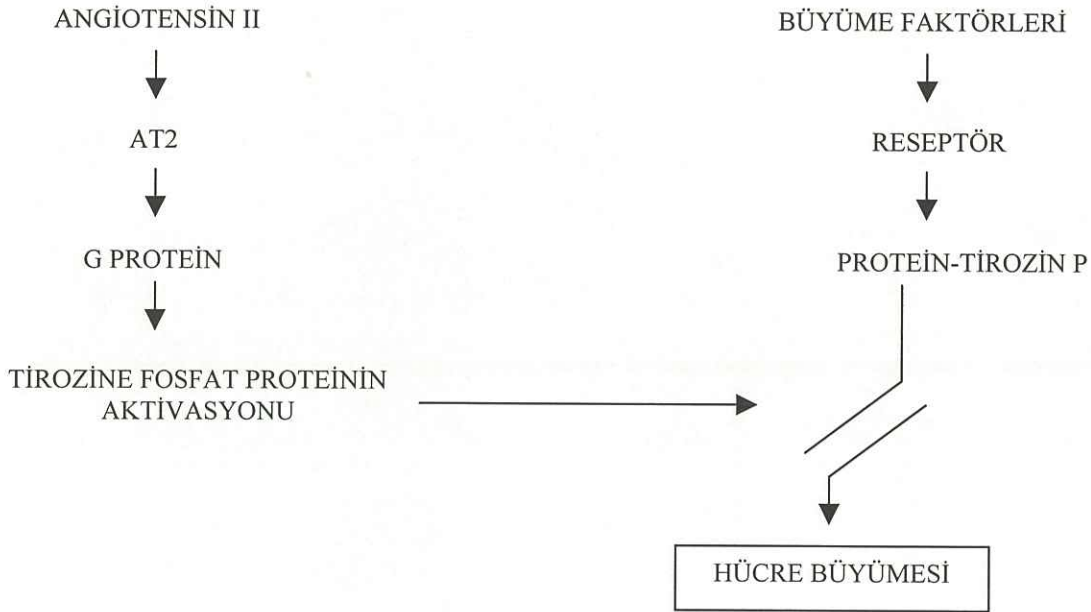
TPR: Total Periferik Rezistans

AKB: Arteryal Kan Basıncı

2) AT 2 RESEPTÖRÜ

AT 1 reseptörü etkilerini antaganize eder. Fötal mesenkimal dokularda, surrenal, uterus, beyin, kalp, glomerullerde, endotel hücrelerinde bulunur ancak sıklığı AT 1 reseptörünün %20'si kadardır. Angiotensin II ve Angiotensin III'e duyarlılığı eşit düzeydedir. Uyarıldığında Aktif "tyrosine phosphatase'ler yoluyla tyrosin defosforilasyonu olur ve sonuçta antiproliferasyon, doku harabiyetinin iyileştirilmesi, apoptozis, vazodilatasyon, hücre farklılaşması, natriürezis ve NO üretiminde artış olur. Bu reseptör T tipi Ca kanallarını kontrol etmektedir. Kardiak miyositlerde hipertrofik olamayan AT 2 reseptörleri, arterial media kalınlaşmasını tetikleyebilir. (108-110) (Şekil C)

AT II RESEPTÖRÜNÜN ANTİPROLİFERATİF ETKİ MEKANİZMASI



3) AT 3 RESEPTÖRLERİ = Halen fonksiyonu tam olarak anlayamamıştır. İlk olarak hayvan deneyleri sırasında fare nöroblast hücrelerinde saptanmıştır. Angiotensin II'ye affinitesi Angiotensin III'e olandan daha fazladır. (111-112)

4) AT 4 RESEPTÖRLERİ = Farmakolojik yapısı AT 1 ve AT2 'den farklı olan bu reseptörün Angiotensin IV'e affinitesi fazladır. Daha ziyade MSS'de yerleşmiştir. Ayrıca AT 4 reseptörünün kardiak fibroblastlarda DNA ve RNA sentezini artırdığı gösterilmiştir. (113-114)

RENİN ANGIOTENSİN SİSTEMİNİN ÇALIŞMASI

RAS Angiotensin II aracılığı ile kan basıncını kontrol eden en önemli mekanizmadır. RAS için böbrekler renini kontrol açısından anahtar rol oynar. Jukstoglomerular aparatustan renin salınımının kontrolü renal sempatik sinirlerin aktivasyonu, fizyolojik stimulatörler renal perfüzyon basıncı sıvı-elektrolit dengesi diğer hormonlar, lokal etkili prostogladinler, NO, Adenozin ve vazopresin tarafından yapılır.

Jukstoglomerular hücre nukleusunda renin sentezi preproreninden başlar. Endoplazmik retikulum'larda 20 aa kaybederek prorenin'e döner. Prorenin enzimatik olarak inaktiftir ve golgi aparatındaki sekretuvar granüllerde depolanır. Daha sonra 46 aa kaybederek Renin haline gelir. Hücre dışına çıkış ise endoplazmik retikulum'dan sisternalara aktarılmak suretiyle protogranül oluşturmak ve daha sonra da bu granüllerden hücre dışına salınmak şeklinde olur. Böbreklerde salınan renin özellikle karaciğerde yapılan angiotensinogen üzerine etki ederek onu angiotensin I yapar. Angiotensin I daha sonra bir kininaz II olan ACE tarafından akciğer dolaşımında sistemin etkili maddesi olan angiotensin II'ye dönüştürülür. Angiotensin II ise görevlerini yaptıktan sonra çeşitli enzimler ve özellikle peptidazlar tarafından inaktif parçacıklar halinde yıkılır. Ayrıca negatif geri dönüş ile renin salınımını inhibe ederek belirli bir denge içinde kalmasını sağlar. (116-120)

RAS dolaşan ve lokal RAS adı altında ikiye ayrılır. ACE ise dolaşan RAS için etkilidir. Lokal RAS için diğer peptidazlar daha önemlidir. Çünkü dolaşan RAS'ın etkisi kısa süreli ve hemodinamik, doku RAS'ın etkisi ise uzun süreli ve trofikdir.

DOKU RENİN ANGIOTENSİN SİSTEMİ

İnsan vücudunda Akciğer dışında böbrek, damar endotelii, surrenal bez ve beyinde de ACE dışı diğer peptidlerin yardımı ile Angiotensin II meydana gelmektedir. Dolaşan ve lokal RAS'ın fonksiyonel etkinlikleri reseptörlerinin aktivasyonuna bağlıdır. Sistemin su ve tuz tutulması, vazokonstriksiyon, pozitif inotropizm gibi kısa süreli etkileri dolaşan RAS ile ilgili olmasına rağmen hipertansiyonu yerleşmesi vasküler ve kardiyak hipertrofi ile olur. Özellikle

böbreklerdeki peritubuler kapiller ve proximal tubulustaki lokal RAS, sistemik RAS'e göre 1000 kat daha fazla etkilidir. Bunun yanında intrarenal RAS konjestif kalp yetersizliğinde de anahtar rol alır.

Lokal aktivasyon dolaşan RAS ile etkileşim içinde olmakla birlikte Angiotensin II'in ACE'den bağımsız olarak alternatif yollardan üretimi ile daha çok ilgilidir. Çünkü alternatif yollar lokal sistemi sürekli olarak aktif tutarak Angiotensin II reseptörlerini uyarır. Bunun en iyi örneğini, mast hücrelerinden üretilen ve angiotensin I'e affinitesi olan kardiyak "Chomose" ve "serin proteaze" enzimlerinde görülmektedir. Bunun dışında Elastaz Tanin,tPa gibi enzimler de angiotensinojenden doğrudan Angiotensin II üretimini katalize eder.

RAS FİZYOPATOLOJİSİ

İnsanların yaşamında RAS temel yapıtaşlarından biridir. Bu sistem bradikinin sistemi ile entegredir. Zira ACE,Angiotensin I'in Angiotensin II ye dönüşümüne aracılık ederken aynı zamanda bradikinin yıkılımını da artırır. Sisteme bakıldığında angiotensinin fetusta çok yüksek olduğu,doğumla birlikte düzeyin düşerek stabl kaldığı,ancak doku harabiyeti gibi tetikleyici bir etken sonucunda aktivitesinin aşırı miktarda arttığı görülür. Bu yüksek düzeylerin uzun süre devam etmesi patolojik sonuçları doğurur.

Yüksek Angiotensin II düzeylerinin etkisi ile önce AT 1 reseptörü aktive olur. Bunun sonucunda intokrin olarak hücre (örneğin myosit veya endotel hücresi) otokrin/parokrin olarak çevre dokular, endokrin olarak hedef organlar uyarılır. Bu arada kininler ve NO gibi parokrin ve atrial natriüretik peptid gibi endokrin faktörlerin baskılanması ve endotelin gibi parokrin ve katekolaminler gibi endokrin faktörlerin uyarılması sonucunda uzun süreli vazokonstriktif / proliferatif cevap oluşur. Bunun sonucunda hedef organ harabiyeti ve klinik sendrom olur.

Angiotensin II'in yapısal ve işlevsel etkileri bir bütündür. Örneğin böbreklerde ve mezengial ve tubulointerstiyel hücrelerin etkilenmesiyle hipertrofi ve kollogen birikimi sonucu üremi kalpte kardiomyositler ve fibroblastların

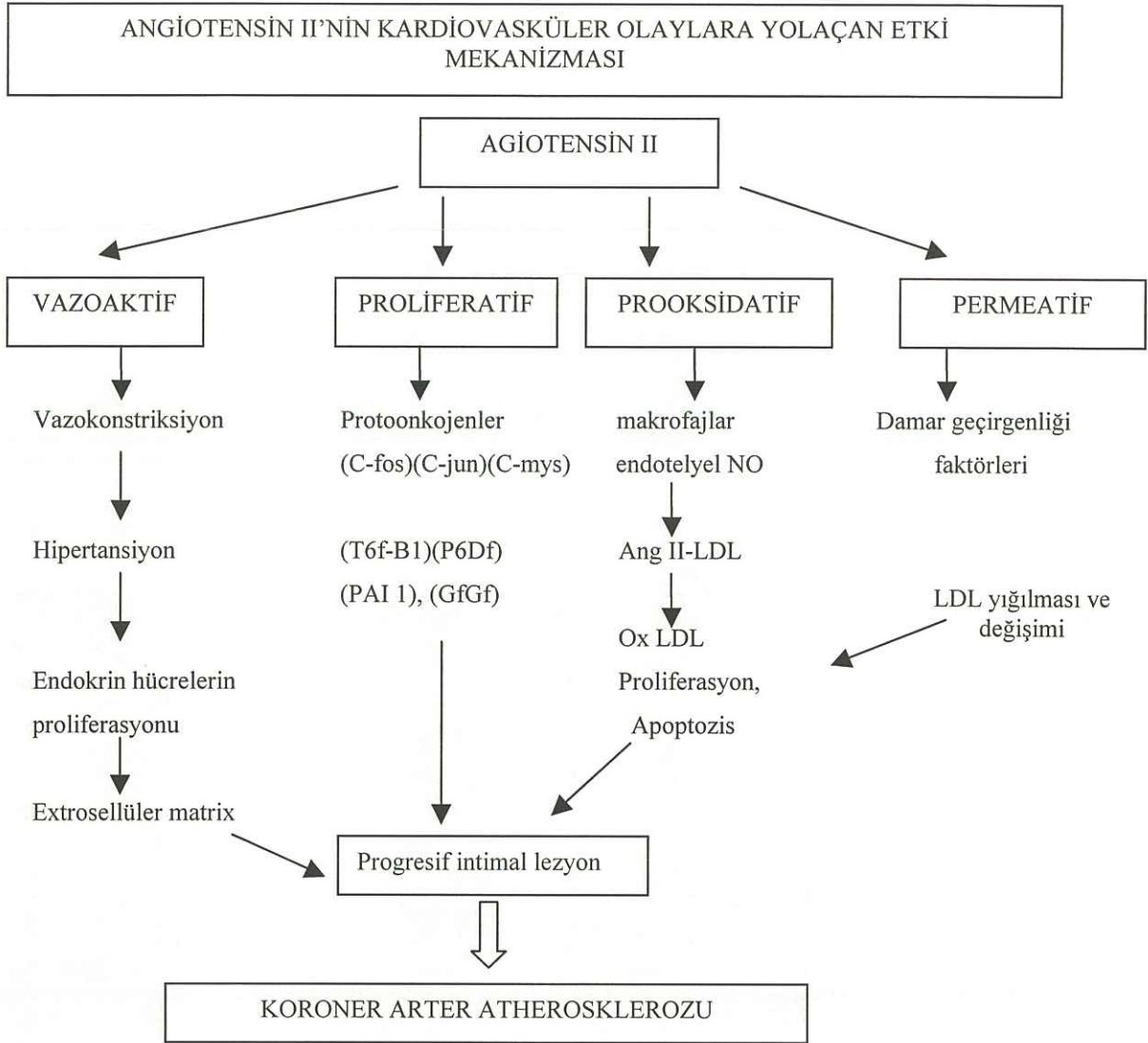
etkilenmesiyle hipertrofi ve kollagen birikimi sonucunda myokardial iskemi, aritmi veya kalp yetersizliği oluşabilir.

Angiotensin II kininlerle ve prostoglandinlerle böbrekte, sinir uçlarında atrial peptidlerle, damar düz kas hücresi membranında da endotelin, Nevopeptid 4, substance P gibi diğer peptidlerde etkileşir.

Bu sistemin monitorize edilmesi amacıyla en fazla kullanılan yöntem olan plazma renin aktivitesi (PRA), ölçümü her zaman sağlıklı kararlar almamızı sağlamaz. Ancak primer aldestronizm ve adrenal tümörlerde düşük ,buna karşılık renal arter darlıklarında yüksektir.

Angiotensin II tarafından AT 1 reseptörünün uyarılması sonucu aldosteron salınımı ile su ve tuz tutulması,protoonkojen etki ve vazokonstriksiyon husule gelir ve bunların tümü sonuçta kan basıncını yükseltir. Ancak AT 1 ve AT 2 reseptörlerinin birlikte uyarılması ile hücrenin patolojik büyümesi dengede kalır ve sistem ancak patolojik uyarılarda aktive olur. Sonuç olarak Angiotensin II'nin reseptörleri aracılığı ile ilgili patofizyolojik değişiklikler, vazoaktif, proliferatif, prooksidatif ve permeatif olarak dört ana başlık altında toplanmıştır. Kardiovasküler olayların gelişiminde büyük rol oynayan bu değişikliklere yol açan Renin-angiotensin sisteminin fizyolojisinin ve patofizyolojisinin bilinmesi tedavinin seçilmesi ve izlenmesi için önem taşımaktadır.(Şekil D)

ŞEKİL D



ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN GERİ DÖNDÜRÜLMESİNDE ACE İNH VE ANGİOTENSİN II ANTAGONİSTLERİNİN YERİ

ACE İNHİBİTÖRLERİ = ACE inhibitörleri hipertansif vasküler hastalıkta ve koroner arter hastalığında endotel disfonksiyonunu düzeltirler. Deneysel çalışmalarda kısa vadede bradikinin etkisinin güçlendirilmesi yoluyla bu bileşiklerin NO salınımı artırdıkları saptanmıştır. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda ACE inhibitör ile yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonu tersine çevrilmektedir. “Endotelial Disfonksiyonun tersine çevrilmesi” çalışması (TREND) 6 aylık ACE inhibitör tedavisinin koroner arter hastalığı bulunan fakat hiperlipidemi veya kalp

yetersizliği gözlenmeyen normotansif hastalarda koroner endotel disfonksiyonunu düzelttiğini ortaya koymuştur. (122-123)

ANGİOTENSİN TIP 1 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ VE ENDOTEL'E BAğLI VAZODİLATASYON

Angiotensin II'in kalp ve kan damarları üzerindeki etkisi AT1 reseptörü aracılığı ile düzenlenir. AT1 reseptörlerinin blokajı, AT2 reseptörlerini tek başına bıraktığı için AT1 reseptör antagonistlerin, AT2 reseptör aracılığı ile endotelde NO salınımını dolaylı olarak artırması mümkündür. (124)

Arteriyal endotelden NO salınımı,büyük endotel hasarına,kronik Hipertansiyona bağlı olarak ve özellikle sigara,hiperlipidemi ve Diabet ile ilişkili olarak aterosklerozun erken evrelerinde azalır. Endotel disfonksiyonu aynı zamanda kronik kalp yetersizliğinin bir özelliğidir ve bozulmuş kan akımı ve düşük gerilim (Shear) stresinden kaynaklanır. Bu disfonksiyon daha sonra, söz konusu hastalarda gözlenen yetersiz kan dağılımını ve kötü egzersiz toleransını daha da şiddetlendirir. Endotelin ve Angiotensin II etkileri, kalp yetersizliği, Ateroskleroz ve hiperlipidemi'de endotel disfonksiyonunda rol oynamaktadır. Angiotensin II ayrıca superoksid oluşumunu hızlandırılmasında ve endotelden NO salımını sınırlandırılmasında, dolayısıyla arter duvarı içinde kollesterol alımının artmasında rol oynamaktadır. Bu mekanizmaları baskılaması yoluyla ACE'nin ve Angiotensin res. Antagonistleri endotel fonksiyonunu kesin olarak düzeltirler. Ancak Angiotensin II reseptör antagonistler ile daha çok çalışma yapılması önerilmiştir.

GEREÇ-YÖNTEM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma hastanesi, İç hastalıkları polikliniklerinde takip edilen normotansif hastalar, hipertansiyon ile beraber retinopatisi olan hastalar ve retinopati olmaksızın hipertansiyonu olan hasta gruplarında Von Willebrand Faktör düzeyleri araştırıldı.

Kontrol grubu, retinopatisi olmayan grup ve retinopatisi olan grup hastaların yaş ortalaması sırasıyla 52,24 (\pm 8,12) 51,53 (\pm 9,29) 55,73 (\pm 10,61) yıldır. Arteriyal tansiyon değerleri 140/90 mmHg'nin altında olan hastalar "normotansif grup", arteriyal kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde olan fundoskopik muayenesinde hipertansif retinopati bulguları olmayan hastalar "Retinopatisi olmayan grup" arteriyal kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde olan ve fundoskopik muayenesinde grade I ile IV arasında hipertansif retinopatisi bulguları olan hastalar "Retinopatisi olan grup" olarak sınıflandırılmış olup araştırılan parametreler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların venöz kandan ELİSA yöntemi ile Von Willbrand Faktör düzeyi ölçüldü. Aynı zamanda hastaların SKB, DKB, LDL, HDL, Kolesterol, Trigliserid değerleri de ölçülmüştür.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi INSTAT Grophod programı ile yapılmıştır ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

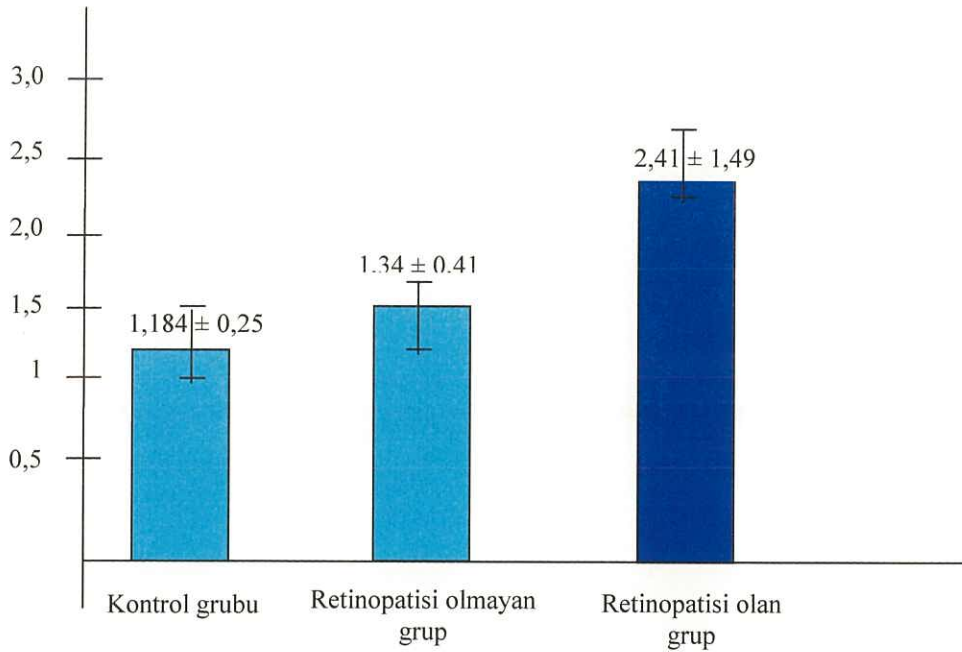
Hipertansif, retinopatisi olan ve olmayan hastalara başlangıçta ve 6 ay süre ile valsartan 80 mg/gün alımı sonrası verileri arasında istatistiksel fark ve korelasyon açısından incelenmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada, kontrol grubu hipertansif, retinopatisi olmayan grup ve retinopatisi olan grup hastaların yaş ortalamaları 55,96 ($\pm 9,19$)'dur. Hasta grupları arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($P > 0,05$). Kontrol grubu 8 kadın, 7 erkek hipertansif, retinopatisi olmayan grup; 11 kadın 4 erkek ve retinopatisi olan grup; 10 kadın ve 5 erkekten oluşmuştur.

Çalışma gruplarında başlangıçta en düşük serum Von Willebrand düzeyi 1,184 ($\pm 0,25$) U/ml ile normotansif kontrol grubu hastalarında bulunurken retinopatisi olmayan ve olan hipertansif gruplarda ise sırasıyla 1,34 ($\pm 0,41$) U/ml ve 2,41 ($\pm 1,49$) U/ml bulunmuştur. (Grafik I)

GRAFİK 1



Çalışma gruplarının VWF düzeyleri analiz edildiğinde normotansif kontrol grubu hastalarının VWF düzeyleri ile retinopatisi olmayan hipertansif hastaların VWF düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yok iken ($p > 0,05$) kontrol grubu hastaların VWF düzeyleri ile retinopatisi olan hipertansif hastaların VWF düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur. ($p < 0,05$) Aynı zamanda retinopatisi olan ve olmayan hipertansif hastaların VWF düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmuştur.

($p < 0,00123$) (Tablo I)

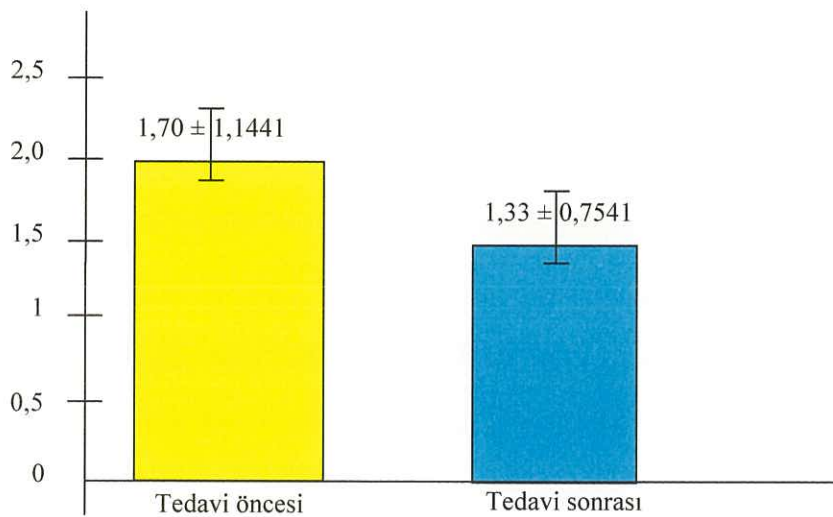
(TABLO 1)

Çalışma grupları	P.değeri
Kontrol grubu ile Retinopatisi olmaya grup	P>0,05
Kontrol grubu ile Retinopatisi olan grup	P<0,05
Retinopatisi olmayan grup ile Retinopatisi olan grup	P< 0,00123

Çalışma gruplarından hipertansif retinopatisi olan ve hipertansiyonu olan ancak retinopati saptanmamış hastalara 80 mg/gün valsartan verilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve 6 ay tedavi sonrası sistolik kan basınçları, Diastolik kan basınçları, kolesterol ve Trigliserid düzeyleri, LDL, HDL düzeyleri ve Von Willebrand Faktör düzeyi karşılaştırılmıştır. Sırasıyla tedavi öncesi Sistolik kan basınçları 164 ($\pm 20,61$) Diastolik kan basınçları 98,5 ($\pm 8,62$), Kolesterol seviyesi 215 ($\pm 36,25$) mg/dl, Trigliserid 147 ($\pm 64,06$) mg/dl, LDL 131,75 ($\pm 31,99$) mg/dl, HDL 53,93 ($\pm 13,14$) mg/dl, VWF 1,90 ($\pm 1,14$) U/ml ve 6 ay valsartan 80 mg/gün alımı sonrasında SKB 149 ($\pm 16,88$) mmHg, DKB 88,16 ($\pm 9,04$) mmHg, Kolesterol 209 ($\pm 34,3$) mg/dl, Trigliserid 141 ($\pm 54,62$) mg/dl, LDL 127 ($\pm 28,95$) mg/dl, HDL 49,76 ($\pm 13,04$) mg/dl ve VWF 1,33 ($\pm 0,75$) U/ml olarak saptanmıştır. (Grafik2)

Çalışma gruplarında Von Willebrand faktör düzeyinin istatistikleri

GRAFİK 2



Valsartan 80mg/gün tedavisi alan hipertansif retinopatisi olan ve hipertansiyonu olan ancak retinopatisi olmayan grupta DKB'da istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) ve SKB'da istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) ve VWF'de istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) düşme saptanmıştır. (Tablo2)

Parametreler	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI (604)	P Değeri
SKB	164 ± 20,61	149 ± 16,88	0,00007*
DKB	9,85 ± 8,62	88,16 ± 34,3	20,0001*
Kolestrol	215 ± 36,25	209 ± 34,3	92408
Trigliseriol	147,13 ± 64,06	147,80 ± 54,95	0,6015
LDL	131,75 ± 31,99	127,83 ± 28,94	0,3714
HDL	53,33 ± 13,14	49,76 ± 13,04	0,0796
VWF	1,90 ± 1,14	1,33 ± 25,4	< 0,0001*

Hipertansif retinopatisi olan ve olmayan hastalardaki parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası istatistikleri

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kardiovasküler patofizyolojide rol oynayan bir çok önemli maddenin üretildiği yer vasküler endotelyumdur. Endotel hücrede hem sentezlenip hemde depolanan Von Willebrand faktör (VWF), patofizyolojide bu maddelerin en önemlilerinden birisidir. VWF salındığında platelet agregasyon ve adezyonuna aracılık eder. Deneysel ve klinik araştırmaların bir çoğunda; yüksek VWF düzeylerinin endotelyum hasarına veya endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. VWF ve trombus formasyonu gelişimi veya VWF ve ateroskleroz arasındaki yakın ilişki de göstermektedir ki; yüksek VWF düzeyleri aterosklerozun ve/veya trombozisin belirlenmesinde yararlı bir indirek belirteç olabilir. Endotelial disfonksiyonunun göstergesi olarak böylesine yararlı bir belirtecin bulunması klinik uygulamada da yararlı bir potansiyele sahiptir. Bu tip bir markerin ölçümü klinik tanı koymada non invaziv yöntemlerden birisi veya hastalığın ilerlemesinin değerlendirilmesinde bir gösterge olabilir. Yüksek VWF düzeyleri; iskemik hastalığı, periferik damar hastalığı ve inflamatuvar damar hastalığı bulunan hastalarda prognostik değere de sahiptir. Bunun yanında VWF'ün vasküler hastalığın ilerlemesinde gerçekten bir rolü var mı? ve VWF düzeylerinin düşürülmesiyle bir yarar elde edilebilir mi soruları henüz tam açıklığı ile aydınlanmış değildir.

VWF'ün hipertansiyon, Ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı ve diğer periferik damar hastalıklarında tanısal ve prognostik değerinin olduğunu gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır.

Biz bu çalışmada bir Angiotensin reseptör antagonisti olan valsartan 80 mg/gün kullanarak, ATI reseptör blokajı yoluyla Angiotensin II'nin vazoaktif, proliferatif ve permeatif etkilerini inhibe ederek, progresif intimal lezyonunun ve sonuçta belki de gelişecek koroner arter aterosklerozunun bir göstergesi olarak düşündüğümüz VWF seviyesini düşürmeyi amaçladık. 6 ay sonraki veriler düşüncemizi ispatlar nitelikteydi.

Bizim sonuçlarımızla benzerlik gösteren birçok bilimsel çalışma yayınlanmıştır. Blann AD ve arkadaşlarının (122) Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda VWF endotelial hasarın göstergesi olup olmadığı ile ilgili yaptığı çalışmada VWF'ün hipertansif hastalarda yüksek olduğu ve bu düzeylerin retinopati gibi hipertansiyonun vasküler komplikasyonlarında önemli bir role sahip olduğunu

belirtmişlerdir. Aynı araştırma grubunun yaptığı bir başka çalışmada da yüksek konsantrasyonlardaki VWF'ün hipertansif hastalarda aterosklerozun progresyonunun bir göstergesi olduğu bildirmişlerdir.

Davies Mb ve arkadaşları (75) yaptıkları bir çalışmada hipertansiyonlu hastalarda yaşla birlikte endotelyumun koruyucu mekanizmalarının azaldığını ve endotelin, prostaglandin gibi vazoaaktif endotelial faktörlerdeki değişikliklerin kan basıncının idamesinde ve kardiovaskuler hemodinamiklerde daha önemli hale geldiğini belirtmişlerdir.

Endotelial disfonksiyon veya endotelial hasar hipertansiyonun bir sonucu olarak karşımıza çıkabilmesine rağmen, bazı otoriteler endotelial hasarın hipertansiyonu başlatıcı bir role sahip olduğunu ileri sürmektedirler.

Bu bilgi şu gözleme dayalıdır. Hipertansiyon'da arteriyel ağaç yüksek kan basıncına maruz kalmasına rağmen paradoksik olarak hipertansiyonun komplikasyonları hemorajik olmaktan ziyade trombotik'tir.

Hipertansiyon antihipertansif ilaçlarla başarılı bir şekilde tedavi edildiğinde belirgin olarak VWF seviyelerinin düştüğü görülmüştür.

Sonuç olarak; Von Willebrand Faktör diğer vasküler hastalıklarda olduğu gibi hipertansiyona bağlı olarak vasküler yatakta gelişen komplikasyonların patogenezinde rol almasının yanında bu komplikasyonları'da yansıtan bir marker olarak değerlendirilmelidir. Çalışma sonucunda ise hipertansif retinopatisi olan ve hipertansiyonu olan ancak retinopatisi olmayan hastalarda yüksek serum VWF seviyeleri saptanmış ve hipertansif durumun gerilemesi ile VWF seviyesinin düşmesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

ÖZET

VWF vasculer endotelyumda hem sentezlenip hemde depolanan ve kardiovasculer patofizyolojide rolü olan bir faktördür. Salındığı zaman platelet agregasyon ve adezyonuna aracılık eder. Yapılan çalışmalar ışığında serum VWF seviyeleri yüksekliği; endotelyal disfonksiyonla korelasyon göstermektedir. Bu sebeple yüksek serum von willebrand faktör düzeyleri aterosklerozun ve/veya trombozisin belirlenmesinde yararlı bir indirek belirteç olabilir. Endotelyal disfonksiyonun bir göstergesi olması, klinik uygulamalarımızda yararlı bir potansiyele sahiptir. Hem non invaziv bir yöntemdir ve hastalığın ilerlemesinin bir göstergesi olabilir. İskemik kalp hastalığı, perferik damar hastalığı ve inflamatuvar damar hastalıklarında prognostik önemi vardır.

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğinde ayaktan takip edilen normotansif hastalar, hipertansiyon ile beraber retinopatisi olanlar ve retinopati olmaksızın hipertansiyonu olan hasta gruplarında VWF düzeyleri araştırıldı. Her bir grupta 15 hasta değerlendirilmiştir. Hipertansif retinopatisi olan ve olmayan hastalara 6 ay süreyle angiotensin reseptör antagonisti olarak valsartan 80 mg/gün verilmiştir.

Başlangıç ve 6 aylık tedavi sonrası serum VWF seviyeleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1) Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt: Medinger Sohn and Co., 1856:219-732.
- 2) Badimon L, Badimon JJ, Fuster V. Pathogenesis of thrombosis in: Fuster V, Verstraete M, editors. Thrombosis in cardiovascular disorders. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 17-39.
- 3) Boneu B, Abdal M, Plante J, Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage. Lancet 1975; 1:1430.
- 4) Blann AD. Von Willebrand factor and the endothelium in vascular disease. Br J Biomed Sci 1993; 50:125-134.
- 5) Hamstein A. The hemostatic system and coronary heart disease. Thromb Res 1993;70:1-38.
- 6) Pottinger BE, Read RC, Paleolog EM, Higgins PG, Pearson JD. von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. Thromb Res 1989;53:387-394.
- 7) Hekman CM, Loskutof DJ. Fibrinolytic pathways and the endothelium. Sem Thromb haemost 1987;13:514-527.
- 8) Nordoy A. Haemostatic factors in coronary heart disease. J intern Med 1993;233:377-383.
- 9) Ruggeri ZM, Ware J, Ginsberg D. von Willebrand factor. in: Loscalzo J, Schafer AI, editors. Thrombosis and Hemorrhage. Boston: Blackwell, 1994;305-329.
- 10) Over J, Sixma JJ, Doucet de Bruine MH, et al. Survival of 125-iodine labeled factor VIII in normals and patients with classical hemophilia. Observations on the heterogeneity of human factor VIII. J Clin Invest 1978;62:223-234.
- 11) Wagner DD. Cell biology of von Willebrand factor. Annu Rev Cell Biol 1990; 6:217-246.
- 12) Sporn LA, Marder VJ, Wagner DD. Inducible secretion of large, biologically potent vWf multimers. Cell 1986;46:185-190.
- 13) Blann AD, Taberner DA. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: Does it exist? Br J Haematol 1995;90:244-248.
- 14) Pearson JD. Markers of endothelial cell perturbation and damage. Br J Rheumatol 1993;32:651-652.

- 15) Ginsburg D, Sadler JE. von Willebrand disease: a database of point mutations, insertions and deletions. *Thromb Haemost* 1993;69:177-184.
- 16) Nichols TC, Bellinger DA, Tate DA, et al. von Willebrand factor and occlusive arterial thrombosis: a study in normal and von Willebrand's disease pigs with diet-induced hypercholesterolaemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1990;10:449-461.
- 17) Bowie EJW. The role of von Willebrand factor in thrombosis. in: Poller L, Thomson JM, editors. *Thrombosis and its management*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993;134-140.
- 18) Rosendaal FR, Briet E, Stibb J, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;75:525-530.
- 19) Ware RE, Parker RT, McKeown LP, Graham ML. A human chimera for von Willebrand disease following bone marrow transplantation. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15:388-392.
- 20) Weiss HJ, Hawiger J, Ruggeri ZM, Turitto VT, Thiagarajan P, Hoffmann T. Fibrinogen independent platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium mediated by glycoprotein IIb/IIIa complex at high shear rate. *J Clin Invest* 1989;83:288-297.
- 21) Savage B, Shattil SJ, Ruggeri ZM. Modulation of platelet function through adhesion receptors; a dual role for glycoprotein IIb/IIIa mediated by fibrinogen and glycoprotein Ib-von Willebrand factor. *J Biol Chem* 1992;267:11300-11306.
- 22) Grainick HR, Williams SB, Morisato DK. Effect of the multimeric structure of the factor VIII von Willebrand factor protein on binding to platelets. *Blood* 1981;58:387-397.
- 23) Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, et al. randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. *Lancet* 1994;343:881-886.
- 24) Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995;332:1553-1559.
- 25) Bellucci S, Ignatova E, Jaillet N, Boffa MC. Platelet hyperactivation in patients with essential thrombocythemia is not associated with vascular endothelial cell damage as judged by the levels of plasma thrombomodulin, protein S, PAI-1, tPA and vWf. *Thromb Haemost* 1993;70:736-742.

- 26) Green D, Kucuk O, Haring O, Dyer A. The factor VIII complex in atherosclerosis: effects of aspirin. *J Chronic Dis* 1981;34:21-26.
- 27) Hamsten A, Blomback M, Wiman B, et al. Haemostatic function in myocardial infarction. *Br Heart J* 1986;55:58-66.
- 28) Haines AP, Howarth D, North WRS, et al. haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1983;50:800-803.
- 29) Lip GYH, Lowe GDO, Metcalfe Mi, Rumley A, Dunn FG. Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen, von Willebrand factor and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysms. *Am J Cardiol* 1995;76:453-458.
- 30) Schmitz-Huebner U, Thompson SG, Balleisen L, et al. Lack of association between haemostatic variables and the presence or the extent of coronary atherosclerosis. *Br Heart J* 1988;59:287-291.
- 31) Moisseev SI. The role of hemostasis and rheologic properties of blood in stable and progressive exertion-induced stemocardia. *Kardiologija* 1988;28:67-71.
- 32) Bridges AB, McLaren M, Scott NA, Pringle TH, McNeill GP, Blech ii. Circadian variation of tissue plasminogen activator and its inhibitor, von Willebrand factor antigen, and prostacyclin stimulating factor in men with ischaemic heart disease. *Br Heart J* 1993;69:121-124.
- 33) Bridges AB, McAlpine HM, Pringle TH, McLaren M, Belch JJJ. Endothelial dysfunction in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993;126:45 1-452.
- 34) Giustolisi R, Musso R, Cacciola E, Cacciola RR, Russo M, Petralito A. Abnormal plasma levels of factor VIII/von Willebrand factor complex in myocardial infarction-Expression of acute phase reaction or index of vascular endothelium damage? *Thromb Haemostat* 1984;5 1:408.
- 35) Davies SW, Ranjadayalan K, Wickens DG, Dormandy TL, Timmis AD. Lipid peroxidation associated with successful thrombolysis. *Lancet* 1990;335:741-743.
- 36) Andreotti F, Hackett DR, Haider AW, et al. von Willebrand factor, plasminogen activator inhibitor-1 and C-reactive protein are markers of thrombolytic efficacy in acute myocardial infarction. *Thromb Haemostat* 1992;68:678-682.
- 37) Andreotti F, Roncaglioni C, Hackett DR, Khan MI, Regan T, Haider AW, et al. early coronary reperfusion blunts the procoagulant response of plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in acute myocardial infarction. *Am Coll Cardiol* 1990;16:1553-1560.

- 38) Blann A, Midgley H, Burrows G, et al. Free radicals, antioxidants and endothelial cell damage after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Coron Artery Dis* 1993;4:905-910.
- 39) Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O, Cofrancesco E, et al. The PLAT study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1063-1070.
- 40) Cortellaro M, Boschetti C, Cofrancesco E, et al. The PLAT study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patient. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1063-1070.
- 41) Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van der Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995;332:645-641.
- 42) Meade TW, Cooper JA, Stirling Y, Howarth DJ, Ruddock V, Miller GJ. Factor VIII, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease. *Br J Haematol* 1994;88:601-607.
- 43) Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park heart study. *Lancet* 1986;2:533-537.
- 44) Hamsten A, Wiman B, De Faire U, Blombäck M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1557-1563.
- 45) Montalescot G, Ankri A, Vicaut E, Drobinski G, Grosgeat Y, Thomas D. Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Circulation* 1995;92:31-38.
- 46) Smith FB, Lowe GDO, Fowkes FG, et al. Smoking, hemostatic factors and lipid peroxides in a population case-control study of peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 1993;102:155-162.
- 47) Woodburn KF, Rumley A, Pollock JG, Quin RO, Lowe GD. Prediction of outcome in infrainguinal bypass grafting. *Br J Surg* 1993;80:525-526.
- 48) Woodburn KR, Rumley A, Lowe GDO, Pollock JG. Fibrinogen and markers of fibrinolysis and endothelial damage following resolution of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;10:272-278.

- 49) Woodburn KR, Lowe GDO, Rumley A, Love J, Pollock JG. Relation of haemostatic, fibrinolytic and rheological variables to the angiographic extent of peripheral arterial occlusive disease. *Int Angiol* 1995;14:346-352.
- 50) Fowkes FGR, Lowe GDO, Housley E, et al. Cross-linked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease, and risk of coronary artery disease. *Lancet* 1993;342:84-86.
- 51) Edwards AT, Blann AD, Suarez-Mendez VJ, Lardi AM, McCollum CN. Systemic responses in patients with intermittent claudication after treadmill exercise. *Br J Surg* 1994;81:1738-1741.
- 52) Blann AD, Maxwell SRJ, Burrows G, Miller JP. Antioxidants, von Willebrand factor and endothelial cell damage in hypercholesterolaemia and vascular disease. *Atherosclerosis* 1995;116:191-198.
- 53) Blann AD, Seigneur M, Adams R, McCollum CN. Neutrophil elastase, von Willebrand factor, soluble thrombomodulin and percutaneous oxygen in peripheral atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:218-222.
- 54) Lip GYH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995;346:1313-1314.
- 55) Lip GYH, Lowe GDO, Rumley A, Dunn FG. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: Effects of warfarin Therapy. *Br Heart J* 1995;73:527-533.
- 56) Yamamoto K, Ikeda U, Seino Y, et al. Coagulation activity is increased in the left atrium of patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:107-112.
- 57) Lip GYH. Intracardiac thrombus formation in cardiac impairment: Investigation and the role of anticoagulant therapy. *Postgrad Med J* 1996;72:731-738.
- 58) Lip GYH, Zarifis J. Diastolic dysfunction: a review. *Eur J Intern Med* 1995;6:145-154.
- 59) Lip GYH, Lowe GDO, Metcalfe MJ, Rumley A, Dunn FG. Is diastolic dysfunction associated with thrombogenesis? A study of circulating markers of a prothrombotic state in patient with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1995;50:31-42.
- 60) Mettinger KL. A study of hemostasis in ischemic cerebrovascular disease. 1. Abnormalities in factor F III and antithrombin. *Thromb Res* 1982;26:183-192.
- 61) Uchiyama S, Tkaechi M, Osawa M, et al. Platelet function tests in thrombotic cerebrovascular disorders. *Stroke* 1983;14:511-517.

- 62) Wahlberg T, Blomback M, Overmark I. Blood coagulation studies in 45 patients with ischemic cerebrovascular disease and 44 patients with venous thromboembolic disease. *Acta Med Scand* 1980;207:385-390.
- 63) Liu L, Lin Z, Shen S. Changes of von Willebrand factor and antithrombin III levels in acute stroke: Differences between thrombotic and haemorrhagic stroke. *Thromb Res* 1993; 72:353-358.
- 64) Zarifis J, Blann AD, Farooqi IS, Sagar G, Beevers DG, Lip GYH. Increased soluble adhesion molecule P-selectin, von Willebrand factor and fibrinogen in acute stroke: evidence for early endothelial and haemorheological dysfunction. *Clin Sci* 1996; Suppl 34:27P.
- 65) Nilsson T, Mellbring G, Hedner U. Relationship between factors XII, von Willebrand factor and postoperative deep venous thrombosis. *Acta Chir Scand* 1986;152:347-349.
- 66) Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:152-155.
- 67) Penny WF, Weinstein M, Salzman EW, Ware JA. Correlation of circulating von Willebrand factor levels with cardiovascular hemodynamics. *Circulation* 1991;83:1630-166.
- 68) Geggel RL, Carvalho AC, Hoyer LW, Reid LM von Willebrand factor abnormalities in primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:294-299.
- 69) Collier A, Rumley A, Rumley AG, et al. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes* 1992;41:909-913.
- 70) Greaves M, Pickering C, Knight G, et al. Changes in factor VIII complex in diabetic ketoacidosis: evidence of endothelial cell damage? *Diabetologia* 1987;30:160-165.
- 71) Stehouwer CDA, Nauta JJP, Zeldenrust GC, Hackeng WLJ, Donker AJM, den Ottolander GJH. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340:310-323.
- 72) Kohriyama T, Katayama S, Tanaka E, Yamamura Y, Nakamura S. Coagulation and fibrinolytic parameters in patients with various angiopathies-analysis in cerebral

- thrombosis, diabetic and vasculitic neuropathies. *Rinsho Shinkeigaku-Clin Neurol* 1993;33:606-611
- 73) Nilsson TK, Boman K, Bjerle P, Hallmans G, Hellsten G. von Willebrand factor and fibrinolytic variables are differently affected in the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1994;235:419-423.
- 74) Steiner M, Reinhardt KM, Krammer B, Ernst B, Blann AD. Increased levels of soluble adhesion molecules in type 2 (for-insulin dependent) diabetes mellitus are independent of glycaemic control. *Thromb Haemost* 1994;72:979-984.
- 75) Davies MG. The vascular endothelium. A new horizon. *Ann Surg* 1993;218:593-609.
- 76) Lip GYH, Beevers DG. Abnormalities of rheology and coagulation in hypertension. *J Hum Hypertens* 1994;8:693-702.
- 77) Blann AD, Naqvi T, Waite M, McCollum CN. von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1993;7:107-111.
- 78) Lip GYH, Blann AD, Zarifls J, Beevers M, Lip PL, Beevers O. Soluble adhesion molecule Pselectin and endothelial dysfunction in essential hypertension: implications for atherogenesis. A preliminary report. *J Hypertens* 1995;13:1674-1678.
- 79) Varizi ND, Smith DH, Winer Rt, Weber MA, Gonzales EC, Meutel JM. Coagulation and inhibitory and fibrinolytic proteins in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:222-228.
- 80) Pedrinelli R, Giampietroe O, Camiassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994;344:14-18.
- 81) Brenner B, Zwang E, Bronshtein M, Seligsolm. von Willebrand factor multimer patterns in pregnancy-induced hypertension. *Thromb Haemost* 1989;62:715-717.
- 82) Deng L, Bremme K, Hansson LO, Blomback M. Plasma levels of von Willebrand factor and fibronectin as marker of persistent endothelial damage in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994;84:941-945.
- 83) Luscher TF. The endothelium: Target or promoter of hypertension? *Hypertension* 1990;15:482-485.
- 84) Blann AD, Hopkins J, Winkles I, Wainwright AC. Plasma and serum von Willebrand factor antigen concentrations in connective tissue disorders. *Ann Clin Biochem* 1992;29:67-71.

- 85) Lau CS, McLaren M, Mackay J, Belch JJ. Baseline plasma fibrinolysis and its correlation with clinical manifestation in patients with Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis* 1993;52:443-448.
- 86) Blann AD, Illingworth K, Jayson MI. Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1993;20:1325-1330.
- 87) Walberg-Jonsson S, Dalilén GH, Nilsson TK, Ranby M, Rantapää-Dahlqvist S. Tissue plasminogen activator inhibitor and von Willebrand factor in rheumatoid arthritis. *Clin Rheum* 1993;12:318-324.
- 88) Blann AD, Sheeran TP, Emery P. von Willebrand factor: increased levels are related to poor prognosis in systemic sclerosis and not to tissue autoantibodies. *Br J Biomed Sci* 1997; 54:in press.
- 89) Bryon MA, Allington MI, Chapel HM, Mowat AG, Cederholm-Williams SA. Indications of vascular endothelial cell dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1987;46:741-745.
- 90) Mastuda I, Tsukamoto M, Gohchi K, Saitoh N, Miyajima Y, Kazama M. Effect of total body cold exposure on plasma concentrations of vWf, endothelin-1 and thrombomodulin in SLE with or without Raynaud's phenomenon. *Acta Haematol* 1992;88:189-193.
- 91) Lindsey NJ, Dawson RA, Henderson FI, Greaves M, Hughes P. Stimulation of von Willebrand factor antigen release by immunoglobulin from thrombosis prone patients with systemic lupus erythematosus and the anti-phospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32:123-126.
- 92) Rosenbaum J, Pottinger BE, Woo P, et al. Measurement and characterization of circulating antiendothelial cell IgG in connective tissue diseases. *Clin Exp Immunol* 1988;72:450-456.
- 93) Hasselaar P, Derksen RHW, Bloksil L, de Groot PG. Cross-reactivity of antibodies directed against cardiolipin, DNA, endothelial cells and blood platelets. *Thromb haemost* 1990;63:169-173.
- 94) Cines DB, Lyss AP, Reeber M, Bina M, de Horatius RJ. Presence of complement-fixing antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1984;73:611-625.
- 95) Penning CA, Fench MAH, Rowell NR, Hughes P. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of human endothelium in systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Immunol* 1985;17:125-130.

- 96) Watson KV, Schorer AE. Lupus anticoagulant inhibition of in-vitro prostacyclin release is associated with a thrombosis-prone subset of patients. *Am J Med* 1991;90:47-53.
- 97) Lindsey N, Henderson F, Malia R, Greaves M, Hughes P. Serum masks the inhibition of thrombin-induced prostacyclin release produced by anticardiolipin antibodies. *Br J Rheumatol* 1992;31:179-183.
- 98) Rees MM, Rodgers GM. Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb Res* 1993;71:337-359.
- 99) Lenz SR, Sadler JE. Homocysteine inhibits von Willebrand factor processing and secretion by preventing transport from the endoplasmic reticulum. *Blood* 1993;81:683-689.
- 100) Dudman NPB, Hicks C, Wang J, Wilcken DEL. Human arterial endothelial cell detachment in vitro: its promotion by homocysteine and cysteine. *Atherosclerosis* 1991;94:89-91.
- 101) Blann AD. Endothelial cell damage and homocysteine. *Atherosclerosis* 1992;94:89-91.
- 102) Molgaard L, Malinow MR, Lassvik C, Holm AC, Upson B, Olsson AG. Hyperhomocyst(e)inaemia an independent risk factor for intermittent claudication. *J Int Med* 1992;231:273-279.
- 103) Reggeri ZM. von Willebrand factor as a target for antithrombotic intervention. *Circulation* 1992;86 Suppl 111:111-26-111-29.
- 104) Blann AD. von Willebrand and atherosclerosis. *J Intern Med* 1995;237:432-433.
- 105) Blann AD, Jackson P, Bath PMW, Watts GF. von Willebrand factor, a possible indicator of endothelial cell damage, decreases during long-term compliance with a lipid-lowering diet. *J Int Med* 1995;237:557-561.
- 106) Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88:1785-1792.
- 107) Shahar E, Folsom AR, Wu KK, et al. Associations of fish intake and dietary non polyunsaturated fatty acids with a hypercoagulable profiles. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1205-1212.
- 108) Riemersma RA, Wood DA, Butler S, et al. Linoleic acid content of adipose tissue and coronary heart diseases. *Br Med J* 1986;292:1423-1427.

- 109) Blann AD, Davies A, Miller IP, McCollum CN. von Willebrand factor and soluble E-selectin in hyperlipidaemia: relationship to lipids and vascular disease. *Am J Haem* 1997;55:in press.
- 110) Blann AD, Bushell D, Davies A, Faragher EB, Faragher EB, Faragher EB, Miller IP, McCollum CN. von Willebrand factor, the endothelium and obesity. *Int J Obesity* 1993;17:723-725.
- 111) Sobel M, Bird KE, Tyler-Cross R, et al. Heparins designed to specifically inhibit platelet interactions with von Willebrand factor. *Circulation* 1996;93:992-999.
- 112) Dardik R, Ruggeri ZM, Savion N, Gitel S, Martinowitz U, Chu V, Varon D. Platelet aggregation on extracellular matrix: Effect of a recombinant GPIIb-binding fragment of von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1993;70:522-526.
- 113) Phillips MD, Moake JL, Nolasco L, Turner N. Aurin triearoxylic acid: a novel inhibitor of the association of von Willebrand factor and platelets. *Blood* 1988;72:1898-1903.
- 114) Stuart J, George AJ, Davies AJ, et al. haematological stress syndrome in atherosclerosis. *J Clin Pathol* 1981;34:464-467.
- 115) Uchiyama T, Matsumoto M, Kobayashi N. Studies on the pathogenesis of coagulopathy in patients with arterial thromboembolism and malignancy. *Thromb Res* 1990;59:955-965.
- 116) Blann AD. von Willebrand factor as a marker of injury to the endothelium in inflammatory vascular disease. *J Rheumatol* 1993;20:1469-1471.
- 117) Pober JS. Cytokine mediated activation of vascular endothelium. *Am J Pathol* 1988;133:426-433.
- 118) Pearson JD. Vessel wall interactions regulating thrombosis. *Br Med Bull* 1995;50:776-788.
- 119) Blann AD, Steele C, McCollum CN. The influence of smoking on soluble adhesion molecules and endothelial cell markers. *Thromb Res* 1997;in press.
- 120) Gregory YH, Andrew Blann A: von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorder? *Card Research* 34 (1997) 255-265.
- 121) Hipertansiyon: Türkiye klinikleri Kardiyoloji dergisi Ekim 2000 Cilt 13, sayı 5
- 122) Blann AD, McCollum CN von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg* 1994 Jan; 8 (1):10-5.

123) Blann AD, Waite MA von Willebrand factor and soluble E-selectin in hypertension: influence of treatment and value in predicting the progression atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1996 Feb; 7(2):143-7.

124) Haffner SM; Klein BE; Moss SE; Klein R Lp(a) is not related to retinopathy in diabetic subject. Division of Clinical Epidemiology, University of Texas Health Science Center, San Antonio Department of Medicine, USA. *SR-Eur J Ophthalmol*, 5(2):119-23 1995 Apr-Jun.