

165184

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PREHİPERTANSİYON İLE ATEROSKLEROTİK
İNFLAMATUAR GÖSTERGELER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Reihan BAUBEC

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Yusuf ATMACA

ANKARA

2005

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği olan tüm hocalarıma, bu tezin planlanması, yürütülmesi ve yazdırılması aşamalarında bana her türlü desteği esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Yusuf Atmaca' ya sonsuz teşekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Kısaltmalar	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prehipertansiyon ve Yüksek Normal Kan Basıncı	3
2.2. Koroner Arter Hastalığının Risk Faktörleri ve Endotel Hasarı	6
2.3. Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein	7
2.4. Homosistein ve Kardiyovasküler Hastalık	10
2.5. Homosistein ve Hipertansiyon	15
2.6. Fibrinojen	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Hasta Grubu	19
3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	19
3.3. Laboratuvar ve Biyokimyasal Ölçümler	19
3.4. Kan Basıncı Ölçümü	20
3.5. Deneklerin Değerlendirilmesi	20
3.6. İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
4.1. Demografik Özellikler	21
4.2. İnflamasyon Göstergeleri	22
4.3. Klasik Risk Faktörleri ile İnflamatuvar Göstergeler Arasındaki İlişki	23
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ	32
ÖZET	33
SUMMARY	34
KAYNAKLAR	35

KISALTMALAR

BHMT: Betain-Homosistein Metil Transferaz

CBS: Sistatyonin β Sentaz

CRP: C-Reaktif Protein

Fp: Fibrinopeptid

hs-CRP: Yüksek Duyarlı (high-sensitive) C-Reaktif Protein

HDL: High Density Lipoprotein (Yüksek Molekül Ağırlıklı Lipoprotein)

İL: İnterlökin

ICAM: İntercellular Adhesion Molecule

JNC: Joint National Committee

KAH: Koroner Arter Hastalığı

LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük Molekül Ağırlıklı Lipoprotein)

MCSF: Macrophage Colony-Stimulating Factor

MS: Metiyonin Sentaz

MTHFR: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz

NHANES: National Health And Nutrition Examination Survey

SAH: S- Adenozil Metiyonin

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

VCAM: Vascular Cell Adhesion Molecule

VLDL: Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Molekül Ağırlıklı Lipoprotein)

1. GİRİŞ

Hipertansiyon, dünyada morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir hastalıktır. Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı, tedavileri çok pahalı kardiyovasküler, serebral ve renal komplikasyonlara yol açmakta ve tüm ülkelere ciddi ekonomik yük getirmektedir. Bu nedenle dünyada olduğu gibi ülkemizde de hipertansif hastaların belirlenmesi ve uygun kan basıncı kontrolü öncelikli sağlık hedeflerinden biri durumundadır.

Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, ailede koroner arter hastalığının varlığı ve sigara aterosklerotik koroner kalp hastalığı için major risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı riski arasındaki ilişki birçok epidemiyolojik ve klinik veriler ile ortaya konmuştur. Kardiyovasküler olay gelişme riski hipertansif hastalarda yaklaşık iki kat yüksektir.

Hipertansiyon, aterogeneze birbiriyle bağlantılı birkaç mekanizma üzerinden katkıda bulunur. Endotel disfonksiyonu hipertansiyonun erken evrelerinden itibaren ortaya çıkar. Endotele bağımlı vazodilatatörlere yanıtın azalması, lipoproteinlere karşı damar geçirgenliğinin artması, endotelin üretimi ve artmış lökosit tutunması endotel fonksiyon bozukluğunun aterogenezi destekleyen olumsuz etkileridir. Hipertansif süreç, hem küçük, hem de büyük arterlerin yapısal yeniden biçimlenmesi ile ilişkili olabilir. Küçük arterlerde damar düz kası kitlesi artmadan lümen daralır. Büyük arterlerde ise yeniden biçimlenme esnasında lümen genişler. Vasküler hücre büyümesi ve proliferasyonu hipertansiyon tarafından uyarılabilir.

İnflamatuvar göstergelerle (CRP, fibrinojen, IL-1, IL-6, TNF- α , serum amiloid A) ateroskleroz ve kardiyovasküler olay riski arasında paralellik bildiren çok sayıda araştırma mevcuttur. Ayrıca, hipertansiyon, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak dolaşımdaki birçok inflamatuvar göstergeler ile birliktedir. Bu da hipertansiyonunun potansiyel bir proinflamatuvar durum olabileceğini desteklemektedir (1,2).

Prehipertansiyon JNC VII raporuna göre sistolik kan basıncının 120-139 mmHg ve diastolik kan basıncının 80-89 mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır (3).

Çalışmamızdaki amaç prehipertansiyon ile aterosklerozla bağlantısı olduğu düşünölen yeni inflamatuvar göstergeler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prehipertansiyon ve Yüksek Normal Kan Basıncı

Kardiyovasküler hastalık için kan basıncı güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür (4). NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) verilerine göre A.B.D.'de erişkin popülasyonunun 1/3' ünün hipertansiyonu olduğu bildirilmiştir (5). Diğer ¼'ünün kan basıncı ise "prehipertansiyon" sınırlarındadır (sistolik kan basıncı 120-139 mmHg veya diastolik kan basıncı 80-89 mmHg) (6).

Kan basıncı ile ilgili koroner arter hastalığı ölümlerinin %15' i prehipertansif olanlarda gelişmektedir (7). JNC VII' ye göre hipertansiyon sınıflaması Tablo 1.1' de gösterilmiştir.

Tablo 1.1 : JNC 7 Raporu' na göre hipertansiyon sınıflaması

Kategori	Sistolik Kan Basıncı mmHg	Diastolik Kan Basıncı mmHg
Normal	< 120 ve	<80
Prehipertansiyon	120-139 veya	80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159 veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥160 veya	≥100

Avrupa Kardiyoloji Derneğinin 2003 Hipertansiyon kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması Tablo 1.2’ de gösterilmiştir. Burada prehipertansiyon terimi yerine yüksek normal kan basıncı terimi kullanılmaktadır. Buna göre sistolik kan basıncının 130-139 ve diastolik kan basıncının 85-89 mmHg arasında olması yüksek normal olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 1.2 : Avrupa Kardiyoloji Derneği 2003 Hipertansiyon kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması

Kategori	Sistolik Kan Basıncı mmHg	Diastolik Kan Basıncı mmHg
Optimal	<120 ve	< 80
Normal	120-129 veya	80-84
Yüksek normal	130-139 veya	85-89
Evre 1 (hafif)	140-159 veya	90-99
Evre 2 (orta)	160-179 veya	100-109
Evre 3 (ciddi)	≥180	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	<90

Prehipertansiflerde hipertansiyon gelişme riski iki kat daha yüksektir (8). Sistolik kan basıncı / diastolik kan basıncı 115/75 mmHg değerleri ile başlayarak her 20/10 mmHg artış ile kardiyovasküler hastalık riski 2 kat artmaktadır (9).

Framingham çalışmasına katılanlardan (hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olmayan) yüksek normal kan basıncı olan 35-64 yaş arası kişilerde 10 yıllık kümülatif hastalık risk insidansı kadınlar için %4, erkekler için %8 olarak hesaplanmıştır. Bu insidans 65-90 yaş arası kadınlar için %18, erkekler için %25 olarak bulunmuş. Yüksek normal kan basıncı olanlarda kardiyovasküler hastalık riski kadınlarda 2,5 kat, erkeklerde 1,6 kat daha fazladır (10). Yüksek normal kan basıncı olan yaşlı hastalarda kan basıncının düşürölmesi 5 yıllık kardiyovasküler riskini %25 oranında azaltmaktadır. Ayrıca, yüksek normal kan basıncı ile karotis intima media kalınlığı, diastolik fonksiyon bozukluğu ve kalbin morfolojik değışiklikleri arasında ilişki bulunmuştur.

Artmış arter duvar basıncının hemodinamik sonuçları hemorajik inme, aort diseksiyonu ve akut akciğer ödemi gelişimini açıklayabilir. Ancak erken ateroskleroz gelişimi ve akut kardiyovasküler olaylar için artmış risk oranlarının açıklanmasında başka mekanizmalar etkili olabilir. Bu mekanizmaların arasında artmış sempatik aktivite, artmış renin-anjiyotensin sistemin aktivitesi, psikososyal ve çevresel faktörler sayılabilir (11). Kan basıncı ile ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler olay risk arasındaki ilişki endotel fonksiyon bozukluğuna bağlı olabilir.

Prehipertansiyonda nitrik oksit aktivitesi azalmıştır, endotelin-1 aktivitesi artmıştır (11). Bu nedenle proaterosklerotik ve antiaterosklerotik faktörlerin aktiviteleri arasında bir dengesizlik söz konusudur. Mainous ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada 12 yıl takip sonrası kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite normal kan basıncı olup risk faktörleri olmayanlarda %0,4, prehipertansif ve risk faktörleri olmayanlarda %3, prehipertansif ve risk faktörleri olanlarda %4,9 olarak bulunmuştur (12). Prehipertansif kan basıncı düzeyleri yüksek riskli hastalar için istenenden yüksek iken düşük riskli hastalar için kabul edilebilir düzeydedir.

Prehipertansiyon teriminin kullanılmasının sebebi yaşam tarzı değışiklikleri ile erken müdahale edilebilecek bireylerin belirlenip kan basınçlarının hipertansif düzeylere çıkmasının önlenmesidir. Prehipertansiyon bir hastalık kategorisi değil, hipertansiyonun gelişimi için yüksek riskli olan bireyleri belirleyen bir sınıftır.

JNC VII kılavuzuna göre prehipertansiyonu olan bireylere hedef organ hasarı yoksa sadece yaşam tarzı modifikasyonu önerilmektedir. Ancak hedef organ hasarı varsa ilaç tedavisi tavsiye edilmektedir. Avrupa kılavuzuna göre ise kişinin risk durumu çok

yüksek, yüksek, orta ve düşük olarak belirlenmektedir. Buna göre yüksek normal kan basıncı olan hastaların risk çok yüksek ve yüksek ise ilaç tedavisi önerilmektedir. Eğer kişinin risk durumu orta ve düşük ise sadece yaşam tarzı modifikasyonu ve takip tavsiye edilmektedir.

2.2. Koroner Arter Hastalığın Risk Faktörleri ve Endotel Hasarı

Koroner arter hastalığına bağlı morbidite ve mortalitenin önlenmesinde primer klinik yaklaşım, koroner arter hastalığının risk faktörlerinin azaltılmasıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda risk faktörlerinin koroner arter hastalığına negatif yönde etki yaptıkları belirlenmiştir. Koroner arter hastalığı risk faktörleri JNC VII' de şöyle belirtilmiştir:

Major risk faktörler:

1. Hipertansiyon
2. Yaş (erkeklerde >55, kadınlarda >65)
3. Diabetes Mellitus
4. Yüksek LDL (ya da total) kolesterol veya düşük HDL-kolesterol
5. Glomerül filtrasyon hızının < 60 ml/dak
6. Ailede erken kardiyovasküler hastalık (erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <65 yaş)
7. Mikroalbuminüri
8. Obezite (vucüt kitle indeksi ≥ 30 kg/m²)
9. Fiziksel inaktivite
10. Sigara

Kardiyak risk değerlendirmesinde klasik risk faktörlerine ilave olarak yeni biyokimyasal göstergelerde eklenmiştir (13,14). Bunlar :

1. Yüksek duyarlı C-reaktif protein
2. Homosistein
3. Lipoprotein (a)
4. Fibrinojen

Aterosklerozisin her aşamasındaki moleküler ve hücreyel yanıtların inflamasyona bağlı olduğu ileri sürülmektedir (15). Endotel disfonksiyonu normal endotelin hemostatik özelliklerini bozarak inflamatuvar hücre aktivasyonuna sebep olmaktadır. Devam eden inflamasyon, bu lezyon bölgelerine plazmadan daha fazla makrofaj ve lenfosit göçüne neden olur. Bu hücrelerin aktivasyonu, çeşitli enzim, sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasına yol açar. Neticede plak büyümesi ve ilerlemiş lezyonlarda plak içinde nekroz meydana gelir.

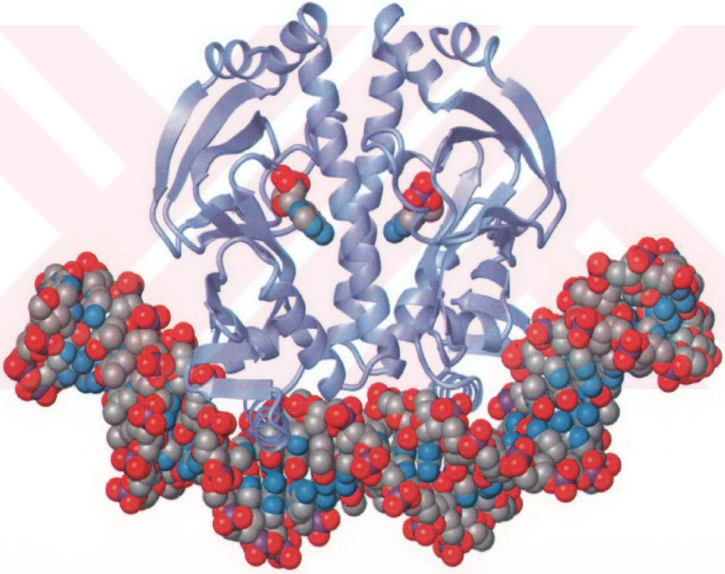
Endotel ve altındaki düz kas hücrelerinde zedelenmenin en önemli nedeni düşük dansiteli lipoproteinlerdir (LDL) (16,17). Bu zararlı etkiler özellikle, LDL oksidasyona uğrayınca belirginleşir (17,18). Makrofaj içine okside olmuş LDL' nin alınmasıyla lipid peroksidler ve kolesterol esterleri oluşur ve bu süreç köpük hücrelerinin meydana gelmesi ile sonuçlanır. Bu değişikliğe uğramış LDL' nin parçalanması ve uzaklaştırılması sürecinde inflamatuvar bir yanıt oluşur. Monosit ve makrofajların aracılık ettiği inflamatuvar yanıt, tümör nekroz faktör (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve makrofaj koloni uyarıcı faktör (MCSF) gibi inflamatuvar sitokinlerin daha fazla salınımına neden olur. Bu proinflamatuvar sitokinler interlökin-6'y aktive ederek karaciğerden C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının salınmasına yol açarlar. Ayrıca, doğrudan etki ile de endotelden VCAM-I (Vascular cell adhesion molecule) ve ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule) gibi yüzey adezyon moleküllerinin salınımına neden olurlar. İnflamasyonun varlığını kanda bazı akut faz reaktanlarını veya endotelden salınan periferik belirleyicileri ölçerek anlamak mümkündür.

2.3. Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein

İnflamatuvar göstergelerle (CRP, fibrinojen, IL-1, IL-6, TNF- α , serum amiloid A, ICAM-1, VCAM-1, selektin E-,P-,L-, fosfolipazlar) kardiyovasküler olay riski arasında paralellik bildiren çok sayıda araştırmanın varlığı (19-21), bu göstergelerin aterosklerotik hastaların risk sınıflandırmasında kullanılabileceği fikrini oluşturmuştur. Bunlardan klinikte en fazla kullanılanı hs-CRP olarak adlandırılan yüksek duyarlılık CRP'dir. Son yıllarda 0,175 mg/L' nin altındaki CRP değerlerini bile saptayabilen hs-

CRP yöntemi geliştirilmiştir (22). Böylece CRP'deki küçük, ancak klinik olarak anlamlı olabilecek yükselmelerin tespiti mümkün olmaktadır. Bu durum özellikle kardiyovasküler inflamasyonun prognoza etkisinin klinik çalışmalarla değerlendirilmesine imkan tanımıştır. Değerleri zaman içinde stabil olduğundan dolayı C-reaktif protein iyi bir inflamasyon göstergesidir. İnflamasyon dışında bir nedenle değerleri yükselmeyip oldukça hassas ve ucuz bir testle ölçümü mümkündür (23).

CRP pentraxin ailesinden bir proteindir. Moleküler yapısı simetrik bir dimer şeklindedir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1: CRP- moleküler yapı

Koroner arter hastalığı risk sınıflandırılmasında Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından hs-CRP'nin sınır (cutt-off) değerleri düşük risk için <1 mg/L , orta risk için

1-3 mg/L, yüksek risk için > 3 mg/L olarak belirlenmiştir (23). Prospektif çalışmalarda gösterilmiştir ki bazal hs-CRP değerleri yüksek olan sağlıklı kişilerin gelecekte koroner arter hastalığı riski yüksektir (24,25). Geçtiğimiz yıllarda yayınlanan bildiriye göre asemptomatik kişilerin kardiyovasküler riskinin belirlenmesinde rutin tarama testi olarak hs-CRP ölçümü önerilmemektedir. Bu raporda hs-CRP ölçümü ile ilgili şu önerilerde bulunulmuştur :

Klas II a :

1. Framingham risk skoruna göre risk değerlendirilmesinde 10 yıllık koroner arter hastalığı riski %10 ile %20 arası olanlarda bağımsız bir risk göstergesi olarak kullanılabilir. Bu ölçümün yapılması takip eden hekim kararına bağlıdır ve koroner arter hastalığının ileri tetkiki ve primer korunmasının düzenlenmesinde yol göstericidir. Bu yöntemle düzenlenen tedavinin yararları net bilinmemektedir (kanıt düzeyi B).
2. hs-CRP düzeyleri kalıcı olarak ve açıklanamayan bir şekilde > 10 mg/L olan kişilerde kardiyovasküler olmayan etiyolojiler araştırılmalıdır (kanıt düzeyi B).
3. Stabil koroner arter hastalığı veya akut koroner sendromu olan hastalarda hs-CRP ölçümleri reküren olayları (ölüm, miyokard infarktüsü, perkütan girişim sonrası restenoz) belirlemede faydalı olabilir. Bu yöntemle düzenlenen tedavinin yararları net bilinmemektedir (kanıt düzeyi B).
4. hs-CRP ölçümleri ideal olarak aç yada tok karnına, iki hafta arayla iki kez yapıp ortalamarı alınmalıdır. hs-CRP > 10 mg/L test tekrarlanmalı ve hasta enfeksiyon ve inflamasyonunun diğer sebepleri açısından araştırılmalıdır.

Klas II b :

1. Koroner arter hastalığı olup olmadığı bilinmeyen erişkinlerde takip eden hekimin kararı doğrultusunda koroner risk belirlenmesi için bağımsız bir gösterge olabilir. Bu stratejinin faydaları bilinmemektedir (kanıt düzeyi C).
2. Hastaların yaşam tarzı değişiklikleri motive etmekte hs-CRP düzeyleri faydalı olabilir. Bu stratejinin faydaları bilinmemektedir (kanıt düzeyi C).

Klas III :

1. Bütün toplumun kardiyovasküler risk değerlendirilmesi için hs-CRP ölçümü (kanıt düzeyi C).
2. Koroner riskin belirlenmesinde hs-CRP risk yanısıra diğer inflamatuvar göstergelerin (sitokinler, diğer akut faz reaktanları) ölçümü (kanıt düzeyi C).
3. Sekonder koruma yöntemlerinin uygulaması hs-CRP düzeylerine dayandırılması (kanıt düzeyi A).
4. Akut koroner sendromları için tedavi kılavuzlarının hs-CRP düzeylerine dayandırılması (kanıt düzeyi A).
5. Tedavi etkisini takip etmek için ardışık hs-CRP ölçümleri (kanıt düzeyi C).

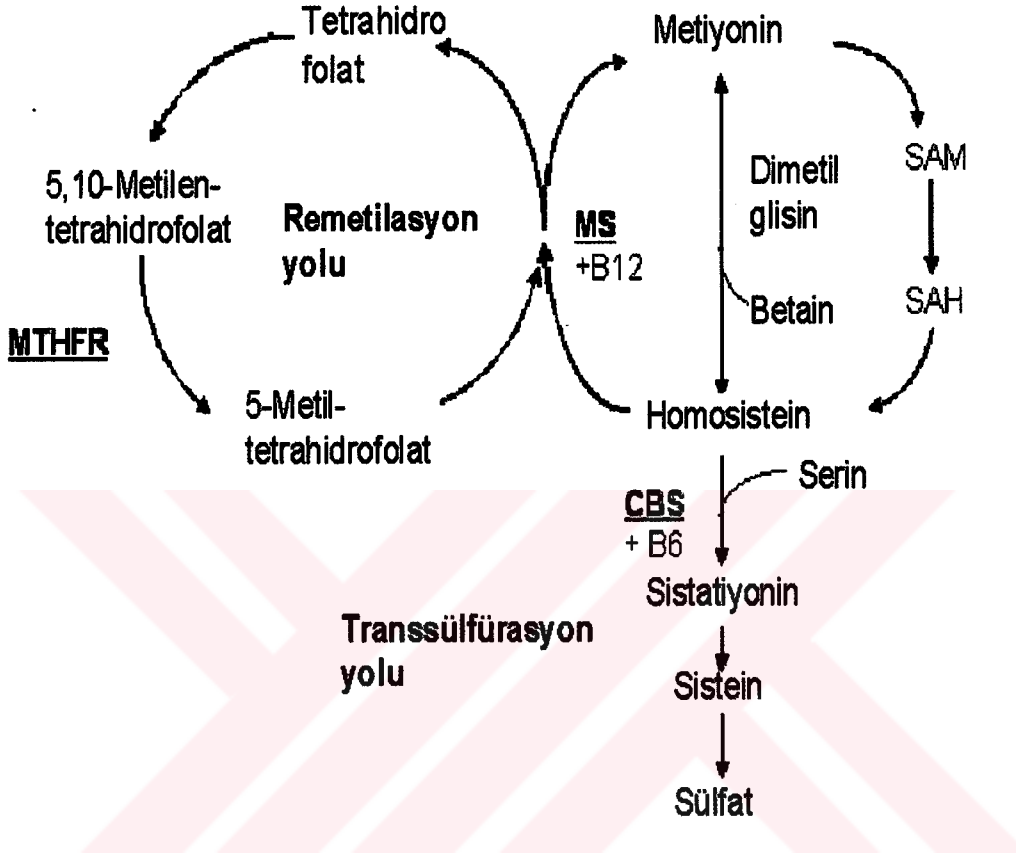
Klinik olarak sağlıklı kişileri kapsayan 4 prospektif çalışmada (26-29) hs-CRP düzeyi ile gelecekteki kardiyovasküler olay gelişimi arasında diğer faktörlerden bağımsız bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmalar arasında en önemli yer tutan "Physicians' Health Study" den elde edilen veriler yüksek plazma CRP konsantrasyonunun inme riskini 2 kat, miyokard infarktüsü riskini 3 kat, periferik arter hastalığı riskini 4 kat arttırdığı yönündedir (28,29).''Women's Health Study'' de LDL-kolesterole kıyasla yüksek CRP düzeyleri koroner arter hastalığı için güçlü bir prediktör olarak bulunmuştur (30).

2.4. Homosistein ve Kardiyovasküler Hastalık

Homosistinürisi olan hastalarda prematüre tromboembolizm ve aterosklerozun sık görüldüğü gözlemlendikten sonra ilk kez 1975 yılında McCully tarafından "aterosklerozda homosistein teorisi" ileri sürülmüş ve homosistein vasküler hastalıklara yol açabileceği hipotezi geliştirilmiştir (31). Homosistein 1976 yılında Wilcken ve arkadaşları tarafından vasküler hastalık risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Son 10 yılda kardiyovasküler hastalıklara dair çok sayıda retrospektif ve prospektif klinik çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların büyük kısmında artan plazma total homosisteininin koroner, serebral ve periferik vasküler hastalıklar için bir risk faktörü oluşturduğu

bildirilmiştir ve kolesterol, sigara, obezite gibi diğer major risk faktörleri arasında yerini almıştır. Homosistein, günümüzde kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıklar için diğer risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (32-36).

Homosistein, metionin metabolizması sırasında oluşan ve tiol içeren bir aminoasittir. Homosistein, kofaktör olarak vitamin B12 kullanılırsa remetilasyonla tekrar metiyonine veya vitamin B6 kullanılırsa transsülfürasyonla sisteine metabolize olabilir. Homosistein, 5-metil tetra hidrofolat varlığında B12' ye bağımlı metiyonin sentaz (MS) tarafından metiyonine remetile olur. Daha sonra, CH₂THF metilen tetra hidrofolat redüktaz (MTHFR) ile 5-metil tetra hidrofolata (CH₃THF) indirgenir. Karaciğer ve böbrekte homosistein remetilasyonu betain-homosistein metil transferaz (BHMT) aracılığıyla gerçekleşir. Metiyonin siklusunda, dietle alınan metiyonin, metil transferaz için metil grubu vericisi olarak yardım eden S-adenozil metiyonin (SAM)'e dönüşür. Bu reaksiyonda oluşan diğer bir ürün, SAH hidrolaz tarafından homosistein ve adenoze hidrolizlenen S-adenozil homosistein (SAH)' dir. Homosistein, ayrıca, katabolik transsülfürasyon yoluna da girer. Bu yoldaki ilk enzim B6' ya bağımlı sistatyonin β -sentaz (CBS)' dir. Sistatyonin, B6'ya bağımlı sistatyonaz aracılığıyla sisteine dönüşür. Oluşan sistein daha sonra inorganik sülfata dönüşerek idrarla atılır. Transsülfürasyon yolu, sınırlı doku dağılımı gösterir (karaciğer, böbrek, pankreas ve beyin) (Şekil 1.2).



Şekil 1.2: Homosistein metabolizması

CBS: sistatyonin β sentaz; MS: metiyonin sentaz; SAM: S- adenzil metiyonin;

SAH: S-adenozil homosistein; MTHFR: metilen tetrahidrofolat redüktaz

İnsan plazmasında, homosistein birkaç formda bulunur. Yaklaşık %70-80'i temel olarak albumine olmak üzere proteinlere disülfid bağları ile bağlıdır. Geri kalan homosistein oksidlenerek dimerler (homosistin) veya sisteinle birleşerek mikst disülfidler oluşturur. Homosistein, çok küçük bir oranda (< %1) dolaşımda serbest olarak bulunur. Günümüzde, plazmadaki farklı homosistein formlarını topluca ölçebilen birçok teknik vardır. Bu metodlarla ölçüm sonuçları, total homosistein olarak verilir (37). Sağlıklı popülasyonda normal total homosistein oranı, çeşitli çalışmalarda açıkta 5-15 μ mol/L arasında bildirilmiştir. Bu oran, genetik ve sonradan kazanılan olmak üzere

birçok faktörden etkilenmektedir. Metilen tetra hidrofolat redüktaz (MTHFR)'ın C677T (677C→T) mutasyonu gibi genetik faktörler, termolabilite, aktivite azalması ve özellikle düşük folatlı diet sonucunda açlık hiperhomosisteinemi gelişir (38,39).

Plazma homosistein düzeylerinin 15 µmol/ l üzerinde olması aterotrombotik damar hastalığı gelişmesine katkıda bulunan önemli bir risk faktörüdür. Bu düzeyin en önemli belirleyicisi kişinin genetik yapısı (özellikle MTHFR genotipi) ile plazma B12 ve folat düzeyleridir. "Physicians Health Study" çalışmasında 15µmol/L üzerinde homosistein düzeyi bulunanlarda 5 yıl içinde miyokard infarktüsü geçirme riski 3,4 kat artmıştır. Semptomatik aterosklerotik vasküler hastaların %13-%47'sinde hiperhomosisteinemi olduğu saptanmıştır (40).

1995 yılında, Boushey ve arkadaşları 27 prospektif ve retrospektif çalışmanın metaanalizini yayınlamışlar ve koroner arter hastalığı ile hiperhomosisteinemi arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, total homosisteindeki 5 µmol/L artışa karşılık koroner arter hastalığı riskinin kadınlarda %80 ve erkeklerde %60 arttığı tespit edilmiştir (41). Bazı prospektif çalışmalarda ise homosisteinin kardiyovasküler hastalık gelişimine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (42-44).

Plazma homosisteininde yaklaşık %25 artışa neden olan homozigot MTHFR C677T mutasyonu olanlarda KAH riskinin arttığı gösterilememiştir (39,45). Bu nedenle, bazı araştırmacılar hafif hiperhomosisteineminin vasküler hastalıklarda neden olamayacağını düşünmektedir. Bu görüşe alternatif olarak, diğer konvansiyonel risk faktörleri ile birlikte yüksek total homosisteinin kardiyovasküler hastalık riskini artıracağı öne sürülmektedir (46).

Homosisteinin kardiyovasküler hastalıktaki etkisi tartışmalı olduğu için bu aminoasitin vasküler hastalıklara neden olduğuna dair daha fazla veriye ve etki mekanizmasının açıklanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. İleri sürülen mekanizmalarda, total homosisteinin endotelial disfonksiyona, düz kas hücre proliferasyonuna, ekstrasellüler matriks proliferasyonuna, lipid oksidasyonuna, sitotoksiteye veya koagülasyon ve trombositlere olumsuz etkisi sonucu vasküler hasara neden olabileceği ileri sürülmüştür (47). Homosisteinin ateroskleroz ve trombozda oynadığı roller bilinmemesine rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalar hiperhomosisteineminin direkt

olarak vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olabildiği, endotelin antikoagülan özelliğini prokoagülana dönüştürebildiği ve in vitro düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olabileceği gösterilmiştir (48,49). Homosistein, vasküler düz kas hücrelerinde mitogeneze ve sitotoksik etkiye de neden olabilir (50). Bazı araştırmacılar, hiperhomosisteinemide güçlü bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörü olan nitrik oksitin sıgır endotelyal hücrelerinden salınımının bozulduğunu göstermişlerdir (51). Nitrik oksit salınımının ve/veya etkilerinin azalması, hiperhomosisteinemide gözlenen trombotik olaylara neden olabilir (52).

Aterosklerozda, endotel hasarı kritik öneme sahip olup hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (53). Bu nedenle, homosisteinin bazı etkileri endotelyal disfonksiyon ve daha spesifik olarak nitrik oksidin salınımı ve/veya etkilerinin azalması sonucu ortaya çıkmaktadır. Orta yaşlı Çinlilerden oluşan ve belirli bir vasküler risk faktörü saptanmayan 14 kişilik bir grupta yapılan çalışmada, akıma bağlı dilatasyon ölçümleri yapılmış ve hiperhomosisteinemisinin (total homosistein= 34,8µmol/L) akıma bağlı dilatasyonu bozarak endotelyal disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (54). Başka bir çalışmada, ailesinde ateroskleroz anamnezi ve klinik bulguları olmayan hiperhomosisteinemili (19,2µmol/L) 26 yaşlı hastada benzer şekilde akıma bağlı dilatasyonun azaldığı gösterilmiştir (55).

Klasik homosisteinüriye göre koroner arter hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik vasküler hastalıkların eşlik ettiği hafif hiperhomosisteinemide homosisteinin oynadığı rol daha azdır. Ancak önceden myokard infarktüsü geçiren serebrovasküler trombozlu yaşlı erkeklerde total homosisteinin 10 µmol/L'den yüksek olduğu tespit edilmiş, akut koroner sendromlu hastalarda pıhtılaşma faktörleri ile homosistein arasında ilişki bulunmuş ve koroner yetmezlikli hastalara folik asit ve antioksidan vitaminler verilerek total homosistein konsantrasyonu azaltılabilmektedir (56–58). Bu nedenlerle, total homosisteinin konsantrasyonunun düşürülmesiyle kardiyovasküler hastalığın mortalite ve morbiditesinin azaltılabileceği sanılmaktadır.

Prospektif çalışmalarda homosistein düzeyindeki %25 azalma sonrası koroner arter hastalığı riski % 11, serebrovasküler olay riski % 19 ile azaldığını görülmüştür (59).

2.5. Homosistein ve Hipertansiyon

Bazı çalışmalarda yüksek homosistein düzeylerinin sistolik kan basıncının yükselmesi ile birlikte olduğu görülmüştür (60–65). Bu çalışmaların çoğunda (64) her 5µmol/L plazma homosistein düzeylerindeki artış, erkeklerde sistolik kan basıncında 0,7 mmHg, diastolik kan basıncında 0,5 mmHg, kadınlarda ise sistolik kan basıncında 1,2mmHg, diastolik kan basıncında 0,7 mmHg yükselmesi ile ilişkilidir. Metionin yüklemesi sonrasında gelişen akut hiperhomosisteinemi nabız basıncında artışı indüklemektedir (66).

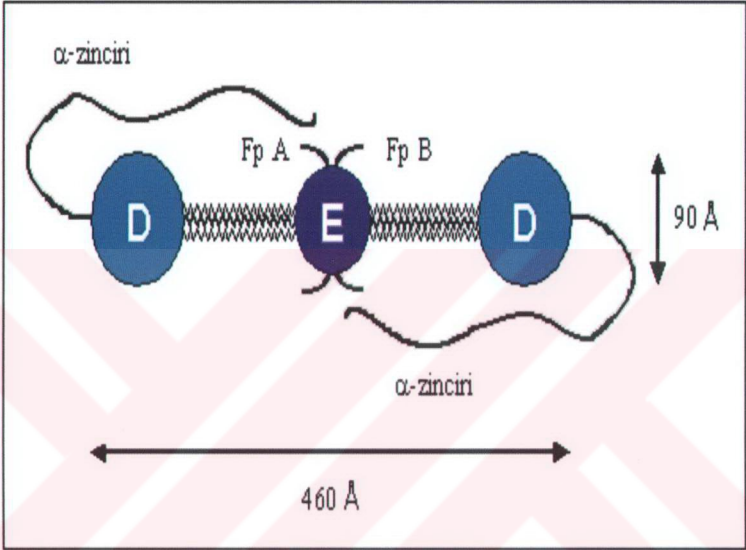
Deneyssel çalışmalarda homosisteinin vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve endotel disfonksiyonunu (67) arterioler konstriksiyonu ve periferik rezistansı arttırdığı gösterilmiştir. Koroner arterlerde, homosisteinin endotel proliferasyonunu inhibe eden maddelerden tümör nekrozan faktör alfa ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (68).

Homosistein daha çok sistolik kan basıncı ile ilişkili olduğundan hiperhomosisteineminin arter duvar sertliğini arttırdığı düşünülmektedir. Teorik olarak, homosistein elastin liflerin yıkımını, kollajen birikimini ve düz kas hücre aktivitesini arttırarak arter duvar sertliği artışına yol açabilir (67). Yine de homosisteinin arter duvar üzerindeki değişiklikler ile ilgili sonuçlar çelişkilidir ve homosistein düzeylerinin azalması ile arter duvar sertliğini azaldığını gösteren kontrollü çalışmalar henüz mevcut değildir (69).

2.6. Fibrinojen

Fibrinojen, iki simetrik yarı molekülün disülfid bağlarla köprü oluşturduğu büyük bir moleküldür. Molekülde A α , B β ve G γ polipeptid zincirleri vardır (70). Trombin önce A α zincirinin amino ucunu ve sonra B β zincirinin amino uçlarını parçalayarak sırasıyla ikişer adet küçük peptid (Fp A ve Fp B =fibrinopeptid A ve B) oluşturur. Fp A' nın ayrılması ile fibrinojen molekülün merkezindeki E bölgesi uçta kalır. Bu bölge başka bir

fibrin monomerinde bulunan ve tamamlayıcı olarak davranan D bölgesi ile yanyana gelerek iki parçalı fibrilleri (polimer) oluşturur (Şekil 1.3).



Şekil 1.3: Fibrinojenin trinodüler yapısı: merkez E bölgesi, D bölgesi, α-zinciri, fibrinopeptid A (Fp A) ve B (Fp B)

Sigara, hipertansiyon, LDL-kolesterol yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü, glukoz intoleransı, obezite, fizik inaktivite fibrinojen düzeylerini etkilediği bilinen faktörlerdir. Fibrinojen düzeyleri genetik faktörler kadar çevresel faktörlerden de etkilenir.

Fibrinojen, von Willebrand faktörü ve Faktör VIIa da dahil olmak üzere birkaç hemostatik belirleyici, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur. Hem vaka-kontrol çalışmaları, hem de prospektif kohort çalışmaları tutarlı bir şekilde plazma fibrinojen düzeyi ile koroner ve serebrovasküler hastalıklar arasında pozitif bir ilişkiyi göstermiştir (71). Framingham çalışmasında 1,26 g/L –6,98 g/L arasındaki fibrinojen

düzeyleri ile koroner arter hastalığı riski arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür (72). Yüksek fibrinojen düzeyleri periferik arter hastalığı için de bir prediktördür (73).

Framingham çalışmasında yüksek fibrinojen düzeyleri erkeklerde kardiyovasküler olayları, serebrovasküler hastalığı, kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı gelişimini etkilemede kadınlarda sadece yeni kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir. Fibrinojendeki her 0,56 g/L üzerindeki artış koroner arter hastalığı riskinde %20 artış ile ilişkilidir. Erkeklerde aynı miktarda fibrinojen artışı rekürren kardiyovasküler olay için %34 risk artışı oluşturmaktadır. Cardiovascular Health Study' de erkeklerde fibrinojenin koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay ve mortalite için, European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris çalışmasında da yüksek fibrinojen değerlerinin kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir meta-analiz de bu ilişkinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğunu ortaya koymuştur (73–75).

Fibrinojen tarafından vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonun uyarılması aterosklerotik plağın erken evrelerinde fibrinojenin rol oynadığını düşündürmektedir (76). Artmış fibrinojen düzeyleri inflamatuvar vasküler değişikliklerin ve endotelial disfonksiyonun bir göstergesi olabilir. Fibrinojen arttığı durumlarda koagülasyonu uyararak koroner olayları tetikleyebilir. Ayrıca kan viskozitesi, trombosit agregasyonu ve fibrin depolanması üzerine etkileri nedeniyle aterogeneizde rol oynayabilir. Fibrinojenin ateroskleroza katkısı özellikle hiperlipidemi, hipertansiyon ya da bozulmuş glukoz toleransı gibi arteriyel dolaşımın etkilendiği durumlarda belirgindir. Fibrinojen, hemoglobinden sonra kan viskozitesinin en önemli belirleyicisidir. Yüksek fibrinojen düzeyleri hiperkoagülabil durumu ve trombosit agregasyonunu indükler. Fibrinojen hemostaz ve trombozda önemli rol oynar. Trombositten zengin mural trombüs oluşumu fibrinojen tarafından trombositleri kümeler halinde bağlanmasıyla gerçekleşir.

Lechter ve arkadaşları hipertansiyon düzeyleri benzer olan hipertansif ve normotansif bireyleri incelemiştir. Hipertansiflerde normotansiflere göre fibrinojen ve diğer globulinlerin düzeyleri daha yüksek olduğu görülmüştür (77). Fibrinojen ve globülin düzeylerindeki bu artış sadece plazma viskozitesindeki artışa bağlı olamayacak

kadar yüksektir. Artmış katekolamin sekresyonu ve kronik faz protein yanıtının fibrinojen ve globülindeki bu artışa katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Lee ve arkadaşların yaptığı çalışmada fibrinojen değeri>3,5g/L olan hipertansiflerde kardiyovasküler riskin 12 kat arttığı bildirilmiştir (78).

Yapılan bazı çalışmalarda (79–82) erkeklerde fibrinojen ile sistolik kan basıncı arasındaki ilişki görülmezken kadınlarda fibrinojen ile sistolik kan basıncı arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Fibrinojenle sistolik ya da diastolik kan basıncı arasında bir ilişki gösterilemeyen çalışmalarda vardır (83).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Ekim 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuranlar arasından kardiyovasküler ve aterosklerotik hastalığın klinik bulgusu olmayan 77 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastalar prehipertansif grup ve normotansif grup olarak ikiye ayrıldı.

3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Akut viral ya da bakteriyel enfeksiyon ve kronik inflamatuvar hastalık gibi akut faz reaktanlarının sonucunu etkileyebilecek hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

3.3. Laboratuvar ve Biyokimyasal Ölçümler

Çalışmaya alınan tüm hastalardan beyaz küre sayısı, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, açlık kan şekeri, hs-CRP, fibrinojen ve homosistein düzeylerini değerlendirmek için 12 saat açlık sonrası antekübital venden kan örnekleri alındı. hs-CRP ölçümü için alınan 6 ml kan vakutainer tüplerine kondu, 30 dk bekletildikten sonra 5000 devirde 5 dk santrifüj edilerek Immage (Beckman-Coulter) cihazında nefelometrik olarak çalışıldı. Fibrinojen ölçümü için 4,5 ml kan, 0,5 ml sodyum sitrat (0,129 mmol/L) vakutainer tüplerine alındı ve 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra “Clauss” yöntemi ile çalışıldı. Bu yöntem için Dade Behring BCS cihazı kullanılmıştır. Homosistein, HPLG (yüksek basınç sıvı kromat grafisi) sistemi ile kromatograf cihazı (AGİLENT)’nda ölçüldü. Beyaz küre sayısı otomatik hücre sayıcısı ile belirlendi. Lipid profili için 5 ml kan vakutainer tüplerine alındı, 3000 devirde 10 dk santrifüj edildi ve kolorimetrik yöntemi ile ölçüldü (DAX 96).

3.4. Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı hasta oturur pozisyondayken aneroid sfigmomanometre ile 30 dk dinlenme sonrasında 3 kez ölçüldü. Brakial arter üzerinde ilk Korotkoff sesinin (Faz I) duyulduğu nokta sistolik kan basıncı, seslerin tamamen kaybolduğu (Faz V) nokta diastolik kan basıncı olarak değerlendirildi. Üç değerin ortalamasına göre sistolik kan basıncı 120–139 mmHg, diastolik kan basıncı 80–89 mmHg arası ölçülen hastalar prehipertansif olarak değerlendirildi. Kan basınç değerleri < 120/80 mmHg ölçülen hastalar ise kontrol grubuna dahil edildi.

3.5. Deneklerin Değerlendirilmesi

Total kolesterol değeri > 200 mg/dl hiperkolesterolemi, açlık kan şekeri > 126 mg/ dl diabetes mellitus, vücut kitle indeksi > 29,9 kg/m² obezite olarak tanımlandı. Bilinen inflamatuvar göstergelerden sadece hs-CRP, fibrinojen, homosistein, beyaz küre sayısı ölçüldü. Tüm hastaların demografik özellikleri (aile hikâyesi, sigara kullanımı, kilo, boy, fiziksel aktivitesi, yaş, diabetes mellitus, hiperlipidemi) araştırmacı doktor tarafından vaka takip formuna kaydedildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Gruplar arası farklılıklar kategorik değişkenler için ki-kare, sürekli değişkenler için ise Student' s T testi kullanılarak araştırıldı. Korelasyon analizi için Spearman's rho ve çift serili korelasyon yöntemi kullanıldı. P değerinin 0,05' in altında olması anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS paket programı versiyon 12.0 ile yapıldı. Çalışmadan elde edilen veriler ortalama $\pm$ standard sapma (ort $\pm$ SS) olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya yaşları 21 ile 71 arasında değişen 45'i erkek, 32' si kadın (yaş $44,0 \pm 10,61$ olan) toplam 77 hasta alındı. 25 hasta normotansif grubu, 52 hasta ise prehipertansif grubu oluşturdu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Grupların bazal demografik özellikler bakımından karşılaştırılması

	Prehipertansif n=52	Normotansif n=25	p değeri
Sistolik Kan Basıncı mmHg	132,01 $\pm$ 3,10	105,20 $\pm$ 8,83	0,001
Diastolik Kan Basıncı mmHg	82,48 $\pm$ 2,66	71,40 $\pm$ 5,86	0,001
Yaş	42,87 $\pm$ 10,56	45,24 $\pm$ 10,76	0,361
Cinsiyet Erkek	32 (%61,5)	13 (%52)	0,426
Kadın	20 (%38,5)	12 (%48)	
Aile hikayesi	20 (%38,5)	8 (%32)	0,581
Hiperkolesterolemi	24 (%46,2)	10 (%40)	0,611
Diabetes Mellitus	0 (%0)	0 (%0)	0
Sigara	15 (%28,8)	7 (%28)	0,939
Obezite	8 (%15,4)	1 (%4)	0,145
Fiziksel inaktivite	25 (%48,1)	8 (%32)	0,182

Prehipertansif grubun yaş ortalaması $42,87 \pm 10,56$ iken normotansif grubun yaş ortalaması $45,24 \pm 10,76$ idi. Erkek/kadın oranı prehipertansif grupta 32 (%61,5) /20 (%38,5) iken normotansif grupta 13 (%52) /12 (%48) olarak bulundu. Prehipertansif grupta toplam 52 hastanın 20'(%38,5) sinde aile öyküsü, 24'(%46,2) ünde hiperkolesterolemi, 15'(%28,8) inde sigara ve 25'(%48,1) inde fiziksel inaktivite varken kontrol grubundaki 25 hastanın 8'(%32) inde aile öyküsü, 10'(%40) unda hiperkolesterolemi, 7'(%28) sinde sigara ve 8'(%32) inde fiziksel inaktivite vardı. Kan basıncı farklılıkları bir kenara bırakılırsa diğer bazal demografik özellikler bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

4.2. İnflamatuvar Göstergeler

Tablo 4.2: İki grubun inflamatuvar göstergeler bakımından karşılaştırılması

	Prehipertansif grup n=52	Normotansif grup n=25	p değeri
hs-CRP (mg/L)	2,46 $\pm$ 2,17	2,23 $\pm$ 1,59	0,798
Fibrinojen (mg/dl)	3,46 $\pm$ 0,92	3,39 $\pm$ 0,89	0,760
Homosistein (μ mol/L)	13,97 $\pm$ 8,27	11,97 $\pm$ 4,20	0,402
Beyaz küre (x1000 U/L)	6,35 $\pm$ 1,79	6,63 $\pm$ 1,66	0,421

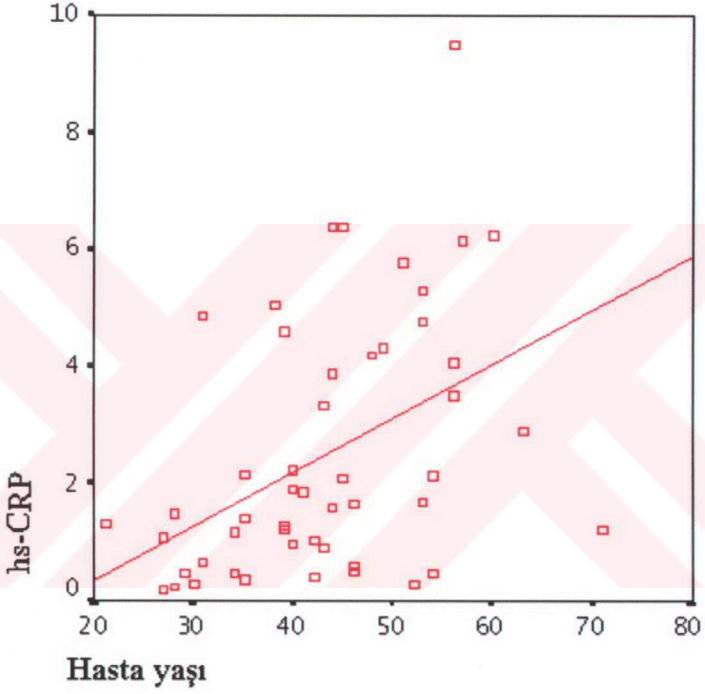
Prehipertansif grubun hs-CRP düzeyi $2,46 \pm 2,17$ mg/L, fibrinojen düzeyi $3,46 \pm 0,92$ mg/dl, homosistein düzeyi $13,97 \pm 8,27$ μ mol/L ve beyaz küre düzeyi $6,35 \pm 1,79$ ($\times 1000$ U/L) iken kontrol grubunun hs-CRP düzeyi $2,23 \pm 1,59$ mg/L, fibrinojen düzeyi $3,39 \pm 0,89$ mg/dl, homosistein düzeyi $11,97 \pm 4,20$ μ mol/L ve beyaz küre düzeyi $6,63 \pm 1,66$ ($\times 1000$ U/L) bulundu. Her iki grup inflamatuvar göstergeler bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.2).

4.3. Klasik Risk Faktörleri ile İnflamatuvar Göstergeler Arasındaki İlişki

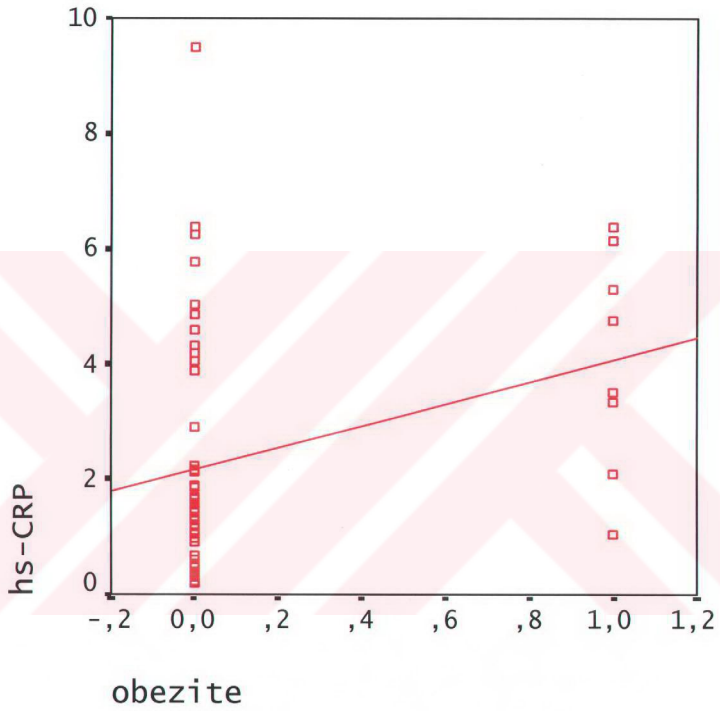
Tablo 4.3: Prehipertansiflerde klasik risk faktörleri ile inflamatuvar göstergeler arasındaki ilişki

	Sigara	Yaş	Obezite	Aile öyküsü	Fiziksel inaktivite	Hiperkole- sterolemi
hs-CRP	$r=-0,01$ $p=0,96$	$r=0,490$ $p=0,001$	$r=0,26$ $p=0,05$	$r=-0,2$ $p=0,14$	$r=-0,16$ $p=0,25$	$r=0,03$ $p=0,81$
Fibrinojen	$r=-0,11$ $p=0,41$	$r=0,271$ $p=0,052$	$r=0,14$ $p=0,307$	$r=-0,23$ $p=0,095$	$r=-0,14$ $p=0,32$	$r=0,05$ $p=0,74$
Beyaz küre	$r=0,18$ $p=0,19$	$r=0,114$ $p=0,421$	$r=-0,02$ $p=0,88$	$r=-0,04$ $p=0,78$	$r=-0,11$ $p=0,41$	$r=0,0$ $p=0,97$
Homo- sistein	$r=0,05$ $p=0,72$	$r=0,152$ $p=0,282$	$r=-0,19$ $p=0,17$	$r=0,0$ $p=0,99$	$r=0,07$ $p=0,61$	$r=0,1$ $p=0,48$

Prehipertansiflerde hs-CRP ile yaş ($r=0,490$, $p=0,001$) ve obezite ($r=0,26$, $p=0,05$) arasında pozitif bir korelasyon saptanırken diğer klasik risk faktörleri arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı (Şekil 4.1, Şekil 4.2).



Şekil 4.1: Prehipertansiflerde yaş ile hs-CRP arasındaki ilişki

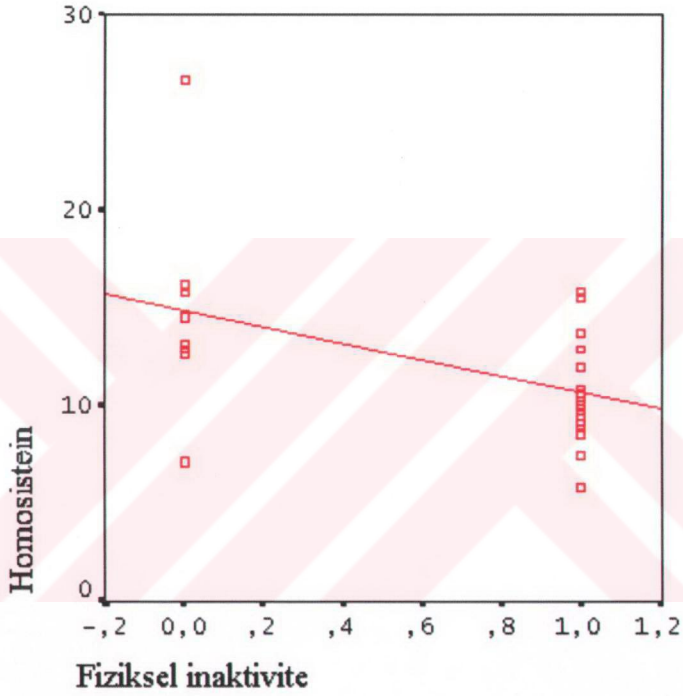


Şekil 4.2: Prehipertansiflerde hs-CRP ile obezite arasındaki ilişki

Tablo 4.4: Normotansiflerde klasik risk faktörleri ile inflamatuvar göstergeler arasındaki ilişki

	Sigara	Yaş	Obezite	Aile öyküsü	Fiziksel İnaktivite	Hiperkole- sterolemi
hs-CRP	r=0,13 p=0,50	r=-0,037 p=0,859	r=0,05 p=0,81	r=-0,15 p=0,47	r=-0,09 p=0,635	r=-0,03 p=0,889
Fibrinojen	r=0,06 p=0,75	r=-0,016 p=0,941	r=0,0 p=1,0	r=-0,2 p=0,32	r=0,21 p=0,264	r=0,02 p=0,929
Beyaz küre	r=0,13 p=0,51	r=-0,063 p=0,765	r=-0,16 p=0,41	r=-0,19 p=0,37	r=0,17 p=0,39	r=0,03 p=0,866
Homosistein	r=-0,06 p=0,75	r=0,308 p=0,134	r=-0,14 p=0,50	r=0,33 p=0,11	r=-0,48 p=0,01	r=-0,01 p=0,976

Normotansiflerde sadece homosistein ile fizik inaktivite arasında ($r=-0,48$, $p=0,01$) pozitif korelasyon tespit edildi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Normotansiflerde homosistein ile fizik inaktivite arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar kalp, beyin, ekstremiteler ve böbreklerin arteriyel dolaşımını tutan diffüz bir hastalık tablosudur. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde olduğu gibi Türkiye’de de koroner arter hastalığı yetişkin dönemdeki ölümlerin en önemli nedenidir (84).

Kardiyovasküler hastalıklarla hipertansiyon arasında ilişki olduğu, kan basıncı kontrolüyle bu hastalıklarda azalma sağlandığı (85-87), sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı yüksekliğinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttırdığı epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konmuştur (88). Prehipertansiyon diğer KAH risk faktörleri ile birlikte total kardiyovasküler riski artırmaktadır.

Son yıllarda inflamasyonun ateroskleroz gelişimi üzerine etkisi hakkında pek çok teori ileri sürülmüştür (15). Aterosklerotik plağın büyümesi ve komplike olması sırasında geçirdiği tüm aşamaların bir inflamatuvar yanıt olduğu düşünülmektedir (89). Patofizyolojik mekanizmalar öğrenildikçe inflamatuvar aktivitenin tespiti için değişik göstergeler bulunmuştur. Bunlar arasında proinflamatuvar sitokinler (TNF- α), karaciğere etkileri olan inflamatuvar göstergeler (IL-6) ya da karaciğerin uyarılması sonucu ortaya çıkan serum amiloid A, CRP ve inflamasyona hücrel yanıtın belirleyicisi olan beyaz küre sayımı gibi göstergeler sayılabilir (26). Aterogeneze yol açan temel risk faktörleri iyi bilinmektedir. Sigara, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hiperinsülinemi, diabetes mellitus gibi faktörlerin adezyon molekülleri ve hemostatik faktörleri arttırdığı bilinmektedir (15). Hipertansiyonun plazma inflamatuvar göstergeleri, hemostatik ya da proinflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, ısı şok proteinleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yeni tanı hipertansiflerde sistolik kan basıncı ve nabız basıncı seviyeleri ile plazma CRP seviyeleri arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir.

Prehipertansiyon sistolik kan basıncı 120-129 mmHg ya da diastolik kan basıncı 80 ile 89 mmHg arasındaki değerleri tanımlamaktadır. Bu kategori kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi için ortaya konulmuş bir sınıflamadır. Diğer kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak prehipertansiyon total kardiyovasküler riske orta / yüksek

risk ekler (90). Buna karşın prehipertansiyonun varlığı ile subklinik ateroskleroza yol açan inflamatuvar olaylar arasındaki ilişki tam açıklanamamıştır.

Prehipertansiflerde inflamasyon göstergeleri konusunda yapılmış çalışma sayısı azdır. Bu konuda en detaylı bilgi ATTICA çalışmasından gelmektedir. 3042 erişkin erkek ve kadın kapsayan bu çalışmada aşikar kardiyovasküler hastalık olmayan prehipertansif ve normotansif bireylerin inflamatuvar göstergeleri arasındaki farklar incelenmiştir. Normotansiflerle karşılaştırıldığında prehipertansif kadın ve erkeklerin CRP düzeyleri %31, TNF- α %32 , amiloid A %9, homosistein düzeyleri %6 ve beyaz küre sayımları %10 daha yüksek bulunmuştur. Bu ilişki demografik özelliklerden, yaşam tarzından ve diğer klasik lipid ve lipid dışı risk faktörlerinden bağımsızdır. Chrysohoou ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada (ATTICA çalışması) hipertansif ve prehipertansif hastalar normotansiflere göre daha yaşlıydı. Prehipertansiyon prevalansı erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Prehipertansif ve hipertansif hastalarda hiperkolesterolemi, obezite, diabetes mellitus daha sıktır. Beden kitle indeksi ile inflamasyon göstergeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri CRP, TNF- α , homosistein ve beyaz küre düzeyleri ile korele iken fibrinojen seviyeleri sistolik kan basıncı ile korele bulunmuş ancak diastolik kan basıncı ile fibrinojen arasında korelasyon saptanmamıştır. Aynı çalışmada tüketilen sigara miktarı ile homosistein seviyeleri ve beyaz küre sayımları arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Fizik aktivite düzeyi azaldıkça beyaz küre, fibrinojen ve CRP düzeyleri artmıştır.

Bizim çalışmamızda, bazal demografik özellikler bakımından prehipertansif grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık yoktu. ATTICA çalışmasında prehipertansiflerin %58' inde, normotansiflerin %60' ında fizik aktivite azlığı saptanmışken, bizim çalışmamızda egzersiz yapmayanlar hasta grubunda %48,1, kontrol grubunda %32 oranında idi. Çalışmamızda fizik aktivite düzeyi değil hastanın egzersiz yapıp yapmadığı sorgulandığından değişik düzeylerdeki fiziksel aktivite ile CRP ilişkileri değerlendirilememiştir. Chrysohoou ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da sigara kullanımı prehipertansif ve normotansif gruplar arasında benzer düzeydeydi. Çalışmamızın hipertansif ve normotansif grubunda

diyabetik hasta tesbit edilmedi. Dolayısıyla diyabetin inflamatuvar göstergeler üzerine etkisi için ayrı bir analiz yapılamadı. Bunun sebebi çalışmaya dahil edilen vaka sayısının az olmasıdır. Obezite açısından değerlendirildiğinde prehipertansif hastaların obezite oranı daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda obezite ile hs-CRP düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Obezite sadece insulin rezistansı ve diyabete yol açmakla kalmaz aynı zamanda aterojenik dislipidemi ile ilişkilidir. Viseral yağ dokusundan köken alan serbest yağ asitleri karaciğerde VLDL sentezini arttırıp, HDL-kolesterolü azaltabilir. Ayrıca obezite, sıklıkla metabolik sendromun bileşenlerinden biridir ve klasik risk faktörleri ile birlikte görülür. Bu nedenlerle obezlerde artmış inflamatuvar aktivite şaşırtıcı değildir. Çalışmamızda obezite için kesin sınırı vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 alınmıştır. Beden kitle indeksi $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ arasında olan fazla kilolu bireylerin inflamatuvar düzeyleri konusunda ek inceleme yapılmamıştır.

Margolis ve arkadaşların yaptığı çalışmalarında beyaz küre sayısının kardiyovasküler olaylar ve tüm sebeplere bağlı mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu görülmüştür (91). Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri olmayan bireylerde bile 6700 hücre/ml 'nin üzerinde beyaz küre sayısı yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Lökositlerin kardiyovasküler olayların patogeneğinde doğrudan rol alıp almadığı bilinmemektedir. Artmış beyaz küre sayıları hastalığa sebep olan diğer risk faktörler için bir gösterge olabilir. Bizim çalışmamızda da ortalama beyaz küre düzeyi prehipertansiflerde 6400 hücre/ml , normotansiflerde ise 6600 hücre/ml idi. Prehipertansif grup ile kontrol grubu arasında beyaz küre sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Ayrıca prehipertansif grupta beyaz küre sayısı ile klasik risk faktörleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Bunun nedeni muhtemelen çalışmamızdaki denek sayısının az olmasıdır. Çok daha fazla denek üzerinde yapılan ATTICA çalışmasında beyaz küre sayısı prehipertansif grupta erkeklerde $7,2 \pm 2,6 \text{ hücre/ml}$, kadınlarda $6,8 \pm 2,5 \text{ hücre/ml}$ olup kontrol grubundan anlamlı oranda daha yüksek idi. Bu bulgular ışığında prehipertansiflerin artmış beyaz küre sayıları nedeni ile de kardiyovasküler riskin arttığı düşünülebilir ancak bu konuda yeterli veri yoktur.

Hipertansiyon ile inflamasyon arasındaki ilişki net olarak gösterilmiştir. Prehipertansif bireylerde inflamasyon ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar halen az sayıdadır. Bizim çalışmamızda prehipertansiyon ile yeni inflamatuvar göstergeler arasında herhangi bir ilişki saptanmamasına karşılık, çok daha fazla sayıda hasta içeren ATTICA çalışmasında bu ilişki tesbit edilmiştir. Bu konuyla ilgili kesin bir yargıya varmak için daha çok sayıda daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Bu çalışmada, prehipertansif hasta grubunda hs-CRP ile yaş ve obezite arasında pozitif bir korelasyon saptanırken diğer klasik risk faktörleri arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı. İnflamasyon göstergeleri (hs-CRP, beyaz küre, fibrinojen, homosistein) ile kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.



ÖZET

Prehipertansiyon ile Aterosklerotik İnflamatuvar Göstergeleri Arasındaki İlişki

Amaç. Koroner arter hastalığına bağlı morbidite ve mortalitenin önlenmesinde primer klinik yaklaşım, koroner arter hastalığının risk faktörlerinin azaltılmasıdır. Aterogenezi provoke eden bilinen major risk faktörlerin dışında prehipertansiyonun bir proinflamatuvar durum olabileceği ile ilgili az sayıda yayın mevcuttur. Bu çalışmanın amacı prehipertansiyon ile yüksek duyarlı (high-sensitive) CRP(hs-CRP), beyaz küre sayısı, fibrinojen ve homosistein gibi inflamasyon göstergeleri arasında bir ilişki olup olmadığının saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem. Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Ekim 2004-Ocak 2005 tarihler arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran klinik olarak kardiyovasküler ve aterosklerotik hastalığı olmayan 77 hasta dahil edildi. Hastalar kan basıncı seviyelerine göre prehipertansif (52 hasta) ve normotansif (25 hasta) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların bazal demografik özellikleri kaydedildi. Ayrıca, tüm hastalarda inflamatuvar göstergeler (homosistein, fibrinojen, beyaz küre sayısı, hs-CRP düzeyleri) ölçüldü.

Bulgular. Çalışmaya alınan prehipertansiyon grubundaki hastaların 32'(%61,5) si erkek (yaş $43,91 \pm 11,11$ yıl), 20'(%38,5) si kadındı (yaş $41,20 \pm 9,66$ yıl). Bazal demografik özellikler bakımından iki grupta benzerdi ($p > 0,005$). İnflamatuvar göstergeler bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık bulunmadı ($p > 0,005$). Prehipertansif grubun hs-CRP düzeyi $2,46 \pm 2,17$ mg/L, fibrinojen düzeyi $3,46 \pm 0,92$ mg/dl, homosistein düzeyi $13,97 \pm 8,27$ μ mol/L ve beyaz küre düzeyi $6,35 \pm 1,79$ ($\times 1000$ U/L) iken normotansif grubun hs-CRP düzeyi $2,23 \pm 1,59$ mg/L, fibrinojen düzeyi $3,39 \pm 0,89$ mg/dl, homosistein düzeyi $11,97 \pm 4,20$ μ mol/L ve beyaz küre düzeyi $6,63 \pm 1,66$ ($\times 1000$ U/L) idi. hs-CRP ile yaş ($r = 0,490$, $p = 0,001$) ve obezite ($r = 0,26$, $p = 0,05$) arasında pozitif bir korelasyona rastlandı.

Sonuç. Kanıtlanmış kardiyovasküler hastalık olmayan prehipertansif gruptaki bireylerde inflamasyon göstergeleri artmamaktadır.

Anahtar Sözcükler: prehipertansiyon, ateroskleroz, C-reaktif protein, homosistein, fibrinojen.

SUMMARY

The Association Between Prehypertension and Inflammatory Markers Related to Atherosclerotic Disease

Background. Primary clinical approach to prevent mortality and morbidity because of coronary arterial disease is to reduce risk factors. There are few articles in the medical literature about the proinflammatory role of prehypertensive state near known major risk factors. The aim of this study is to detect the relationship between prehypertension and levels of high sensitive C-reactive protein, white blood cells, fibrinogen, homocysteine.

Methods. Seventy seven out patients clinics of cardiology who have been admitted to Ankara University Faculty of Medicine between October 2004-January 2005 without clinical cardiovascular and atherosclerotic diseases were included to the study. The patients were divided into two groups according to their blood pressure levels: prehypertensive (52 patients), normotensive (25 patients). Basal demographic features of these patients were recorded. Also, inflammatory markers (homocysteine, fibrinogen, white blood cells, high-sensitivity –CRP levels) were measured for all patients.

Results. The 61,5% (32 patients) of the patients were male (mean age $43,91 \pm 11,11$ year), and 38,5% (20 patients) were female (mean age $41,20 \pm 9,66$ year) in the prehypertensive group. Two groups were similar in regard to basal demographic features. There was no statistically significant relationship with respect to inflammation markers between two groups. hs-CRP, fibrinogen, homocysteine, white blood cells levels were $2,46 \pm 2,17$ mg/L, $3,46 \pm 0,92$ mg/dl, $13,97 \pm 8,27$ μ mol/L, $6,35 \pm 1,79$ (x1000 U/L) in prehypertensive group whereas hs-CRP, fibrinogen, homocysteine, white blood cells levels were $2,23 \pm 1,59$ mg/L, $3,39 \pm 0,89$ mg/dl, $11,97 \pm 4,20$ μ mol/L, $6,63 \pm 1,66$ (x1000 U/L) in normotensive group. There was a positive correlation between hs-CRP and age ($r=0,490$, $p=0,001$) and obesity ($r=0,26$, $p=0,05$).

Conclusion. The inflammatory markers do not increase in patients without proved cardiovascular disease in prehypertensive group.

Keywords: prehypertension, atherosclerosis, C-reactive protein, homocysteine, fibrinogen

KAYNAKLAR

1. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
2. Hernandez-Presa M, Bustos C, Ortego M, Tunon J, Renedo G, Ruiz-Ortega M, Egido G. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor- κ B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95: 1532-1541.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WG, Green AL, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Rocella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
4. Pickering GT, Hall EJ, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Rocella EJ. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. *Hypertension* 2005; 45: 142-161.
5. Brown MA, Davis GK, McHugh L. The prevalence and clinical significance of nocturnal hypertension in pregnancy. *J Hypertens* 2001; 19: 1437-1444.
6. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56-64.
7. Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Garside DB, Stamler J, Greenland P. Relationship of blood pressure to 25- year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1501-1508.
8. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682-1686.

9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
10. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-7.
11. Panza J. High-normal blood pressure-more "high" than "normal". *N Engl J Med* 2001; 345: 1337-1340.
12. Mainous AG, Everett CJ, Liszka H, King DE, Egan BM. Prehypertension and Mortality in a Nationally Representative Cohort. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1496-1500.
13. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment : What are their advantages and limitations ? *Circulation* 2002; 105: 886-892.
14. Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 369-380.
15. Ross R. Atherosclerosis –an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
16. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 3264-3265.
17. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, Shih DM, van Lenten BJ, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Fogelman AM. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: a review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 831-42.
18. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997; 272: 20963-6.
19. van der Meer I, de Maat MPM, Bots ML, Breteler MB, Meijer J, Kiliaan AJ, Hofman A, Witteman CM. Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 838-842.
20. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *FRISC*

Study Group Fragmin during instability in coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-4210.

21. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1368-77.

22. Rifai N, Ridker PM. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. *Clin Chem* 2001; 47: 28-30.

23. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: From concept to clinical practice to clinical benefit. *Am Heart J* 2004; 148: S19-26.

24. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. For the MRFIT Group: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-547.

25. Tracy RP, Lemaitre RN, Patsy BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-1127.

26. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai Normal., Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease : application to clinical and public health practice. *Circulation* 2003; 107: 499-511.

27. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-2011.

28. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.

29. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-428.

- 30.** 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.
- 31.** McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
- 32.** Eikelboom JW, Lonn E, Genest Jr., Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363-75.
- 33.** Bostom AG, Rosenberg IH, Silberhatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, Wilson PWF, Wolf PA. Non-fasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 352-355.
- 34.** Ridker PM, Manson JAE, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281: 1817-1821.
- 35.** Aronow WS, Ahn C. Increased plasma homocysteine is an independent predictor of new coronary events in older persons. *Am J Cardiol* 2000; 86: 346-347.
- 36.** Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in Type II diabetes. Five-year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation* 2000; 101: 1506-1511.
- 37.** Still RA, McDowell IF. Clinical implications of plasma homocysteine measurement in cardiovascular disease. *J Clin Pathol* 1998; 51: 183-8.
- 38.** Frosst P, Blom HJ, Milos R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111-3.
- 39.** Brattstrom L, Wilcken DEL, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation* 1998; 98: 2520-6.
- 40.** Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE, Gluckman RA, Block PG, Upson BM. Reduction of plasma homocysteine levels by

breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1009-15.

41. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.

42. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J, Salonen JT, Ehnholm C. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994; 106: 9-19.

43. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1947-53.

44. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, Hess DL, Davis CE. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphism, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) study. *Circulation* 1998; 98: 204-10.

45. Dunn J, Title LM, Bata I, Johnstone DE, Kirkland SA, O'Neill BJ, Zayed E, MacDonald MC, Dempsey GI, Nassar BA. Relation of a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase to plasma homocysteine and early onset coronary artery disease. *Clin Biochem* 1998; 31: 95-100.

46. Refsum H, Ueland PM. Recent data are not in conflict with homocysteine as a cardiovascular risk factor. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 533-9.

47. Bellamy MF, McDowell IFW. Putative mechanisms for vascular damage by homocysteine. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 307-15.

48. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine : a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 6369-73.

49. Tang L, Mamotte CDS, van Bockxmeer FM, Taylor RR. The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis* 1998; 136: 169-73.

50. Chen C, Halkos ME, Surowiec SM, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB. Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and artery perfusion culture models. *J Surg Res* 2000; 88: 26-33.
51. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308-18.
52. Chao CL, Kuo TL, Lee YT. Effects of methionine-induced hyperhomocysteinemia on endothelium-dependent vasodilatation and oxidative status in healthy adults. *Circulation* 2000; 101: 485-90.
53. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis :a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
54. Woo KS, Sanderson JE, Sun YY, Chook P, Cheung ASP, Chan LT. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 101: E116.
55. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119-21.
56. Adunsky A, Weitzman A, Fleissig Y. The relation of plasma total homocysteine levels to prevalent cardiovascular disease in older patients with ischemic stroke. *Aging (Milano)* 2000; 12: 48-52.
57. Al Obaidi MK, Philippou H, Stubbs PJ, Adami A, Amersey R, Noble MM, Lane DA. Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 372-7.
58. Bunout D, Garrido A, Suazo M, Kauffman R, Venegas P, Maza P, Petermann M, Hirsch S. Effects of supplementation with folic acid and antioxidant vitamins on homocysteine levels and LDL oxidation in coronary patients. *Nutrition* 2000; 16: 107-10.
59. Clarke R, Collins R, Lewington S, Donald A, Alftan G, Tuomilehto J, Arsenen E, Bonaa K, Blacher J, Boers GHJ, Bostom A, Bots L. The Homocysteine Studies

Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2002; 287: 2530-2541.

60. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland PM, Kvale G. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1526-33.

61. Sutton-Tyrell K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation* 1997; 96: 1745-9.

62. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm E, Cutler JA, Feldman HA, Montgomery DH, Webber LS, Lytle LA, Bausserman L, Nader PR. Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children: Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 1189-96.

63. Neugebauer S, Tarnow L, Stehouwer C, Teerlink T, Baba T, Watanabe T, Parving HH. Total plasma homocysteine is associated with hypertension in type I diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45: 1315-24.

64. Kahleova R, Palyzova D, Zvara K, Zvarova J, Hrach K, Navakova I, Hyanek J, Bendlova B, Kozich V. Essential hypertension in adolescents: association with insulin resistance and with metabolism of homocysteine and vitamins. *Am J Hypertens* 2002; 15: 857-64.

65. Lip GYH, Edmunds E, Martin SC, Jones AF, Blann AD, Beevers DG. A pilot study of homocyst(e)ine levels in essential hypertension: relationship to von Willebrand factor, an index of endothelial damage. *Am J Hypertens* 2001; 14: 627-631.

66. Davis KR, Pearson H, Moat S, Bonham JR, Donnelly R. Acute hyperhomocysteinemia affects pulse pressure but not microvascular vasodilator function. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 327-32.

67. van Guldener C, Stehouwer CDA. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction. *Semin Thromb Haemost* 2000; 26: 281-9.

68. Ungvari Z, Csiszar A, Edwards JG, Kaminski PM, Wolin MS, Kaley G, Koller A. Increased superoxide production in coronary arteries in hyperhomocysteinemia: role of

tumor necrosis factor-alpha, NAD(P)H oxidase, and inducible nitric oxide synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 418-424.

69. van Dijk RAJM, Rauwerda JA, Steyn M, Twisk JWR, Stehouwer CDA. Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilatation or carotid artery stiffness: a 2- year, randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2072-9.

70. Muhit Özcan. Hemostaza genel bakış, antikoagülan ve antitrombotik tedavi. In: Candan İ, Oral D, eds. *Kardiyoloji*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (Antıp) Yayınları, 2002: 75-95.

71. Tracy RP, Arnold AM, Ettinger W, Fried L, Meilahn E, Savage P. The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1776-1783.

72. Kannel WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs* 1997; 54 (suppl 3): 32-40.

73. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-2485.

74. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation* 1992; 86: 1664-9.

75. Kannel, WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 114: 413-419.

76. Levenson J, Giral P, Razavian M, Garipey J, Simon A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1263-1268.

77. Letcher RL. Direct relationships between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen concentration. *Am J Med* 1981; 70: 1195-1202.

78. AJ Lee. The role of rheological and haemostatic factors in hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 767-776.
79. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Bengsten KK, Larson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-505.
80. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D' Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186.
81. Iso H, Folsom AR, Wu KK, Finch A, Munger RG, Sato S, Shimamoto T, Terao A, Komachi Y. Plasma fibrinogen, factor VIIc, factor VIIIc, and von Willebrand factor and their relations to cardiovascular disease risk factors. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 925-934.
82. Lee AJ, Smith WCS, Lowe GDO, Tunstall- Pedoe H. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 913-919.
83. Moller L, Kristensen TS. Plasma fibrinogen and ischaemic heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 344-350.
84. Onat A, Keleş İ, Aksu H, Çetinkaya A, Yıldırım B, Uslu N, Gürbüz N, Sansoy V. Türk erkeklerinde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı. Tekharf Çalışmasında 8-yıllık takip verileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 1999; 27: 8-14.
85. Mac Mahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
86. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598-615.
87. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-1576.
88. Hansson L, Zanchetti A, Dahlöf B, Carruthers SG, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effect of intensive blood- pressure lowering and low dose aspirin in patient with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.

- 89.** Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001; **88** (suppl): 10k-15k.
- 90.** Chrysohooou C, Pitsavos C, Panatiotakos B.D, Skoumas J, Stefanidis C. Association Between Prehypertension Status and Inflammatory Markers Related to Atherosclerotic Disease : the ATTICA Study. *Am J of Hypertension* 2004; **17**: 568-573.
- 91.** Margolis KL, Manson JE, Greenland P, Rodabough RJ, Brau PF, Safford M, Grimm RH, Howard BV, Assaf AR, Prentice R. Leukocyte Count as a Predictor of Cardiovascular Events and Mortality in Postmenopausal Women. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 500-508.

