

Koroner Arter Hastalarında Hipertansiyonun İnflamatuar Reaksiyona Additif Etkisi

Additive Effect of Hypertension to Inflammation Reaction in Coronary Artery Patients

Ali TANER

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Afyonkarahisar

Geliş Tarihi / Received: 19.08.2012

Kabul Tarihi / Accepted: 21.09.2012

ÖZET

Amaç: Stabil koroner arter hastalığında (KAH) hipertansiyonun (HT) inflammatuar sürece ilave katkısının olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Hastalar üç gruba ayrıldı; Grup I sadece KAH olan, Grup II ise KAH'a ilaveten HT'si olan hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubu benzer yaş grubunda sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. hs-CRP, IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α 'nın düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: hs-CRP değerleri karşılaştırıldığında, KAH grubunda hs-CRP değerinin anlamlı derecede artmış olduğu bulundu (KAH: 1.4 ± 0.8 mg/L, Kontrol: 0.7 ± 0.6 mg/L, $p < 0.01$). KAH'a HT'nin eşlik ettiği grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında KAH+HT grubunda hs-CRP değerinin anlamlı derecede artmış olduğu saptandı (KAH+HT: 1.9 ± 1.2 mg/L, Kontrol: 0.7 ± 0.6 mg/L, $p < 0.001$). KAH grubu ile kontrol grubu arasındaki TNF- α ve IL-1 β değerleri karşılaştırıldığında KAH grubunda TNF- α değerinin anlamlı derecede artmış olduğu bulundu. Bununla birlikte, IL-10 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark olmadığı belirlendi.

Sonuç: Stabil dahi olsa, KAH hastalarında kontrol grubuna göre artmış inflammatuar yanıt saptandı. HT'nin inflammatuar süreç üzerine additif etkisi gösterilemedi.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı; stabil angina; inflammatuar markerler.

ABSTRACT

Objective: Investigation about an additional contribution of hypertension (HT) to inflammatory process in stable coronary artery disease (CAD).

Material and Methods: Patients were divided into three groups. Group I only with CAD, Group II generated with patients with HT in addition to the CAD. The control group was created with healthy volunteers of similar age group. hs-CRP, IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α levels were measured.

Results: When hs-CRP levels are compared the value of hs-CRP in patients with CAD was found to be significantly increased (HR: 1.4 ± 0.8 mg / L, control: 0.7 ± 0.6 mg / L, $p < 0.01$). When the patients with HT in addition to the CAD and the patients in control group are compared, the value of hs-CRP were significantly increased in the group of CAD+HT (CAD+HT: 1.9 ± 1.2 mg / L, Control: 0.7 ± 0.6 mg / L, $p < 0.001$). When the TNF- α and IL-1 β levels between the CAD group and the control group are compared TNF- α and IL-1 β levels in patients with CAD was found to have significantly increased TNF- α value. However, IL-10 levels were not different between groups.

Conclusion: Even if it is stable, the inflammatory response in patients with CAD was significantly higher than that in the control group. HT demonstrated an additive effect on the inflammatory process.

Keywords: Coronary artery disease; stabil angina; inflammatory markers.

GİRİŞ

Ateroskleroza bağlı ölümler halen dünyada ve ülkemizde ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (1). Aterosklerotik plak, birçok yönüyle kronik inflamasyona benzemektedir. Aterosklerotik olayın ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar, her evrede, inflamasyonun rolü saptan-

mıştır (2). Histolojik olarak aterom plağında immünglobulinler, makrofajlar, B ve T lenfositler, komşu adventisyada da T lenfosit, plazma hücreleri ve anti-jen-antikör komplekslerinin bulunması, plağın oluşum ve ilerlemesinde inflamasyonun önemini göstermektedir (3).

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Ali TANER

Afyon Kocatepe Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Afyonkarahisar

03822130040 dralitiner@yahoo.com

Hipertansiyon (HT) aterosklerozun major risk faktörüdür. Araştırmalarda HT ile hafif dereceli kronik bir inflamasyon birlikteliği gösterilmiştir (4). HT'nin aterosklerotik süreçteki vasküler inflamasyona ilave katkısının olup olmadığının anlaşılması, HT ve aterosklerozun mortalite ve morbiditesini azaltan yeni tedavi stratejilerine ve hedef organ hasarlarının azaltılmasına katkıda bulunabilir. Biz stabil KAH'da HT'nin inflamatuar sürece ilave katkısının olup olmadığını araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2007 ile Ocak 2008 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan bireyler kliniğe göğüs ağrısı ile başvuran, KAH varlığı anjiyografi ile kanıtlanmış ve klinik olarak SAP tarifleyen hastalardan oluşturuldu. Çalışmaya en az 6 haftadır egzersiz, yemek yeme, soğuğa maruz kalma ve/veya emosyonel stres ile uyarılabilen, dinlenmekle veya dil altı nitrat preparatları ile tamamen geçen tipik SAP tanımlayan ve KAH tanısı koroner anjiyografik olarak gösterilmiş olan hastalar alındı.

Çalışmamızda hastalar otuzar kişilik üç gruba ayrıldı; Grup I (16 kadın, 14 erkek yaş ortalaması 53±12 yıl) sadece KAH olan, Grup II (15 kadın, 15 erkek, yaş ortalaması 51±12 yıl) ise KAH'a ilaveten HT'si olan hastalardan oluşturuldu. HT sistolik kan basıncı 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde olması şeklinde tanımlandı. Kontrol grubu (Grup III, 14 kadın, 16 erkek, yaş ortalaması 49±11 yıl) benzer yaş grubunda sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Tüm katılımcıların ayrıntılı öyküleri alındı, detaylı bir fizik muayeneleri yapıldı ve 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri alındı (Nikon-Kohden Cardiofax GEM, ECG-9020K, Japan).

Tüm vakalara transtorasik ekokardiyografi (HP Sonos 5500, Andover, USA) yapıldı. Ekokardiyografi'de 2D, M-mod, Doppler ve renkli Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, duvar kalınlıkları, duvar hareket anormallikleri ve kapak patolojileri değerlendirildi. Gerekli görülen hastalara da Bruce protokolünde egzersiz stres testi yapıldı (Mortara Instrument, MilWaukee, USA). Testte pozitiflik ve kontrindikasyon durumları için klasik kriterler alındı. Grup I ve II'deki tüm hastalara koroner anjiyografi (Siemens AxiomArtis FC, Germany) cihazı ile yapıldı.

Anjiyografi perkütan femoral arter yoluyla, Judkins kateterler ve seldinger tekniği kullanılarak uygulandı. Sol koroner sistem en az dört pozda, sağ koroner de en az iki pozda değerlendirildi. Koroner lümen daralmalarını hastanın klinik durumunu bilmeyen üç kardi-

yolog tarafından değerlendirildi. KAH, herhangi bir koroner damarda %70 ve üzerinde darlık olması olarak değerlendirildi. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı kateter transdüser metoduyla basınç trasesinden hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan kan örnekleri en 12 saat açlık ve en az 5 dakika dinlenme sonrası alındı. Mononükleer hücre sayımı için kan örnekleri EDTA-K3'lü tüplere alınarak flov-sitometrik yöntem ile (Sysmex XT-2000i) değerlendirildi. Total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve LDL kolesterol düzeyleri spektrofotometrik olarak biyokimya otoanalizatöründe (Roche Hitachi Modular P800) çalışıldı. hs-CRP, monoklonal CRP antikor kaplı polistern yataklar kullanılarak yüksek duyarlılıklı nefelometik metod ile ölçümler gerçekleştirildi. Diğer inflamatuvar markerlerden IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α 'nın düzeyleri ölçüldü. Periferik kandan örnek alınımını takiben kanlar +4 °C'lik soğuk ortama aktarıldı ve en geç 30 dakika içerisinde santrifüj işlemi için laboratuara taşındı. Laboratuara ulaşan örnekler soğutmalı santrifüj ile 5000 rpm'de 5 dakikada santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serumlar önceden hazırlanmış 1.5 ml'lik steril ependorflara aktarıldı. Elde edilen serum numuneleri vakit kaybetmeden analiz yapılabileceği kadar bekleyeceği -80 °C'lik ortama aktarıldı. IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α serum düzeyleri mikro Elisa yöntemi kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

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

BULGULAR

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

KAH grubu ile kontrol grubu arasındaki hs-CRP değerleri karşılaştırıldığında, KAH grubunda hs-CRP değerinin anlamlı derecede artmış olduğu bulundu (KAH: 1.4±0.8 mg/L, Kontrol: 0.7±0.6 mg/L, p <0.01). KAH'a HT'nin eşlik ettiği grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında KAH+HT grubunda hs-CRP değerinin

Hipertansiyonun İnflamatuar Reaksiyona Etkisi
Effect of Hypertension to Inflammation Reaction

anamlı derecede artmış olduğu saptandı (KAH+HT:1.9±1.2 mg/L, Kontrol: 0.7±0.6 mg/L, p <0.001) (Tablo II). Fakat KAH ile KAH+HT grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (KAH: 1.4±0.8 mg/L, KAH+HT: 1.9±1.2 mg/L, p >0.05) (Tablo II).

KAH grubu ile kontrol grubu arasındaki TNF-α ve IL-1β değerleri karşılaştırıldığında KAH grubunda TNF-α değerinin anlamlı derecede artmış olduğu bulundu. Bununla birlikte, IL-10 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark olmadığı belirlendi (Tablo II).

Tablo I: Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Deęişkenler	KAH (n:30)	KAH+HT (n:30)	Kontrol (n:30)
Yaş (yıl)	51±14	53±12	49±10
Cinsiyet (K/E)	16/14	15/15	14/16
BMI (kg/m ²)	28.1± 3.6	28.7±3	29.7±2.8
LDL kolesterol (mg/dl)	114.7±15	118.5±11.7	113.3±17.8
HDL kolesterol (mg/dl)	40.9±5.1	43.2±4.8	42.5±4.9
Trigliserid (mg/dl)	178.3±15.6	173.6±15.8	159.4±10.8
Glukoz (mg/dl)	102.8±6.5	103.9±6.9	99± 7.2
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	63.5±2.8	63.9±2.9	64.10± 3.0
Sistolik KB (mmHg)	119.8±4.7	146.7±5.0	119.3± 4.4
Diastolik KB (mmHg)	74.8±6.8	93.8±3.4	74.3± 6.6
Statin kullanımı (%)	11	22	23
ACEi/ARB kullanımı (%)	87		
KKB kullanımı (%)	10		
BB kullanımı (%)	3		

BMI: Vücut Kitle İndeksi, LDL: Düşük Yoęunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoęunluklu Lipoprotein, KB: Kan Basıncı, ACEi: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri, BB: Beta Bloker

Tablo II: Grupların biyomarker sonuçları.

Deęişkenler	KAH (n:30)	KAH+HT (n:30)	Kontrol (n:30)
hs-CRP	1.4±0.8 mg/L,	1.9±1.2 mg/L	0.7±0.6 mg/L
IL-1β	4.9±6.7 pg/ml	6.6±4.9 pg/ml	1.3±1.5 pg/ml
IL-6	18.1±12.0 pg/ml	22.9±14.1 pg/ml	7.5±4.1 pg/ml
IL-10	3.1±3.1 pg/ml	2.9±1.7 pg/ml	5.2±5.7 pg/ml
TNF-α	30.1±26.9 pg/ml	43.6±34.9 pg/ml	11.9±8.9 pg/ml

KAH: Koroner Arter Hastalığı, HT: Hipertansiyon, hs- CRP: Yüksek Duyarlılıklı CRP, IL-1β: İnterlökin 1 Beta, IL-6: İnterlökin 6, IL-10: İnterlökin 10, TNF- α: Tümör nekroz Faktör α

TARTIŞMA

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden birisi olup, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi belirgin arttırmaktadır. Bu çalışmada, hem sadece koroner arter hastalığı olanlarda ve hem de koroner arter hastalığı+HT olanlarda inflamasyonun göstergeleri olan hs-CRP, IL-1β, IL-6 ve TNF-α değerleri daha yüksekti. Fakat KAH ve KAH+HT olanlar kendi aralarında karşılaştırıldığında, KAH+HT olanlarda inflamatuvar markerler anlamlı olarak farklı bulunmadı.

Aterosklerotik olayın başlangıcından ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar

olan her evrede inflamasyonun rolü saptanmıştır (5). Günümüzde ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Deneysel hayvan ve klinik çalışmalar, SAP, unstabil angina ve akut Mİ geçiren hastalarda yükselmiş inflamatuvar belirteçlerin varlığı ile gelecekte meydana gelebilecek kardiyovasküler olayları öngörmedeki değerini de göstermiştir (6).

HT kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden birisidir ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi belirgin arttırmaktadır. Bu durumun en önemli sebebi aterosklerotik KAH ve fatal AKS sıklığındaki artıştır (7). Son yıllarda HT ile düşük dereceli

kronik inflamasyon varlığı arasında bir ilişki gösterilmiştir (8). İnflamasyonun, HT'nin sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir. Ancak, şu iyi bilinmektedir ki, belli endotelial fonksiyon anormallikleri HT'e yol açabilir ve HT'nin kendisi de endotelial fonksiyonları negatif yönde değiştirebilir (9, 10). Daha önceleri yumuşak fiziksel bir bariyer olarak bilinen adventisya, artık HT'in patofizyolojisine önemli role sahip serbest oksijen radikalleri için önemli kaynak olduğu bilinmektedir (11). Hipertansif farelerin adventisyalarda artmış sayıda inflamasyon hücreleri belirlenmiştir (12). Aynı zamanda hipertansif fare modellerinde kandaki lenfosit ve monosit sayılarının arttığı, artmış ve aktive olmuş bu monosit ve lenfositlerin endotelial hücrelere yapıştığı kanıtlanmıştır. Dorfells ve ark. hipertansif hastalarda, hipertansif olmayanlara oranla periferik kan monositlerinden IL-1 β ve TNF- α 'nın salınımının attığını ispatlamışlardır (13). Bununla birlikte HT'nin, NF- κ B aktivasyonuna öncülük ettiği ve NF- κ B'nin de IL-6, MCP-1, VCAM-1 ve ICAM-1 moleküllerini kodlayan genlerin transkripsiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (14, 15). Farklı immunopatojenik mekanizmalar da HT patogenezinde merkezi rol alabilir. Özellikle hücrel immünitedeki değişikliklere dair kanıtlar bulunmaktadır (16- 18).

Son yıllarda ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkinin net olarak aydınlatılması, dolaşımdaki bazı inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay gelişme riskini belirlemede yol gösterici olarak kullanılabilirliği düşüncesini doğurmuştur. Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar hs-CRP ile ilişkilidir. Bilinen kalp hastalığı olmayan kişilerde ve AKS ile başvuran hastalarda gelişebilecek kardiyak olayları belirlemede hs-CRP'nin yeri olduğunu gösteren çok sayıda veri bulunmaktadır. Orta derecede yüksek hs-CRP değerleri, diğer risk faktörlerinin varlığından bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmektedir. CRP'nin inflamatuvar reaksiyonda birçok olayı aktive ettiği invitro çalışmalar ile gösterilmiştir. CRP'nin kardiyovasküler hastalık riskini saptamadaki yeri diğer inflamatuvar belirteçlere göre daha belirgindir. Çünkü, IL-6 ve benzeri sitokinlerde görülen günlük sirkadiyen veya fibrinojende görülen mevsimsel varyasyonlar CRP için geçerli değildir. Akut MI sonrasında ve instabil angina pektoris esnasındaki yüksek CRP değerlerinin daha kötü sonuçları yansıttığı bilinmektedir (19). AKS ile CRP ilişkisinin saptanmasından sonra araştırmalar, normal sağlıklı insanlarda ve SAP'da CRP'nin rolü üzerinde yoğunlaşmıştır Haverkate ve ark. (20), bazal CRP düzeylerinin

instabil angina pektoris olduğu gibi SAP'ta da gelişecek koroner olaylar için belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. On bir prospektif çalışmanın yeni yayınlanan bir meta-analizinde, bilinen vasküler bir hastalığı olmayan popülasyonda CRP ile KAH arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu meta-analiz sonucunda genel popülasyonda CRP düzeyi ile KAH gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (21). Bu meta-analiz dışında kalan 5 prospektif çalışmada da vasküler hastalığı olmayan olgularda CRP ile gelişen kardiyovasküler olaylar arasında bağımsız pozitif bir ilişki bulunmuştur (22- 26).

Esansiyel HT'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla CRP'nin yüksek olduğu gösterilmiştir (22). Ayrıca yakın geçmişte yayımlanan birçok çalışmada, pre-HT evresindeki hastalarda, normotansif deneklerle karşılaştırıldığında, daha yüksek hs-CRP seviyelerinin varlığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar inflamasyon/HT ilişkisinde daha fazla destek sağlamıştır (27- 29). HT ve artan TNF- α arasındaki potansiyel ilişkiyi araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bunların çoğunda (30, 31) HT ile TNF- α arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirtirken, sadece iki tanesi (32, 33) negatif sonuçlar bildirmiştir. ATTICA çalışmasında diğer tüm etken faktörlerden (Yaş, vücut kitle indeksi, kan lipidleri, glukoz) bağımsız olarak yükselmiş TNF- α seviyeleri ve pre-HT arasındaki pozitif ilişki gösterilmiştir (34). Çoğunlukla monosit ve makrofajlardan sentezlenen TNF- α 'nın adipoz dokudan da sentezlenebildiğini destekleyen kanıtlar bulunmaktadır. Bu durum, obez hastalarda, hem düşük dereceli kronik inflamasyonun idamesiyle hem de HT gibi komorbiditelerle ilişkilidir. Endotelial hücreler, makrofajlar ve T-hücrelerince üretilen IL-6 inflamatuvar yanıtta yer alan bir sitokindir. IL-6 salınımı periferik vasküler direnç artışı, endotel disfonksiyonu ve artmış HT riski ile birliktedir (28). Birkaç tane olumsuz sonuca rağmen, genel temayül, IL-6 ve HT arasında pozitif bir ilişki olduğu şeklindedir. Ancak bu birliktelik HT ve CRP arasındaki kadar güçlü değildir (35). Monosit, makrofaj ve lenfositler tarafından salgılanan IL-10 güçlü bir antiinflamatuvar sitokindir. Pinderski LJ ve ark, özellikle kemik iliği transplantasyonu sonrası Th1'in Th2'ye dönüşümü, köpük hücresinde monosit/makrofaj fonksiyon değişikliği, IL-10 artışı ve İNF- γ azalması sonucunda aterosklerotik sürecin yavaşladığı hatta gerilediğini göstermişlerdir.

Bu veriler, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin AKS'de prognozunu başlıca belirleyicisi olduğu görüşünü daha da destekler.

Hipertansiyonun İnflamatuvar Reaksiyona Etkisi
Effect of Hypertension to Inflammation Reaction

Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem KAH grubunda ve hem de KAH+HT grubunda inflamasyonun göstergeleri olan hs-CRP, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerleri daha yüksekti. Bu farklılıklar istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi. Fakat KAH ve KAH+HT grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında KAH+HT grubundaki inflamatuvar markerler daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Elde edilen sonuçların hipotezimizdeki beklentilerimizi tam olarak karşılayamadığı açıktır. Bu durumun muhtemel sebeplerini tartışmak gerekirse; Bizim çalışma grubumuzu oluşturan tüm hipertansif hastaların tamamı antihipertansif tedavi almakta olup, kan basıncı değerleri nispeten kontrol altındadır. Bu bağlamda, bizim hasta grubumuz yukarıda bahsedilen çalışmalarda hasta gruplarına göre daha düşük bir kan basıncı seviyesine sahipti. Bu iki çalışmada HT hastalarının aldıkları antihipertansif tedaviden ve statin kullanımından bahsedilmemektedir. Bizim hastalarımızın hepsi antihipertansif tedavi almakta olup, %87'si anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-i) veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) almaktaydı. Renin anjiyotensin aldesteron sisteminin son ürünü anjiyotensin II'dir (ATII). ATII'nin özellikle AT tip 1 reseptörleri aracılığıyla aterojenik ve proinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. ACE-i ve ARB'ler ATII'nin bu olumsuz etkilerini azaltabilirler. KAH+HT grubunda inflamatuvar markerlerin salt KAH grubundan farklı olmaması, grubun %87'sinin ACEi ya da ARB kullanımı ile açıklanabilir. Diğer antihipertansiflerinde plak üzerine etkileri olduğu düşünüldüğünde, bundan sonraki çalışmalarda, yeni tanı konulan ve antihipertansif tedavi almamış hastalar incelenebilir.

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

KAYNAKLAR

1. Gordon T, Kannel WB. Premature mortality from coronary heart disease. The framingham study. JAMA 1971;215(10):1617-25.
2. Choi H, Cho DH, Shin HH, Park JB. Association of high sensitivity C reactive protein with coronary heart disease prediction, but not with carotid atherosclerosis, in patients with hypertension. Circ J 2004;68(4):297-303.
3. Gensini GF, Comeglio OM, Colella A. Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. Eur Heart Journal 1998;19(Suppl A):53-61.
4. Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, et al. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. J Hypertens 2006;24(11):2231-8.
5. Frohlich ED. Potential mechanisms explaining the risk of left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol 1987;59(2):91-7.
6. Novo S, Abringnani MG, Corda M, Strano A. Cardiovascular structural changes in hypertension: possible regression during long-term antihypertensive treatment. Eur Heart J 1991;12(Suppl G):47-52.
7. Farkas K, Kolossvary E, Jarai Z, Nemcsik J, Farsang C. Noninvasive assessment of microvascular endothelial function by laser doppler flowmetry in patients with essential hypertension. Atherosclerosis 2004;173(1):97-102.
8. Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioannou TG, et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. Int J Cardiol 2002;86(2-3):317-23.
9. Burnett JC Jr. Coronary endothelial dysfunction in the hypertensive patient: from myocardial ischemia to heart failure. J Hum Hypertens 1997;11(1):45-9.
10. Pagano PJ, Clark JK, Cifuentes-Pagano ME, Clark SM, Callis GM, Quinn MT. Localization of a constitutively active phagocyte-like NADPH oxidase in rabbit aortic adventitia: enhancement by angiotensin II. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94(26):14483-8.
11. Mervaala EM, Müller DN, Park JK, et al. Monocyte infiltration and adhesion molecules in a rat model of high human renin hypertension. Hypertension 1999;33(1 Pt 2):389-95.
12. Dörfel Y, Lätsch C, Stuhlmüller B, et al. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. Hypertension 1999;34(1):113-7.
13. Puddu P, Puddu GM, Zaca F, Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. Acta Cardiol 2000;55(4):221-32.
14. Lemarie CA, Esposito B, Tedgui A, Lehoux S. Pressure-

- induced vascular activation of nuclear factor-kappa B: role in cell survival. *Circ Res* 2003;93(3):207-12.
15. Renaudin C, Bataillard A, Sassard J. Partial transfer of genetic hypertension by lymphoid cells in Lyon rats. *J Hypertens* 1995;13(12 Pt 2):1589-92.
 16. Martinez Amenós A, Buendia E, Carreras L, et al. Humoral and cellular immunological abnormalities in hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 1985;1(2):153-60.
 17. Fu ML. Abnormal immune system and hypertension: where are we? *Ann Med* 1995;27(6):671-4.
 18. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106(8):913-9.
 19. Maat MP, Haverkate F, Kluft C. Relationship between CRP and clinical course of unstable angina depends on assay method. *Vascul Pharmacol* 2002;39(3):113-5.
 20. Hingorani AD, Cross J, Kharbada RK, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000;102(9):994-9.
 21. Bhagat K, Moss R, Collier J, Vallance P. Endothelial "stunning" following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction? *Cardiovasc Res* 1996;32(5):822-9.
 22. Chung NA, Beevers DG, Lip G. Effects of losartan versus hydrochlorothiazide on indices of endothelial damage/dysfunction, angiogenesis and tissue factor in essential hypertension. *Blood Pres* 2004;13(3):183-9.
 23. Felmeden DC, Blann AD, Spencer CG, Beevers DG, Lip GY. A comparison of flow-mediated dilatation and von Willebrand factor as markers of endothelial cell function in health and in hypertension: relationship to cardiovascular risk and effects of treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Coagul Fibrinolysis* 2003;14(5):425-31.
 24. Sieg-Dobrescu D, Burnier M, Hayoz D, Brunner HR, Waeber B. The return of increased blood pressure after discontinuation of antihypertensive treatment is associated with an impaired postischemic skin blood flow response. *J Hypertens* 2001;19(8):1387-92.
 25. Nagano M, Nakamura M, Sato K, Tanaka F, Segawa T, Hiramori K. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population. *Atherosclerosis* 2005;180(1):189-95.
 26. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, van der Meer IM, et al. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis* 2004;176(1):111-6.
 27. Mc Enery CM, Wilkinson IB. Large artery stiffness and inflammation. *J Hum Hypertens* 2005;19(7):507-9.
 28. Mc Carron RM, Wang L, Siren AL, Spatz M, Hallenbeck JM. Monocyte adhesion to cerebrovascular endothelial cells derived from hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol* 1994;267(6 Pt 2):2491-7.
 29. Okamura T, Moriyama Y, Kadowaki T, Kanda H, Ueshima H. Non-invasive measurement of brachial-ankle pulse wave velocity is associated with serum C-reactive protein but not with alphatocopherol in Japanese middle-aged male workers. *Hypertens Res* 2004;27(3):173-80.
 30. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20(12):2407-14.
 31. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Oshima T, Chayama K. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med* 2002;346(25):1954-62.
 32. Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens* 2004;17(7):568-73.
 33. Gage JE, Hess OM, Murakami T, Ritter M, Grimm J, Kravenbuehl HP. Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: reversibility by nitroglycerin. *Circulation* 1986;73(5):865-76.
 34. Chang JA, Froelicher VF. Clinical and exercise test markers of prognosis in patients with stable coronary artery disease. *Curr Probl Cardiol* 1994;8(3):533-87.
 35. Fox KM. European trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782-8.