



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

HİPERTANSİF RETİNOPATİSİ OLAN HASTALARDA VON WILLEBRAND FAKTÖR DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa KARACA

Antalya, 2013



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

HİPERTANSİF RETİNOPATİSİ OLAN HASTALARDA VON WILLEBRAND FAKTÖR DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa KARACA

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Erkan ÇOBAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle yetişmeye katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Ender Terzioğlu'na ve tüm hocalarıma,

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr. Erkan Çoban'a,

Tanımdan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,

Eğitimim ve tez çalışmam sırasında beni her zaman destekleyen aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	ii
Tablolar Dizini	iii
Şekiller Dizini	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipertansiyon	3
2.1.1. Hipertansiyon tanımı ve sınıflaması	3
2.1.2. Hipertansiyon etiyolojisi	3
2.1.3. Hipertansiyon fizyopatolojisi	5
2.1.4. Hipertansiyon komplikasyonları	7
2.1.5. Hipertansif retinopati	9
2.2. Endotel ve Fonksiyonları	13
2.2.1. Endotel disfonksiyonu	14
2.2.2. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz	16
2.2.3. Endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon	17
2.2.4. Endotelyal disfonksiyonun klinik önemi	19
2.2.5. Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi	20
2.3. Von Willebrand Faktör	21
2.3.1. Von Willebrand faktör ve endotel disfonksiyonu	22
2.3.2. Von Willebrand faktör ve iskemik kalp hastalığı	22
2.3.3. Von Willebrand faktör ve diabetes mellitus	22
2.3.4. Von Willebrand faktör ve hipertansiyon	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Biyokimyasal Ölçümler	25
3.2. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ	30
7. ÖZET	31
8. ABSTRACT	32
9. KAYNAKLAR	33

KISALTMALAR DİZİNİ

Ach	Asetil kolin
ADE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADMA	Asimetrik dimetil arjinin
ARB	Anjiotensin reseptör blokeri
A2	Anjiotensin 2
CRP	C-Reaktif Protein
ED	Endotel Disfonksiyonu
EDHF	Endotelden köken alan hiperpolarize edici faktör
EDRF	Endotel Kökenli Gevşetici Faktör
EGFR	Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
EPC	Endotelyal Progenitör Hücreler
ET	Endotelin
FMD	Akıma bağlı dilatasyon
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
ICAM-1	İnterselüler hücre adezyon molekülü
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MAU	Mikroalbuminüri
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
PGE2	Prostaglandin E2
PGI2	Prostaglandin I2
SOR	Serbest oksijen radikalleri
t- PA	Doku plazminojen aktivatörü
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü 1
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
vWf	von Willebrand faktör

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. JNC-7'ye göre 18 yaş ve üstündeki erişkinlerde kan basıncı sınıflaması	3
2.2. Hipertansiyon nedenleri	4
2.3. Hipertansiyona bağlı gelişen komplikasyonlar	7
2.4. Keith-Wagener sınıflamasına göre hipertansif retinopatinin sınıflaması	11
2.5. Endotelden salınan çeşitli mediyatörler	14
2.6. Endotel disfonksiyonu ile birlikte olan durumlar	15
4.1. Çalışma gruplarının demografik verileri ve laboratuvar sonuçları	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Hipertansiyon oluşumundaki mekanizmalar ve birbirleriyle etkileşimleri	6
2.2. Hipertansif retinopati prevalansı: Belirtiler ve seçilmiş toplum çalışmaları	11
2.3. Endotelyal fonksiyon ve hipertansiyon	19
2.4. Endotelyal disfonksiyon: Tüm risk faktörlerinin ortak noktası	19
4.1. Retinopati evresi ile vWf düzeyleri arasındaki korelasyon	27

1. GİRİŞ

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. İnme, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık, aort diseksiyonu ve kronik böbrek yetmezliğinin en sık bilinen ve tedavi edilebilen nedenidir. Genel erişkin popülasyonda hipertansiyon prevalansı %25-30 olmasına rağmen bu rakam 60 yaş ve üstü popülasyonda %60-70'lere ulaşmaktadır. Hipertansiyon prevalansı açısından ülkemize baktığımızda Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'nce gerçekleştirilen PATENT Çalışması (Prevalance, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Turkey) verilerine göre 18 yaş üstü erişkinlerde hipertansiyon prevalansı %31,8 iken, geriatric yaş grubunda erkeklerde %67,2, kadınlarda ise %81,7'dir (1). Sonuç olarak hipertansiyon yüksek prevalansı ve neden olduğu kardiyovasküler mortalite ve morbidite nedeniyle en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir.

Endotel, vücutta vazoaktif, antikoagülan, prokoagülan ve fibrinolitik ajan üreten en büyük ve en aktif endokrin organdır. Endotel hasarı veya disfonksiyonu birçok vasküler hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Damar endoteli kardiyovasküler patofizyolojiye dahil birçok önemli maddenin üretiminde sorumludur. Endotel hücrelerinin sentezlediği ve depoladığı maddelerden biri de von Willebrand faktör (vWf)'dür. vWf multimerik bir glikoproteindir. Faktör 8'in transportunu ve plazma faktör 8 stabilitesini sağlar. Trombositlerin subendotele adezyonuna aracılık eder. Birçok klinik ve deneysel çalışma, yüksek vWf düzeylerinin endotel hasarı veya disfonksiyonunu yansıttığını göstermiştir (2).

Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici ve endotel kaynaklı konstriktör maddeler arasındaki dengeye bağlıdır. Bu dengenin bozulması endotel disfonksiyonu (ED) olarak adlandırılır (3). Endotel disfonksiyonu terimi genellikle endotel vazodilatasyonundaki bozulmayı tanımlamak için kullanılmasına rağmen lökosit, trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkideki anormalliklerle birlikte, normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları da kapsar (4). Endotel disfonksiyonu, diyabetes mellitus, hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi, sigara tüketimi, ailede erken koroner arter hastalığı hikayesi olması, periferik arter hastalığı, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklarla yakından

ilişkilidir. Endotel disfonksiyonu tüm vasküler yatağı tutar ve bundan dolayı endotelden sentezlenen asimetrik dimetilarjinin (ADMA), endotelin 1, doku plazminojen aktivatör – inhibitör 1, doku plazminojen aktivatörü ve vWf gibi mediatörlerin düzeyleri yükselir.

Von Willebrand faktör, endotelden salınan mediatörlerden biri olup, endotel hücre proliferasyonu ve anjiogenezi indükleyen multifonksiyonel bir peptiddir (5). Yapılan çalışmalar kardiovasküler hastalıklar ve periferik vasküler hastalıklarda vWf düzeylerinin arttığını göstermiştir (6-9). Hipertansiyonu olan hastalarda da artmış vWf düzeyleri gösterilmiştir (10-12).

Hipertansif retinopati (HR) hipertansiyonla ilişkili hedef organ hasarlarından biridir. Bununla birlikte tek başına kan basıncı yüksekliği, retinopatinin gelişim patogenezi tümüyle açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Yakın zamanda oksidatif stres, sistemik low-grade inflamasyon ve artmış trombosit aktivasyonu gibi çeşitli faktörlerin HR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13-16).

Bu çalışmadaki amacımız vasküler patolojide önemli bir rolü olan ED ile HR arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaçla bu çalışma şu 2 soruya cevap vermek üzere dizayn edildi:

1. Hipertansif retinopatisi olan hastalarda, ED'nun bir belirteci olan vWF düzeyleri değişiklik gösterir mi?
2. von Willebrand faktör düzeyleri ile HR evresi arasında bir ilişki var mıdır?

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Hipertansiyon tanımı ve sınıflaması

Tanım

Arteriyel kan basıncının normal sayılan sınırların üzerine çıkmasına **hipertansiyon** denir. Anormal sayılması gereken kan basıncı düzeyi konusundaki tartışmalar sürmektedir. Pickering 1972 yılında normal ve anormal kan basıncı arasında bir sınır olmadığını, mortalite ve arteriyel basınç ilişkisinin nicel olduğunu ve kan basıncı arttıkça prognozun kötüleştiğini belirtmiştir (17). Hipertansiyonu inme, koroner kalp hastalığı gibi majör komplikasyon risklerinde artışı beraberinde getiren kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanması da mümkündür. Günümüzde sistolik kan basıncının ≥ 140 mm-Hg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mm-Hg olması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanır.

Sınıflama

Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Belirlenmesi ve Tedavisine İlişkin Birleşik Ulusal Komite 7 (JNC-7) raporunda hipertansiyonun sınıflaması, tedavi yaklaşımları ve tedavi hedefleri düzenlenmiştir (18). Bu rapora göre hipertansiyonun sınıflaması Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. JNC-7’ye göre 18 yaş ve üstündeki erişkinlerde kan basıncı sınıflaması.

Sınıflama	SKB (mm-Hg)		DKB (mm-Hg)
Normal	< 120	ve	< 80
Prehipertansiyon	120-139	veya	80-89
Evre-1 hipertansiyon	140-159	veya	90-99
Evre-2 hipertansiyon	≥ 160	veya	≥ 100

2.1.2. Hipertansiyon etiyolojisi

Hipertansiyon etiyolojik açıdan 2 grupta değerlendirilir. Hastaların %90-95’inde hipertansiyona neden olabilecek altta yatan başka bir hastalık yoktur. Bunlara primer (esansiyel) hipertansiyon denir. Geri kalan %5-10 hastada yüksek tansiyon bir nedene ya da hastalığa ikincil olarak ortaya çıkmıştır. Buna da sekonder hipertansiyon adı verilir.

Hipertansiyon etyolojisinde rol alan faktörler Tablo 2.2’de gösterilmiştir (19).

Tablo 2.2. Hipertansiyon nedenleri.

I. SİSTOLİK VE DİYASTOLİK HİPERTANSİYON

1. Primer (esansiyel hipertansiyon)
2. Sekonder hipertansiyonlar
 - a. Renal hipertansiyon
 - Renal parankimal hipertansiyon
 - Renovasküler hipertansiyon
 - Renin salgılayan tümörler
 - Renoprival hipertansiyon
 - Primer sodyum retansiyonu (Liddle sendromu, Gordon sendromu)
 - b. Endokrin hipertansiyonlar
 - Akromegali
 - Hipotiroidi
 - Hipertiroidi
 - Hiperkalsemi (hiperparatiroidi)
 - Sürrenal kökenli hipertansiyonlar
 - Sürrenal korteks kökenli hipertansiyonlar
 - Cushing sendromu
 - Primer hiperaldosteronizm,
 - Konjenital sürrenal hiperplazisi
 - Sürrenal medüllasına bağlı hipertansiyon: Feokromositoma
 - Sürrenal hormonlarının alınmasına bağlı hipertansiyonlar
 - (meyan kökü, anabolik steroidler, iyatrojenik glukokortikoid fazlalığı, kontraseptifler ve benzeri östrojen içeren ilaçlar, sempatomimetik ilaçlar, tiramin içeren yiyecekler ile birlikte peynir, şarap gibi ürünlerin alınması, monoaminooksidaz inhibitörü antidepresifler).
 - Sürrenal dışı kromaffin tümörler
 - Karsinoid
 - c. Aort koarktasyonu
 - d. Gebeliğe bağlı hipertansiyon
 - e. Nörolojik bozukluklara bağlı hipertansiyon
 1. Kafa içi basınç artışı
 2. Uyku apnesi
 3. Kuadripleji
 4. Ailevi disotonomi
 5. Kurşun zehirlenmesi
 6. Guillain-Barré sendromu
 - f. Fiziksel ve mental stres
 - g. İntravasküler hacim artışı

II. SİSTOLİK HİPERTANSİYON

1. Artmış kalp debisi
 - a. Aort kapak yetersizliği
 - b. Arteriovenöz fistül
 - c. Hipertiroidi
 - d. Beriberi
 - e. Hiperkinetik dolaşım yaratan diğer nedenler
2. Aort rijiditesindeki artış (yaşlılardaki sistolik hipertansiyon)

2.1.3. Hipertansiyon fizyopatolojisi

Kan basıncı; kalp debisi ile periferik arter direncinin ürünü olup; “Sistemik Kan Basıncı=Kalp Debisi x Periferik Arteriyel Direnç” formülü şeklinde gösterilebilir. Bu denklemin bileşenlerini düzenleyen nöral, hümorale ve metabolik etkenler belirli bir dengede kaldıkça, kan basıncı ‘normal’ sayılan düzeylerde bulunmaktadır. Kalp debisinin veya arteriyel direncin artması halinde bunların ürünü olan kan basıncı da artmakta, diğere bir ifadeyle hipertansiyon ortaya çıkmaktadır (20).

Primer hipertansiyonun sebebi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Ancak kan basıncı yükselmesine yol açan pek çok mekanizmanın ayrı ayrı veya etkileşim halinde işlediğı anlaşılmaktadır (Şekil 2.1). Bunlar arasında, genetik faktörler, sodyum, vücut sıvı volümü ve böbreklerin rolü, merkezi ve sempatik sinir sisteminin rolü, nörohümorale faktörler (renin, anjiyotensin, aldosteron), lokal vasküler faktörler, atriyele natriüretik hormon ve vazopressinin rolü sayılabilir.

Genetik faktörler: Esansiyel hipertansiyonun ailevi özelliğı iyi bilinmektedir. Hipertansif hastalarda insülin direnci, hiperinsülinemi, lipid anormallikleri, glukoz intoleransı ve obezite gibi anormallikler sık olarak birlikte bulunmaktadır.

Nörojenik faktörler-baroreseptörlerin rolü: Baroreseptörlerde kan basıncının düşmesi ya da yükselmesine göre, refleks olarak atım hacmi ile kalp hızı ve periferik direnç etkilenecek, kan basıncı ayarlanır. Hipertansiyonu olanlarda baroreseptör cevabı daha yüksek kan basıncı seviyelerinde ortaya çıkabilmektedir.

Sodyum, vücut sıvı volümü ve böbreklerin rolü: Tuz alımı hücre içi kalsiyum ve diğere iyonların dağılımını etkiler; bu da sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile ilgili değışikliklere yol açar. Pek çok kişide aşırı sodyum alımının kan basıncının yükselmesine yol açtığı bilinmektedir.

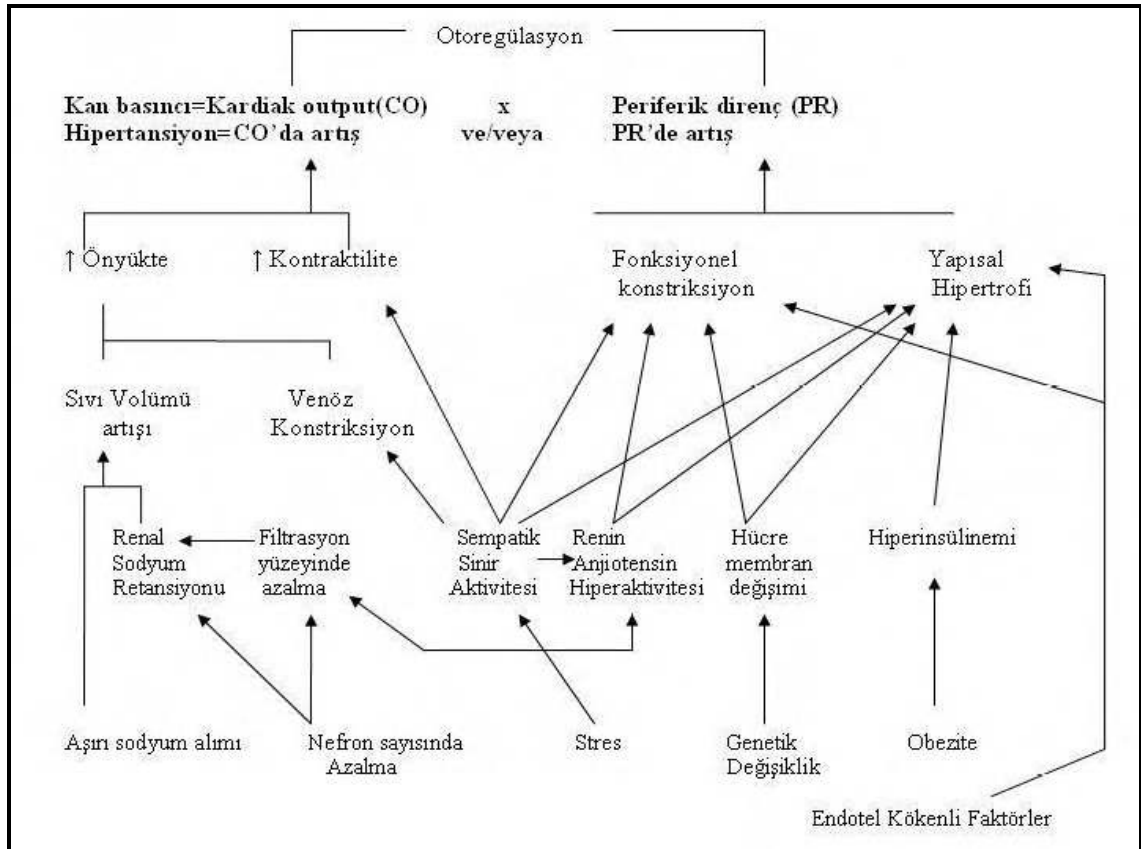
Merkezi sinir sisteminin rolü: Serebral korteksdeki stres reseptörleri, hipotalamik çekirdekleri uyarak merkezi sempatik deşarjlarla, böbrekleri ve diğere organları etkiler. Bunun sonucu olarak renal arteriyoller vazokonstriksiyon ve efferent renal sempatik sinir aktivitesinde artış, dolayısıyla kalp debisi, kalp hızı ve kan basıncında artış meydana gelir. Tip A personaliteye sahip kişilerde –agresif, sabırsız, yarışmacı- normal şartlarda kan basıncı diğere kişilerden farklı olmadığı halde, stres halinde kan basıncı daha fazla yükselir.

Sempatik sinir sisteminin rolü: Sempatik aktivite artışı, hipertansiyon patogeneziindeki muhtemel faktörlerden biridir. Hipertansiyonun erken dönemindeki

genç hastalarda emosyonel instabilite ile kalp hızındaki ve debideki artış dikkati çeker. Bu hastalarda plazma norepinefrin düzeyi artmış bulunur.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin rolü: Afferent arteriyolün gerilmesi, efektif kan volümünün azalması veya distal tübülüslerde sodyum konsantrasyonunun azalması gibi faktörler renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini uyarır. Anjiyotensin II son derece güçlü bir vazokonstriktör ajandır. Hipertansif hastalarda yapılmış olan çalışmalarda, plazma renin aktivitesi hastaların %25'inde düşük, %60'ında normal ve %15 kadarında yüksek olarak bulunmuştur.

Lokal vasküler faktörlerin rolü: Küçük arter ve arteriyollerin endotelinde bir bölümü renin, anjiyotensin, endotelin ve serotonin gibi vazokonstriktör, bir kısmı da prostasiklin, PGE2, kallikrein ve Endotel Kökenli Gevşetici Faktör (EDRF) gibi vazodilatatör etkisi olan pek çok vazoaktif maddeler yapılmaktadır. Bu maddeler arasındaki denge lokal vasküler faktörlerin nihai etkisini belirlemektedir. Bu dengeyi etkileyecek faktörler hipertansiyon oluşumunda katkıda bulunurlar.



Şekil 2.1. Hipertansiyon oluşumundaki mekanizmalar ve birbirleriyle etkileşimleri.

2.1.4. Hipertansiyon komplikasyonları

Hipertansiyon uzun yıllar asemptomatik seyretmesi ve hastalıktan haberdar değilken kalp, böbrek, beyin ve damar sistemi gibi hayati organlarda ciddi hasarlanmalar meydana getirmesi açısından önemli bir hastalıktır. Hipertansiyonun yol açtığı komplikasyonlar Tablo 2.3’de özetlenmiştir (21). Hastalar genellikle hipertansiyonun yarattığı komplikasyonlarla ilişkili şikayetlerle başvururlar.

Tablo 2.3. Hipertansiyona bağlı gelişen komplikasyonlar.

Hipertansif	Aterosklerotik
Malign hipertansiyon (3. ve 4.derece retinopati)	Serebral tromboz
Ensefalopati	Miyokard infarktüsü
Serebral kanama	Koroner kalp hastalığı
Kalp yetmezliği	
Böbrek yetmezliği	
Aort disseksiyonu	

Hipertansiyon tedavisinin toplum sağlığı açısından temel hedefi, kardiyovasküler, renal ve serebrovasküler nedenlere bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır ve antihipertansif tedavi ile kan basıncı düşürüldüğünde bu komplikasyonlar önemli ölçüde engellenebilmektedir. Klinik çalışmalarda antihipertansif tedavi ile inme, miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliği insidansında sırasıyla %35-40, %20-25, %50’nin üzerinde azalma saptanmıştır(22). Evre 1 hipertansiyonu ve başka kardiyovasküler risk etmenleri olan hastalarda, sistolik kan basıncında 10 yıl süreyle korunan 12 mmHg’lık azalmanın, tedavi uygulanan her 11 hasta için, kardiyovasküler hastalık ya da hedef organ hasarı bulunanlarda ise her 9 hasta için bir ölüm vakasını önlediği hesaplanmıştır (23).

Kalp yetmezliği

Hipertansiyon, artmış dirence karşı çalışan sol ventrikülün işini artırır ve konsantrik hipertrofiye yol açar. Sol ventrikül hipertrofisi belirlendiği takdirde **hipertansif kalp hastalığı** terimi kullanılır. Hipertansiyon tedavi edilmezse, hipertrofi ile birlikte sol ventrikülde dilatasyon gelişir ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozulur.

Sol kalp yetmezliği ve daha geç dönemde sağ kalp yetmezliği gelişir. Sol ventrikül hipertrofisi hipertansiyonun tedavi edilmesi ile durdurulabilir hatta geriletebilir.

Serebrovasküler kanamalara bağlı inme (stroke)

Uzun süreli hipertansiyonda beynin küçük arterlerinde, Charcot-Bouchard mikro anevrizmaları meydana gelebilir. Bunların yırtılması serebral kanamaya yol açar. İntraserebral kanamaların en sık nedeni hipertansiyondur.

İskemik inme

Tüm inmelerin %80-90'ını oluşturur ve en önemli risk faktörü hipertansiyondur. İskemik inmelerin oluşumunda ileri yaş (>65), yüksek sistolik kan basıncı, düşük HDL, sigara, diyabetes mellitus, geçici iskemik ataklar önemli risk faktörleridir. Hipertansiyon tedavisi ile iskemik inme insidansı %36 oranında azalır (24-26).

Hipertansif ensefalopati

Kan basıncının hızla yükselmesini takiben vasküler geçirgenlikteki artış, beyin ödeme yol açar ve şiddetli baş ağrısı, görme bozukluğu, konvülsiyonlar, fokal nörolojik bulgular, konfüzyon ve koma gibi akut nörolojik belirtiler ortaya çıkar (27). Göz dibinde Evre III ve Evre IV retinopati görülebilir. Süratle tedavi edildiği takdirde bulgular reversibldir.

Dissekan aort anevrizması

İntimanın yırtılması ve medyadan ayrılması ile meydana gelen aort disseksiyonu hipertansiyonun ölümlle sonuçlanabilen oldukça ciddi bir komplikasyonudur. Aort diseksiyon vakalarının %70-80'inde hipertansiyon bulunur. Hipertansiyonun eşlik etmediği aort disseksiyonunun prognozu daha iyidir. Aort disseksiyonu erkeklerde kadınlardan 2-3 misli daha sıklıkta ve genellikle 40 ile 70 yaşları arasında görülür. Ancak görülme sıklığı kesin olarak bilinmemektedir (28).

Hipertansiyon ve böbrek

Böbrek ve kan basıncı arasında eşsiz ve kendine özgü bir ilişki mevcuttur. Renal disfonksiyon kan basıncında yükselmeye yol açarken diğer yandan yüksek kan basıncı böbrek fonksiyonlarının kaybını hızlandırır. Azalan renal fonksiyonla birlikte hipertansiyon prevelansında artışa yol açar. Son dönem böbrek hastalığı olan hastaların %80-90'ında hipertansiyonun olduğu tahmin edilmektedir (29). Sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artışla böbrek yetmezliği insidansı progresif olarak artmaktadır (30).

Kronik renal parankimal hastalıkta, hipertansiyon devamlıdır ve böbrek hastalığı olmayanlarla karşılaştırıldığında kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski daha yüksektir. Hipertansiyon ilişkili vasküler veya hedef organ hasarı sistolik arteriyel kan basıncı 140 mm Hg civarına düşürüldüğünde azaltılabilir veya geciktirilebilirken herhangi bir düzeyde proteinüri veya makroalbuminüri olan böbrek hastalarında kan basıncı seviyesi 130/80 mm Hg seviyesine getirildiğinde belirgin bir yarar gözlenir. Diyabetik veya nondiyabetik etyolojiye bağlı kronik renal parankimal hastalığı olan bireylerde hipertansiyon ateroskleroz gibi diğer tablolarda yaptığı gibi renal fonksiyon kayıp hızında belirgin artışa neden olur.

Aterosklerotik komplikasyonlar

Koroner arter hastalığı

Hipertansiyon, koroner aterosklerozun gelişimini hızlandırır. Koroner ateroskleroz gelişmiş hastalarda hipertansiyon miyokardın oksijen ihtiyacını arttırır. Koroner arter hastalığı geliştiğinde anjina pectoris, miyokard infarktüsü gibi klinik tablolara ait şikayet ve bulgular ortaya çıkar.

Hipertansiyonlu hastalarda koroner arter hastalığı sıklığı artmaktadır. MacMahon ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde 105 mmHg diyastolik kan basıncı olanlarda koroner arter hastalığı riski 4 kat yüksek bulunmuştur (31). Sistolik kan basıncı değerleri arttıkça koroner arter hastalığına bağlı mortalite oranları yükselmektedir (19).

Hipertansiyon ve periferik arter hastalığı

Hipertansiyonlu kişilerde periferik arter hastalığı sıklığı %6 olup, sağlıklı kişilere oranla 3 kat fazladır. Hipertansiyonlu hastada periferik arter hastalığının ortaya çıkması durumunda periferik arter hastalığının bir hedef organ hasarı olması nedeni ile hipertansiyonlu kişilerde risk belirlenmesinde bu husus göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.5. Hipertansif retinopati

Hipertansiyona bağlı göz komplikasyonları 18. yüzyılın ilk yarısından beri bilinmektedir. En sık bilinen göz komplikasyonu retinopati olmasına rağmen, retinopati dışında da retinal ven ve retinal arter oklüzyonları, retinal emboli, iskemik optik nöropati ve hipertansif koroidopati gibi tablolar da hipertansiyona eşlik edebilir.

Hipertansiyon ve diyabetin sık olarak birlikte bulunmaları nedeniyle de diyabetik ve hipertansif göz komplikasyonları birlikte bulunabilirler. Bilindiği gibi gözdibi, vücutta arter ve arteriyollerin görülebildiği tek yerdir. Bu nedenle hipertansiyonun yarattığı mikrovasküler hasarı doğrudan değerlendirme imkânı verir. Retina değişikliklerinin izlenmesi mikrovasküler hasarın doğrudan değerlendirilmesinin en önemli yolu olması nedeni ile hipertansiyonlu her hastada hem tanı, hem de takip açısından önemlidir. Bir başka önemi de risk belirleyici olmasıdır.

Hipertansiyondaki fundus görünümü vazokonstriksiyon, kapiller permeabilite artışına bağlı göllenme ve arterioskleroza bağlıdır. Hipertansiyonda fundusda görülebilen ilk bulgu vazokonstriksiyon sonucunda difüz arterioler daralmasıdır (34). Normal arteriölün ven çapına oranı 3/4 olup, bunun altındaki oranlarda arterioler daralmadan söz edilir (32). Daha sonra görülen fokal arterioler daralma arteriöl duvarındaki lokalize spazma bağlıdır ve reversibl olabilir. Ciddi hipertansiyon küçük retina arteriollerinde skleroz ve fibrinoid nekrozla kan akımını azaltarak pamuk-yün lekeleri şeklinde yumusak eksüdaların oluşmasına neden olur. Vasküler permeabilitenin hipertansiyon etkisiyle bozulması retinal hemorajilerin, retina ödeminin ve sert eksüdaların gelişmesine neden olur.

Kan retina bariyerinin yırtılmasıyla retina içine mum alevi şeklinde kanamalar olur (32). Sert eksüdalar fovea çevresinde radier tarzda yerleşim göstererek “maküla yıldızı” adı verilen bir görüntü oluştururlar. Damar duvarının kalınlaşmasına neden olan arterioskleroz histolojik olarak intimal hiyalinizasyon, medial hipertrofi ve endotelial hiperplazi şeklinde bulgu verir. Hipertansiyonun optik sinirdeki temel lezyonu disk ödemidir.

Hipertansiyonun tedavisi retinal lezyonları azaltmaktadır (33).

2.1.5.1. Sınıflama

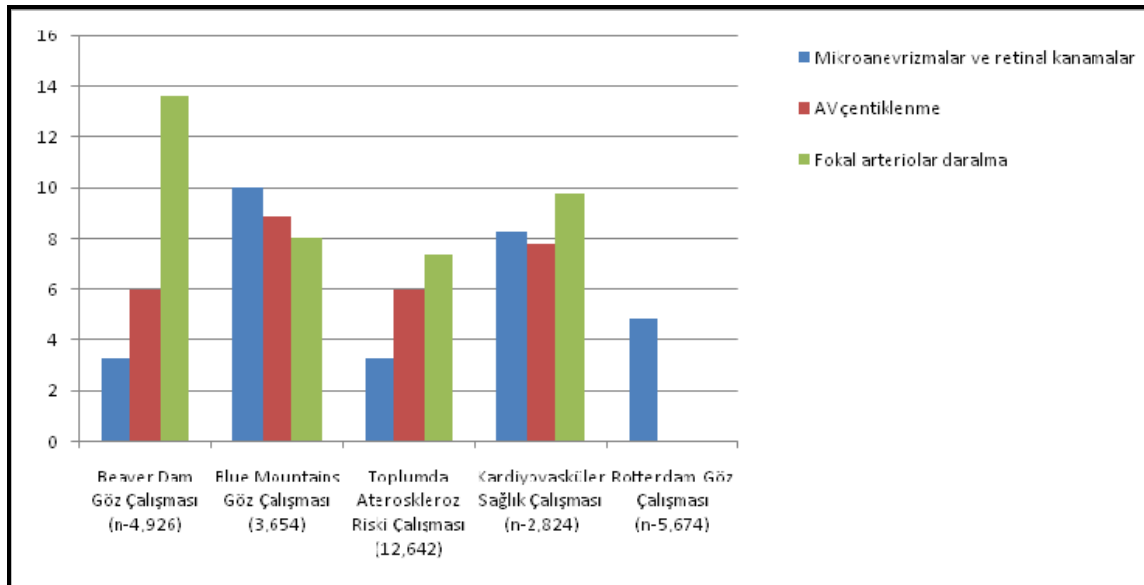
Hipertansif retinopatinin çok sayıda sınıflaması vardır. Bunların en çok bilineni ve halen geçerliliğini koruyan 1939’da Keith, Wagener’in önerdiği sınıflamadır (34). Tablo 2.4’de Keith-Wagener sınıflamasına göre hipertansif retinopatinin evreleri gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Keith-Wagener sınıflamasına göre hipertansif retinopatinin sınıflaması.

HİPERTANSİF RETİNOPATİ SINIFLAMASI	
Evre 1	Retina arteriollerinde jenaralize, orta dereceli daralma vardır.Daralma özellikle küçük damarlarda belirgindir.
Evre 2	Evre 1’de görülen yaygın arterioller daralma belirginleşmiştir.Buna ilave olarak damar boyunca lokal daralmalar izlenir ve arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde arterin altındaki venin yön değiştirdiği (Salus Belirtisi) görülür.
Evre 3	Arterioller bakır tel görünümünü almıştır.Arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde altta kalan venin azaldığı (Gun Belirtisi), distaldeki venin genişlediği (Bonnet Belirtisi) görülür.Retina üzerine yayılmış hemorajiler, yumuşak ve sert eksudalar evre 2’deki görünüme ilave olmuştur.
Evre 4	Bu evrede retina bulgularına ilave olarak optik diskte belirgin ödem vardır. Arterioller gümüş tel görünümünü almıştır.Sistemik hipertansiyonda koroidde iskemik infarktlar (Elschning Spot), retinada arteriyel makroanevrizmalar ve iskemik optik nöropati gelişebilir.

2.1.5.2. Epidemiyoloji

Popülasyon tabanlı çalışmalar genel popülasyonda HR belirtileri ve yaygınlığı konusunda veriler sağlamıştır (35-40). Bu çalışmalardan alınan veriler retina fotoğraflarından tanımlanan HR belirtilerinin ≥ 40 yaşlarındaki yetişkin bireylerin %3-14’ünde görüldüğünü göstermektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Hipertansif retinopati prevalansı: Belirtiler ve seçilmiş toplum çalışmaları.

Klinik ve popülasyon tabanlı çalışmalardan alınan veriler HR belirtilerinin kan basıncı ile yakın dereceli ve tutarlı bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir (35-37, 38-40). Yeni HR belirtilerinin hem varlığı hem de gelişimi yüksek kan basıncı ile yakından ilişkilidir. Beaver Dam Göz Çalışmasında, normotansif kişilere oranla hipertansif bireylerin retinal kanama ve mikroanevrizma gösterme olasılığının %50-70, odaksal arteriyoller daralma gösterme olasılığının %30-40 ve AV çentiklenme gösterme olasılığının %70-80 daha fazla olduğu saptanmıştır (35). Ayrıca, antihipertansif ilaçlar kullanılmasına rağmen hala yüksek kan basıncına sahip olan ve 'kötü' kontrol belirtisi gösteren hipertansif kişilerin retinopati geliştirme olasılığı, kan basıncı tedavi ile kontrol altında tutulan bireylerden daha fazladır.

Son zamanlarda yapılan çeşitli popülasyon tabanlı çalışmalar HR belirtilerini tanımlamak için standartlaştırılmış retina fotoğraflama ve fotoğraflardan retinal arteriyoller çapları ölçmek için de bilgisayara dayalı görüntüleme yöntemlerini kullanmıştır. Bunlardan biri de Amerikan toplumunda kardiyovasküler hastalığın popülasyon tabanlı kohort incelemesi olan "The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)" çalışmasıdır. Bu çalışmada retina fotoğraflama yoluyla hipertansif retinal mikrovasküler değişikliklerin varlığı ve şiddeti derecelendirilmiştir. ARIC çalışması, retinal fotoğraflardan belirlenen dar arteriyoller çaplarındaki daralmanın yüksek kan basıncı ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir ve bu bulgu benzer yöntemler kullanan diğer çalışmalarda da doğrulanmıştır (41-45). ARIC ve diğer çalışmalardan alınan veriler, genel retinal arteriyoller daralma ve AV çentiklenmenin uzun vadeli kümülatif yüksek tansiyon hasarının belirteçleri olduğunu ve retinal değerlendirmeden 5-8 yıl önce ölçülen eski kan basıncı seviyeleri ile bağımsız bir şekilde bağlantılı olduğunu göstermektedir (43,44,46). Buna karşın, fokal arteriyoller daralma, retinal kanamalar, mikroanevrizmalar ve pamuk lekeleri akut kan basıncı yükselmesinde daha geçici değişiklikleri yansıtmaktadır ve sadece retinal değerlendirme sırasında ölçülen eşzamanlı kan basıncı ile ilişkilidir (43,44).

Beaver Dam Göz Çalışmasında kan basıncı ile retinal mikrovasküler belirtiler arasındaki ilişkinin yaş ilerledikçe zayıfladığı saptanmış ve bu durumun yaşlı kişilerde daha fazla retinal arteriyoller sklerozu yansıttığı öne sürülmüştür (45). Hollanda'da yapılan Hoorn Çalışmasında abdominal obezite, diyabetik olmayan popülasyonda bağımsız bir biçimde retinal kanamalar, mikroanevrizmalar, sert eksüdatlar ve pamuk lekeleri ile ilişkili bulunmuştur (47). ARIC çalışmasında, HR karın obezitesinin bir

göstergesi olan geniş bel çevresiyle ilişkili bulunmuştur (48). ARIC çalışması ve diğer bazı çalışmalarda retinal arteriyoller daralma ve AV çentiklenme ile inflamasyon biyobelirteçleri ve endotelial fonksiyon bozukluğu arasında çapraz ilişkiler olduğu bildirilmiştir (35,41). Bu çalışmalar HR'nin tipik belirtilerinin kan basıncının yanında vasküler süreçlerle de ilişkili olabileceğini vurgulamaktadır.

2.2. Endotel Ve Fonksiyonları

Endotel, damar duvarı ve dolaşan kan arasında tek sıra endotel hücrelerinden oluşmuş bir bariyerdir. Damar endoteli 70 kg'lık bir kişide 5 normal kalbin kitlesine veya 6 tenis kortu alanına eşit bir alanı olan yaklaşık 1800 gr ağırlığında vücudumuzun en büyük endokrin organıdır. Total endotel hücre sayısı 1 trilyondur (49).

Endotel katmanı eskiden düşünüldüğü gibi yalnızca kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan pasif yarı-geçirgen bir hücre tabakası değil, tersine sentezlediği ve salgıladığı mediatörler ile vasküler homeostazda çok önemli rol oynayan, vücudun her tarafına yayılmış, pek çok yaşamsal faaliyeti yöneten endokrin bir organdır (50).

Vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan endotelin temel fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir:

1. Vazodilatatör ve vazokonstriktör mediyatörlerin salınımı ile vasküler vazomotor tonusun kontrolü,
2. Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen yarı geçirgen bariyerin devamlılığının sağlanması,
3. Sitokin ve büyüme faktörlerinin sentez ve salınımı,
4. Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu,
5. Lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması,
6. Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoglikanların devamlılığının sağlanması (51).

Endotelin sağlıklı insanlarda normal fizyolojinin sürdürülmesinde 3 ana rolü vardır:

- Vasküler vazomotor regülasyonun sürdürülmesi
- Lökosit adhezyonu ve inflamasyonun kontrolü ve denetimi
- Trombozis ve fibrinolisis arasındaki dengenin sürdürülmesi (4).

Endotel bu fonksiyonlarını salgıladığı mediatörler aracılığıyla yerine getirir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Endotelden salınan çeşitli mediyatörler.

1- Vazokonstriktörler	3- Antitrombotik maddeler
- Anjiotensin dönüştürücü enzim - Endotelinler (ET-1, ET-2, ET-3) - Anjiotensin II - Tromboksan A2 - Araşidonik asit - Nikotin - Trombin -Prostaglandin H2	- von Willebrand faktör - Doku plazminojen aktivatörü - Plazminojen aktivatör inhibitörü -Trombomodulin
	4- Hücresel adezyon molekülleri
	- Vasküler hücre adezyon molekülleri (VCAM) - İntasellüler adezyon molekülü (ICAM) - Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü (ELAM) - E selektin
2- Vazodilatatörler	5- Büyüme faktörleri
- Nitrik oksit - Adrenomedullin - Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör - Prostatiklin - Bradikinin - Asetilkolin	- Vasküler endotel büyüme faktörü - Trombosit kökenli büyüme faktörü - Transforme edici büyüme faktörü-α - Heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü - İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

2.2.1. Endotel disfonksiyonu

Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici ve endotel kaynaklı konstriktör maddeler arasındaki dengeye bağlıdır. Bu dengenin bozulması ED olarak adlandırılır. Endotel disfonksiyonu terimi genellikle endotel vazodilatasyonundaki bozulmayı tanımlamak için kullanılmasına rağmen lökosit, trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkideki anormalliklerle birlikte, normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları da kapsar (52). Endotel disfonksiyonu; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, diyabet ve obezite gibi pek çok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Endotel disfonksiyonu ile birlikte olan durumlar.

- Hipertansiyon
- Koroner arter hastalığı
- Kalp yetmezliği
- İnsülin rezistans sendromları/ diyabetes mellitus
- Kronik böbrek yetmezliği
- Hiperkolesterolemi
- Sigara içimi
- Menopoz
- Genetik yatkınlık (hiperhomosisteinemi, ailesel hiperkolesterolemi)

Endotel disfonksiyonunun patofizyolojisi karmaşıktır ve çeşitli mekanizmalar yoluyla oluşabilir. Bu mekanizmalardan belki de en önemlisi endotelden nitrik oksit (NO) salınımında azalmadır (53).

Nitrik oksit endotelden salınan en önemli vazodilatatör maddedir. Vazodilatasyon yanında düz kas hücrelerinin büyümesini ve inflamasyonu inhibe eder, aynı zamanda plateletler üzerinde antiagregan etkileri de vardır. Nitrik oksit düzeylerinde azalmanın ED ile ilişkili olduğu pek çok çalışmada rapor edilmiştir. Bu durum endotelial NO sentetaz (eNOS) enziminin aktivitesinin azalmasından veya NO'nin biyolojik aktivitesinde azalmadan kaynaklanabilir. Serbest oksijen radikallerinin (SOR) NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşumuna neden olduğu, bu sitotoksik oksidanın da proteinlerin nitrasyonu yoluyla hücrel proteinlerin fonksiyonunu bozarak ED'na yol açtığı bilinmektedir. Peroksinitrit, LDL nin oksidasyonuna yol açarak proaterojenik rol oynar. Aynı zamanda eNOS un kofaktörü olan tetrahidrobiopterin ile etkileşerek eNOS aktivitesini azaltır. Oksidatif stres artışı eNOS enziminin redüktaz fonksiyonunu aktif hale geçirerek daha fazla SOR oluşumuna neden olur. Serbest oksijen radikalleri de damar duvarında proinflamatuvar olayları başlatır. Serbest oksijen radikalleri adezyonu (Vasküler hücre adezyon molekülü;VCAM-1 ve interselüler adezyon molekülü; ICAM-1) ve kemotaktik molekülleri (makrofaj kemotaktik peptid; MCP-1) artırır. İnflamasyonun başlaması NO inaktivitesini azaltır. C reaktif proteinin (CRP) de eNOS aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (54). Hipertansif hastalarda oksidatif stres NO düzeylerini azaltır ve endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulma derecesi ile pozitif korelasyon gösterir.

Kronik renal yetmezlikli hastalarda da oksidatif stres belirteçlerinin endotel fonksiyonları ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. SOR nin ayrıca apoptozise yol açarak endotel hasarını tetiklediği düşünülmektedir (54).

NO azalmasına yol açan bir diğer mekanizma eNOS enziminin endojen kompetitif inhibitörü olan ADMA düzeylerindeki artıştır. ADMA protein katabolizması sırasında ortaya çıkan bir üründür, böbrekler yoluyla veya sitrülline metabolize edilerek elimine edilir. Kronik renal yetmezlikli hastalarda eNOS inhibisyonunun artmış plazma ADMA düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hiperkolesterolemik bireylerde ADMA düzeylerindeki artış ile endotele bağımlı vazodilatasyon arasında negatif korelasyon bulunmuş, eNOS enziminin substratı ve ADMA'nın kompetitif inhibitörü olan L-arjinin infüzyonunun endotel fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (54).

Araşidonik asit (A2) in de ED oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Sıçan deneylerinde A2 infüzyonunun ED'na yol açtığı gösterilmiştir. Hipertansif bireylerde anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin veya anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) endotel fonksiyonlarını düzelttiği, α -blokerlerin ise benzer antihipertansif etki yapmalarına rağmen böyle bir özelliğinin olmadığı görülmüştür (54).

Endotel disfonksiyonuna yol açan başka bir faktör de hiperhomosisteinemidir. Homosistein düzeyi yüksek olan normotansif bireylerde endotel fonksiyonlarının bozulmuş olduğu görülmüştür. Kronik renal yetmezliği olan çocuklarda folik asit verilmesi homosistein seviyelerini düşürerek ED'nu düzeltmiştir. Hücre, hayvan ve insan çalışmaları homosisteinin NO aktivitesini oksidatif mekanizmalarla azalttığını göstermiştir (54).

2.2.2. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz

Ateroskleroz inflamatuvar, immunolojik ve genetik olayların neden olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır (55).

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Klasik ve yeni belirlenen risk faktörleri endotelde vazodilatatör cevabın azalmasına yol açan kronik hasarlanma yaratırlar. Böylece endotelde oluşan vazokonstriksiyon, inflamatuvar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretiminin artışı gibi faktörler aterosklerotik plak oluşumuna neden olurlar. Endotel disfonksiyonu yalnız plak formasyonuna neden olan aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla

kalmaz, ayrıca oluşan plağın büyümesine, rüptürüne ve trombojenik olayların tetiklenmesine de neden olur (56).

Ludmer ve arkadaşlarının 1986 da asetilkolin (Ach) testi kullanarak yaptıkları çalışma aterosklerozda endotel fonksiyonlarının bozulduğunu ortaya koyan ilk çalışmadır. Koroner arterlere Ach (Ach endotelden NO salınımına neden olur) vererek yaptıkları çalışmada normal koronerlerde Ach ile vazodilatasyon olurken, stenotik koronerlerde paradoksik vazokonstriksiyon olduğunu göstermişlerdir (57). Daha sonra yapılan çalışmalar, koroner hastalıklar için risk faktörleri olan ancak anjiyografik olarak kardiyovasküler hastalık bulgusu olmayan bireylerde hem ana damarlarda, hem de mikrovasküler düzeyde ED olduğunu göstermiştir (58). Geleneksel risk faktörlerinden hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara, diyabet, pozitif aile öyküsü ED ile ilişkilidir (58). Bu sonuçlar aterosklerozun prelinik döneminde de ED olduğunu göstermektedir.

2.2.3. Endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon

Hipertansiyonun kendisi ED'na eşlik eder, ancak bu bozulmanın birincil veya ikincil olay olup olmadığı tartışmalıdır. Damar rezistansının bozulmuş vazodilatatör cevabı hipertansif vakaları içeren çalışmaların çoğunda gösterilmiştir (59).

Endotelial vazoaktif maddeler ve hipertansiyon

Hipertansiyon endotel kaynaklı vazoaktif faktörler arasındaki dengesizlik nedeniyle olabilir: vazokonstriktör maddelerde bir artışa veya vazodilatör maddelerdeki bir azalmaya bağlıdır. Aslında, hipertansiyonda azalmış NO biyoaktivitesi tanımlanmıştır. Örneğin, hipertansiyonda arterlerin Ach aracılı dilatasyonunda azalma vardır ki Ach endotelial muskarinik reseptörleri etkileyerek NO salınımını indükler. Bununla beraber nitratlar NO'nin etkisine benzer etki göstermekle birlikte hipertansiyonda normal fonksiyon görürler (60,61). Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) seviyeleri de hipertansiyonda insanlarla ilgili böyle bir bilgi olmamakla birlikte hayvan modellerinde azalmış olarak tanımlanmıştır (62). Vazokonstriktörler açısından, endotelin seviyeleri bazı hipertansif hastalarda artmış olarak rapor edilmiştir (63). Bununla birlikte genel anlayış hipertansiyondaki anormal endotel fonksiyonunun arkasındaki en önemli mekanizmanın azalmış NO aktivitesi veya NO seviyesi olduğudur.

Hipertansiyondaki NO anormalliğinin mekanizmaları

Hipertansiyonda endotelial NO seviyelerinin veya aktivitesinin azalmış olabilmelerinin birkaç nedeni vardır.

Bunlar;

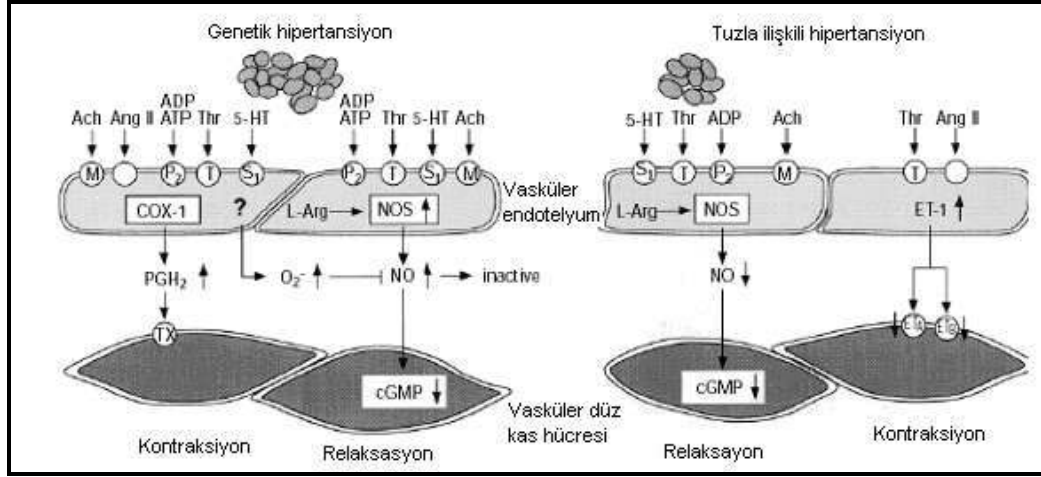
- 1) NO'nun aşırı degradasyonu,
- 2) Nitrik oksit sentetaz (eNOS) azalmış aktivitesi veya seviyesi,
- 3) eNOS enziminin substratı olan L-arjininde azalma,
- 4) NO'nun transdüksiyon zincirinde anormallikler,
- 5) Asetilkolinin muskarinik reseptörlerinde anormallikler.

Bu mekanizmalardan L-arjinin seviyelerinin NO seviyelerini azaltacak düzeylere ulaşmadığı anlaşılmıştır (64). Benzer olarak muskarinik reseptörlerindeki anormalliklerin de NO gibi endotel kaynaklı vazodilatasyon yapan substance P ile yapılan çalışmalar hipertansif hastalarda ED'dan sorumlu olamayacağını göstermiştir (65).

Aynı şekilde hipertansiyonlu hastalar asetilkolin ve substance P'nin cevabına benzer olarak bradikinin de azalmış cevap gösterirler bu da hipertansiyonda ED'nun tek bir G protein bağımlı hücre içi sinyal-transdüksiyon yolundaki defekten ziyade endotel hücre içindeki daha yaygın anormalliklere bağlı olabileceğini düşündürmektedir (66). eNOS'daki anormallikler hipertansiyonda rol oynuyor olabilir, hipertansiyonda arttığı gösterilen ADMA eNOS ile etkileşip onu inhibe edebilir (67).

NO'nun artmış degradasyonu hipertansiyonda major rol oynuyor gibi gözükmektedir. Endotel hücrelerindeki reaktif oksijen türleri başlıca süperoksit anyonu NO ile etkileşir ve onu inaktive ederek böylece ED'na yol açarlar (Şekil 2.3).

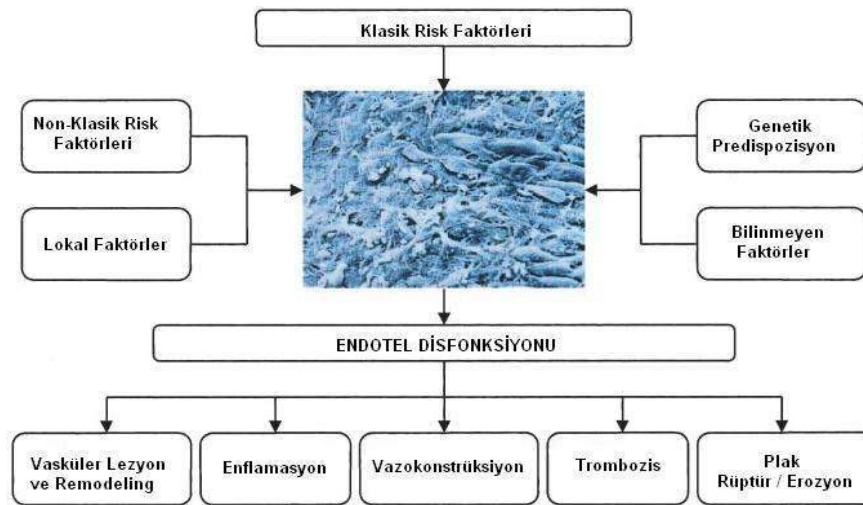
Ayrıca hipertansiyonla birlikte anjiyotensin II aktivitesi artar. Anjiyotensin II, damar adventisiasında, düz kas hücresi ve endotelde reaktif oksijen türleri meydana getiren nikotinamid dinükleotid fosfat (NADPH)/nikotinamid dinükleotid (NADH) oksidazı uyarır ki bu da ED, hücre büyümesi ve inflamasyona yol açar (68).



Şekil 2.3. Endotelial fonksiyon ve hipertansiyon. Genetik hipertansiyonda nitrik oksit sentaz aktivitesi artar artan NO'nun biyolojik aktivitesi süperoksit nedeniyle azalır. Ayrıca Siklooksijenaz yoluyla TXA2 ve PGH2 üretimi artar. Bunun tersine tuzla ilişkili hipertansiyonda NO üretimi azalır. ET-1 üretimi ise artar iken genetik hipertansiyonda azalır.

2.2.4. Endotelial disfonksiyonun klinik önemi

Genel olarak ED üzerine yapılan çalışmalar ateroskleroza konu edinse de, ED'ni sadece aterosklerozun bir erken belirtici olarak düşünmek çok doğru olmaz. Sağlıklı endotel aynı zamanda kardiyovasküler kontrolde merkezi bir roledir. Bu nedenle aterosklerozun yanında sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kardiyomiyopatiler, vaskülitler gibi birçok hastalığın patogenezinde de rol oynar. Bu açıdan bakıldığında aterosklerozis gelişimindeki önemli rolü düşünüldüğünde ED tüm risk faktörlerinin bulunduğu ortak nokta olarak kabul edilir (Şekil 2.4) (69).



Şekil 2.4. Endotelial disfonksiyon: Tüm risk faktörlerinin ortak noktası (Piero O. Bonetti et al; Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23: 168-175).

2.2.5. Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi

Endotel fonksiyonları çeşitli şekillerde değerlendirilebilir:

1) Plazma ve idrarda nitrik oksitin ve metabolitlerinin ölçümü (70,71),

2) NO'e bağlı vazomotor aktivitenin değerlendirilmesi

- a. İnvaziv koroner testi: Kardiyak kateterizasyon esnasında Ach, papaverin gibi NO salınımını uyaran maddeler veya nitrogliserin verilerek vazodilatasyonun değerlendirilmesi esasına dayanan testlerdir (54,56,70).
- b. İnvaziv ön kol testi: Ön kola yerleştirilen bir pletismograf yardımıyla yapılan testlerdir. Bu testler için inta-arteriyel kateterizasyon ile Ach gibi maddelerin verilmesi gerekir (54,56,70).
- c. Non-invaziv koroner testi: Pozitron emisyon tomografisi ile koronerlerin değerlendirilmesi (54).
- d. Non-invaziv ön kol testi: Ön kolda brakial arter üzerinde akıma bağlı dilatasyonun (Flow Mediated Dilatation: FMD) ultrasonografik olarak ölçülmesi esasına dayanan bir yöntemdir (54,70). Bu yöntemle ölçülen brakial arterdeki vazodilatasyonun derecesinin, eş zamanlı yapılan kardiyak kateterizasyondaki koroner arter cevabı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (56). Yapılan alışmalarda FMD ile gösterilen ED'nun kardiyak hastalıklar için iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir (72).
- e. Diğer non- invaziv tetkikler: Karotis arter intima-media kalınlığı ölçümü (54).

3) Endotel disfonksiyonunun dolaşımdaki belirteçlerinin ölçümü (54,70)

- a) vWf
- b) ADMA
- c) VCAM-1
- d) ICAM-1
- e) Doku plazminojen aktivatörü (t- PA)
- f) E-selektin
- g) P-selektin

4) İn vitro olarak ED, gluteal doku biyopsilerinden diseke edilen damarlarda miyograf kullanılarak da değerlendirilebilir (54).

2.3. Von Willabrand Faktör

Von Willebrand faktör, megakaryosit ve endotel hücrelerince sentez edilen bir glikoproteindir. Dolaşımda disülfid bağları ile birbirine bağlı multimerler halinde bulunur. Von Willebrand faktör moleküler ağırlığı 800.000 ile 12.000.000 dalton arasında değişen multimerlerce oluşturulur. Bu multimerler ise yaklaşık 230.000 dalton molekül ağırlığına sahip subünitlerin meydana getirdiği polimerlerdir. Von Willebrand faktör; dolaşımdaki faktör 8'in taşınması ve stabilizasyonunu sağlarken aynı zamanda endotelial hücre hasarı olan bölgedeki trombosit ve fibrinden zengin trombüs formasyonunu düzenler. Bunun yanında trombositlerin subendotele adezyonuna aracılık eder; bunu spesifik trombosit membran reseptörlerine (GP Ib,GP IIb/IIIa) ve yapısal subendotelial bağ dokusuna tutunarak yapar. Subendotelial matriksde bulunan tip I,III kollajen yapıları vWf için major bağlanma bölgesini oluştururlar. Damar harabiyetinde açığa çıkan kollajene vWf hızla ve sıkıca bağlanır. Bu bağlanmadan öncelikle vWf 'ün A1 domaini sorumludur ve domain trombositlerin GP Ib, GP IIb/IIIa reseptörüne de bağlanarak trombositlerin hasarlı bölgeye adezyonuna neden olur. Hasarlı bölgede trombosit adezyonu ve agregasyonu koagülasyon yolunun aktivasyonuna neden olur. Her bir vWf subünitinin kollajen, heparin, GP Ib, GP IIb/IIIa ve faktör 8 için bağlayıcı bölgeleri vardır (2).

Von Willebrand faktör sentezi birçok kompleks basamak içerir. Yüksek moleküller ağırlıklı multimerler trombositlerde ve endotelde bulunur. Bunlar subendotelial matrikse (özellikle kollajene) bağlanma konusunda daha düşük ağırlıklı olanlara göre yüksek afiniteye sahiptir. Bu durum endotelden salınan "ultra-large vWf" multimerlerinin saptanmasının daha iyi bir belirteç olabileceğini akla getirmektedir.

Endotel hücrelerince sentez edilen vWf dolaşıma salınırken kalan kısmı ise 'Weibel Palade' cisimcikleri olarak bilinen depo granüllerinde saklanır. Bu cisimcikler trombositlerdeki alfa granüllerin analoglarıdır. Weibel Palade cisimciklerinde depolanan vWf multimerlerinin yüksek moleküler ağırlıkta olduğu gösterilmiş olup trombosit uyarılmasında bunların etkin olduğu düşünülmektedir.

2.3.1. Von Willebrand faktör ve endotel disfonksiyonu

Endotel hasarının varlığı, endotel hücrelerinin koagülasyon ve fibrinolizise katılımını etkileyerek trombüs oluşumuna ve ateroskleroz gelişimine sebep olur (2,73,74). Bu nedenle endotel fonksiyonunu saptayacak bir belirtecin varlığı büyük önem taşır. İnvaziv olmayan invivo bir yöntemle bu belirtecin ölçülmesi hastalığın tanısı ve prognozunun belirlenmesinde büyük kolaylık sağlayacaktır. Birçok farklı klinik ve deneysel çalışma vWf'ün ED'nin dolaşımdaki en önemli ve kuvvetli belirteçlerinden birisi olduğunu göstermiştir (2).

2.3.2. Von Willebrand faktör ve iskemik kalp hastalığı

Von Willebrand faktör seviyeleri ile iskemik kalp hastalıkları arasında iyi bilinen bir ilişki vardır (75). Önceden miyokard infarktüsü geçirmiş olan kimselerde vWf seviyeleri yüksek bulunmuştur. Yine anjının şiddetiyle vWf seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır (76). Von Willebrand faktörün miyokard infarktüsü geçirenlerde ve miyokard infarktüsü sonrası anjinası olanlarda bir daha infarktüs geçirme riski ve mortalite için bir belirteç olabileceği bildirilmiştir. Miyokard infarktüsü geçirmiş 123 hastanın alındığı bir prospektif izlem çalışmasında, vWf'ün hem yeniden infarktüs geçirme, hem de mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç daha önceden yayınlanan ve miyokard infarktüsü geçiren ve 1 yıl içinde ölen hastalarda vWf düzeylerinin belirgin yüksek olduğunun gösterildiği çalışma ile tutarlılık göstermiştir (77).

2.3.3. Von Willebrand faktör ve diyabetes mellitus

Von Willebrand faktör düzeyi anormallikleri insülin bağımlı olmayan diyabetik hastalarda da gösterilmiştir. Hatta diyabetik vaskülopati patogenezinde yer alabileceği bildirilmiştir (78,79). Örneğin, artmış üriner albümin atılımı insülin bağımlı olmayan diyabetik kimselerde diyabetik nefropatinin erken bir belirtecidir ve artmış kardiyovasküler hastalık riskini de gösterir (79), aynı zamanda insülin bağımlı olmayan diyabetiklerde artmış üriner albümin düzeyi, artmış vWf seviyeleri ile ilişkilidir. Benzer şekilde diyabetik nefropatilerde vWf seviyeleri artmış bulunur (80).

2.3.4. Von Wiillebrand faktör ve hipertansiyon

Yaş ve hipertansiyonla birlikte endotelin koruyucu mekanizmaları azalır ve kan basıncı ve kardiyovasküler hemodinamikleri dengelemek için endotelin vazoaaktif mekanizmaları ön plana geçer (81). Diğer vasküler hastalıklarda olduğu gibi, hipertansiyonda da artmış vWf seviyeleri saptanmıştır, endotel hasarı veya disfonksiyonu gösterecek şekilde yükselir (82). Aynı zamanda hipertansif hastalarda vWf düzeyleri sol ventrikül hipertrofisi ve üriner albumin atılımı ile ilişkili bulunmuştur (83,84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel ve kontrollü olarak planlanmıştır. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır. Tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve "Hasta Onam Formu" imzalatılmıştır.

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniği'ne başvuran, evre 1 ve evre 2 HR'si olan ve çalışmanın dışlama kriterlerine sahip olmayan hastalar alınmıştır. Çalışma için evre 1 ve evre 2 grubunda 40'ar hastaya ulaşılması planlanmıştır. Kontrol grubu belirlenirken hipertansif gruba yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) benzer olmasına dikkat edildi ve bu şekilde toplam 40 sağlıklı kişi ile kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Evre 3-4 HR'si olan hastalar
- Evre 2 hipertansiyonu olan hastalar
- Sol ventrikül hipertansif hipertrofisi, mikroalbuminürisi veya belirgin proteinürisi olan hastalar
- Bilinen sistemik hastalık varlığı
- Bilinen serebrovasküler, kardiyovasküler ve periferik damar hastalığı
- Dislipidemi
- Diyabetes mellitus
- Yakın zamanda geçirilmiş ciddi hastalık veya operasyon öyküsü
- Sigara içimi

Kan basıncı ölçümleri ve değerlendirmesi JNC-7 esas alınarak yapıldı. Evre 1 hipertansiyonu (SKB: 140-159 mmHg ve DKB:90-99 mmHg) olan hastalar çalışmaya alındı. VKİ: ağırlık (kg) / boyun karesi (m)² olarak hesaplandı.

Dislipidemi, şu koşullardan en az birinin varlığı olarak tanımlandı (85).

- Trigliserid düzeyi > 200 mg / dl ,
- Total kolesterol düzeyi > 200 mg / dl,
- LDL-kolesterol düzeyi > 130 mg / dl,
- HDL –kolesterol düzeyi < 40 mg / dl (erkeklerde)
- HDL –kolesterol düzeyi < 50 mg / dl (kadınlarda)

Fundoskopik muayene

Aynı uzman tarafından, pupil dilatasyonu sonrası direkt ve indirekt oftalmoskopi tüm olgularda yapılarak HR varlığı ve evresi belirlendi. HR evrelemesi Keith-Wagener sınıflamasına göre belirlendi (34). Evre 1 ve 2 HR saptanan hastalar çalışma kapsamına alındı.

3.1. Biyokimyasal Ölçümler

Kan örnekleri diurnal varyasyon farklılıklarından kaçınmak için, hastalar bir gece aç kaldıktan sonraki gün 08.30 ve 09.00 saat arasında, turnike kullanımı olmaksızın antekubital damardan alınılmıştır. Lipid profili ölçümü için enzimatik kolorimetrik analiz yöntemi (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Almanya) kullanıldı. Açlık glukoz düzeyleri enzimatik kolorimetrik analiz yöntemi (GLU, Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Almanya) ile ölçüldü.

Von Willebrand faktör ölçümü için hastalardan turnike kullanılmadan alınan kanlar buzlu kaptaki %3,2 sitrat içeren 2 ml'lik tüpe konuldu. Sitratlı tüpe konulan kanlar 4000 devirde 4 dakika santrifüj edildikten sonra plazmalar ayrıldı. Numuneler yeterli çalışma sayısına ulaşınca kadar -20°C'de bekletildi. Daha sonra bütün numuneler SIEMENS BCS XP cihazında immunotürbidimetrik metod kullanılarak vWf antigen seviyesi ölçüldü.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 (Chicago, IL,USA) paket programı kullanıldı. $\alpha = 0.05$ ve %80 power ile gerçek farklılığı tespit edebilmek için her grupta en az 31 katılımcı olması gerektiği saptandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Grupların karşılaştırmasında one-way ANOVA testi (post-hoc test olarak Bonferroni testi) kullanıldı. vWf düzeyi ile HR evresi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma gruplarının bazı demografik verileri ve laboratuvar sonuçları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

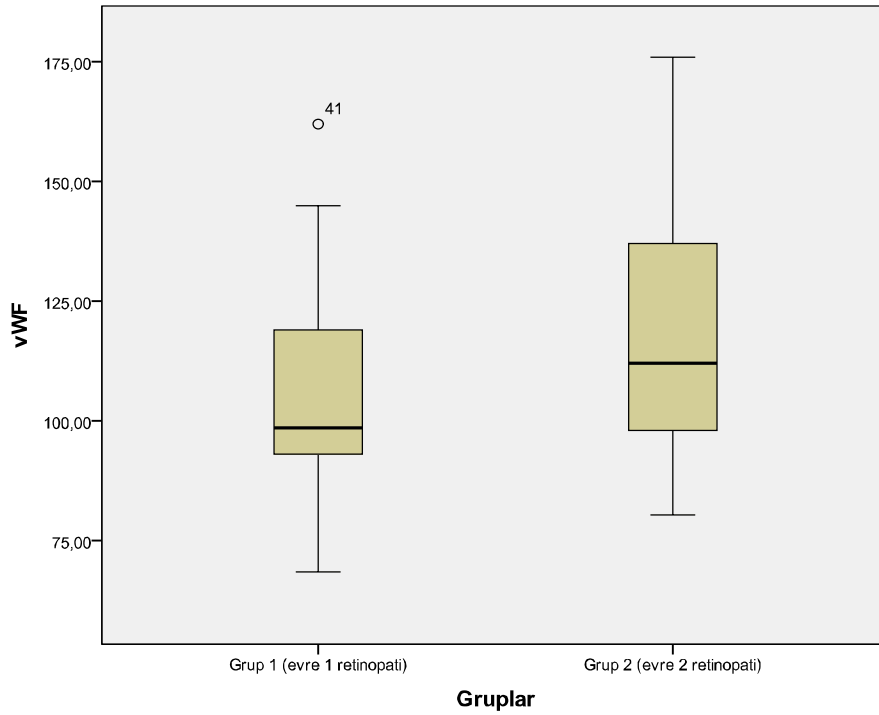
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik verileri ve laboratuvar sonuçları.

Parametre	Grup1	Grup 2	Kontrol grubu
n (erkek/kadın)	40 (21/19)	40 (20/20)	40 (20/20)
Yaş (yıl)	53±2	52±9	53±1
VKİ (kg/m ²)	25.7± 3.1	25.3± 3.2	25.4 ± 3.0
SKB (mmHg)	150±4.6**	149±4.8†	127±4.9
DKB (mmHg)	98 ± 5.7**	98 ± 5.6†	81 ± 4.7
AKŞ(mg/dl)	87.4±9.7	87.9±9.8	87.5±9.6
Cr (mg/dl)	0.9±0.2	0.9 ±0.2	0.9 ±0.2
ALT (U/l)	25.7±3.5	26.6±3.6	25.9±3.5
Total-K (mg/dl)	170.0± 22.5	169.4±22.8	169.8±22.9
LDL-K (mg/dl)	84.3±11.1	83.9±12.2	84.0±12.3
HDL-K (mg/dl)	50.2±5.2	50.8±5.0	50.4±5.1
TG (mg/dl)	127.9±15.8	128.0±16.2	127.7±16.7
Hb (gr/dl)	13.2±2.1	13.3±2.2	13.3±1.9
vWf düzeyi (%)	104.14±20.57*	117.26±24.47***†	89,0±18,64

* p< 0,005, Grup 1 ile kontrol grubu arasında; ** p<0,001, Grup 1 ile kontrol grubu arasında; *** p<0,05 Grup 1 ile Grup 2 arasında; † p<0,001, Grup 2 ile kontrol grubu arasında.

- Tablo 4.1’den de anlaşılabacağı gibi çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve VKİ açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p> 0.05).
- Aynı şekilde gruplar arasında hemoglobin düzeyi, açlık glukozu, Cr, ALT ve lipid profili açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (p> 0.05).
- Sistolik ve diyastolik kan basınç düzeyleri hipertansif gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p< 0.001),
- Bununla birlikte hipertansif gruplar (grup 1 ve grup 2) arasında bu açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p> 0.05).
- Hipertansif gruplar arasında kullanılan antihipertansif ilaç gruplar açısından anlamlı bir fark görülmedi (p> 0.05). Benzer şekilde bilinen hipertansiyon süresi açısından da anlamlı bir fark saptanmadı (6,4 ± 3,4 yıla karşı 6,7 ± 3,8 yıl, p> 0.05).

- Grup 2'deki vWf düzeyleri Grup 1'e göre (117.26 ± 24.47 karşı 104.14 ± 20.57 , $p=0.017$) ve kontrol grubuna göre (117.26 ± 24.47 karşı 89.0 ± 18.64 , $p<0.001$) anlamlı olarak yüksek saptandı.
- Grup 1'deki vWf düzeyleri de kontrol grubuna göre (104.14 ± 20.57 karşı 89.0 ± 18.64 , $p<0.005$) anlamlı olarak yüksek idi.
- Hipertansif grubun tamamında yapılan değerlendirmede vWf düzeyi ile HR'nin evresi arasında anlamlı ve pozitif korelasyon saptandı ($r=0.284$, $p= 0.009$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Retinopati evresi ile vWf düzeyleri arasındaki korelasyon.

5. TARTIŞMA

Endotel disfonksiyonu, endotelden salgılanan relaksasyon ve kontraksiyona neden olan faktörler arasındaki dengesizlikle karakterizedir. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, sigara gibi kardiyovasküler risk faktörleri aterogenez için ilk adım olan ED'na katkıda bulunmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonunun bir belirteci olan vWf düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak vWf düzeylerini hipertansif grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Hipertansif hastalarda ED'nu yansıtan diğer laboratuvar belirteçleriyle (Endotelin-1, ADMA, E-selektin vb) yapılan çeşitli çalışmalarda da bu belirteçlerin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (86-89). Bu veriler hipertansif hastalarda ED'nun varlığını göstermektedir.

Hipertansiyonun şiddeti ve süresine bağlı olarak mortalite ve morbidite nedeni olan hedef organ hasarları ortaya çıkmaktadır. Endotel disfonksiyonunun hipertansiyonunun etyolojisinde mi yer aldığı, yoksa hipertansiyonun yarattığı hedef organ hasarlarının oluşumunda rol oynayan bir mekanizma mı olduğu tartışmalıdır. Hipertansif hastalarda hedef organ hasarı ile ED arasında yakın bir ilişki olduğuna dair bazı yayınlar mevcuttur. Spencer ve arkadaşları hedef organ hasarı olan hipertansif hasta grubundaki vWf düzeylerini, hedef hasarı olmayan hipertansif hasta grubuna ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca vWf düzeyinin hedef organ hasarı için bağımsız bir prediktör olduğunu saptamışlardır (90). Xu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ED'nun derecesi ile hedef organ hasarı arasında korelasyon olduğunu saptamışlardır (91). Üriner albumin atılımı (ÜAA) artmış hipertansif hastalardaki, vWf düzeylerinin kontrol grubuna ve ÜAA normal olanlara göre arttığını gösteren yayınlar mevcuttur. Varizi ve arkadaşları ve benzer şekilde Pedrinelli ve arkadaşları, sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda vWf düzeylerinin anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (83,84). Zoghi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hipertansiyona bağlı sol ventrikül hipertansif hipertrofisinin LVH'nin bozulmuş endotel fonksiyonları üzerinde negatif bir etkisi olduğu saptanmıştır (92). Bizim çalışmamız hipertansif retinopatili hastalarda vWf düzeyleri arasındaki ilişkiyi spesifik olarak değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda hipertansif gruplar arasında kan basınçları ve metabolik

parametreler açısından anlamlı bir fark yokken, vWf düzeylerinin Grup 2’de Grup 1’e göre anlamlı olarak yüksek olması, HR patogenezinde ED’nun rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın temel kısıtlayıcı faktörü kesitsel vaka-kontrol çalışması olmasıdır. Bu nedenle verilerimiz hastaların uzun dönemdeki durumunu yansıtmayabilir. İkinci olarak, evre 1-2 HR bulguları sadece hipertansiyona özgü değildir.

6. SONUÇ

Çalışmamızdan elde edilen veriler HR ile ED'nun bir belirteci olan vWf arasında bir ilişki olduğunu, HR gelişiminde ED'nun rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu verilerle bir neden-sonuç ilişkisi kurulamaz. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

HİPERTANSİF RETİNOPATİSİ OLAN HASTALARDA VON WILLEBRAND FAKTÖR DÜZEYLERİ

Von Willebrand Faktör (vWf) endotel disfonksiyonunun bir belirtecidir. Hipertansif retinopati (HR)'nin patofizyolojik mekanizmaları henüz tam olarak belirlenememiştir. Kan basıncı yüksekliği retinopatinin patogenezi tek başına tamamen açıklayamaz, ED gibi diğer patofizyolojik mekanizmalar da sebepler arasında bulunabilir. Bundan dolayı, bu çalışma şu sorulara cevap vermek amacıyla yapıldı;

- (i) HR'de vWf düzeyi değişir mi ?
- (ii) HR evresi ile vWf düzeyleri arasında bir ilişki var mıdır?

Bu çalışmaya HR'si olan 80 hipertansiyon hastası alındı. Hipertansif hastalar Keith- Wagener sınıflandırmasına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1: Evre 1 HR'si olan 40 hastadan, grup 2 evre 2 HR'si olan 40 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubu olarak, vücut kitle indeksi, yaş grubu ve cinsiyet açısından benzer 40 sağlıklı kişi alındı. Grup 2'deki vWf düzeyi Grup 1'dekinden (117.26 ± 24.47 karşı 104.14 ± 20.57 , $p=0,017$) ve kontrol grubundan (117.26 ± 24.47 karşı $89,0 \pm 18.64$, $p<0,001$) anlamlı olarak daha yüksekti. Grup 1'deki vWf düzeyi de kontrol grubundan daha yüksekti (104.14 ± 20.57 karşı $89,0 \pm 18.64$, $p<0,005$). Ayrıca, hipertansif grupta vWf düzeyleri ile HR evresi arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r= 0,284$ $p=0,009$). Bizim çalışmamız endotelial disfonksiyonunun bir belirteci olan vWf ile HR arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Von Willebrand faktörü, endotelial disfonksiyon, hipertansiyon. Hipertansif retinopati, vasküler komplikasyonlar.

8. ABSTRACT

THE LEVELS OF VON WILLEBRAND FACTOR IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE RETINOPATHY

Von Willebrand Faktor (vWf) is a marker of endothelial dysfunction. The pathophysiologic mechanism of hypertensive retinopathy (HR) is not fully established. Elevated blood pressure alone does not fully account for the extent of retinopathy, other pathogenic mechanisms may be involved, such as endothelial dysfunction. Therefore, this study was designed to answer the following questions;

- (i) Do vWf levels change in HR?
- (ii) Is there any relation between degree of HR and vWf levels?

This study included 80 hypertensive patients with HR. The hypertensive patients were divided into two groups according to the Keith-Wagener classification. Group 1 comprised 40 patients with grade I HR, and Group 2 comprised 40 patients with grade II HR. We selected 40 healthy subjects matched for age, sex, and body mass index (BMI) for control group. The level of vWf in group 2 was significantly higher than in group 1 group (117.26 ± 24.47 vs 104.14 ± 20.57 , $p=0,017$) and control group (117.26 ± 24.47 vs $89,0 \pm 18.64$, $p<0,001$), it was also higher in group 1 than in control group (104.14 ± 20.57 vs $89,0 \pm 18.64$, $p<0,005$). Also, vWf showed positive correlations with degree of HR ($r = 0.284$, $p = 0,009$). Our study suggests that there is a relationship between vWf, a marker of endothelial dysfunction, and HR.

Key words: Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, hypertension, hypertensive retinopathy, vascular complications.

9. KAYNAKLAR

- 1) Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005; 23: 1817-23.
- 2) Lip GY, Blann A. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovas Res* 1997; 34: 255-65.
- 3) Kharbanda RK, Deanfield J. Functions of the healthy endothelium. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 485-91.
- 4) Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(3): 631-8.
- 5) Felmeden DC, Blann AD, Lip GY. Angiogenesis: basic pathophysiology and implications for disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 586–603.
- 6) Seko Y, Imai Y, Suzuki S, Kamijukkoku S, Hayasaki K, Sakomura Y, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction undergoing reperfusion therapy. *Clin Sci (Lond)* 1997; 92: 453–54.
- 7) Hojo Y, Ikeda U, Zhu Y, Okada M, Ueno S, Arakawa H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 968–73.
- 8) Burton PB, Owen VJ, Hafizi S, Barton PJ, Carr-White G, Koh T, et al. Vascular endothelial growth factor release following coronary artery bypass surgery: extracorporeal circulation versus ‘beating heart’ surgery. *Eur. Heart J* 2000; 21: 1708-13.
- 9) Blann AD, Belgore FM, McCollum CN, Silverman S, Lip PL, Lip GY. Vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in the plasma of patients with coronary and peripheral atherosclerosis or Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2002; 102: 187–94.
- 10) Blann AD, Belgore FM, Constans J, Conri C and Lip GY. Plasma vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis and the effects of fluvastatin or fenofibrate. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1160–3.
- 11) Belgore FM, Blann AD, Li-Saw-Hee FL, Beevers DG, Lip GY. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (sFlt-1) in essential hypertension. *Am J Cardiology* 2001; 87: 805–7.
- 12) le Noble FA, Stassen FR, Hacking WJ, Struijker Boudier HA: Angiogenesis and hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1563–72.
- 13) Coban E, Nizam I, Topal C, Akar Y. The association of low-grade systemic inflammation with hypertensive retinopathy. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32: 528-31.
- 14) Karaca M, Coban E, Felek R, Unal M. The association of oxidative stress with hypertensive retinopathy. *Clin Exp Hypertens* 2013; 35: 16-9.
- 15) Coban E, Alkan E, Altuntas S, Akar Y. Serum ferritin levels correlate with hypertensive retinopathy. *Med Sci Monit.* 2010; 16: CR92-5.
- 16) Coban E, Adanir H, Bilgin D. The association of mean platelet volume levels with hypertensive retinopathy. *Platelets* 2008;19: 115-8.

- 17) Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972; 52: 570-83.
- 18) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
- 19) Türk Kardiyoloji Derneği: Ulusal Hipertansiyon Tedavi Ve Takip Kılavuzu, 2010.
- 20) Kaplan NM. *Clinical Hypertension* 8th ed. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins 2002; 63.
- 21) Arıcı M, Çağlar Ş. Hipertansiyon ve oluşturduğu sorunlar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002; 33: 4-9.
- 22) Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000; 356: 1955-64.
- 23) Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 11-9.
- 24) Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
- 25) Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507-17.
- 26) Davis BR, Vogt T, Frost PH, Burlando A, Cohen J, Wilson A, et al. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Stroke* 1998; 1333-40.
- 27) Kumral K, Kumral E. Hipertansif Ensefalopati: I, Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. *Ege Üniversitesi Basımevi* 1993; 433-6.
- 28) Armstrong WF, Bach DS, Carey LM, Froelich J, Lowell M, Kazerooni EA. Clinical and echocardiographic findings in patients with suspected acute aortic dissection. *Am Heart J* 1998; 136: 1051-60.
- 29) Mailloux LU, Haley WE. Hypertension in the ESRD patient; pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 705-19.
- 30) Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Eng J Med* 1996; 334: 13-8.
- 31) MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure; prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
- 32) Izzo JL, Black HR, Çeviri editörü: Kazancı G, Primer hipertansiyon, Amerikan Kalp Derneği, 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004.
- 33) Williams B. Hypertension in diabetes, Çeviri editörü: Çömlekçi A, Çevirmen: Çetinkaya M, AC.T Medikal İletişim Yayın Org. Dan. İç ve Dış Tic. Ltd. Şti., İstanbul 2003.

- 34) Keith NM, Wagener HP, Barker NN. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1974; 268: 336-45.
- 35) Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 92-8.
- 36) Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD, et al. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1644-50.
- 37) Sharp PS, Chaturvedi N, Wormald R, McKeigue PM, Marmot MG, Young SM. Hypertensive retinopathy in Afro-Caribbeans and Europeans. Prevalence and risk factor relationships. *Hypertension* 1995; 25: 1322-5.
- 38) Wang JJ, Mitchell P, Leung H, Rochtchina E, Wong TY, Klein R. Hypertensive retinal vessel wall signs in the general older population: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 2003; 42: 534-41.
- 39) Wong TY, Klein R, Sharret AR, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK, et al. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older people. The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* 2003; 110: 658-66.
- 40) Yu T, Mitchell P, Berry G, Li W, Wang JJ. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 83-9.
- 41) Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 2129-34.
- 42) Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Klein R, et al. Relationships between age, blood pressure and retinal vessel diameters in an older population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2900-4.
- 43) Sharret AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 263-70.
- 44) Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1007-13.
- 45) Wong TY, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4644-50.
- 46) Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population. *J Hypertens* 2004; 22: 1543-9.
- 47) Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn Study. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 245-51.
- 48) Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 2949-54.

- 49) Gimbrone MA. Vascular endothelium: Nature's blood container. In Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium in hemeostasis and thrombosis. Edinburgh: Churchill Livingstone 1986; 1-13.
- 50) Petty RG, Pearson JD. Endothelium-the axis of vascular health and disease. JR Coll Physicians Lond 1989; 23: 92-102.
- 51) Endotel Fonksiyon Bozukluğu Saptanan Behçet Hastalarında Atorvastatin ve Lisinoprilin Endotel Fonksiyonları Üzerine Etkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Dr.Turgun Hamit, Kayseri 2008.
- 52) Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrang D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Am J Cardiol 1995; 75: 71B-74B.
- 53) Tip 2 Diyabetik Hastalarda Ürik Asit Artışının Endotel Fonksiyonlarına Etkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Dr Sema Sezgin Göksu, Isparta 2008.
- 54) Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1983-92.
- 55) Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease. Circ J 2002; 66: 529-33.
- 56) Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovasc Diabetol 2006; 23(5): 4.
- 57) Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol 1997; 30: 325-33.
- 58) Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 2004; 109(23 Suppl 1): III27-32.
- 59) Koroner Arter Hastalığı Olgularında Koroner Risk Faktörleri İle Endotel Fonksiyonları Arasındaki İlişki Kardiyoloji Uzmanlık Tezi. Dr. Mustafa Akçakoyun, İstanbul 2004.
- 60) Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
- 61) Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. Am J Cardiol 1997; 80: 11-I-16-I.
- 62) Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. Circulation 1992; 86(6 Suppl): III12-19.
- 63) Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1235-41.
- 64) Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circ Res 2000; 87: 840-4.
- 65) Tomasian D, Keaney JF, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. Cardiovasc Res 2000; 47: 426-35.
- 66) Yura T, Fukunaga M, Khan R, Nassar GN, Badr KF, Montero A. Free- radical-generated F2-isoprostane stimulates cell proliferation and endothelin-1 expression on endothelial cells. Kidney Int 1999; 56: 471-8.

- 67) Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84: 1984-92.
- 68) Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Gilligan DM, Panza JA, Cannon RO 3rd. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilation the human heart. *Circulation* 1995; 92: 320-6.
- 69) Bonnetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-75.
- 70) Önder Remzi, Barutcuoglu Burcu. Endotel Ocak 2005. İyi İşler Matbaası
- 71) Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T, Jax T, Kerber S, Gharini P, et al. Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 295-302.
- 72) Yoshida T, Kawano H, Miyamoto S, Motayama T, Fukushima H, Hirai N, et al. Prognostic value of flow-mediated dilation of the brachial artery in patients with cardiovascular disease. *Intern Med* 2006; 45: 575-9.
- 73) Blann A, Seigneur M. Soluble markers of endothelial cell function. *Clin Hemorheol Microcirc* 1997; 17: 3-11.
- 74) Rand JH, Glanville RW, Wu XX, Ross JM, Zangari M, Gordon RE, et al. The significance of subendothelial von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1997; 78: 445-50.
- 75) Hamsten A, Blomback M, Wiman B, Svensson J, Szamosi A, de Faire U, et al. Haemostatic function in myocardial infarction. *Br Heart J* 1986; 55: 58-66.
- 76) Moiseev SI. The role of haemostasis and rheologic properties of blood in stable and progressive exertion-induced sternocardia. *Kardiologia* 1988; 28: 67-71.
- 77) Haines AP, Howart D, North WR, Goldenberg E, Stirling Y, Meade TW, et al. Haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1983; 50: 800-3.
- 78) Collier A, Rumley A, Rumley AG, Paterson JR, Leach JP, Lowe GD, et al. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes* 1992; 41: 909-13.
- 79) Stehouwer CD, Nauta JP, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, den Ottolander GJ. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340: 319-23.
- 80) Kohriyama T, Katayama S, Tanaka E, Yamamura Y, Nakamura S. Coagulation and fibrinolytic parameters in patients with various angiopathies-analysis in cerebral thrombosis, diabetic and vasculitic neuropathies. *Rinsho Shinkeigaku-Clin Neurol* 1993; 33: 606-11.
- 81) Davies MG, Hagen PO. The vascular endothelium. A new horizon. *Ann Surg* 1993; 218: 593-609.
- 82) Lip GY, Beevers DG. Abnormalities of rheology and coagulation in hypertension. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 693-702.

- 83) Varizi ND, Smith DH, Winer RL, Weber MA, Gonzales EC, Meutel JM. Coagulation and inhibitory and fibrinolytic proteins in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 222-8.
- 84) Pedrinelli R, Giampietro O, Carnassi F, Mellillo E, Dell'Omo G, Catapano G, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344: 14-8.
- 85) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final Report. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health Publication No. 02-5215. September 2002.
- 86) Hlubocká Z, Umnerová V, Heller S, Peleska J, Jindra A, Jáchymová M, et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 557-62.
- 87) Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boeger RH, Bode- Boeger SM, et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 652-8.
- 88) Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D. Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation* 2003; 107: 1891-5.
- 89) Sanada H, Midorikawa S, Yatabe J, Yatabe MS, Katoh T, Baba T, et al. Elevation of serum soluble E- and P-selectin in patients with hypertension is reversed by benidipine, a long-acting calcium channel blocker. *Hypertens Res* 2005; 28: 871-8.
- 90) Spencer CG, Gurney D, Blann AD, Beevers DG, Lip GY; ASCOT Steering Committee, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Von Willebrand factor, soluble P-selectin, and target organ damage in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Hypertension* 2002; 40: 61-6.
- 91) Xu JZ, Zhang Y, Wu SN, Niu WQ, Zhu DL, Gao PJ. Impaired endothelial function in hypertensive patients with target organ damage. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 751-7.
- 92) Zoghi M, Ercan E, Gürgün C. The effect of left ventricular hypertrophy on flow-mediated dilatation on the brachial artery. 7th World Congress on Heart Failure, Canada 2000 (Abstr).