

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

**PRİMER HİPERTANSİYONU OLAN HASTALARDA ENDOTEL  
DİSFONKSİYONU VE SERUM VASKÜLER ENDOTELYAL  
GROWTH FAKTÖR DÜZEYLERİ**

**Dr. Bünyamin SARITAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. İbrahim KARAYAYLALI**

**ADANA-2007**

## **TEŞEKKÜR**

Tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösterici ve destek olan değerli hocam Prof. Dr. İbrahim Karayaylalı'ya ayrıca, değerli katkılarından dolayı radyoloji bölümünden sayın Doç. Dr. Medih Çelikleş'a ve radyoloji bölüm çalışanlarına, teknik desteklerini esirgemeyen Dr. Salih Çetiner ve merkez laboratuvarı çalışanlarına, istatistik konusunda bana destek olan Dr. Yaşar Sertdemir'e ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hikmet Akkız'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Bünyamin SARITAŞ**

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

|                                                                      |      |
|----------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                                        | I    |
| İÇİNDEKİLER .....                                                    | II   |
| TABLO LİSTESİ .....                                                  | IV   |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                                                  | V    |
| KISALTMALAR LİSTESİ .....                                            | VI   |
| ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER .....                                      | VII  |
| ABSTRACT - KEYWORDS.....                                             | VIII |
| 1. GİRİŞ.....                                                        | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                               | 2    |
| 2.1. HİPERTANSİYON .....                                             | 2    |
| 2.1.1. Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflandırılması.....              | 2    |
| 2.1.2. Hipertansiyonun Etiyolojisi ve Etiyolojik Sınıflandırma ..... | 3    |
| 2.1.3. Hipertansiyonun Fizyopatolojisi .....                         | 3    |
| 2.1.4. Hipertansiyon Ve Böbrek .....                                 | 6    |
| 2.1.5. Hipertansiyonda Klinik Belirti ve Bulgular.....               | 7    |
| 2.2. ENDOTELYAL DİSFONKSİYON .....                                   | 8    |
| 2.2.1.Giriş .....                                                    | 8    |
| 2.2.2. Endotelial Fizyoloji .....                                    | 8    |
| 2.2.3. Aterosklerozla İlişkisi .....                                 | 8    |
| 2.2.4. Patofizyoloji .....                                           | 10   |
| 2.2.4.1. Anormal NO Metabolizması .....                              | 10   |
| 2.2.4.2. Enfeksiyonun Rolü .....                                     | 11   |
| 2.2.4.3. Radyasyon Tedavisi .....                                    | 11   |
| 2.2.4.4. Antrasiklin Kemoterapisi .....                              | 11   |
| 2.2.4.5. Mikropartiküller .....                                      | 11   |
| 2.2.4.6. Endotelial Progenitor Hücreler .....                        | 11   |
| 2.2.5. Endotelial Disfonksiyonun Klinik Önemi .....                  | 12   |
| 2.2.6. Endotel İşlevinin Değerlendirilmesi .....                     | 12   |
| 2.3. VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR .....                         | 13   |

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 2.3.1. Giriş .....                                   | 13 |
| 2.3.2. Vasküler Endotelyal Growth Faktörler .....    | 13 |
| 2.3.3. VEGF'in Biyolojik Aktivitesi .....            | 15 |
| 2.3.4. Diğer VEGF Aile Üyeleri .....                 | 16 |
| 2.3.5. VEGF Gen Ekspresyonunun Düzenlenmesi .....    | 16 |
| 2.3.6. VEGF Reseptörleri .....                       | 19 |
| 2.3.7. VEGF Sinyal İletisi .....                     | 20 |
| 2.3.8. VEGF'in Fizyolojik Anjiyogenezdeki Rolü ..... | 22 |
| 2.3.8.1. Embriyogenez .....                          | 22 |
| 2.3.8.2. Postnatal Gelişim .....                     | 22 |
| 2.3.8.3. İskelet Büyümesi .....                      | 23 |
| 2.3.8.4. Overde Corpus Luteumun Gelişmesi .....      | 23 |
| 2.3.8.5. Yara İyileşmesi .....                       | 24 |
| 2.3.9. VEGF Ve Patogenez .....                       | 24 |
| 2.3.10. VEGF Özet .....                              | 25 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM .....                             | 26 |
| 4. BULGULAR .....                                    | 29 |
| 5. TARTIŞMA .....                                    | 41 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....                        | 49 |
| 7. KAYNAKLAR .....                                   | 50 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ .....                                    | 60 |

## TABLO LİSTESİ

| <b><u>Tablo No:</u></b>                                                                                                     | <b><u>Sayfa No:</u></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Tablo 1: 18 yaş ve üstü erişkinler için kan basıncının sınıflandırılması .....                                              | 3                       |
| Tablo 2: Kan basıncını yükselten nedenler .....                                                                             | 5                       |
| Tablo 3: VEGF ailesi ve fonksiyonları .....                                                                                 | 14                      |
| Tablo 4: Başlıca VEGF izoformlarının özellikleri .....                                                                      | 15                      |
| Tablo 5: VEGF'nin fizyolojik anjiogenezdeki rolü .....                                                                      | 23                      |
| Tablo 6: VEGF'nin patogenezdeki rolü .....                                                                                  | 25                      |
| Tablo 7: Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları .....                                                                 | 29                      |
| Tablo 8: Hasta gruplarının biyokimyasal ve diğer laboratuvar parametreleri .....                                            | 30                      |
| Tablo 9: Hasta gruplarının lipid profilleri .....                                                                           | 31                      |
| Tablo 10: Hasta gruplarının mikroalbümin düzeyleri, vücut kitle indeksleri (BMI) ve sol ventrikül<br>kitle indeksleri ..... | 31                      |
| Tablo 11. Hipertansiyon evresine göre VEGF düzeyleri .....                                                                  | 32                      |
| Tablo 12. Mikroalbüminüri ve VEGF düzeyleri .....                                                                           | 33                      |
| Tablo 13. Endotelial disfonksiyon olan ve olmayan hastalarda serum VEGF düzeyleri .....                                     | 37                      |
| Tablo 14. Hasta gruplarının akut faz reaktanları düzeyleri .....                                                            | 38                      |
| Tablo 15. Evrelere göre GFR hızları .....                                                                                   | 40                      |

## ŞEKİL LİSTESİ

### Şekil No:

### Sayfa No:

|                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Hipertansiyon oluşumundaki fizyolojik mekanizmalar ve birbirlerine etkileri .....                                                       | 6  |
| Şekil 2. Ateroskleroz gelişimi .....                                                                                                             | 9  |
| Şekil 3. Hipoksi ile VEGF geni ekspresyonunun uyarılması .....                                                                                   | 17 |
| Şekil 4. VEGF üretimini uyaran faktörler .....                                                                                                   | 18 |
| Şekil 5. VEGF ile indüklenen endotel hücre büyümesi, vasküler permeabilite artışı ve endotel hücresi<br>sağkalımıyla ilgili sinyal yolları ..... | 21 |
| Şekil 6. Hipertansif hastalar ve kontrol grubunda serum VEGF düzeyleri .....                                                                     | 32 |
| Şekil 7. Hasta gruplarının hipertansiyon evrelerine göre VEGF düzeylerinin karşılaştırılması .....                                               | 33 |
| Şekil 8. Mikroalbuminüri (>30 mg/gün) olan hastalarda VEGF düzeyleri .....                                                                       | 34 |
| Şekil 9. VEGF ve sistolik kan basıncı arasındaki ilişki .....                                                                                    | 35 |
| Şekil 10. VEGF ile serum kreatinin (Cr) arasındaki ilişki .....                                                                                  | 36 |
| Şekil 11. VEGF ile GFR(Glomeruler Filtrasyon hızı) arasındaki ilişki.....                                                                        | 36 |
| Şekil 12. Hipertansiyon evrelerine göre vWF düzeyleri .....                                                                                      | 38 |
| Şekil 13. Hipertansiyon evresine göre Serum Amiloid A proteini (SAA) düzeyleri .....                                                             | 39 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

|                 |                                             |
|-----------------|---------------------------------------------|
| <b>VEGF</b>     | : Vasküler Endotelyal Growth Faktör         |
| <b>MAU</b>      | : Mikroalbüminüri                           |
| <b>HT</b>       | : Hipertansiyon                             |
| <b>FMD</b>      | : Akıma Bağlı dilatasyon                    |
| <b>PGE2</b>     | : Prostaglandin E2                          |
| <b>EDRF</b>     | : Endotel Kökenli Büyüme Faktörü            |
| <b>DM</b>       | : Diyabetes Mellitus                        |
| <b>NO</b>       | : Nitrik Oksit                              |
| <b>NOS</b>      | : Nitrik Oksit Sentetaz                     |
| <b>eNOS</b>     | : Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz          |
| <b>EPC</b>      | : Endotelyal Progenitör Hücreler            |
| <b>CRP</b>      | : C-Reaktif Protein                         |
| <b>PDGF</b>     | : Platelet Kökenli Büyüme Faktörü           |
| <b>PIGF</b>     | : Plasental Büyüme Faktörü                  |
| <b>HIF</b>      | : Hipoksi ile indüklenebilir Büyüme Faktörü |
| <b>VHL</b>      | : Von Hippel Lindau                         |
| <b>HRE</b>      | : Hipoksi Yanıt Elemanı                     |
| <b>IGF</b>      | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü            |
| <b>IL</b>       | : İnterlökin                                |
| <b>TSH</b>      | : Tiroid Stimüle Edici Antikor              |
| <b>ACTH</b>     | : Adrenokortikotropik Hormon                |
| <b>PKC</b>      | : Protein Kinaz C                           |
| <b>DAG</b>      | : Diasil Gliserol                           |
| <b>EGFR</b>     | : Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü       |
| <b>ESR</b>      | : Eritrosit Sedimentasyon Hızı              |
| <b>Ç.Ü.T.F.</b> | : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi       |
| <b>KK</b>       | : Korelasyon katsayısı                      |
| <b>N.S.</b>     | : Anlamlı değil                             |

## ÖZET

### **Primer Hipertansiyonu Olan Hastalarda Endotel Disfonksiyonu Ve Serum Vasküler Endotelyal Growth Faktör Düzeyleri**

Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz, hipertansif hastalarda sık görülen problemler olup zamanla ilerleyerek dokularda iskemiye zamanla kardiyak, renal ve vasküler hasarlanma yapabilir. Vasküler endotelyal growth faktör endotel hücre proliferasyonu ve angiogenezi indükleyen multifonksiyonel bir peptiddir. Hipertansiyonda bozulmuş vasküler büyüme ve artmış plazma vasküler endotelyal growth faktör seviyeleri bildirilmiştir. Bununla birlikte vasküler endotelyal growth faktörün hipertansif vasküler hasar gelişimindeki rolü tam olarak açığa kavuşmamıştır. Biz bu çalışmada serum vasküler endotelyal growth faktör düzeyleri ile endotel fonksiyonu ve vasküler hasar arasındaki ilişkiyi gözlemeyi amaçladık.

Çalışmaya izole primer hipertansiyonu olan 66 hasta (34 bayan ve 32 erkek, yaş ortalaması  $43,2 \pm 13,4$  ) ve 23 sağlıklı birey (10 erkek ve 13 bayan, yaş ortalaması  $49,3 \pm 12,6$ ) alındı. Bu hastalarda serum vasküler endotel growth faktör düzeylerine ve endotel fonksiyonlarına bakıldı ve birbirleri ile karşılaştırıldı. Hastalarda endotel disfonksiyonu belirteci olarak akıma bağlı dilatasyon oranları, plazma von Willebrand Faktör düzeyleri, mikroalbuminüri düzeyleri, serum kreatinin düzeyi ve glomerüler filtrasyon hızlarına bakıldı.

Hipertansif hastalarda serum vasküler endotelyal growth faktör düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olarak saptadı ( $p < 0,01$ ). Serum vasküler endotel growth faktör düzeyleri ile serum kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı arasında ilişki saptadı. Mikroalbuminüri olan hastalarda serum vasküler endotelyal growth faktör seviyesini daha düşük olarak saptadı ancak aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi. Serum vasküler endotelyal growth faktör düzeyi ile sistolik kan basıncı arasında korelasyon saptadı.

Sonuç olarak serum vasküler endotelyal growth faktör seviyeleri hipertansif hastalarda; mikroalbuminüri, serum kreatinin gibi endotel disfonksiyonu belirteçleri ile ilişkilidir. Ancak aradaki ilişkinin klinik olaylardaki yerinin belirlenebilmesi için daha ayrıntılı ve geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Endotelyal Disfonksiyon, Hipertansiyon, Serum Vasküler Endotelyal Growth Faktör

## ABSTRACT

### **Endothelial Dysfunction And Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Patients With Primary Hypertension**

Endothelial dysfunction and atherosclerosis are frequent pathologies seen among hypertensive patients and may progressively lead to tissue ischemia and cardiac, renal and vascular injury progressively. Vascular endothelial growth factor is multifunctional peptide inducing cell proliferation and angiogenesis. Abnormal vascular growth and increased plasma vascular endothelial growth factor levels has been reported in hypertensive patients. However the role of vascular endothelial growth factor in pathogenesis of vascular injury has not been clearly established. In this study we aimed to show serum vascular endothelial growth factor levels correlate with endothelial function, serum vascular endothelial growth factor levels and vascular injury.

Patients with isolated primary hypertension included in the study. Sixty six patients (34 female, 32 male, with mean age of  $43,2 \pm 13,4$  years) and 23 healthy controls (10 male, 13 female, with mean age of  $49,3 \pm 12,6$  years) enrolled the study. We measured and compared serum vascular endothelial growth factor levels and endothelial function in these patients. Flow mediated dilatation, plasma von Willebrand Factor, microalbuminuria, serum creatinin levels and glomerular filtration rates are measured as markers of endothelial dysfunction.

In hypertensive subjects serum vascular endothelial growth factor levels were significantly lower than the control group ( $p < 0,01$ ). Serum vascular endothelial growth factor levels were correlated positively with serum creatinin and negatively with glomerular filtration rate. We measured vascular endothelial growth factor levels lower in patients with microalbuminuria but it was not statistically significant. Serum vascular endothelial growth factor levels were correlated with systolic blood pressure.

In conclusion serum vascular endothelial growth factor levels correlate with systolic blood pressure and endothelial dysfunction markers such as microalbuminuria and serum creatinin in hypertensive patients. But the importance of this relationship with clinical events needs further evaluation.

**Key words:** Endothelial dysfunction, Hypertension, Serum Vascular Endothelial Growth Factor.

# 1. GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde yüksek arteriyel basınç belki de en önemli halk sağlığı problemidir. Yaygın, asemptomatik, kolay saptanabilen, genellikle kolay tedavi edilebilen ve tedavi edilmezse sıklıkla ölümcül komplikasyonlara yol açabilen bir durumdur. 1960 ve 1970’li yıllarda yaygın eğitim programlarının bir sonucu olarak 1980’lerde tanı almayan ve/veya tedavi edilmemiş olgu oranı, beraberinde eşlik eden kardiovasküler mortalitede azalma ile beraber ~% 25’e düşmüştür. Fakat ne yazık ki 1990’lı yılların ortalarında tanı almayan ve/veya tedavi edilmemiş olgu oranındaki düşüş azalmıştır. Tanı konmamış hipertansiyon oranı yaklaşık % 30’a yükselmiş, kardiovasküler mortalite eğimi düzleşmiş ve tedavi edilmemiş veya kötü kontrol edilmiş hipertansiyonu olan bireylerde kronik hastalık oranı da artmıştır. Örneğin; son dönem böbrek hastalığı prevalansı 1982’de <100/1000000 iken 1995’te bu oran >250/1000000’a yükselmiştir. 55–75 yaş arası konjestif kalp hastalığı prevalansı 1976–1980 ve 1988–1991 arası iki kattan daha fazla artmıştır<sup>1</sup>. Bu nedenle artmış kan basıncı patofizyolojisini anlama ile beraber halen % 90-95’inin nedeni bilinmemektedir. Türkiye’de yaş ve cinsiyete bağlı hipertansiyon prevalansı tüm yaşlarda ve cinslerde % 31,8 ve kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (sırasıyla % 36,1’e karşın % 27,5, p<0,001)<sup>2</sup>. Hipertansiyonu olan hastalardan % 40,7’si hipertansiyonu olduğunu biliyorken sadece % 31,1’i farmakolojik tedavi almaktadır ve sadece % 8,1’inin kan basıncı kontrol altındadır. Hipertansiyonu olduğunu bilen ve tedavi edilen hasta oranı % 20,7’dir.

VEGF endotel hücre proliferasyonu ve anjiogenezi indükleyen multifonksiyonel bir peptiddir<sup>3</sup>. Yakın zamanda VEGF ve kardiovasküler hastalık arasında ilişki gösterilmiştir<sup>4-6</sup>. VEGF seviyelerinde artış periferik vasküler hastalıkta<sup>7</sup> da gösterilmiştir. Hiperlipidemi<sup>8</sup> ve hipertansiyon<sup>9</sup> gibi koroner risk faktörü olan hastalarda da artmış VEGF seviyeleri gösterilmiştir. Hipertansiyonda bozulmuş vasküler büyüme bildirilmiştir<sup>10</sup>. Daha önceki çalışmalarda VEGF ve soluble reseptörü Flt-1 hipertansiyonda artmış ve tedavi sonrasında ise azalabildiği gösterilmiştir<sup>9</sup>. Bununla birlikte VEGF’ün hipertansif vasküler hasar gelişimindeki rolü tam olarak açığa kavuşmamıştır. Biz bu çalışmada serum VEGF düzeyleri ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi gözlemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. HİPERTANSİYON

#### 2. 1. 1. Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflandırılması

**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<sup>11</sup>. Hipertansiyonun inme, koroner kalp hastalığı gibi majör komplikasyon risklerinde artışı beraberinde getiren kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanması da mümkündür. Bugün sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde olması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanır. Sistolik kan basıncının 130–139 mmHg ve diyastolik kan basıncının 85–89 mmHg arasında olması ‘prehipertansiyon’ olarak tanımlanır. Kan basıncı düzeyleri bu sınırlarda seyreden kişilerde zaman içinde hipertansiyon gelişme riski, daha düşük tansiyon değerlerine sahip kişilere göre iki kat daha fazladır<sup>12</sup>.

**Sınıflandırma:** JNC-VII raporunda 18 yaş ve üstündeki erişkinlerin kan basınçları, normal, prehipertansiyon ve hipertansiyon olarak üç dereceye ayrılmıştır (Tablo 1). Hipertansiyon tanısı iki veya daha fazla muayene sırasında, en az iki ölçümün ortalamasına dayandırılmalıdır. Sınıflandırmada sistolik ve diastolik kan basınçları farklı sınıflara düşerse, kişinin kan basıncı değerlendirilirken daha yüksek olan kan basıncı derecesi dikkate alınmaktadır.

**Tablo 1.** 18 yaş ve üstü erişkinler için kan basıncının sınıflandırılması<sup>12</sup>.

| <b>Sınıf</b>     | <b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b> |      | <b>Diastolik Kan Basıncı (mmHg)</b> |
|------------------|------------------------------------|------|-------------------------------------|
| Normal           | <120                               | ve   | <80                                 |
| Prehipertansiyon | 120–139                            | veya | 80–89                               |
| Evre 1           | 140–159                            | veya | 90–99                               |
| Evre 2           | >160                               | veya | >100                                |

### **2. 1. 2. Hipertansiyonun Etiyolojisi ve Etiyolojik Sınıflandırma**

Hipertansiyonun etiopatolojisi hakkındaki bilgiler hala çok kısıtlıdır. Bununla beraber öteden beri iki farklı hipertansiyon türü tanımlanmıştır. Bunlardan biri, gösterilebilir hiçbir organ hastalığının başlatmadığı arteriyel hipertansiyon olup ‘primer’ veya ‘idiyopatik’ veya en sık kullanılan terimle ‘esansiyel hipertansiyon’dur. Sekonder hipertansiyon ise arter basıncı yükselmesinin bir hastalığın çeşitli bulgularından birini oluşturduğu durumlardır. Bu durumda hipertansiyon, asıl hastalığın ikincil bir yanı, ek bir fenomeni olduğundan bu tür kan basıncı yükselmelerinde sekonder hipertansiyon söz konusudur. Yapılan çalışmalar hipertansiyon olgularının % 92-95’inin primer hipertansiyon olduğunu, % 5–6 kadar hastada hipertansiyonun kronik böbrek parankim hastalığına bağlı olduğunu göstermiştir. Diğer tüm nedenler hipertansiyon etiyolojisinde ancak % 1–3 oranında rol oynamaktadır. Hipertansiyon etiyolojisinde rol alan faktörler tablo 2’de gösterilmiştir.

### **2. 1. 3. Hipertansiyonun Fizyopatolojisi**

Kan basıncı; kalp debisi ile periferik arter direncinin ürünüdür.

$$\text{Sistemik Kan Basıncı} = \text{Kalp Debisi} \times \text{Periferik Arteriyel Direnç}$$

Bu denklemin bileşenlerini düzenleyen nöral, humoral 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, diğer ifadeyle hipertansiyon ortaya çıkmaktadır<sup>13</sup>. Primer hipertansiyonun sebebi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Ancak kan basıncı yükselmesine yol açan pek çok mekanizmanın ayrı ayrı veya etkileşim halinde işlediği anlaşılmaktadır (Şekil 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'sinde düşük, % 60'ında normal ve % 15 kadarında yüksek olarak bulunmuştur.

**Tablo 2.** Kan basıncını yükselten nedenler

**1) SİSTOLİK VE DİYASTOLİK HİPERTANSİYON**

1. Primer

2. Sekonder hipertansiyonlar

a. Renal hipertansiyon

- Renal parankimal hipertansiyon
- Renovasküler hipertansiyon
- Renin salgılayan tümörler
- Primer sodyum retansiyonu (Liddle sendromu. . . . . )

b. Endokrin hipertansiyon

- Akromegali
- Hipotiroidi
- Hipertiroidi
- Hiperkalsemi (hiperparatiroidi)
- Sürrenal kökenli hipertansiyonlar
  - . Sürrenal korteks kökenli hipertansiyonlar
    - Cushing sendromu
    - Primer hiperaldosteronizm
    - Konjenital sürrenal hiperplazi
  - . Sürrenal medullaya bağlı hipertansiyon
    - Feokromositoma
  - . Sürrenal hormon alımına bağlı
- Sürrenal dışı kromaffin tümörler
- Karsinoid

c. Aort koarktasyonu

d. Gebeliğe bağlı hipertansiyon

e. Nörolojik bozukluklara bağlı hipertansiyon

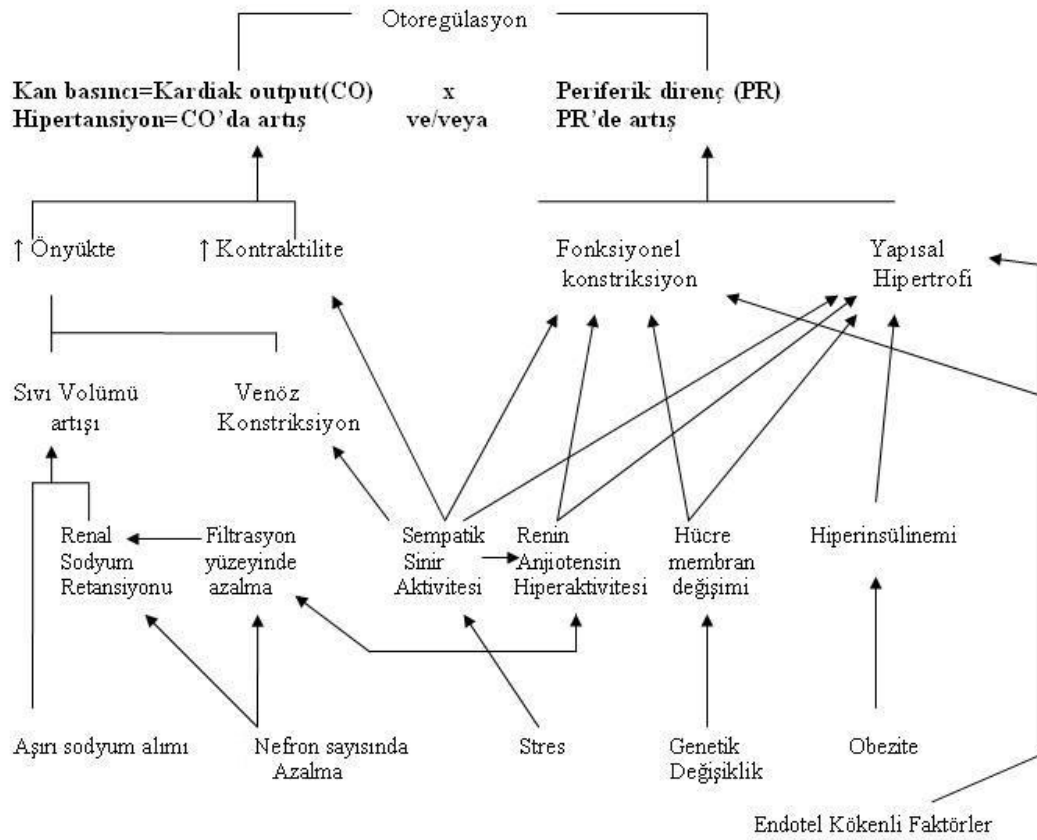
- Kafa içi basınç artışı
- Uyku apnesi
- Kuadripleji
- Ailevi disotonomi
- Kurşun zehirlenmesi
- Guillain-Barre sendromu

**2) 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)



**Şekil 1.** Hipertansiyon oluşumundaki fizyolojik mekanizmalar ve birbirlerine etkileri<sup>5</sup>.

**Lokal vasküler faktörlerin rolü:** Küçük arter ve arteriyollerin endotelinde bir bölümü renin, anjiyotensin, endotelin ve serotonin gibi vazokonstriktör, bir kısmı da prostasiklin, PGE<sub>2</sub>, kallikrein ve EDRF gibi vazodilatör etkisi olan pek çok vasoaktif maddeler yapılmaktadır. Bu maddeler arasındaki denge lokal vasküler faktörlerin nihai etkisini belirlemektedir. Bu dengeyi etkileyecek faktörlerin hipertansiyon oluşumunda rolü olabileceği düşünülmektedir.

#### 2. 1. 4. Hipertansiyon Ve Böbrek

İlmlı hipertansiyonun neden olduğu en önemli patolojik değişiklik afferent arteriyol duvarında hiyalinizasyon ve sklerozdur (hipertansif nefroskleroz). Böbrek tutuluşu genellikle asemptomatiktir ve konsantrasyon yeteneğinin azalmasını yansıtan noktüri sıklıkla ilk bulguyu oluşturur. İntrarenal vazodilatör cevabın azalması sonucu ortaya çıkan mikroalbüminüri, tubulointerstitial hasarın başlamasından ve progresyonundan sorumludur. Mikroalbüminüri

yalnızca progressif renal tutuluşun değil, kardiyovasküler morbiditenin de genel bir göstergesidir. Nefrotik sınırlarda olabilen proteinüri de görülebilir<sup>14</sup>. Kan basıncı ne kadar yüksek ise böbrek yetersizliği gelişme riski o denli artar. Siyah ırk ve diyabetikler özellikle risk altındadır. Hipertansiyon, renal parankimal hastalığın edinsel ve konjenital tiplerinin hemen hepsine eşlik etmekte ve glomerül filtrasyon hızı azaldıkça daha sık olarak görülmektedir. Bu birlikteliğin varlığında, hipertansiyon böbrek işlevlerinin kaybını hızlandırmaktadır. Bu nedenle hipertansiyonun tedavisi renal hasarın ilerleyişinin yavaşlatılmasında önemli rol oynar. Böbrek yetersizliğinin yavaşlatılmasında proteinürinin azaltılmasının da en az kan basıncını düşürmek kadar önemli olduğu gösterilmiştir. Mikroalbuminürinin (MAU), hipertansiyonda artmış kardiyovasküler riskin ve kardiyovasküler komplikasyonların tesbiti açısından iyi bir marker olduğunu gösteren çok sayıda kanıt mevcuttur. Ancak, hipertansiyonlu hastalarda mikroalbuminürinin kardiyovasküler hastalık açısından prognostik önemi hala tartışmalıdır. Çünkü diyabetes mellitusu (DM) bulunmayan hipertansif hastalardan oluşan küçük gruplarla yapılan birkaç prospektif çalışmanın sonucu konunun tümüyle ortaya konması için yeterli değildir. Hipertansiyonda mikroalbuminüri prevalansını etkileyen pek çok faktör vardır. Bunlar arasında yaş, cinsiyet, ırk, hipertansiyonun şiddeti ve eşlik eden risk faktörleri sayılabilir. Bu sebeple literatürde MAU prevalansında % 4,7 ile % 46 gibi birbirinden oldukça farklı değerlere rastlanabilmektedir. MAU'nin hipertansiyonda toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde faydalı olduğu konusunda konsensus vardır<sup>15</sup>.

### **2. 1. 5. Hipertansiyonda Klinik Belirti ve Bulgular**

Esansiyel hipertansiyon başlangıç yıllarında genellikle herhangi bir şikâyetle yol açmadığı gibi kan basıncındaki yükselme dışında patolojik fizik bulgu da mevcut değildir. Ancak zamanla hedef organlarda (kalp, arter ve venler, retina, böbrek, beyin)oluşturduğu değişiklikler ve komplikasyonlar çeşitli semptomların ve bulguların ortaya çıkmasına yol açar. Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik hissi ve halsizlik gibi nonspesifik şikâyetler de genellikle hafif hipertansiyonlu hastalarda görülmez. Bu tür şikâyetlere kan basıncı normal olan kişilerde de aynı sıklıkla rastlanmaktadır. Hipertansiyon şiddeti artınca enseden başlayan, sabahları daha belirgin olan ve gün boyunca şiddeti azalan baş ağrıları başlar. Hipertansiyonda değişmez fizik bulgu, kan basıncının yüksek bulunmasıdır. Ancak bu kararı vermek için kan basıncının uygun şekilde ölçüldüğünden emin olunmalıdır. Hasta yatar pozisyonunda oturur

pozisyona getirildiğinde, sistolik ve diastolik kan basıncı hafifçe artabilir. Ayakta ise sistolik kan basıncı ya aynı düzeyde kalır ya da hafifçe düşer.

## **2. 2. ENDOTELYAL DİSFONKSİYON**

### **2. 2. 1. Giriş**

Endotel kandaki elementlere bariyer görevi görmektedir. Bununla birlikte kanıtlar endotelin kan ve diğer dokularla aktif biyolojik etkileşim içinde olduğunu göstermektedir. Arter ve venlerin içindeki tek endotel tabakası kan ve potansiyel trombojenik subendotelial dokular arasında tromboresistant tabaka oluşturur. Endotel aynı zamanda dolaşım aracılığı ile tonus, büyüme ve inflamasyonu düzenler. Önemli olarak vasküler endotelle ilişkili sayısız olaya aşırı inflamatuvar ve fibroproliferatif cevap ateroskleroz gelişiminde önemlidir. Endotelial disfonksiyon tanım olarak endotel hücrelerinde Nitrik Oksit (NO) ulaşılabilirliği ve oksidatif strese bozukluk nedeni ile endotel hücrelerinin fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğramasıdır<sup>16</sup>.

Endotelial disfonksiyon aterogeneze, intima kalınlaşmasına ve aterosklerotik plak oluşumuna öncülük eden bir olaydır. Endotelial disfonksiyon, ateroskleroza ek olarak hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, sigara içme ve yaşlanma gibi çeşitli patolojik durumlarda görülür.

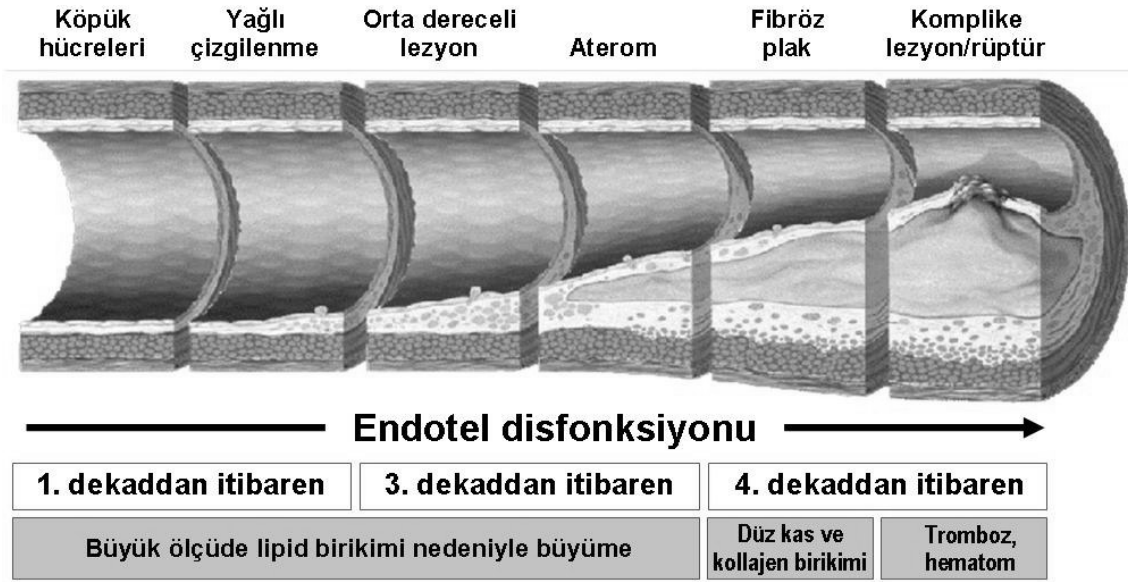
### **2. 2. 2. Endotelial Fizyoloji**

Bazal koşullarda endotel damarı görece dilate durumda tutmak üzere işlev görür. Bununla birlikte endotel, yırtılma (shear) stresi gibi değişik fiziksel uyarılara tepki verme kapasitesine sahiptir. Kan damarları yırtılma stresine yanıt olarak dilate olurlar, bu durum akıma bağlı dilatasyon (FMD) olarak adlandırılır, FMD ölçmek endotel fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan bir klinik metottur. Endotele bağımlı yanıt, temel olarak endotelden nitrik oksit (NO) salınımı ile regüle edilir. NO, L-arginin adlı aminoasitten endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aracılığı ile sentezlenir<sup>17</sup>.

### **2. 2. 3. Aterosklerozla İlişkisi**

Dislipidemi tarafından indüklenen endotelial disfonksiyon aterosklerozun başlangıç aşımıdır<sup>18</sup> (Şekil 2). Normal veya minimal hastalıklı koronerleri olan hastalar arasında ailede koroner arter hastalığı öyküsü olması bozulmuş koroner kan akımı regülasyonunun önemli bir öngörücüsü olup mikrodolaşımda koroner endotelial disfonksiyonu gösterir<sup>19</sup>. Aile öyküsü ile ilişki diğer iyi tanımlanmış risk faktörlerinden bağımsızdır, bununla birlikte pozitif aile öyküsü

hiperkolesterolemi ve yaşla ilgili endotelyal disfonksiyonu artırır ve genetik ve çevresel risklerin additif etkisini düşündürür. Koroner arter hastalığı olan genç hastalarda yapılan bir çalışmada endotelyal disfonksiyon aynı zamanda periferik arterlerde de saptanmış olup endotelyal disfonksiyonun sadece aterosklerotik damarla sınırlı değil diffüz bir oluşum olduğunu göstermektedir<sup>20</sup>.



Şekil 2: Ateroskleroz gelişimi. Stary HC ve ark.'dan uyarlanmıştır. (Circulation 1995;92:1355-1374)

Endotelyal disfonksiyon ve bozulmuş vasküler reaktivite aşağıdaki gruplarda da tanımlanmıştır:

- Erken koroner hastalık aile öyküsü olan ve başka risk faktörü olmayan asemptomatik genç erişkinlerde<sup>21</sup>,
- Hafif ve orta derecede hipertrigliseridemi olanlarda<sup>22</sup>,
- Hiperkolesterolemisi olan veya olmayan sigara içicilerde,
- Normal veya hafif hastalıklı koroner arterleri olan aşırı kilolu (vücut kitle indeksi 25–30 arasında olanlar) olanlarda ve obezlerde (vücut kitle indeksi >30 olanlar)<sup>23</sup>,
- Hiperinsülinemi ve insülin direnci olanlarda<sup>24,25</sup>,
- Tip II DM hastalığı olanların birinci derece akrabalarında<sup>26</sup> ve insülin bağımlı DM olan hastalarda (bozukluğun derecesi diyabetin süresine ve kötü glisemik kontrol ile

ilişkilidir ve insülin tedavisi ile daha iyi olabilir<sup>27</sup>). Otonomik disfonksiyon ve bozulmuş nörotransmisyon vasküler reaktivitenin önemli bir belirleyicisi olabilir<sup>28</sup>.

- Normal koroner arteri olan ve angina pectorisi olan hastalar (sendrom X)<sup>29</sup>.
- İlerleyen yaş da koroner damarlarda endotel bağımlı vazodilatasyonun progressif bozulması ile ilişkili olup yaşla ilişkili endotelyal disfonksiyon yaşlanma ile ateroskleroz riskinde artışa yol açabilir<sup>30,31</sup>.
- Günlük hayattakine benzer mental stres, kardiovasküler hastalık riski veya vasküler hastalık kanıtı olmaksızın geçici endotelyal disfonksiyona neden olabilir<sup>32,33</sup>. Bu kişilerde endotelyal disfonksiyon endotelin aracılığı ile olduğu düşünülmektedir, selektif endotelin-A reseptör antagonistleri ile önlenir<sup>33</sup>, 1-4 saat sürer<sup>32,33</sup>.

#### **2. 2. 4. Patofizyoloji**

Endotelyal disfonksiyon yüksek oksidatif stresle ilişkili olup okside LDL ile beslenir. Okside LDL monosit adezyonunu, subendotelyal boşluğa göçü, makrofajlara dönüşümü ve sonuçta köpük hücreleri oluşumunu etkiler. Endotelyal disfonksiyon ve plazma adezyon molekülleri arasında yakın ilişki gözlenmiştir<sup>34</sup>.

##### **2. 2. 4. 1. Anormal NO Metabolizması**

NO'nin azalmış sentez ve salınımı,<sup>35,36</sup> platelet agregasyonunun daha az inhibisyonu<sup>37</sup> ile ilişkili olup endotelyal disfonksiyona yol açan önemli faktörlerden biri olabilir. Aşağıdaki mekanizmalar tanımlanmıştır.

NO ulaşılabilirliğinin bozulması koroner iskemi gelişmesini kolaylaştırabilir<sup>34</sup>. Koroner anjiyografi yapılan insanlarda, soğuk, kızgınlık veya mental aritmetik ile anormal koroner vasküler reaktiviteye neden olabilir<sup>38,39</sup>. Koroner arteriogramlar, koroner hastalığı olanlarda asetilkolin (endotel bağımlı vazodilatör) ile anormal vazokonstriksiyon ve sonrasında nitrogliserin (endotel bağımsız vazodilatör) ile vazodilatasyonun geri dönüşünü gösterebilir.

Ateroskleroza ve endotelyal disfonksiyonu olan hastalar eksojen kaynaklı NO'e (nitrogliserin gibi) azalmış endotelyal yanıtı da sahip olabilirler ve bu durum eş zamanlı endotel bağımsız düz kas disfonksiyonunu gösterebilir<sup>40</sup>.

#### **2. 2. 4. 2. Enfeksiyonun rolü**

Enfeksiyon ve sonucunda oluşan inflamasyon endotelial disfonksiyon oluşturabilir. Hayvan modellerinde C. Pneumonia ile tekrar tekrar enfeksiyon gelişmesi azalmış NO ulaşılabilirliği aracılığı ile endotelial disfonksiyon ile sonuçlanabilir<sup>41</sup>. Koroner kalp hastalığı olan hastalarda kronik inflamasyon belirteci olan CRP düzeyleri artmış olup endotelial disfonksiyon için bağımsız bir prediktördür<sup>42</sup>.

#### **2. 2. 4. 3. Radyasyon Tedavisi**

Eksternal radyasyon tedavisi kanserli hastalarda primer veya adjuvan tedavi olarak kullanılır ve radyasyona maruz kalan arterlerde endotelial disfonksiyona neden olabilir. İrradyasyon endotel hücre ölümü ile sonuçlanabilir ve NO ulaşılabilirliğini azaltır<sup>43</sup>.

#### **2. 2. 4. 4. Antrasiklin Kemoterapisi**

Doksorubisin ve daunorubisin ile kemoterapi çocuklarda brakial arter doppler ultrasonu ile gösterilen endotel reaktivitesini bozar<sup>44</sup>. Kemoterapi ile ilişkili endotelial disfonksiyonun nedeni bilinmemektedir.

#### **2. 2. 4. 5. Mikropartiküller**

Apoptotik hücrelerden ayrılan yırtık membran mikropartikülleri anlamlı olarak insan aterosklerotik plaklarında üretilmektedir; lipid koron tım doku faktörü aktivitesini taşırlar ve büyük oranda plağın trombojenitesini belirler. Bu prokoagulan endotel mikropartikülleri unstabil koroner sendromu olan hastaların kanlarında yüksek düzeyde bulunur. Bir araştırmanın ön sonuçlarında, miyokart infarktüsü olan hastaların kanlarında mikropartiküller saptanmış ancak noniskemik kontrollerde saptanmamış ve selektif olarak NO üretimini bozmuş ve ağır endotelial disfonksiyon ile sonuçlanmıştır<sup>45</sup>. Bununla birlikte bu alan halen araştırma safhasında ve bu gözlemin klinik önemi belirlenmemiştir.

#### **2. 2. 4. 6. Endotelial Progenitör Hücreler**

Kemik iliği kökenli endotelial progenitör hücrelerin (EPC) endotel onarımında rol aldığı öne sürülmüştür ve bu hücrelerin bozuk veya hareketi veya azalması kardiovasküler hastalığa yol açabilir<sup>46,47</sup>. Bu hipotezle uyumlu olarak kardiovasküler hastalık öyküsü olmayan 45 orta yaşlı erkekte dolaşan EPC sayısı ile endotelial disfonksiyon ve framingham risk skoru arasında ters bir ilişki saptanmıştır<sup>47</sup>.

### **2. 2. 5. Endotelial Disfonksiyonun Klinik Önemi**

Endotelial disfonksiyon aterosklerozun erken fazında görülmesinden dolayı önemli klinik etkileri vardır. Varlığı veya yokluğu koroner kalp hastalığı tanısını koymak veya dışlamak, transplant vaskülopatisi gelişmesini öngörmek, vasküler cerrahi öncesi risk stratifikasyonu için yararlı olabilir. Bununla birlikte endotelial fonksiyonu değerlendirmek için teknik olarak gelişmekte olan bir çalışma olup kardiyovasküler risk modifikasyonu ve değerlendirilmesinde daha fazla veri gerektiği için klinik pratikte günümüzde kullanılan bir yöntem değildir<sup>48</sup>.

### **2. 2. 6. Endotel İşlevinin Değerlendirilmesi**

Endotel işlev bozukluğu ya da proaterojenik faktörlere karşı savunma kapasitesinin kaybı ya da azalması, endotel işlevlerinin herhangi biri değerlendirilerek sağlanabilir. Örneğin adhezyon moleküllerinin, proaterojenik maddelerin, antifibrinolitiklerin, inflamasyon serum göstergelerinin nicelleştirilmesi ile endotel işlev bozukluğu gösterilebilir. Özellikle non-invaziv olması, kolaylıkla yapılabilmesi, tekrarlanabilmesi ve güvenilirliği nedeniyle, temel bilimlerde ve klinik araştırmalarda en sık kullanılan test, akıma göre ayarlanmış endotele bağımlı vazodilatasyondur (Flow Mediated Dilation, FMD) ve günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir<sup>49</sup>.

Endotele bağımlı vazodilatasyonun ultrasonografi ile değerlendirilmesi mümkün olup, yöntemin tekrarlanabilir olması ve girişimsel bir yöntem olmaması avantaj olarak görülmektedir. Yöntemin mantığı, ön kolda belirli süre iskemi oluşturulması ve iskeminin ortadan kaldırıldığında kan akımı ile oluşan post-iskemik vazodilatasyon miktarının ölçülmesi esasına dayanır. Kan basıncını ölçen geleneksel manşon şişirilir ve 5 dk süreyle sistol basıncının 30 mmHg üzerinde tutularak sağlanan ön kol kompresyonu ile iskemi oluşturulur. Basınç ortadan kaldırıldığında ön kola akımda belirgin bir artış olur ve buna bağlı olarak gerim stresi artar, bu da vazodilatasyona neden olan NO salınımını uyarır. Vazodilatasyon miktarı endotel tarafından salınan NO miktarı ile doğru orantılıdır ve bu da endotel işlevlerinin değerlendirilmesine olanak tanır. Akımdaki ve vazodilatasyondaki artış brakiyal arter renkli doppler ultrasonografisi ile ölçülür ve bazal değerlerdeki artışın yüzdesi olarak ifade edilir<sup>50,51</sup>. Bu işlem aynı zamanda radyal ve femoral arterlere de uygulanabilir.

Bu yöntemle endotele bağımlı yanıtta yaşa bağlı olarak yavaş bir azalma olduğu gösterilmiştir, bunun nedeni ise endotel hücrelerinde NO sentezinin yavaş bir şekilde

kaybıdır<sup>51</sup>. Bu yanıt, aterosklerotik lezyonları olan hastalarda, postmenopozal kadınlarda östrojen yokluğuna bağlı olarak, hiperkolesterolemili hastalarda, hipertansiyon, aktif sigara içimi, obezite, diyabet, sedanter yaşam ve hiperhomosisteinemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında da benzer şekilde azalmış olarak görülür. Hafif enfeksiyonlar ve artan C-reaktif protein düzeyleri de endotel yanıtını azaltır. Bu sayılan kardiyovasküler risk faktörlerinin tersine çevrilmesi veya kontrol altına alınması ise daha iyi bir endotel işlevine olanak tanır, NO salınımında artışa neden olarak endotele bağımlı vazodilatasyonu artırır<sup>52</sup>.

Brakiyal arter çap ölçümüyle endotel yanıtının değerlendirilmesinin girişimsel olmamasına ve kolaylıkla tekrarlanabilmesine rağmen, hasta açısından herhangi bir risk faktörü yoksa zaman alıcıdır ve yetenekli ve sabırlı uygulayıcılara da ihtiyaç duymaktadır. Transduserde küçük bir yer değişikliği bile sonuçları değiştirmektedir. Son dönemlerde hata payını azaltmak üzere Lazer-Doppler kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknik vazodilatasyonu ve kan akımındaki artışı hesaba katmakta ve doku perfüzyonunu değerlendirmektedir. Basit olması, hemen sonuç vermesi ve yetenekli uygulayıcılar gerektirmemesi gibi avantajları vardır.

## **2. 3. VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR**

### **2. 3. 1. Giriş**

Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) çeşitli uyarılara yanıt olarak farklı hücre tipleri tarafından üretilen 34-46 kDa ağırlığında, homodimerik bir glikoproteindir. Spesifik transmembran reseptörlere bağlanarak vasküler endotel hücreleri üzerinde etki gösterir. Bu bağlanma bir dizi sinyal yolunu aktive ederek aşağıdaki etkilerle sonuçlanır:

- Vasküler endotel hücrelerin proliferasyonu
- Vasküler endotel hücrelerin göçü
- Olgunlaşmamış endotel hücrelerin sağkalımı
- Artmış vasküler geçirgenlik

Bu etkilerin, VEGF'in temel mediatör gibi görüldüğü anjiyogenezde önemli rolleri vardır. İlaveten VEGF'in lenfatik endotel hücreler ve immün efektör hücreler üzerinde klinik olarak önemli olabilecek etkileri bulunmaktadır.

### **2. 3. 2. Vasküler Endotelyal Growth Faktörler**

Bazen VEGF-A ve vasküler permeabilite faktörü olarak da adlandırılan VEGF<sup>53,54</sup>,

VEGF ligand ailesinin en iyi araştırılmış ve anlaşılmış üyesidir<sup>55-58</sup>. Bu proteinler, farklı bir düğüm yapısı oluşturan disülfid bağlarıyla<sup>59</sup> molekül-içi ve molekül-arası çapraz bağları olan benzer bir yapıyı paylaşan bir protein grubu olan VEGF-trombosit türevi büyüme faktör (PDGF) ailesinin bir parçasıdır<sup>60</sup>. VEGF, VEGF reseptörleri-1 ve -2'nin ligandıdır, bunlar Flt-1 ve KDR veya Flk-2 olarak da bilinir<sup>60</sup>.

Bugüne dek VEGF ailesinin 6 üyesi saptanmıştır (Tablo 3). VEGF, VEGF-B, VEGF-E ve plasental büyüme faktörüyle (PIGF) beraber etkilerini tümüyle değil ama tercihli olarak vasküler endotel hücreler üzerinde gösterirken, VEGF-C ve VEGF-D lenfatik endotel hücreler üzerinde etki gösterir<sup>58</sup>. VEGF, VEGF-B ve VEGF-E anjiyogeneze ilgili olup, VEGF bu süreçte en önemli faktör gibi görünmektedir. VEGF-C ve VEGF-D lenfanjiyogeneze ilgilidir<sup>55,61</sup>.

**Tablo 3.** VEGF ailesi ve fonksiyonları<sup>55,61</sup>

| <b>Ligand</b>         | <b>Reseptör</b>           | <b>Fonksiyon</b>                 |
|-----------------------|---------------------------|----------------------------------|
| VEGF (VEGF-A)         | VEGFR-1 ve -2 Nöropilin-1 | Anjiogeneze, vasküler devamlılık |
| VEGF-B                | VEGFR-1                   | Bilinmiyor                       |
| VEGF-C                | VEGFR-2 ve VEGFR-3        | Lenfanjiogeneze                  |
| VEGF-D                | VEGFR-2 ve -3             | Lenfanjiogeneze                  |
| VEGF-E (viral faktör) | VEGFR-2                   | Anjiogeneze                      |
| PIGF                  | VEGFR-1, Nöropilin-1      | Anjiogeneze ve inflamasyon       |

VEGF, VEGF mRNA'nın alternatif bölünme kalıplarının sonucu olarak en az yedi izoformda mevcuttur<sup>56,57,60</sup>. Başlıca dört izoformu VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>189</sub> ve VEGF<sub>206</sub> (burada alt numaralar proteindeki aminoasitlerin sayısını göstermektedir) olup bunlardan VEGF<sub>165</sub> ağırlıklı olan türdür (Tablo 4). İzofomlar arasındaki majör bir fark heparine olan afiniteleridir. Bu afinite hücre yüzeyine ve ekstraselüler matrikse bağlanmalarını etkilemektedir<sup>62</sup>. VEGF<sub>121</sub> heparine bağlanmadığından serbest çözünen bir protein iken, VEGF<sub>189</sub> ve VEGF<sub>206</sub> heparin için güçlü afiniteye sahiptir ve ekstraselüler matrikse bağlı kalırlar<sup>63,64</sup>. VEGF<sub>165</sub> 'in heparine afinitesi düşük olduğundan proteinin anlamlı bir bölümü bağlı kalırken bir bölümü çözünmektedir<sup>55,57</sup>. Bağlanan formlar, C-terminal bölgesini ayırarak

(klivaj), aktif bir fragman oluşturan proteaz plazminin etkisiyle serbest kalabilir<sup>63</sup>. Bu nedenle, VEGF iki farklı mekanizmayla endotel hücrelere ulaşabilir: Çözünebilir izoformların sekresyonu veya bağlı izoformların proteolitik klivajı.

Farklı izoformların biyolojik anlamı açık değildir. VEGF<sub>165</sub>'in VEGF reseptörü-2'ye bağlanmasını artıran reseptör olan nöropilin-1'e bağlanmayan en kısa form biyolojik olarak en az aktif olmaktadır<sup>65</sup>. Daha çok araştırma yapıldığında izoformlar arasındaki farkların görülmesi mümkündür. Örneğin, VEGF<sub>121</sub> ve VEGF<sub>165</sub> 'in aşırı ekspresyonunun beyin tümörlerinde kanama gelişmesiyle ilgili iken VEGF<sub>189</sub>'un ilgili olmadığını düşündüren kanıtlar vardır<sup>66</sup>.

**Tablo 4:** Başlıca VEGF izoformlarının özellikleri<sup>57</sup>

|                        | <b>VEGF<sub>121</sub></b> | <b>VEGF<sub>165</sub></b> | <b>VEGF<sub>189</sub></b> | <b>VEGF<sub>206</sub></b> |
|------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Heparin affinitesi     | +                         | ++                        | +++                       | +++                       |
| Biolojik potans        | ++                        | ++++                      | ?                         | ?                         |
| Difüzibilite           | ++++                      | +++                       | +                         | +                         |
| Nöropilin-1'e bağlanma | Hayır                     | Evet                      | Evet?                     | Evet?                     |

### 2. 3. 3. VEGF'ün Biyolojik Aktivitesi

VEGF'in dört ana biyolojik aktivitesi vardır. Bunların tümü anjiyogenez indüksiyonuna katkıda bulunur ve kapsamlı biçimde araştırılmıştır<sup>56,57,60</sup>.

- Vasküler endotel hücrelerin büyümesi ve proliferasyonu
- Vasküler endotel hücrelerin göçü
- Apoptozdan korunma yoluyla olgunlaşmamış endotel hücrelerin sağkalması
- Kapillerlerde artmış vasküler permeabilite.

Yakın zamanda, VEGF'in lenfanjiyogenezde de rolü olduğu öne sürülmüştür<sup>68</sup>. VEGF varlığında, lenfatik endotel hücreler lenf akımının yavaşladığı dev lenfatik damarlara prolifer olmaktadır. Ancak, bu damarların devamlılığı için VEGF'e ihtiyaç yoktur.

Endotel hücreler üzerindeki bu etkilerine ek olarak, başka tipteki hücreler üzerinde etkilerine ilişkin bazı kanıtlar vardır<sup>60</sup>. Kemik iliğinden türeyen, hücrelerde çeşitli etkiler gözlemlenmiştir:

- Monosit kemotaksisinin teşvik edilmesi
- Dendritik hücre olgunlaşmasının inhibisyonu
- B hücresi üretiminin ve olgunlaşmamış miyeloid hücre üretiminin artışı.

VEGF aynı zamanda hematopoetik repopülasyon sırasında hematopoietik kök hücrelerinin sağkalımıyla ilgili gibi görünmektedir<sup>69</sup>. Bu etkilerin yukarıda belirtildiği gibi VEGF reseptörü-1 aracılığıyla olması mümkündür. Retinal pigment epitel hücreleri, pankreas kanalı hücreleri ve Schwann hücreleri sistemlerinde VEGF'in mitojenik etkileri de *in vitro* olarak gözlemlenmiştir ama bu etkilerin *in vivo* olup olmadığı araştırılmalıdır<sup>70-72</sup>.

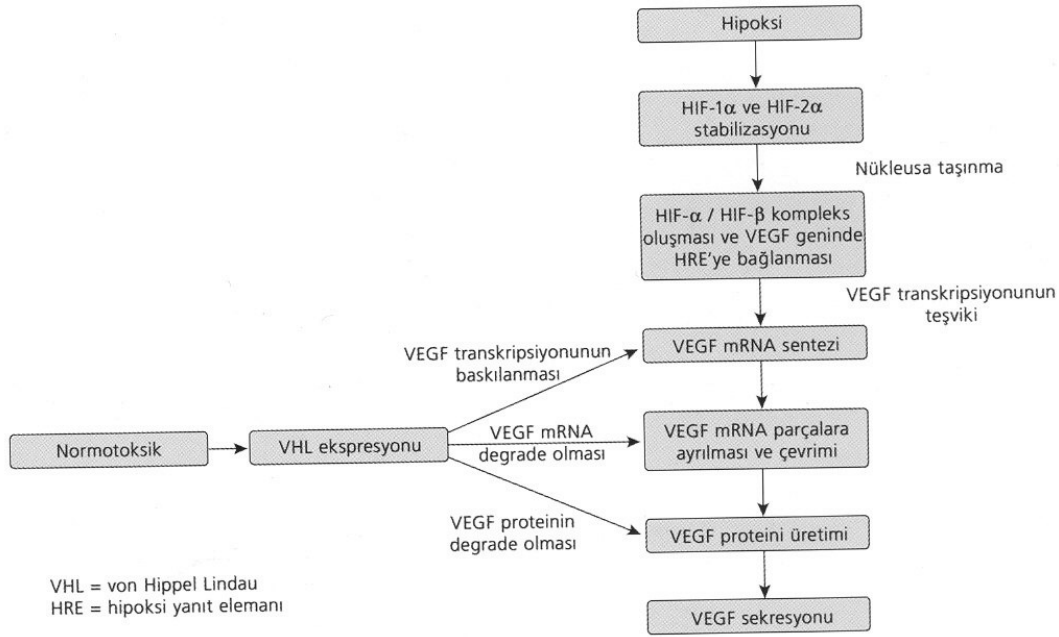
### 2. 3. 4. Diğer VEGF Aile Üyeleri

VEGF ailesinin diğer üç üyesi, VEGF-B, VEGF-C ve VEGF-D karakterize edilmiştir. VEGF-B ve VEGF-C VEGF ile % 30-45'lik bir aminoasit sekansı homolojisi paylaşırken VEGF-D ile VEGF-C % 31'lik bir homolojiyi paylaşmaktadır<sup>55</sup>. VEGF-B, VEGF reseptörü-1'e bağlanmakta ve kalp embriyogenezi sırasında ve erişkinlerde kalp ve iskelet kasında güçlü bir şekilde eksprese edilmektedir<sup>73</sup>. Fonksiyonu henüz belirlenmiş olmasa da bu ekspresyon paterni, kas dokusunun vaskülarizasyonunu düzenlemede bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir. VEGF'ten farklı olarak VEGF-B ekspresyonu hipoksiyle indüklenmemektedir<sup>74</sup>. VEGF-C ve VEGF-D benzer reseptör spesifikliklerini, proteolitik işlem ve mitojenik aktivite paternlerini paylaşırlar. VEGF-C ve VEGF-D'nin ikisi de VEGF reseptör-2 ve VEGF reseptör-3'e bağlanarak lenfanjiyogeneze neden olurlar<sup>75,76</sup>. Bu, reseptör-3'ün vasküler ve endotel hücrelerdeki VEGF ekspresyon paterniyle beraber<sup>77</sup>, VEGF-C ve VEGF-D'nin lenfanjiyogenezin düzenlenmesiyle ilgili olduğunu düşündürmektedir.

### 2. 3. 5. VEGF Gen Ekspresyonunun Düzenlenmesi

Büyük VEGF izoformlarının diferansiyel parçalanması ve proteolitik klivajı VEGF aktivitesinin düzenlenmesine katkıda bulunabilmesine karşılık, esas düzenleme yolunun VEGF geni ekspresyonunun indüksiyonu veya süpresyonu ve onun mRNA'sının stabilitesi olduğu düşünülmektedir<sup>58,62</sup>. VEGF geninin ekspresyonu hipoksi, pH, büyüme faktörleri, hücrel transformasyon, hormonlar ve onkogenler dahil çeşitli faktörlerce düzenlenmektedir. Bu faktörlerden en çok araştırılmış ve anlaşılmış olanı hipoksidir. Hipoksi VEGF geni ekspresyonunu, eritropoetin üretiminin düşük oksijen tansiyonuyla uyarılmasına benzer bir tarzda stimüle eder (Şekil 3). Hipoksik koşullar altında, transkripsiyon faktörleri olan HIF-1α

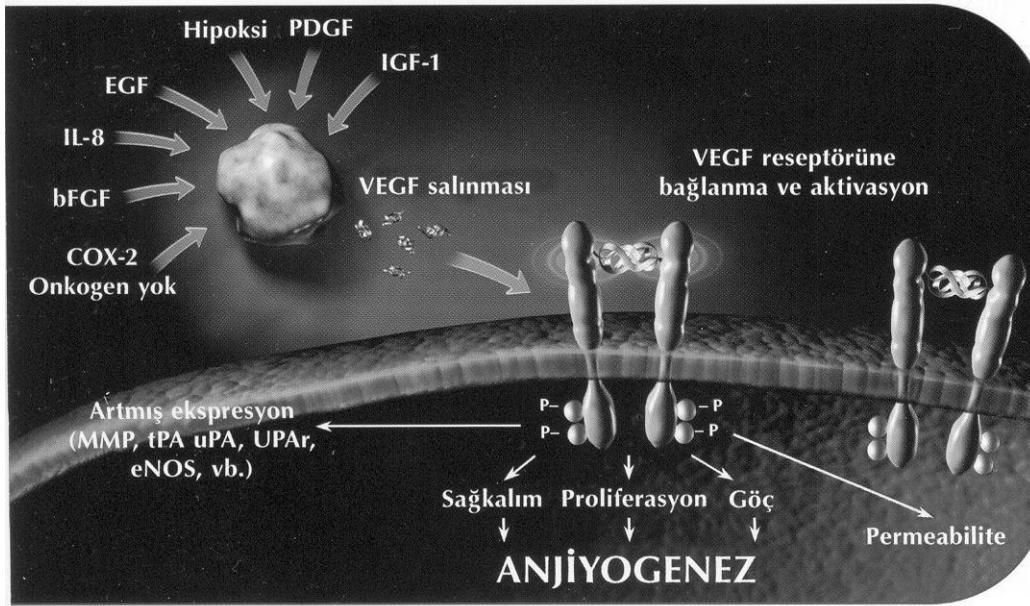
ve HIF-2 $\alpha$  stabilize olurlar ve HIF- $\beta$  ile etkileştikleri nükleusa taşınırlar. Bu kompleks daha sonra VEGF geni üzerinde hipoksi yanıt elemanı (HRE) adı verilen ve VEGF geni transkripsiyonunu stimüle eden spesifik bir sekansa bağlanır<sup>78</sup>.



**Şekil 3.** Hipoksi ile VEGF geni ekspresyonunun uyarılması

VEGF ekspresyonunun oksijen tansiyonuyla düzenlenmesi aynı zamanda, normoksik koşullar altında VEGF ekspresyonunu baskıladığı sanılan tümör süpresörü VHL proteini (VHL (von Hippel Lindau) hastalığından sorumlu gen olduğu saptanmıştır) ile ilgili olabilir. Kanıtlar VHL'nin posttranskripsiyonel olarak, yani VEGF mRNA veya proteininin degradasyonu ve/veya VEGF transkripsiyonunu baskılayarak ilgili olabileceğini düşündürmektedir<sup>78</sup> (Şekil 3). VHL hastalığındaki gibi VHL'nin disfonksiyonel olduğu hücrelerde aşırı ekspresyonun sonucu olarak yüksek düzeyde VEGF birikir. Bu da anjiyogenezin VEGF ile uyarılmasının bir sonucu olarak çok vasküler renal hücre tümörlerine neden olur<sup>79</sup>.

Çeşitli büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve hormonların *in vitro* olarak VEGF mRNA ekspresyonunu ve/veya VEGF proteini üretimini indükledikleri gösterilmiştir<sup>62</sup> (Şekil 4). Bunlar büyüme faktörü EGF (epidermal büyüme faktörü), TGF- $\beta$ , keratinosit büyüme faktörü 1 ve insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)<sup>80</sup>; sitokinler IL-1 $\alpha$ , IL-6 ve prostaglandin E2<sup>81,82</sup>; ve hormonlardan tiroid stimüle edici hormon (TSH), anjiyotensin II ve adrenokortikotropik hormondur (ACTH)<sup>83,84</sup>. Bazı olgularda, spesifik hücre tiplerinde bu faktörlerin aktiviteleri saptanmıştır; örneğin tiroid karsinomu hücre dizilerinde TSH ve fetal adrenal kortikal hücrelerde ACTH ile olduğu gibi. VEGF ekspresyonunun bu gibi uyaranlarının dokuya spesifik olması mümkündür. VEGF ekspresyonunun bu faktörlerce indüklendiği mekanizmaların ayrıntıları araştırılmamıştır. Son olarak hücrelerin onkojenik transformasyonu sıklıkla VEGF aşırı ekspresyonuyla bağlantılıdır. Bu muhtemelen VEGF ekspresyonunun normal düzenlenmesini bozan onkogenlerin spesifik aktivasyonunun bir sonucudur. Aşağıda daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır.



Şekil 4. VEGF üretimini uyaran faktörler

### 2. 3. 6. VEGF Reseptörleri

VEGF'in biyolojik etkilerinin ortaya çıkması, ağırlıklı olarak vasküler endotel hücrelerde eksprese olan VEGF reseptörü-2'ye bağlanmayla ilgili gibi görünmektedir<sup>85</sup>. Bu reseptör, tirozin kinaz aktivitesine sahip (tirozin kinaz reseptörleri olarak bilinen) bir reseptör ailesinin yapısına benzer bir yapıya sahiptir. VEGF reseptörü-2 immünoglobülinlerdekine benzer yedi ayrı ekstraselüler Ig-benzeri bölgeden, bir transmembran bölgeden ve tirozin kinaz aktivitesine sahip bir intraselüler bölgeden oluşur<sup>86,87</sup>. VEGF için yüksek afiniteye sahiptir, güçlü bir tirozin kinaz aktivitesi vardır ve homodimerler oluşturur. ikinci ve üçüncü ekstraselüler Ig benzeri bölgeler VEGF bağlanmasıyla ilişkili iken 4-7 numaralı Ig-benzeri bölgeler dimerizasyonla ilgilidir<sup>58,62</sup>. VEGF reseptör-2'ye bağlanması ve bunu izleyen reseptör homodimerizasyonu, VEGF aktivitesi için yaşamsal olan VEGF reseptörü-2 ile indüklenen intraselüler sinyalizasyonun uyarılması için esansiyeldir. VEGF reseptörü-2 aynı zamanda bir VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E reseptörüdür ama bunların fizyolojik anlamı daha az tanımlıdır.

VEGF reseptör ailesinin iki üyesi daha saptanmıştır. Aslında VEGF reseptör-2'den önce saptanmış olan VEGF reseptör-1 'in yapısı VEGF reseptör-2'ye çok benzer ve VEGF'ye VEGF reseptör-2'den daha yüksek bir afiniteyle bağlanır<sup>88</sup>. Ancak tirozin kinaz aktivitesi zayıftır. Bu, VEGF'in mitojenik ve kemotaktik aktivitelerini yalnızca VEGF reseptörü-2 eksprese eden hücrelerde gösterebildiği ama yalnızca VEGF reseptör-1 eksprese eden hücrelerde gösteremediğine ilişkin verilerle beraber<sup>89</sup>, VEGF reseptörü-1 'in VEGF'in bu etkileriyle doğrudan bir ilgisinin olmadığını düşündürmektedir. Bunun yerine, VEGF reseptörü-1 'in, VEGF'in VEGF reseptör-2 üzerindeki etkilerini negatif yönde regüle eden bir tuzak reseptör olarak etki gösterdiği sanılmaktadır<sup>90</sup>. VEGF reseptörü-1 VEGF'i zaptederek VEGF reseptörü-2'ye bağlanabilecek VEGF'in azalmasını sağlamaktadır. Ancak, VEGF reseptörü-1 'in VEGF ile indüklenen makrofaj göçüne ve dendritik hücre olgunlaşması süpresyonuna aracılık ettiğini düşündüren kanıtlar vardır<sup>91,92</sup>. Bu bakımdan, VEGF reseptörü-1 endotel hücrelerden başka makrofajlar gibi hücrelerde VEGF aracılıklı etkilerle ilgili olabilir. VEGF reseptörü-1 geni bu proteinin transmembran bölgesi ve intraselüler bölgesi bulunmayan daha kısa bir versiyonunu da kodlamaktadır<sup>93</sup>. Bu çözünebilir formun fonksiyonu bilinmemektedir, ama bu da VEGF aktivitesini inhibe etmektedir.

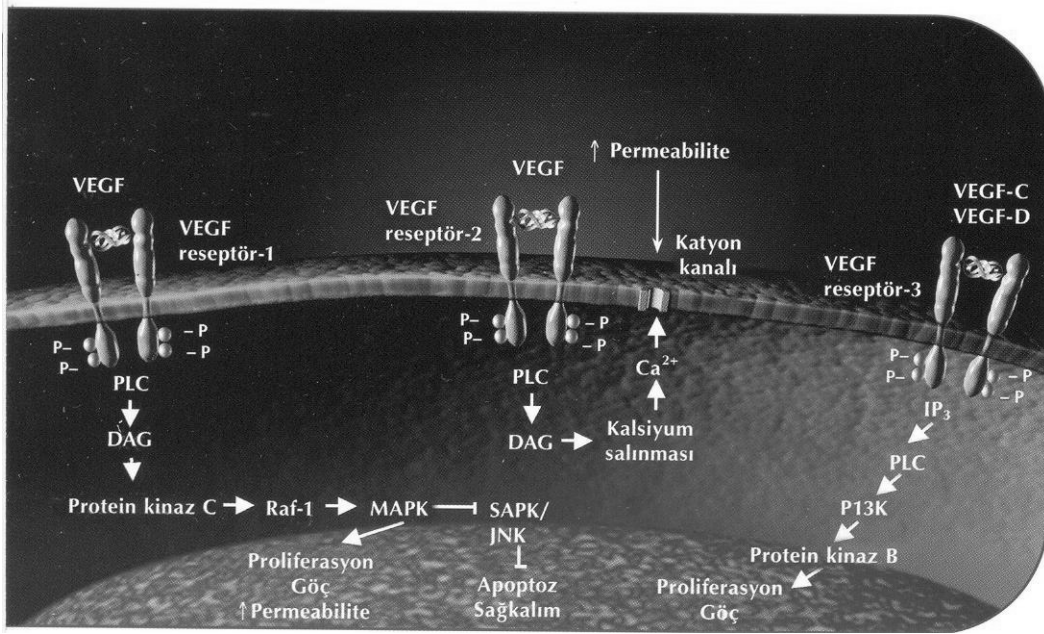
VEGF reseptör ailesinin üçüncü bir üyesi olan VEGF reseptörü-3 de saptanmıştır. VEGF reseptörü-3, VEGF ile bağlanmaz ama VEGF-C ve VEGF-D için yüksek bir afiniteye sahiptir. Embriyogenez sırasında vasküler ve lenfatik endotel hücrelerde ekprese edilir ama daha sonra ekspresyon lenfatik endotelle sınırlıdır<sup>94</sup>. Dolayısıyla VEGF reseptörü-3 primer olarak lenfanjiyogenezin düzenlenmesiyle ilgili gibi görünmektedir.

Ağırlıklı VEGF izoformu olan VEGF<sub>165</sub>, VEGF reseptörü-2 ve VEGF reseptörü-1'e bağlanmanın yanı sıra nöropilin-1'e de bağlanır. VEGF<sub>165</sub>'in nöropilin-1'e bağlanmasının, bu izoformun VEGF reseptörü-2'ye bağlanmasını artırdığı düşünülmektedir ve dolayısıyla VEGF<sub>165</sub>'in daha büyük bir biyolojik aktiviteye sahip olmasından sorumlu olabilir<sup>56,57</sup>.

VEGF reseptörü-2 ve VEGF reseptörü-1 'in ekspresyonunun, hipoksiyle ve VEGF ile arttığı izlenimi edinilmiştir<sup>62</sup>. VEGF reseptörü-1 geninin promotörünün HIF-1 $\alpha$  için bir bağlanma yerinin bulunması, VEGF için de gözlemlendiği gibi, bu genin transkripsiyonunun doğrudan hipoksiyle yukarı-regüle edildiğini düşündürmektedir<sup>93</sup>. Bu bağlanma yerinin VEGF reseptörü-2 geninin promotöründe bulunmaması bu genin hipoksiyle artmasının dolaylı yoldan olduğunu düşündürmektedir. VEGF reseptörü-2 geninin VEGF tarafından artırılışı, VEGF'in reseptöre bağlanması ve intraselüler sinyal yolunun/yollarının aktivasyonu ile bağlantılı olduğu izlenimini vermektedir.

### 2. 3. 7. VEGF Sinyal İletisi

VEGF reseptörü-2'ye bağlanmayı takiben çeşitli intraselüler sinyal ileti yollarının aktivasyonu, VEGF'in etkilerine aracılık etmektedir. VEGF reseptörü-2'nin aktivasyonu genel olarak diğer reseptör tirozin kinazlarda gözlemlenenlerle aynı adımları izlemektedir. VEGF reseptörü-2 aktivasyonuna karşı oluşan hücresel yanıtlara ilişkin kapsamlı çalışmalar, VEGF reseptörü-2'ye VEGF bağlanmasına yanıt olarak fosforilasyona uğrayan en az 46 sinyal molekülünün olduğunu saptamış ve VEGF'in saptanan sinyal yollarının çoğunu *in vitro* olarak aktive ettiği gösterilmiştir<sup>96</sup>. Ancak bu yolların bazılarının aktivasyonu fizyolojik olarak anlamlı olmayabilir ve farklı hücre tiplerinde farklı yolların olması muhtemeldir<sup>61,96</sup>. Çeşitli sinyal yollarının bilinen bileşenlerinin inhibitörleri kullanılarak yapılan ayrıntılı çalışmalar VEGF'in üç ana sinyal yoluyla etkilerini gösterdiğini düşündürmektedir<sup>58,96</sup> (Şekil 5).



**Şekil 5.** VEGF ile indüklenen endotel hücre büyümesi, vasküler permeabilite artışı ve endotel hücresi sağkalımıyla ilgili sinyal yolları.

Bu yolların üçü de doğrudan otofosforillenmiş VEGF reseptörü-2'ye bağlanan fosfolipaz C $\gamma$ 'nın (PLC $\gamma$ ) aktivasyonu ile başlatılmaktadır. PLC $\gamma$  sonra plazma membranında fosfoinozitol 2 fosfatı (PIP<sub>2</sub>) hidrolize ederek sinyal ileten moleküller olan diasilgliserol (DAG) ve inozitol 1,4,5 trifosfatı (IP<sub>3</sub>) oluşturmaktadır.

- IP<sub>3</sub> endotel hücrelerin sağkalımını uyaran bir yolu aktive eder. Bu PI-3 kinaz (PI3K) ve Akt yolunun aktivasyonu ile ilgilidir.
- DAG iki ayrı yolun aktivasyonu ile ilgilidir.

-DAG protein kinaz C'yi (PKC), özellikle PKC- $\beta$  formunu aktive eder. PKC- $\beta$  sonra Raf-1 üzerinden mitojen aktivasyon protein kinaz (MAPK) yolunu fosforilleyerek ve aktive ederek DNA sentezini ve endotel hücre proliferasyonunu uyarır.

-DAG kapillerlerin fenestrasyonlarında artışa neden olarak vasküler permeabiliteyi artırır. Böylece, selektif olmayan katyon kanallarının aktive olmasıyla kalsiyum iyonlarının içeri akımı, nitrik oksit sentaz (NOS) aktivasyonu ve guanil siklaz aktivasyonu ve cGMP üretimi sonunda fenestrasyon oluştuğu düşünülmektedir.

Şimdiye dek açıklığa kavuşan üç yol, VEGF'nin endotel hücrelerde gözlemlenen endotel hücresi proliferasyonu, sağkalımı ve permeabilitesi gibi başlıca biyolojik aktivitelerden sorumlu olabilir ama başka yolların da bulunması mümkündür. Ancak, VEGF/VEGF reseptörü-2 ile uyarılan yolların endotel büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gibi birçok başka tirozin reseptör kinazları tarafından kullanılan Ras-aktivasyon yoluyla ilgili olmaması ilginçtir<sup>58</sup>.

### **2. 3. 8. VEGF'in Fizyolojik Anjiyogenezdeki Rolü**

Anjiyogenezdeki majör fizyolojik roller Tablo 5'de gösterilmiştir. VEGF aşağıda betimlenen bütün bu süreçler için önemlidir:

#### **2. 3. 8. 1. Embriyogenez**

VEGF geninin silindiği farelerde yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi, VEGF embriyogenezde kilit bir rol oynamaktadır<sup>60,97,98</sup>. VEGF alellerinden birinin inaktivasyonunun embriyoların 11 ile 12 gün arasında ölümüyle letal olduğu bulunmuştur. Bu embriyolarda çeşitli organlarda vaskülarizasyon bozukluğu ve yumurta kesesinde kan adacıkları içindeki nükleuslu kırmızı kan hücrelerinin sayısında belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. VEGF alellerinden sadece birinin silinmesinin letal olması, embriyo içindeki lokal VEGF konsantrasyonlarının normal gelişim için gerekli olduğunu düşündürmektedir.

#### **2. 3. 8. 2. Postnatal Gelişim**

VEGF geninin parsiyel inhibisyonuyla veya VEGF proteini inhibisyonuyla gösterildiği gibi, VEGF erken postnatal dönemde de önemlidir. VEGF geninin parsiyel inaktivasyonu mortalite artışı, vücut büyümesinde gerilik ve organ gelişiminde bozulmayla sonuçlanırken, postnatal 1. veya 8. günden itibaren VEGF inhibisyonu, büyümenin durmasını takiben çoğunlukla renal yetmezlik sonucunda ölüme neden olmaktadır<sup>99,100</sup>. Tersine, juvenil primatlarda VEGF inhibisyonu, iskelet büyümesi ve over anjiyogenezinin baskılanması dışında anlamlı bir anormalliğe neden olmamaktadır<sup>101</sup>. Bu, erişkin yaşamda normal fizyolojik aktivitenin sınırlı olduğunu düşündürmektedir.

**Tablo 5.** VEGF'nin fizyolojik anjiogenezdeki rolü

| <b><u>Sürec</u></b>                            | <b><u>VEGF'nin Rolü</u></b>                                                                                                                        |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Embriyogenez ve erken postnatal gelişim        | Kan damarı oluşumu için esansiyel<br>Tek bir VEGF geni silinmesi letaldır.<br>Erken postnatal gelişim özellikle böbrek fonksiyonu için esansiyel   |
| İskelet büyümesi                               | Trabeküler kemik büyümesi için gerekli<br>kan damarı invazyonunu uyarır.<br>VEGF geri kazanıldığında VEGF inhibisyonunun etkileri geri dönüşlüdür. |
| Corpus luteum matürasyonu ve uterus anjiogenez | Corpus luteum olgunlaşmasını uyararak progesteron salınmasını sağlar. Uterus anjiogenez için progesteron ve VEGF gereklidir.                       |
| Yara iyileşmesi                                | Yaralanma yerinde yeni damarların oluşmasıyla ilgili                                                                                               |

### **2. 3. 8. 3. İskelet Büyümesi**

İskelet büyümesi kıkırdak üretiminin/rezorpsiyonunun kemik oluşumuyla (osteogenez) bağlantılı olduğu yüksek derecede düzenlenmiş bir süreçtir<sup>62,102</sup>. Bu süreç sırasında, dinlenme halindeki kondrositlerin proliferasyonunu takiben hipertrofi ve sonra bunlar kemikle yer değiştirdiklerinde apoptoz oluşmaktadır. Bu süreçte hipertrofik kondrositlerden VEGF sekresyonuyla tetiklenen kan damarlarının invazyonu kritik öneme sahiptir<sup>95</sup>. VEGF inaktivasyonu kan damarı invazyonunu baskılamakta ve trabeküler kemik oluşumunu bozarken kondrositlerde apoptotik hücre ölümü olmamaktadır. VEGF inhibisyonunun kesilmesinin kemik büyümesinin geri kazanılması ile sonuçlanması önemlidir. Bu bakımdan VEGF, normal kemik büyümesi için gereklidir ama geçici VEGF inhibisyonunun etkileri kolayca tersine dönebilmektedir.

### **2. 3. 8. 4. Overde Corpus Luteumun Gelişmesi**

Overde corpus luteum gelişmesi ve endokrin fonksiyonu yeni kapillerlerin büyümesine bağlıdır. Son çalışmalar erken-evre corpus luteumda VEGF'in yüksek miktarda eksprese edildiğini göstermiştir. Ekspresyon orta-luteal fazda azalmakta olup, uterus anjiyogenezinin ve corpus luteum gelişiminin uyarılmasında kilit bir role sahiptir<sup>62</sup>: VEGF inhibisyonu sıçanlarda uterus anjiyogenezini, corpus luteum gelişimini ve progesteron salınmasını tümüyle

baskılamaktadır<sup>103</sup>.

#### **2. 3. 8. 5. Yara İyileşmesi**

Yara iyileşmesi, yaralanma yerinde aktive olan trombositlerden büyüme faktörlerinin salınmasıyla uyarılan yeni damar büyümesiyle ilgilidir. Başlangıçta büyük miktarda olgunlaşmamış damar oluşur ve sonra bunlar budanır ve olgunlaşır<sup>104</sup>. Bu süreçte VEGF'in katılımı immünohistokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir<sup>105</sup>. VEGF'in aşağı-regülasyonu da yara rezorpsiyonu ve nedbe oluşumu sırasında olgunlaşmamış kan damarlarının regresyonu için gereklidir<sup>105</sup>.

#### **2. 3. 9. VEGF Ve Patogenezi**

VEGF/VEGF reseptör sisteminin anjiyogenezdeki merkezi rolü ve anjiyogenezde rolü olduğu bilinen başka faktörlerin etkilerine aracı olan aktivitesi VEGF'in normal anjiyogenez için kritik öneminin olduğunu göstermektedir. VEGF ve VEGF reseptör-2 arasındaki etkileşim kritik ve aşağıdakilerden sorumlu gibi görünmektedir:

- Endotel hücre proliferasyonu, göçü ve sağkalımı
- Kan damarı permeabilitesinin belirlenmesi
- Lenfanjiyogenez üzerindeki etkiler
- İmmün efektör hücrelerin stimülasyonu ve/veya inhibisyonu

VEGF'in ve fizyolojik anjiyogenezin erişkinlikte rolü sınırlıdır. Ancak anjiyogenezin karmaşıklığı ve VEGF'in merkezi rolü göz önüne alındığında VEGF anormalliklerinin patolojik durumlara neden olma ve bunlarda rol alma potansiyeli bulunmaktadır. Patolojik anjiyogenez çeşitli retinopati tipleri ve dişi üreme sistemi dahil birçok bozuklukla bağlantılıdır (Tablo 6). VEGF'in vasküler permeabiliteyi artırmadaki ve immün sistem hücrelerinin aktivitelerini etkilemedeki rolü de VEGF'in inflamasyon, romatoid artrit ve beyin ödemi gibi başka ilgili bozukluklardan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

VEGF'in en iyi araştırıldığı ve anlaşıldığı hastalık kuşkusuz kanserdir. Tümör gelişiminde VEGF'in kritik bir role sahip olduğu bilinmektedir. VEGF'in tümör hücreleri tarafından aşırı ekspresyonu anjiyogenezini stimüle ederek tümörün beslenmesini ve normal kontrolün dışında yayılmasını sağlamaktadır.

**Tablo 6.** VEGF'nin patogenezdaki rolü

| <b>Bozukluk</b> | <b>VEGF'nin Rolü</b>                                                                                                                                                |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kanser          | Aşırı anjiyogenezi uyarır.<br>Tümörün üstel büyümesini sağlar<br>Vaskülarizasyon, tümör hücrelerinin distal yerlere ulaşmasını ve metastazlar oluşturmasını sağlar. |
| Retinopatiler   | Körlüğe yol açan intraoküler neovaskülarizasyonu uyarır.                                                                                                            |
| Psoriasis       | Artmış vasküler permeabiliteyi ve anjiyogenezi uyarır.                                                                                                              |
| Beyin Ödemi     | VEGF üretimi muhtemelen iskemi tarafından uyarılır. Vasküler permeabilitede artışla sonuçlanır.                                                                     |
| Endometriozis   | Periton sıvısındaki yüksek VEGF düzeyleri VEGF'in endometriozisle ilişkili anormal anjiyogenezde rolü olduğunu düşündürmektedir.                                    |

### 2. 3. 10. VEGF Özet

VEGF çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen, primer olarak vasküler endotel hücreler üzerinde etki gösteren bir büyüme faktörüdür. Endotel hücre proliferasyonu, sağkalımı ve göçü üzerinde hipoksinin ve başka proanjiyojenik faktörlerin etkilerine aracı olup, anjiyogenezin kontrolünde merkezi bir role sahiptir. VEGF'in aktivitesi, hücre yüzeyi reseptörlerine, esasen hücrel etkilerle sonuçlanan moleküler olayları uyaran intraselüler sinyal kaskadlarını stimüle eden VEGF reseptörü-2'ye, bağlanmak suretiyle indüklenir. VEGF'in onu sağlıkta ve hastalıkta önemli bir faktör yapan ilave aktiviteleri vardır: vasküler permeabiliteyi ve böylece damarların besinleri hücreye ulaştırma yeteneğini etkileyen interstisyel basıncı etkilemektedir; halen iyi tanımlanmamış olan lenfanjiyogenezde rolü vardır ve konağın immün yanıtını etkileyen dendritik hücreler gibi immün efektörler üzerinde etkilidir. VEGF'in önemi, onun embriyogenezdaki ve erken postnatal büyümedeki fizyolojik rolü ve ayrıca özellikle kanser olmak üzere çok sayıda hastalıktaki anlamlı rolüyle gösterilmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye ve Hipertansiyon polikliniğine Nisan 2006-Ekim 2006 tarihleri arasında başvuran, primer hipertansiyonu olan ve eşlik eden diyabetes mellitus, periferik arter hastalığı, aterosklerotik kalp hastalığı, kalp yetmezliği gibi hastalıkları olmayan toplam 66 hasta (34 bayan ve 32 erkek, yaş ortalaması  $43,2 \pm 13,4$  ) ve 23 sağlıklı birey (10 erkek ve 13 bayan, yaş ortalaması  $49,3 \pm 12,6$ ) katıldı. Çalışmaya daha önce antihipertansif tedavi almayan veya düzensiz antihipertansif tedavi alan, (kan basıncı kontrol altında olmayan) son 1 hafta içinde antihipertansif ilaç kullanımı olmayan hastalar katıldı.

Bütün hasta ve kontrollerin öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların hastalık süresi, hipertansiyon evresi kaydedildi. Hastaların elektrokardiyografileri, ekokardiyografileri çekilerek, tam kan sayımı, açlık kan şekeri, serum elektrolitleri, plazma vonWillebrand faktör, homosistein, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), serum lipitleri ile böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, iki ayrı zamanda 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyleri ölçümleri yapıldı. Hastalardan serum VEGF düzeyleri için serum örnekleri ayrılarak -30 derecede saklandı.

Çalışılan biyokimyasal parametrelerden açlık kan glukozu (AKŞ) enzimatik hegzokinaz yöntemiyle; apolipoprotein A, Apolipoprotein B, Lipoprotein (a) immünoturbimetric yöntemle; ürik asit, kreatinin (Cr), total kolesterol (T.KOL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG), SGOT, SGPT enzimatik kolorimetrik yöntemle; kan üre azotu (BUN) kinetik test ile “İntegra 400/700/800” marka cihazla çalışıldı. Homosistein, HPLC kromosistem analizi ile çalışıldı. C-reaktif protein, “Dade Behring BN II” marka cihazla immünoturbimetric yöntemle bakıldı. Tam kan sayımı Beckman marka coulter cihazı ile çalışılırken, von Willebrand faktör (VWF), ise bio Mérieux MDA II marka cihazla ve MDA marka kitlerle çalışıldı.

#### 3. 1. Brakiyal Arter Akım ve Çap Ölçümleri

Hastaların vasküler endotel fonksiyonlarını değerlendirmek üzere akımla uyarılan vazodilatasyon (FMD, Flow Mediated Dilation) yöntemi kullanıldı. Görüntüleme işlemi Ç.Ü.T.F. Radyodiyagnostik Anabilim Dalı’nda, deneyimli bir radyolog tarafından, “Acuson

Aspen” marka renkli dopler ultrasonografi cihazı ile, 6-11 MHz’lik multifrekanslı, lineer transduser kullanılarak yapıldı. Tüm hastaların görüntüleme işlemi aynı radyolog tarafından kör olarak yapıldı. Görüntüleme öncesi hastaların oda ısısında yaklaşık 15 dakika dinlenmesi sağlandı. Brakial arter görüntüleri, B-mode görüntüleme kullanılarak antekübital fossanın hemen üzerinde, longitudinal planda elde edildi. Arterin bu bölümü büyütülerek önce bazal brakial arter çapı ölçüldü. Daha sonra tansiyon aletinin manşonu önkol proximaline yerleştirildi ve manşon sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerinde şişirilerek brakial arterin 5 dakika süreyle oklüde edilmesi sağlandı. Manşon indirildikten sonra 30. saniye, 1., 2., 3., 4. ve 5. dakikalarda brakial arter çapı ölçüldü. İskemi ile indüklenen hiperemi sırasında elde edilen en yüksek değer FMD oranını  $[(\text{maksimum çap} - \text{bazal çap}) / \text{bazal çap} \times 100]$  hesaplamada kullanıldı<sup>50,51</sup>. Uygun brakial arter görüntüsü elde edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hasta ve kontrol olgularına çalışma hakkında bilgi verildi ve onaylanmış rıza formları alındı. Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

### **3. 2. Serum Vasküler Endotelial Growth Faktör Düzeyleri**

Kan örneklerinin, 3-4 cc’si düz biyokimya tüplerine konarak +4°C’de 3000 rpm’de 5 dakika boyunca santrifüj edilerek ayrılan serum, serum VEGF düzeyleri ölçümü yapılmak üzere -30°C’de saklandı. Vaka toplama sona erdikten sonra serum örnekleri çözülerek Biosource immunoassay kit (Catalog #KHG0112/KHG0111, ) kullanılarak ELISA yöntemi ile serum VEGF<sub>165</sub> düzeyleri ölçüldü.

### **3. 3. Ekokardiyografi**

Hasta ve sağlıklı kontrol grubuna Acuson Sequoia C 256 model cihaz (Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) ve 3,5 mHz prob kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme, hasta sırt üstü yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler kullanılarak M-mod ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak yapıldı.

M-mod ekokardiyografi ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine uygun parasternal uzun aks görüntülerinden elde edildi. Bu yöntemle sol ventrikül diyastol sonu boyutları (LDSÇ), diyastol sonu septum (IVS) ve arka duvar (PW) kalınlıkları ölçüldü. Sol ventrikül kütlesi Penn formüllü kullanılarak hesaplandı<sup>106</sup>:

$$\text{Sol ventrikül kütlesi} = (1,04 \times [(PW + IVS + LVDSC)^3 - (LVDSC)^3] - 13,6).^{106}$$

Sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına (VYA) bölümü ile SV kütle indeksi (LVMİ) bulundu. VYA hesaplanmasında  $BSA = \sqrt{\text{boy (cm)} \times \text{ağırlık (kg)}/3600}$  formülü kullanıldı<sup>108</sup>.

### 3. 4. Glomeruler Filtrasyon Hızı Hesaplanması

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, BUN, kreatinin değerleri kullanılarak glomeruler filtrasyon hızları (GFR) hesaplandı. GFR hesaplanmasında renal hastalıkta diet modifikasyonu eşitliği (MDRD) çalışmasındaki formül kullanıldı. Bu hesaplama yapılırken aşağıdaki eşitlik kullanıldı<sup>108</sup>:

$$\text{GFR, mL/dk/1,73 m}^2 = 170 \times (\text{SCr [mg/dL]})^{(-0,99)} \times (\text{yaş})^{[-0,76]} \times (\text{BUN [mg/dL]})^{[-0,70]} \times (\text{Alb [g/dL]})^{[+0,318]} \times (0,762 \text{ kadınsa}) \times (1,18 \text{ siyah ırksa})$$

### 3. 5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde yaş, hipertansiyon süresi, laboratuvar değerleri ile serum VEGF düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamak üzere parametrik veya parametrik olmayan (Pearson ve Spearman) korelasyon analizi yapıldı. Gruplar arasında verilerin değerlendirilmesinde One Way ANOVA testi kullanıldı. Gruplar arası univariate karşılaştırmalarda sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testine başvuruldu.

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc., Chicago, IL) 12.0 paket programı kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. İstatistiksel olarak 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar hipertansiyon evrelerine göre 3 gruba bölündü. Prehipertansiyon grubunda 18 hasta (11 erkek ve 7 kadın, yaş ortalaması  $40,5 \pm 12,6$  ), evre I hipertansiyon grubunda 22 hasta (8 erkek ve 14 kadın, yaş ortalaması  $43,8 \pm 13,1$ ) ve evre II hipertansiyon grubunda ise 26 hasta (13 erkek ve 13 kadın, yaş ortalaması  $44,3 \pm 13,2$ ) mevcuttu. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,45$ ). Hasta grupları ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve kan basıncı ortalamaları tablo-7’de özetlenmiştir. Hastaların ortalama hipertansiyon süreleri prehipertansiyon grubunda  $10,2 \pm 13,4$  ay, evre I hipertansiyon grubunda  $27 \pm 35,9$  ay ve evre II hipertansiyon grubunda ise  $12,9 \pm 20,7$  aydı. Hasta gruplarının biyokimyasal parametreleri tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları

| Çalışma grupları      | Cinsiyet (n) |       | Sistolik (mmHg)  | Diastolik (mmHg) | Yaş (Yıl)       | Hastalık süresi (ay) |
|-----------------------|--------------|-------|------------------|------------------|-----------------|----------------------|
|                       | Erkek        | Kadın |                  |                  |                 |                      |
| Prehipertansiyon      | 11           | 7     | $131,9 \pm 3$    | $81,1 \pm 4$     | $40,5 \pm 14,3$ | $10,2 \pm 13,4$      |
| Evre I hipertansiyon  | 8            | 14    | $139,3 \pm 10,7$ | $90,2 \pm 3,3$   | $43,9 \pm 13,1$ | $27 \pm 35,9$        |
| Evre II hipertansiyon | 13           | 13    | $159,4 \pm 19,1$ | $102,1 \pm 8$    | $44,3 \pm 13,3$ | $12,9 \pm 20,7$      |
| Kontrol               | 10           | 13    | $111,3 \pm 11,3$ | $70,4 \pm 8$     | $49,3 \pm 12,6$ | -----                |
| P=                    | NS           | NS    | <0,001           | <0,001           | NS              |                      |

Hastalarda ve kontrol grubunda homosistein, glukoz, AST, ALT, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum bakımından farklılık yoktu. Hastaların lipit profiline bakıldığında lipit profili açısından sadece LDL kolesterol açısından farklılık mevcuttu ancak LDL kolesterol düzeyi ile VEGF arasında ilişki mevcut değildi(p=0,81). Hastaların ve kontrol grubunun lipit profili tablo 9’de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Hasta gruplarının biyokimyasal ve diğer laboratuvar parametreleri

|                      | <b>pre HT</b> | <b>Evre-I HT</b> | <b>Evre-II HT</b> | <b>Kontrol</b> | <b>P=</b> |
|----------------------|---------------|------------------|-------------------|----------------|-----------|
| Homosistein (μmol/L) | 12,6±3,7      | 15,1±3,5         | 15,6±7,5          | 11,8±6,2       | N.S.      |
| Glukoz (mg/dl)       | 85,0±10,5     | 87,9±10,7        | 86,4±10,3         | 84,6±10        | N.S.      |
| BUN (mg/dl)          | 13,2±2,7      | 12,8±3,1         | 14,5±4,4          | 12,5±4,7       | N.S.      |
| Cr (mg/dl)           | 0,82±0,2      | 0,80±0,2         | 0,84±0,2          | 0,79±0,1       | N.S.      |
| Na (mmol/L)          | 140,2±2,3     | 139,5±3,6        | 141,2±3,4         | 140,8±1,3      | N.S.      |
| K (mmol/L)           | 4,5±0,4       | 4,5±0,3          | 4,5±0,4           | 4,3±0,3        | N.S.      |

Gruplar arasında mikroalbüminüri düzeyi, vücut kitle indeksi (BMI), sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) açısından anlamlı bir farklılık mevcut değildi (Tablo 10). VEGF düzeyi ile BMI ve LVMI arasında ilişki saptanmadı.

**Tablo 9.** Hasta gruplarının lipit profilleri

|                          | <b>Pre HT</b> | <b>Evre I HT</b> | <b>Evre II HT</b> | <b>Kontrol</b> | <b>P=</b> |
|--------------------------|---------------|------------------|-------------------|----------------|-----------|
| Total kolesterol (mg/dl) | 172,5±31,5    | 184,5±35,8       | 181,9±41,7        | 200,9±44       | N.S.      |
| HDL (mg/dl)              | 45,3±13,3     | 47,1±8,6         | 50,4±9,4          | 46,5±11        | N.S.      |
| LDL (mg/dl)              | 94,9±29,1     | 105,5±29,8       | 97,4±36,5         | 121,6±35,8     | 0.04      |
| VLDL (mg/dl)             | 32,3±18,8     | 31,9±14,3        | 34,1±22,5         | 32,7±15,2      | N.S.      |
| TG (mg/dl)               | 158,9±92,4    | 159,7±71,4       | 158,9±94,3        | 181,2±77,1     | N.S.      |
| ApoA (mg/dl)             | 129,8±24,5    | 139,4±23,2       | 139,3±18,1        | 138±17,4       | N.S.      |
| ApoB (mg/dl)             | 87,0±21,7     | 91,6±23          | 88,4±32           | 95,1±25,7      | N.S.      |
| Lip(a) (mg/dl)           | 29,4±36       | 27,5±26,4        | 31,8±41,3         | 16,5±19        | N.S.      |

**NOT:** HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein, TG: trigliserit, ApoA: apoprotein A, ApoB: apoprotein B, Lip (a): lipoprotein a

**Tablo 10.** Hasta gruplarının mikroalbumin düzeyleri, vücut kitle indeksleri (BMI) ve sol ventrikül kitle indeksleri (LVMI)

|                                 | <b>pre HT</b> | <b>Evre-I HT</b> | <b>Evre-II HT</b> | <b>P=</b> |
|---------------------------------|---------------|------------------|-------------------|-----------|
| Mikroalbuminüri düzeyi (mg/gün) | 7,5±12,6      | 4,9±5            | 9,4±10,4          | N.S.      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )        | 28,5±5,6      | 29,1±5,2         | 27,5±4,3          | N.S.      |
| LVMI (g/m <sup>2</sup> )        | 104,1±26,9    | 115,8±25,3       | 121,8±39,2        | N.S.      |

**Not:** BMI: vücut kitle indeksi, LVMI: sol ventrikül kitle indeksi

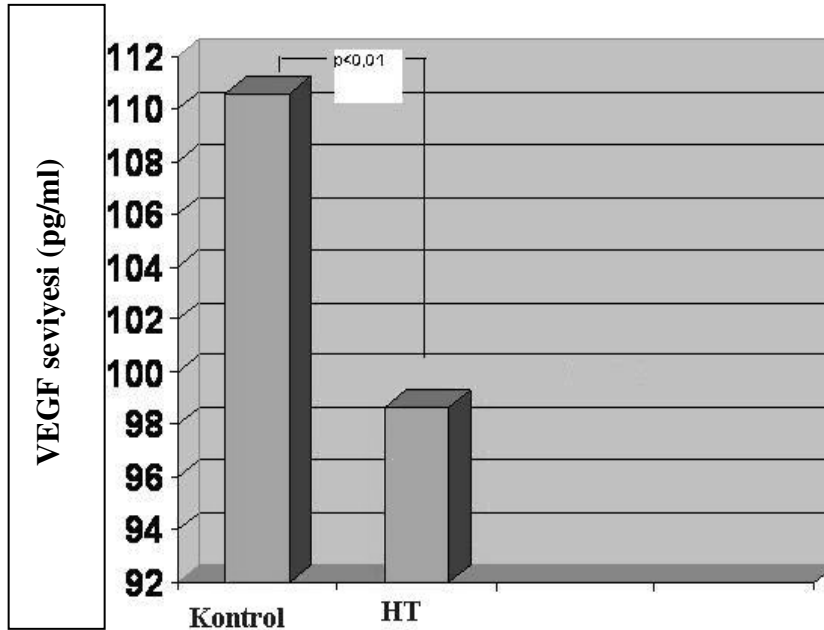
Tablo 11’de hipertansiyon evreleri ve VEGF düzeyleri gösterilmiştir. Bu tabloya göre prehipertansiyon grubunda VEGF düzeyi en yüksek olarak saptandı ve hipertansiyon evresi

arttıkça VEGF düzeylerinde düşme gözlemlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,09).

**Tablo 11.** Hipertansiyon evresine göre VEGF düzeyleri

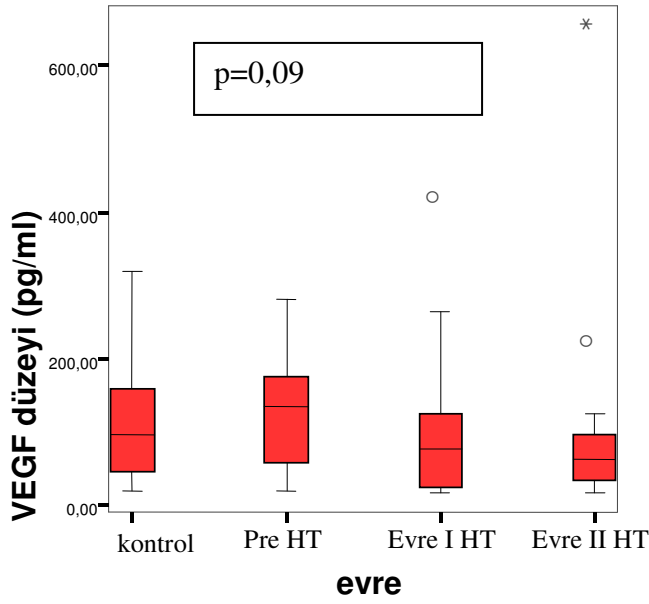
| <b>Grup</b>           | <b>VEGF düzeyleri (pg/ml)</b> |
|-----------------------|-------------------------------|
| Kontrol               | 110,6±75,1                    |
| Prehipertansiyon      | 128,5±77,6                    |
| Evre I Hipertansiyon  | 107,5±103,0                   |
| Evre II hipertansiyon | 91,1±124,4                    |
| P                     | NS                            |

Hipertansiyon evresi ile VEGF arasındaki ilişkiye bakıldığında hipertansiyonlu hastalarda VEGF düzeyleri kontrol gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,01) (Şekil 6) ancak hipertansiyon evresi ile VEGF seviyeleri arasında korelasyon saptamadık (p=0,09). (Şekil 7).



**Şekil 6.** Hipertansif hastalar ve kontrol grubunda serum VEGF düzeyleri (p<0,01)

NOT: HT: Hipertansiyon



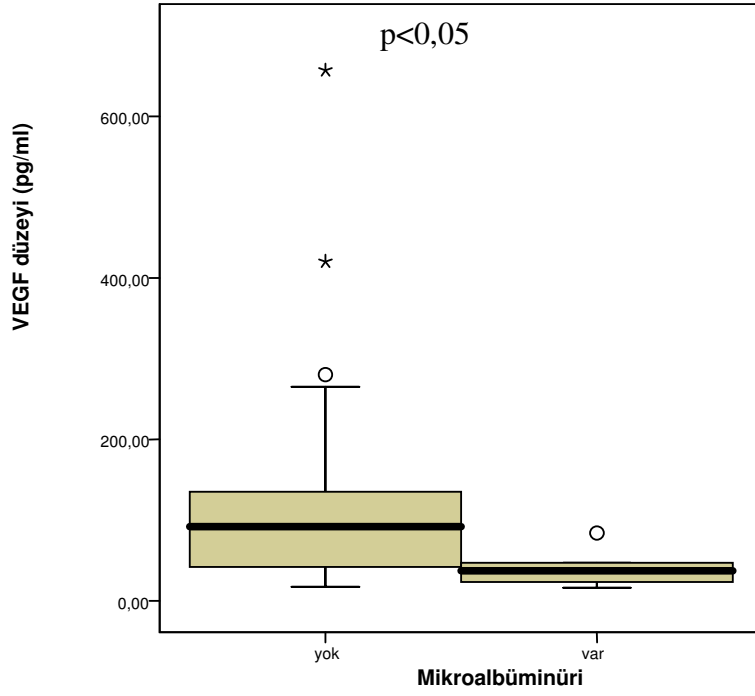
**Şekil 7.** Hasta gruplarının hipertansiyon evrelerine göre VEGF düzeylerinin karşılaştırılması;

VEGF ile mikroalbüminüri düzeyi arasında ilişki saptanmadı ( $p=0,61$ ) ancak mikroalbüminüri olan ( $>30$  mg/gün) hastalarla mikroalbüminüri olmayan hastalar karşılaştırıldığında VEGF düzeyi, mikroalbüminüri olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,044$ ) (Tablo 12, Şekil 8).

**Tablo 12.** Mikroalbüminüri ve VEGF düzeyleri

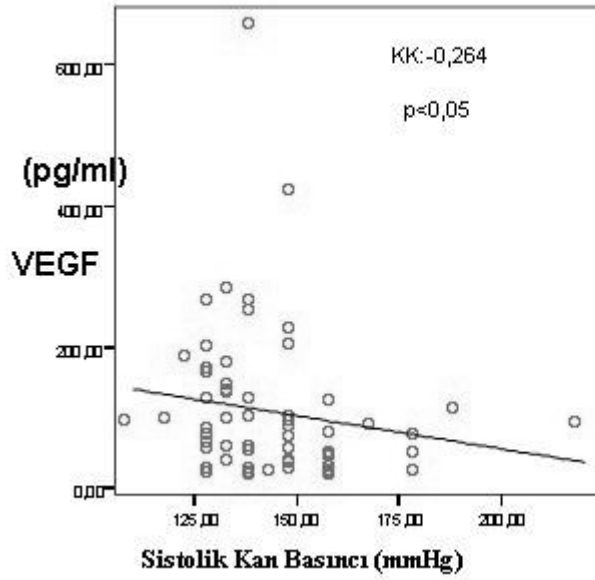
|                         | Hasta sayısı | Mikroalbüminüri (mg/gün) | VEGF (pg/ml)      |
|-------------------------|--------------|--------------------------|-------------------|
| Mikroalbüminüri negatif | 61           | $5,0 \pm 4,6$            | $112,2 \pm 108,0$ |
| Mikroalbüminüri pozitif | 5            | $36,3 \pm 9,6$           | $41,5 \pm 26,6$   |

$P < 0,05$



**Şekil 8.** Mikroalbüminürisi (>30 mg/gün) olan hastalarda VEGF düzeyleri

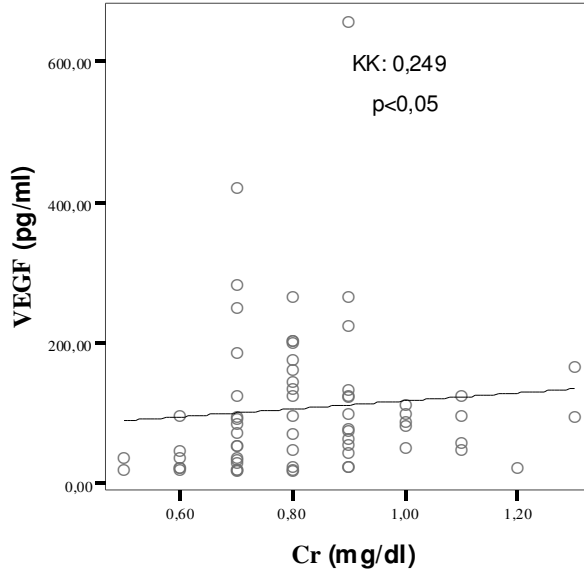
VEGF düzeyleri ile hastaların sistolik kan basınçları arasında negatif korelasyon saptandı (Şekil 9) ( $p=0,032$ ; korelasyon katsayısı (KK)= -0,264) ancak hastaların diastolik kan basınçları ile VEGF düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ( $p=0,079$ ).



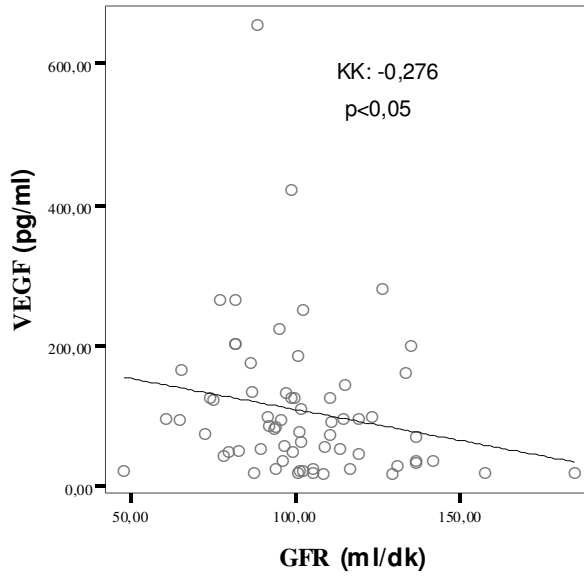
Şekil 9. VEGF ve sistolik kan basıncı arasındaki ilişki

VEGF düzeyleri ile serum kreatinin düzeyleri ile pozitif ve eritrosit sedimentasyon hızı arasında ise negatif korelasyon saptandı (sırası ile  $p=0,043$ ,  $KK=0,249$  ve  $p=0,015$ ,  $KK= -0,297$ ) (Şekil 10). Hastaların glomeruler filtrasyon hızları hesaplandığında VEGF ile GFR arasında negatif korelasyon saptandı ( $p=0,025$ ,  $KK= -0,276$ ) (Şekil 11).

VEGF düzeyleri ile vücut kitle indeksi, akıma bağlı dilatasyon (FMD) oranları arasında korelasyon saptanmadı (sırası ile  $p= 0,534$  ve  $0,134$ ).



**Şekil 10.** VEGF ile serum kreatinin (Cr) arasındaki ilişki



**Şekil 11.** VEGF ile GFR(Glomeruler Filtrasyon hızı) arasındaki ilişki

Genel olarak brakiyal arter FMD yöntemi ile ölçülen brakiyal arter çaplarında, % 10'luk veya daha fazla artış endotel fonksiyonlarının korunduğunu düşündürmektedir<sup>50,51</sup>.

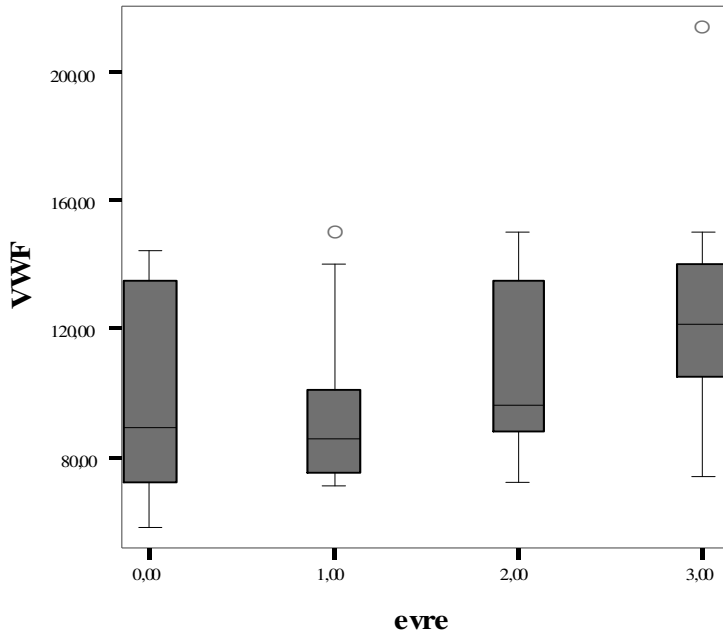
Hastaların akıma bağılı dilatasyon oranlarına bakılınca prehipertansiyon, evre I hipertansiyon ve evre II hipertansiyon hastalarında sırası ile % 10,9±9,5, % 12,2±10,2, ve % 15,3±11,7 idi. Gruplar arasında FMD oranı bakımından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,24). Hastalarımızda FMD oranı <%10 olan hastalarla, >%10 olan hastalar karşılaştırıldığında VEGF düzeyleri arasında, FMD >% 10 olanlarda VEGF seviyesi daha düşük saptanmasına rağmen, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,069) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Endotelyal disfonksiyon olan ve olmayan hastalarda serum VEGF düzeyleri

|                             | <b>VEGF düzeyi<br/>(pg/ml)</b> | <b>N</b> | <b>FMD (%)</b> |
|-----------------------------|--------------------------------|----------|----------------|
| Endotelyal disfonksiyon (+) | 129,9±127,6                    | 37       | 6,9±2,0        |
| Endotelyal disfonksiyon (-) | 77,3±58,1                      | 29       | 20,9±12,0      |
| P                           | 0,069                          |          |                |

Endotelyal disfonksiyonun diğer belirteçleri arasında yer alan plazma von Willebrand faktör (vWF) düzeyleri ise hipertansiyonlu hastalarda hipertansiyon evresi arttıkça giderek artmaktaydı (vWF düzeyi sırasıyla prehipertansiyon, evre I hipertansiyon ve evre II hipertansiyonlularda; % 93,9±24,0, % 106,1±26,4, % 119,8±32,2) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,005, KK=0,330). (Şekil 12). Endotelyal disfonksiyon diğer belirteci olan FMD oranı ile vWF düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p=0,34).

Hasta gruplarında bakıldığında serum VEGF düzeyleri ile vWF düzeyleri arasında ilişki saptanmadı (p=0,74).



**Şekil 12.** Hipertansiyon evrelerine göre vWF düzeyleri (% olarak) (0=kontrol grubu, 1= prehipertansiyon grubu, 2=evre I hipertansiyon grubu, 3= evre II hipertansiyon grubu)

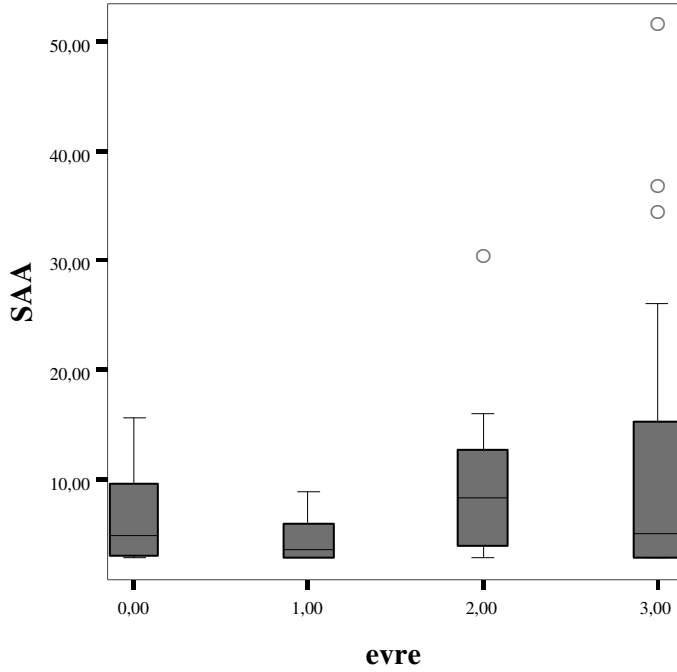
**Tablo 14.** Hasta gruplarının akut faz reaktanları düzeyleri

|                  | pre HT   | Evre-I HT  | Evre-II HT | Kontrol | p     |
|------------------|----------|------------|------------|---------|-------|
| hsCRP (mg/L)     | 3,7±1,6  | 5,4±3,9    | 3,8±3,3    | 5,4±3,5 | NS    |
| SAA (mg/L)       | 4,5±2,0  | 9,5±6,4    | 11,2±12,7  | 6,5±11  | <0,05 |
| ESR (mm/h)       | 6,6±8,1  | 9,8±12,9   | 11,5±12,2  | 6,6±23  | NS    |
| VWF (%)          | 93,9±24  | 106,1±26,4 | 119,8±32,2 | 99,6±5  | <0,05 |
| Ferritin (ng/ml) | 93,1±102 | 70,3±58,7  | 68,5±54,5  | 80,5±11 | NS    |

Not: hsCRP: yüksek duyarlı C-reaktif protein, SAA: serum amiloid A proteini, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, VWF: von Willebrand Faktör

Hasta gruplarında serum akut faz reaktanları düzeyleri tablo 14’de gösterilmiştir. Serum amiloid A (SAA) proteini düzeyleri hipertansiyon evresi ile paralel olarak artmış olarak

saptandı (sırasıyla  $4,5 \pm 2,0$  mg/L,  $9,5 \pm 6,4$  mg/L,  $11,2 \pm 12,7$  mg/L) ve hipertansiyon evresi ile SAA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ( $p=0,019$ , KK:0,268) (şekil 13). SAA düzeyleri ile hsCRP düzeyleri anlamlı olarak korele saptandı ( $p=0,001$ , KK: 0,369). Bununla birlikte serum VEGF ile SAA arasında korelasyon saptanmadı ( $p=0,79$ ).



**Şekil 13.** Hipertansiyon evresine göre Serum Amiloid A proteini (SAA) düzeyleri  
NOT: 0: kontrol 1:prehipertansiyon 2:evre I hipertansiyon, 3: Evre II hipertansiyon

Hastaların glomeruler filtrasyon hızları (GFR) hesaplandığında grupların ortalama değerleri tablo 15’de verilmiştir. Ortalama glomeruler filtrasyon hızları prehipertansiyon grubunda  $107,9 \pm 27,8$  ml/dk, evre I hipertansiyon grubunda  $101,8 \pm 21,8$  ml/dk, evre II hipertansiyon grubunda  $98,4 \pm 21,8$  ml/dk idi. Gruplar arasında GFR açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,616$ ) (Tablo 15). GFR ile VEGF arasındaki ilişkiye bakıldığında ise VEGF düzeyi ile GFR arasında negatif korelasyon saptandı ( $p<0,05$ , KK= -0,276).

**Tablo 15.** Evrelere göre GFR hızları

| <b>Evre</b> | <b>N</b> | <b>GFR (ml/dk)</b> |
|-------------|----------|--------------------|
| pre HT      | 18       | 107,9±27,8         |
| Evre-I HT   | 22       | 101,8±21,8         |
| Evre-II HT  | 26       | 98,4±21,8          |
| Total       | 66       | 102,1±23,5         |

P=0,616

## 5. TARTIŞMA

Sağlıklı bireylerde normal endotelial fonksiyon ve bütünlüğü vasküler tonusu sağlayarak ve antikoagulan çevre oluşturarak tromboembolik olay riskini minimize etmede önemli rol oynar. Endotel bütünlüğünün kaybı ateroskleroz ve onunla ilişkili hipertansiyon gibi risk faktörlerinin varlığında mevcuttur ve belki de endotel bütünlüğünün bozulması ile ateroskleroz gelişimi, miyokart infarktüsü ve stroke gibi klinik olaylar gelişimi için her bir risk faktörü ile arasında nedensellik ilişkisi olabilir<sup>109,110</sup>. Hipertansiyonu olan hastalar bozulmuş akıma bağlı dilatasyon, von Willebrand Faktör ve soluble E selektin gibi artmış plazma belirteçleri ile gösterilen endotel bütünlüğünde bozulma gösterirler<sup>111,112</sup>. Ek olarak epidemiyolojik çalışmalarda bu belirteçlerin seviyelerinde artma, bu hastalarda kötü prognoz için artmış bir risk oluştururlar<sup>109</sup>. Esansiyel hipertansiyonlularda artmış vasküler direnci gösteren veriler yüksek kan basıncı için altta yatan muhtemel vasküler mekanizmaları işaret eder<sup>113</sup>. Bozulmuş vasküler gelişim için bir düşünce de mikrovasküler yatakta, rarefaksiyon gibi yapısal değişikliklere dayanır. Kan damarı oluşumunun major regülâtörlerinin anjiogenik büyüme faktörleri olması nedeni ile anormal anjiogenezi bu belirteçleri etkileyebilir. Tam ateroskleroz gelişmiş hastalardan elde edilen veriler arasında ateromla yüklü arterlerde vasa vasorum sayısında artışla<sup>114</sup> beraber anjiogenik büyüme faktörlerinin ekspresyonunda artışın gösterilmiş olması anormal anjiogenezi gösterebilir<sup>115</sup>. Bununla ilgili olarak Belgore F ve ark yaptığı çalışmada hipertansiyonlu hastalarda plazma VEGF düzeylerinde artış saptanmış olup bu durum vasküler büyüme kapasitesinin bozulmasının VEGF'ün anormal regulasyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir<sup>9</sup>.

Hipertansiyonlu hastalarda damar yapısındaki anatomik değişiklikler için kanıtlar olmadan anjiogenezi ile hipertansiyon arasında bağ kurmak zordur. Hipertansiyon hastalarının rarefaksiyon veya diğer bir deyişle değişik organ ve dokularda mikrodamar yoğunluğunda azalma gösterdikleri bilinmektedir<sup>116</sup>. Total vasküler direncin büyük çoğunluğunun 150 mikrometre çapından<sup>117</sup> daha küçük damarlardan kaynaklandığının bilinmesi nedeni ile vasküler rarefaksiyon artmış vasküler dirence neden olabilir. Buna ek olarak aynı damarlar yırtılma stresine ve diğer uyarılara en yüksek vazodilatör cevabı verirler<sup>118</sup>. Bizim çalışmamızda hastaların akıma bağlı dilatasyon oranları hipertansiyon evresi artmasına paralel

olarak artmaktaydı ancak bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,24$ ). Bu durum rarefaksiyon ile ilişkili olabilir.

Rarefaksiyonun en erken tanımı 1974'de Hutchins ve Darnell'in spontan hipertansif farelerin (SHR) kremasterik kaslarında azalmış arteriol dansitesini göstermesi şeklindedir. Önemli olarak bu fareler prehipertansiyon evresinde de rarefaksiyon gösterdiler. Bununla birlikte bir kez hipertansiyon oluştuğunda kısa bir süre içinde rarefaksiyon gelişir veya kötüleşir. Örneğin, renal kitlenin cerrahi olarak azaltılması veya yüksek tuzlu diyetle hipertansif hale getirilmesi sonrasında sadece üç günde endotelial hasar gelişti ve bunu rarefaksiyon izledi<sup>119</sup>. Rarefaksiyon hipertansiyonun sonucu olabileceği gibi hipertansiyon gelişiminde rarefaksiyonun primer rolü olduğunu destekleyen yayınlar da mevcuttur. İnsanlarda, hipertansiyon için genetik eğilimi olan genç normotansif erişkinlerde ciltte kapiller rarefaksiyon tanımlanmıştır<sup>118,119</sup>. Vasküler rarefaksiyon sadece orta derecede veya sınırda hipertansiyonu olan hastalarda saptanabilir<sup>120</sup> ve hipertansiyonun şiddetine paralel olarak progresyon gösterir. Rarefaksiyon, hipertansif hastalarda tırnak yatağı<sup>121</sup>, iskelet kası<sup>122</sup> ve ön kol cildi<sup>123</sup> gibi değişik dokularda tanımlanmıştır.

Hipertansiyon rarefaksiyon için tek stimulus değildir. Hayvan modellerinde yaşlanma sırasında da rarefaksiyon geliştiğini göstermektedir<sup>124,125</sup>. Yaşlılarda anjiogenezde azalma bildirilmiştir<sup>126,127</sup> ve hipertansiyonun yaşlılarda prevalansı oldukça yüksektir. Bu nedenle rarefaksiyon, bozulmuş anjiogenez ve hipertansiyon arasındaki ilişkileri araştırarak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda primer hipertansiyonu olan bireylerde serum VEGF düzeyleri ve endotelial disfonksiyon arasındaki ilişkiyi göstermeyi etkileri araştırmayı amaçladık.

Vasküler endotelial growth faktör, arterler, venler ve lenfatiklerdeki mikro ve makrovasküler endotelial hücreler için potent bir mitojendir, fakat diğer hücreler için kayda değer bir mitojenik aktiviteden yoksundur<sup>53,128-133</sup>. Endotel hücrelerinin yenilenmesine ve nitrik oksitle beraber endotelin koruyucu rolünü artırır ve vazodilatasyonu indükler<sup>134-137</sup>. Damar duvarı için bir büyüme faktörü olması nedeni ile arteriyel hipertansiyonda seviyelerinin artması<sup>9</sup> beklenebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda hipertansiyonlu hastalarda VEGF düzeyleri plazmada yüksek<sup>9,138</sup> düzeyde saptanmasına karşın serum VEGF düzeyleri düşük<sup>139</sup> olarak saptanmıştır. Yukardaki sonuçlardan görülmektedir ki sağlıklı kişilerde plazma VEGF düzeyleri hipertansif kişilere göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır. VEGF, endotele

spesifik bir mitojen olması nedeni ile endotelial fonksiyon ve yenilenmede yararlı bir role sahip olabilir. Arteriyel hipertansiyonda VEGF seviyelerinde azalmanın, hipertrofik ve düşük kalitedeki vasküler düz kas hücreleri ile buna eşlik eden endotel fonksiyonlarında bozulmaya bağlı olarak azalmış üretim nedeniyle olması muhtemel görünmektedir. Bunun sonucunda endotel hücrelerinin yenilenmesinde ve nitrik oksit üretiminde azalma sonucunda azalmış vazodilatasyona yol açabilir. Bununla birlikte artmış ihtiyaca bağlı lokal tüketim de serum düzeylerindeki azalmaya neden olabilir. Sadece karşılaştırmalı çalışmalar (periferik ve vasküler alanda seçilmiş bölgelerden invazif olarak alınan VEGF örneklerinin değerlendirildiği) ile azalmış üretim veya artmış tüketim olup olmadığı açığa çıkarılabilir; bununla birlikte bizim çalışmamızdaki bulgular prehipertansif hastalarda artmış üretimi ve sonraki dönemde gelişen hipertansiyonla beraber rarefaksiyon göz önüne alındığında azalmış üretimi düşündürmektedir. Bunun dışında çalışmamız hipertansif hastalarda vasküler aterosklerozla ilişkili olarak VEGF seviyelerinde yükselmeyi desteklemektedir. Platelet agregasyonu predominant olarak endotel hasarı olan yerlerde meydana gelir ve platelet VEGF angiogeneze ve endotel hücrelerinin proliferasyonuna neden olabilir<sup>140,141</sup>.

Hipertansiyonlu hastalarda anormal angiogeneze gösterilmiştir ve bu durum mikrovasküler ağda yapısal bozulma sonucunda vasküler büyümede bozulmadan kaynaklanıyor görünmektedir<sup>10,120,142</sup>.

Genel olarak brakial arter FMD yöntemi ile ölçülen brakial arter çaplarında, % 10'luk veya daha fazla artış endotel fonksiyonlarının korunduğunu göstermektedir<sup>50,51</sup>. Hastalarımızı bu orana göre endotel fonksiyonu olan ve olmayan olarak tanımlayacak olursak endotelial disfonksiyon (FMD< % 10) saptanan hastalarla saptanmayan hastalar arasında VEGF düzeyleri açısından, VEGF düzeyi FMD<% 10 olanlarda 129,90±127,63 pg/ml, FMD>% 10 olanlarda 77,31±58,09 pg/ml olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,069). Bunun nedeni çalışmaya alınan hasta sayısının düşük olması olabilir.

Yapılan bir çalışmada plazma VEGF seviyesi, hipertansiyonu ve hipertansif retinopatisi olan hastalarda normotansif kişiler veya hipertansif retinopatisi olmayan hipertansif hastalara göre daha yüksek seviyede olarak saptanmıştır<sup>143</sup>. Yine bu çalışmada plazma VEGF seviyesindeki yükseklik sadece retinada vasküler hasar gelişmiş hastalarda saptanmış, plazma VEGF seviyeleri ile kan basıncı ve kolesterol seviyeleri ile arasında korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda sistolik kan basıncı ile VEGF seviyeleri

arasında korelasyon saptamıştık. Plazma VEGF ve endotel fonksiyonlarının değerlendirildiği bu çalışmada akıma bağlı dilatasyon oranlarına da bakılmış ve plazma VEGF seviyeleri ile FMD arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Benzer bir sonuç sigara içen sağlıklı kişilerde de saptanmıştır<sup>144</sup>. Bizim yaptığımız çalışmada her ne kadar FMD düzeyi yüksek olan hastalarda VEGF seviyesini daha düşük saptasak da FMD ile VEGF düzeyleri arasında ilişki saptamadık.

Artmış plazma VEGF seviyeleri tamamen endotel hasarına bağlı olmaması plazma VEGF ve vWF seviyeleri arasında korelasyon olmaması ile desteklenmektedir<sup>8</sup>. Benzer sonuçlar diyabetik hastalarda da bildirilmiştir<sup>7</sup>. Plazma VEGF seviyesi, tek başına diyabeti olan hastalarda değil de ek olarak vasküler hastalığı olan diyabetik hastalarda yüksek olarak bulunmuştur. Daha önce hipertansif hastalarda yapılan diğer çalışmada mikroalbuminüri bakılmaması, çalışmada endotel hasarını göstermede yetersiz kalmasına neden olmuş olabilir<sup>143</sup>. Bizim yaptığımız çalışmada serum VEGF düzeyi ile mikroalbuminüri arasında negatif bir korelasyon saptadık. Bu açıdan bakıldığında serum VEGF düzeyleri, vasküler endotel hasarını göstermede faydalı bir tetkik olabilir. Yapılan bir çalışmada mikroalbuminüri ile FMD arasında ilişki saptanamamıştır<sup>145</sup>.

Hipertansif hastalarda artmış plazma VEGF seviyesi ile beraber bu seviyelerde azalma hipertansiyon ve hiperlipidemi tedavisi sonrasında gösterilebilir<sup>8,9</sup>. Tersine bizim hastalarda azalmış VEGF seviyelerinin hipertansiyon tedavisi ile beraber artışı göstermemiz endotel fonksiyonlarında düzelme olduğunu gösterebilir ancak çalışmamızda tedavi sonrası değerler olmaması bu açıdan bir eksiklik olabilir. Bununla birlikte azalmış plazma VEGF seviyelerinin azalmış ateroskleroz ile ilişkili olduğunu gösteren doğrudan bir kanıt olmamakla birlikte aterosklerozu olan hastalarda plazma VEGF seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir<sup>7</sup>. Aterosklerozu olan hastalarda artmış anjiogeneze dair kanıtlar arasında anjiogenik büyüme faktörlerinin artmış ekspresyonu ile birlikte ateromla yüklü arterlerde artmış vaso vasorum olmasıdır<sup>3</sup>. Anjiogenez hipertansiyon patogenezinde önemli bir mekanizma olarak öne sürülmüştür<sup>10</sup>. Bu durumda artmış plazma VEGF seviyelerinin anjiogenezi gösterdiği gösterdiği göz önüne alınırsa, artmış vWF seviyeleri ile ilişki görülmesi sürpriz olmaz. Trombogenez hipertansif hastalarda altta yatan komplikasyonlar arasında esansiyel bir işlemdir ve giderek artan oranda kanıtlar göstermektedir ki hipertansiyonun kendisi protrombotik durum oluşturur<sup>146</sup>. Ağır hipertansiyonu olan hastalarda artmış plazma von

Willebrand Faktör düzeyleri bildirilmekle<sup>147</sup> beraber bu ilişki orta derecede hipertansiyonu olan hastalarda konfirme edilmemiştir<sup>148</sup>. Bizim çalışmamızda da hipertansif hastalarda vWF seviyelerini daha yüksek olarak saptadık ve hipertansiyon evresi arttıkça vWF seviyeleri de artıyordu.

Endotelial disfonksiyonun bir diğer belirteci olan serum vWF düzeyleri ile VEGF arasındaki ilişkiye baktığımızda, hastalarımızda serum VEGF düzeyi ile vWF düzeyleri arasında ilişki saptamadık ( $p=0,74$ ). C. Felmeden ve ark<sup>149</sup>. yaptığı bir çalışmada plazma VEGF ve vWF düzeyleri hipertansiyonlu hastalarda daha yüksek sFlt-1 seviyeleri ise daha düşük olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Yine bu çalışmada VEGF ve vWF seviyeleri belirgin olarak yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı ile korele saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise serum VEGF düzeylerini sistolik kan basıncı ile korele olarak saptadık ( $p<0,05$ ) ek olarak serum VEGF düzeyleri ile vWF düzeyleri arasında korelasyon saptamadık ( $p=0,74$ ). Daha önce yapılan çalışmalarda VEGF ile vWF seviyeleri arasında ilişkiye dair çelişkili sonuçlar mevcuttur<sup>150,151</sup>.

Çalışmamızda serum VEGF düzeyleri ile serum kreatinin (Cr) ile pozitif, glomeruler filtrasyon hızı ile negatif korelasyon saptadık ( $p$  değerleri ve korelasyon katsayıları sırası ile:  $p<0,05$ , KK:0,232;  $p<0,05$ , KK: (-)0,276 ). Mikroalbümin düzeyi ile VEGF düzeyleri arasında ilişki saptamadık ( $p=0,61$ ) ancak mikroalbüminürisi olan hastalarda serum VEGF düzeyini daha düşük olarak saptadık ( $p<0,05$ , KK= (-)0,246 ).

Giderek artan oranda epidemiyolojik kanıtlar göstermektedir ki böbrek yetmezliği kardiovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörüdür<sup>152</sup>. Bununla birlikte nefrosklerozla (hipertansif hastalarda böbrek yetmezliğinin sık bir nedeni) aterosklerotik hastalık arasındaki ilişki bildirilmiştir<sup>153,154</sup>. Bir süre önce yayınlanan iki ayrı çalışmada hastalığın erken dönemlerinde dahi böbrek yetmezliğinin kardiovasküler mortalite ve morbidite üzerine önemli etkileri olduğunu göstermiştir<sup>155,156</sup>. Hipertansif hastalarda erken böbrek yetmezliği ile kardiovasküler risk arasındaki ilişkiyi değerlendiren dört çalışma mevcuttur. Hipertansiyon saptama ve takip programı (The Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP)) çalışmasında<sup>157</sup>, 5 yıllık takip süresi sonunda serum kreatinin konsantrasyonu ve proteinüri ile kardiovasküler mortalite arasında lineer bir ilişki bulmuştur ve en yüksek plazma kreatinin seviyesi olan hastalarda kardiovasküler mortalitede 5 katlık bir artış saptanmıştır. Multiple Risk Faktörü yönetimi çalışmasında (Multiple Risk Factor

Intervention Treatment (MRFIT))<sup>158</sup> 16 yıllık takip sonrasında plazma kreatinin seviyesinde artış fazlaştıkça kardiovasküler olay sıklığı da artmış olarak saptanmıştır. Hipertansiyonun optimal tedavisi (Hypertension Optimal Treatment (HOT))<sup>159</sup> çalışmasında major kardiovasküler hastalık için relatif risk 4 yıllık takip süresince bazal plazma kreatinini 1,5 mg/dl'den daha yüksek olanlarda belirgin olarak artmıştı. Son olarak da bir gözlemsel çalışma<sup>160</sup> hipertansif hastalarda yüksek-normal plazma kreatinin düzeyinin kardiovasküler risk üzerine prediktif etkisini doğrulamıştır.

VEGF isoformları glomeruler fonksiyonda spesifik roller üstlenebilir<sup>161</sup>. Bazal VEGF düzeyinin böbrek sağlığı için esansiyel olarak görülmektedir. VEGF için podosit spesifik heterozigot olan farelerde proteinüri ve endotelyoz şeklinde kendini gösteren renal hastalık gelişir, benzer lezyonlar preeklampside görülür<sup>162</sup>. Diyabetik hastalarda glomeruler VEGF mRNA düzeyleri albümin atılım oranları ile ters orantılı olduğu saptanmıştır<sup>163</sup>. Diğer yandan renal spesifik VEGF aşırı ekspresyonu olan farelerde collapsing glomerulopati gelişmiştir<sup>164</sup>. Ek olarak artmış VEGF seviyeleri ayaktan bir grupta mikroalbüminüri gelişimi ile ilişkili bulunmuştur<sup>165</sup> ve Tip I diyabetiklerde artmış VEGF düzeyleri mikroalbüminüri gelişimi için bir risk faktörüdür<sup>166</sup>. VEGF mikroalbüminüriyi afferent arteriolde vazodilatasyon ve artmış endotel hücre permeabilitesine yol açarak indükleyebilir. Bu çalışmalarda plazmada VEGF düzeyleri ölçülmüş olduğu için VEGF düzeyleri mikroalbüminüri hastalarda daha yüksek olarak saptanmış olabilir.

Hipertansif hastalarda serum kreatinin düzeyi daha yüksek olarak saptadık ancak bu durum gruplar arasında anlamlı değildi ( $p=0,73$ ). VEGF ile serum kreatinin düzeyi arasında ise pozitif bir korelasyon saptadık ( $KK=0,249$ ,  $p<0,05$ ). Hipertansif hastalarda böbrek hasarı hipertansiyonun süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. Daha önce hipertansiyonlu hastalarda VEGF düzeyi ile ilgili bir çalışmada, hipertansif hastalarda serum kreatinin düzeyi anlamlı olarak kontrol grubundan daha yüksek olarak saptanmış ve yine bu grupta plazma VEGF düzeyi kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır<sup>138</sup>. Hipertansif hastalarda serum VEGF düzeyinin daha düşük olması glomeruloskleroz gelişimi ile ilişkili olabilir. Nitekim mikroalbüminüri hastalarda VEGF düzeyini düşük olarak saptamamız bu görüşü desteklemektedir. Bir çalışmada glomeruler VEGF seviyeleri yaşlanan farelerde azalmış ve glomerül kapilleri azalması ve glomeruloskleroz ile ilişkili olarak bulunmuştur, bu durum endotel hücrelerinin devamlılığının da VEGF fonksiyonuna bağlı olduğunu düşündürmektedir<sup>167</sup>.

Pedrinelli ve ark.<sup>168</sup> esansiyel hipertansiyon ve mikroalbuminürisi olan hastalarda artmış vWF seviyeleri olduğunu göstermiş olup bu durum disfonksiyonel glomeruler endotelin azalmış renal fonksiyonlara neden olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak renal hemodinamiklerin ve renal ekstremitar fonksiyonun uzun süreli regülasyonunda NO'nin önemini göstermiştir<sup>169</sup>. Bununla birlikte vWF düzeyleri FMD ile iyi korelasyon gösterir ve endotel fonksiyonunu göstermede kullanılan her iki yöntem de Framingham denklemi kullanılarak 10 yıllık kardiovasküler risk ile korelasyon gösterir<sup>149</sup>. Bizim çalışmamızda hipertansiyonlu hastalarda FMD ile vWF arasında korelasyon saptamadık ( $p=0,34$ ). Bu bulgu daha önce Felmeden ve ark<sup>149</sup> tarafından yapılan çalışma ile de uyumludur. Bu çalışmada her ne kadar vWF ile FMD endotel fonksiyonunu değerlendirmede korelasyon gösterse de bu çalışmanın hipertansiyonlu alt grubunda FMD ile vWF arasında ilişki gösterilememiştir<sup>149</sup>.

Primer hipertansiyonu olan hastalarda serum VEGF düzeylerini hipertansif hastalarda daha düşük olarak saptadık ( $p<0,01$ ). Bununla birlikte çalışmamızda hipertansiyon evresi arttıkça VEGF düzeyi prehipertansiyon grubu dışında giderek azalmaktaydı (prehipertansiyon grubunda VEGF düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksekti) ancak kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ( $p=0,45$ ). Hipertansiyonlu hastalarda serum VEGF düzeyi ölçülen bizim çalışmamız dışında sadece bir çalışma vardır. Bu çalışmada Timeleon V ve ark<sup>170</sup> hipertansif hastalarda serum VEGF düzeylerini ölçmüşler ancak hipertansiyon evresine göre sınıflandırmamışlardır. Yine Timeleon V ve ark çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde hipertansif hastalarda serum VEGF düzeyleri daha düşük olarak saptanmıştır<sup>170</sup>. VEGF serum ve plazma düzeyleri karşılaştırıldığında, VEGF'nin serum düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır, bunun temel nedeni plazmada yapılan ölçümde platelet içindeki VEGF'nin de ölçüme dahil olmasıdır. Serum ölçümlerinde ise platelet içindeki VEGF bu ölçüme dahil değildir<sup>171,172</sup>.

VEGF normal ve patolojik anjiogenezi için bir medyatördür<sup>173</sup>. Endotele spesifik mitojen ve *in vivo* olarak anjiogenezi indükleyicidir<sup>54,131,132,174</sup>. VEGF kardiovasküler homeostazis ile ilişkili multipl endotelial biyolojik fonksiyonları regüle eder<sup>134</sup> ve *in vitro* olarak doza bağlı vazodilatasyonu indükler<sup>175</sup> ve sistematik olarak enjekte edildiğinde taşikardi ve hipotansiyon oluşturur<sup>176</sup>. Bevacizumab ile yapılan çalışmalarda VEGF'nin inhibisyonunun bazı hastalarda hipertansiyonu indüklediği veya arttırdığını göstermiştir<sup>177</sup>. Bu çalışmada yüksek doz bevacizumab alan hasta grubunda proteinuri prevalansında da belirgin bir artış

saptanmıştır. Bu durum VEGF reseptör tirozin kinaz inhibitörü olan PTK787/ZK222584'ün yan etkisi olarak da bildirilmiştir<sup>178</sup>. Bu çalışmalar VEGF'ün sağlıklı endotelin devamlılığının sağlanması için VEGF'ün gerekliliğini destekler ve *in vivo* olarak VEGF'ün hipotansif bir etkisi olduğunu düşündürür ve hipertansif hastalarda VEGF seviyelerinde azalma olması görüşünü destekler.

Glomeruler VEGF seviyeleri yaşlanan farelerde azalmıştır ve glomerül kapilleri azalması ve glomeruloskleroz ile ilişkili olarak bulunmuştur, bu durum endotel hücrelerinin devamlılığının da VEGF fonksiyonuna bağlı olduğunu düşündürmektedir<sup>167</sup>.

Kardiyovasküler hastalıklarda organizmanın akut faz yanıtı enflamasyonun eşlik ettiği önemli bir patofiyolojik olaydır. Bu olay, akut faz proteinleri arasında yer alan plazma CRP, Fibrinojen ve serum amiloid A düzeylerinin artması ile karakterize olur. Serum CRP düzeyleri aktif inflamasyonun olmadığı durumlarda kardiyovasküler riski göstermede kullanılabilir. Serum amiloid A diğer bir akut faz proteindir. Etkisi ve klinik anlamı konusunda az bilgi mevcuttur. Hipertansif hastalarda hastalık evresi ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık ancak serum amiloid A proteini düzeylerini hipertansiyon evresinde artışla beraber yükselmekteydi. Bununla beraber gerek hsCRP gerekse serum amiloid A proteini ile VEGF arasında ilişki saptamadık.

Bir diğer akut faz cevabı olan eritrosit sedimentasyon hızı ile VEGF düzeyleri arasında ilişki, hipertansiyonu olan hastalarda daha önce yapılan çalışmalarda bakılmamıştır. Bu bakımdan bakıldığında bir akut faz reaktanı olarak ESR ile VEGF arasında ilişki ilk olarak bizim çalışmamızda gösterilmiştir fakat bu akut faz cevabı ile beraber VEGF ile diğer akut faz reaktanları arasında ilişki saptanmamış olması nedeniyle bu durumun tesadüfi bir ilişki mi yoksa gerçekten var olan bir ilişki mi ayırt edilebilmesi için ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hipertansif hastalarda serum VEGF düzeyleri düşük olarak saptanmıştır.
2. Mikroalbüminürisi olan hastalarda serum VEGF düzeyleri düşük olarak saptanmıştır.
3. Serum kreatinin düzeyi ile VEGF arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
4. VEGF düzeyi sistolik kan basıncı ile negatif korelasyon saptanmıştır.

FMD ile VEGF arasında ilişki gösterilememekle birlikte serum VEGF düzeyi hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonunun erken bir belirleyicisi olabilir. Ancak bu konuda kesin karar verebilmek için daha geniş katılımlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. VEGF'nin hipertansiyonlu hastalarda uzun dönemde kardiovasküler hastalıklar açısından prognozu göstermedeki rolünü anlamak için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Fisher D L N, Williams H G.** Hypertensive Vascular Disease. In Dennis L Kasper et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16<sup>th</sup> Ed USA: The McGraw-Hill Companies, **2005**; 1463-1481.
2. **Altun B Ve ark.** Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in **2003**; *Journal of Hypertension* **2005**;23:1817–1823
3. **Felmeden DC, Blann AD and Lip GYH.** Angiogenesis: basic pathophysiology and implications for disease. *Eur. Heart J.* **2003**; 24: 586–603.
4. **Seko Y, Imai Y, Suzuki S et al.** Serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction undergoing reperfusion therapy. *Clin Sci* **1997**;92 : 453–454.
5. **Hojo Y, Ikeda U, Zhu Y. et al.** Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2000**;35: 968–973.
6. **Burton P B J, Owen V J, Hafizi S et al.** Vascular endothelial growth factor release following coronary artery bypass surgery: extracorporeal circulation versus 'beating heart' surgery. *Eur. Heart J.* **2000**; 21; 1708–1713
7. **Blann AD, Belgore FM, McCollum CN, Silverman S, Lip PL and Lip GYH.** Vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in the plasma of patients with coronary and peripheral atherosclerosis and type II diyabetes. *Clin Sci.* **2002**;102, 187–194
8. **Blann AD, Belgore FM, Constans J, Conri C and Lip GYH.** 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: 1160–1163
9. **Belgore FM, Blann AD, Li-Saw-Hee FL, Beevers DG, Lip GYH.** Plasma levels of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (sFlt-1) in essential hypertension. *Am J Cardiology.* **2001**;87:805–807
10. **le Noble FA, Stassen FR, Hacking WJ, Struijker Boudier HA:** Angiogenesis and hypertension. *J Hypertens* **1998**;16:1563–1572.
11. **Pickering G:**Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* **1972**;52:570-83
12. **Chobanian Av ve ark.** The seventh report of the joint national commitee on prevention, detection evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VII). The JNC VII Report *JAMA* **2003**;289:2560–2572.
13. **Kaplan NM:** Clinical Hypertension 8th. ed. Baltimore: *Lippincott Williams & Wilkins*, **2002**, p 63.
14. **Gange Voort RT, Navis GJ, Vapotra FH et al:** Proteinuria and progression of Renal disease: Therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **1997**;6:133-140.
15. **Palatini P.** Microalbuminuria in hypertension: *Curr Hypertens Rep.***2003** Jun;5(3):208-14
16. **Ferroni P Et al:** Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nut Met.& cardiovascular diseases* **2006**;16: 222-233.
17. **Janssens SP, Shimouchi A, Quertermous T, et al.** Cloning and expression of a cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. *J Biol Chem* **1992**;267:14519.

18. **Davignon J, Ganz P.** Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* **2004**;109:III27-32.
19. **Schachinger V, Britten MB, Elsner M, et al.** A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation* **1999**;100 (14):1502-8.
20. **Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al.** Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol* **1996**;78:1210.
21. **Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, et al.** Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation* **1997**;96:3378.
22. **Lundman P, Eriksson MJ, Stuhlinger M, et al.** Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* **2001**;38:111.
23. **Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR Jr, et al.** Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* **2001**;37:1523.
24. **Shinozaki K, Hirayama A, Nishio Y, et al.** Coronary endothelial dysfunction in the insulin-resistant state is linked to abnormal pteridine metabolism and vascular oxidative stress. *J Am Coll Cardiol* **2001**;38:1821.
25. **Arcaro G, Cretti A, Balzano S et al.** Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* **2002**;105:576.
26. **Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, et al.** Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* **2000**;101:1780.
27. **Gaenzer H, Neumayr G, Marschang P, et al.** Effect of insulin therapy on endothelium-dependent dilation in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* **2002**;89:431.
28. **Makimattila S, Mantysaari M, Groop PH, et al.** Hyperreactivity to nitrovasodilators in forearm vasculature is related to autonomic dysfunction in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* **1997**;95:618.
29. **Piatti P, Fragasso G, Monti LD, et al.** Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels. *Circulation* **2003**;107:429.
30. **Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al.** Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* **1994**;24:471.
31. **Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al.** Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans. *Circulation* **1993**;88:77.
32. **Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, et al.** Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* **2000**;102:2473.
33. **Spieker LE, Hurlimann D, Ruschitzka F, et al.** Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation* **2002**;105:2817.
34. **Brevetti G, Martone VD, de Cristofaro T, et al.** High levels of adhesion molecules are associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with peripheral arterial disease. *Thromb Haemost* **2001**;85:63.

35. **Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, et al.** Nitric oxide activity in the human coronary circulation: Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* **1995**;95:1747.
36. **Boger RH, Bode-Broger SM, Thiele W, et al.** Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* **1997**;95:2068.
37. **Diodati JG, Dakak N, Gilligan DM, et al.** Effect of atherosclerosis on endothelium-dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* **1998**;98:17.
38. **Boltwood MD, Taylor CB, Burke MB, et al.** Anger report predicts coronary artery vasomotor response to mental stress in atherosclerotic segments. *Am J Cardiol* **1993**;72:1361.
39. **Lacy CR, Contrada RJ, Robbins ML, et al.** Coronary vasoconstriction induced by mental stress (simulated public speaking). *Am J Cardiol* **1995**;75:503.
40. **Adams MR, Robinson J, McCredie R, et al.** Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* **1998**;32:123.
41. **Liuba P, Karnani P, Pesonen E, et al.** Endothelial dysfunction after repeated Chlamydia pneumoniae infection in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* **2000**;102:1039.
42. **Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al.** Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* **2000**;102:1000.
43. **Beckman JA, Thakore A, Kalinowski BH, et al.** Radiation therapy impairs endothelium-dependent vasodilation in humans. *J Am Coll Cardiol* **2001**;37:761.
44. **Chow AY, Chin C, Dahl G, Rosenthal DN.** Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol* **2006**;24:925.
45. **Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, et al.** Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* **2001**;104:2649.
46. **Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al.** Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* **2003**;348:593.
47. **Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, et al.** Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation* **2005**;111:2981.
48. **Vita JA, Keaney JF Jr.** Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* **2002**;106:640.
49. **Esper RJ.** Interrogando al endotelio. *Rev Argent Cardiol* **2000**; 68: 429-439.
50. **Corretti MC, et al.** Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high frequency ultrasound. *Am J Physiol* **1995**; 268:H1397-H1404
51. **Corretti MC, et al.** Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* **2002**;39: 257-265
52. **Zeiger AM, Drexler H, Saurbier B, et al.** Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: Effect of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* **1993**; 92: 652-662.
53. **Ferrara N, Henzel WJ.** Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* **1989**;161:851-858.

54. **Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF.** Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* **1983**;219:983-5.
55. **Achen MG, Stacker SA.** The vascular endothelial growth factor family; proteins which guide the development of vasculature. *Int J Exp Pathol* **1998**;79:255-65
56. **Ferrara N.** An update on biological and therapeutic aspects. *Curr Opin Biotechnol* **2000**;11:617-24.
57. **Ferrara N.** Role of Vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* **2001**;280:C1358-66.
58. **Shibuya M.** Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell Struct Funct* **2001**;26:25-35.
59. **Wiesmann C, Fuh G, Christinger HW, Eigenbrot C, Wells JA, de Vas AM.** Crystal structure at 1.7 Å resolution of VEGF in complex with domain 2 of the Flt-1 receptor. *Cell* **1997**;91:695-704.
60. **Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J.** The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* **2003**;9:669-76.
61. **Gerwins P, Skoldenberg E, Claesson-Welsh L.** Function of fibroblast growth factors and vascular endothelial growth factors and their receptors in angiogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol* **2000**;34:185-94.
62. **Ferrara N.** Role of Vascular endothelial growth factor in regulation of angiogenesis. *Kidney international* **1999**;56:794-814.
63. **Houck KA, Leung DW, Rowland AM, Winer J, Ferrara N.** Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms. *J Biol Chem* **1992**;267:26031-7.
64. **Park JE, Keller GA, Ferrara N.** The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF. *Mol Cell Biol* **1993**;4:1317-26.
65. **Keyt BA, Berleau LT, Nguyen Hv, et al.** The Carboxyl-terminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J Biol Chem* **1996**;271:778-95.
66. **Cheng et al.** Intracerebral tumor-associated hemorrhage caused by overexpression of vascular endothelial growth factor isoforms VEGF121 and VEGF165 but not VEGF189. *Proc Natl Acad Sci USA* **1997**;94:12081-7.
67. **Neufeld G, Kessler O, Vadasz Z, Gluzman-Poltorak Z.** The contribution of proangiogenic factors to the progression of malignant disease. Role of vascular endothelial growth factor and its receptors. *Surg Oncol Clin N Am* **2001**;10:339-56.
68. **Nagy JA, Vasile E, Feng D, et al.** Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis. *J Exp Med* **2002**;196:1497-506.
69. **Gerber H-P, Malik A, Solar GP, Sherman D, Liang X-H, Meng G, Hong K, Marsters J, Ferrara N.** Vascular endothelial growth factor regulates hematopoietic stem cell survival by an internal autocrine loop mechanism. *Nature* **2002**;417:954-958.
70. **Guerrin M, Moukadir H, Chollet P, Moro F, Dutt K, Malecaze F, Plouet J.** Vasculotropin/vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor for human retinal pigment epithelial cells cultured in vitro. *J Cell Physiol* **1995**;164:385-394.
71. **Oberg-Welsh C, Sandler S, Andersson A, Welsh M.** Effects of vascular endothelial growth factor on pancreatic duct cell replication and the insulin production of fetal islet-like cell clusters in vitro. *Mol Cell Endocrinol* **1997**;126:125-32.

72. **Sondell M, Lundborg G, Kanje M.** Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival and Schwann cell proliferation in the peripheral nervous system. *J Neurosci* **1999**;19:5731-40.
73. **Olofsson B, Jeltsch M, Eriksson U, Alitalo K.** Current biology of VEGF-B and VEGF-C *Curr Opin Biotechnol* **1999**;10:528-35.
74. **Enholm et al.** Comparison of VEGF, VEGF-B, VEGF-C, and Ang-1 mRNA regulation by serum, growth factors, oncoproteins, and hypoxia. *Oncogene* **1997**;14:2475-83.
75. **Makinen T, Jussila L, Veikkola T, et al.** Inhibition of lymphangiogenesis with resulting lymphedema in transgenic mice expressing soluble VEGF receptor-3. *Nat Med* **2001**;7:199-205.
76. **Oh SJ, Jeltsch MM, Birkenhager R, et al.** VEGF and VEGF-C: specific induction of angiogenesis and lymphangiogenesis in the differentiated avian chorioallantoic membrane. *Dev Biol* **1997**;188:96-109.
77. **Kaipainen A, Karhonen J, Mustonen T, et al.** Expression of the fms-like tyrosine kinase 4 gene becomes restricted to lymphatic endothelium during development. *Proc Natl Acad Sci USA* **1995**;92:3566-70.
78. **Ikeda E, Achen MG, Breier G, Risau W.** Hypoxia-induced transcriptional activation and increased mRNA stability of vascular endothelial growth factor in C6 glioma cells. *J Biol Chem* **1995**;270:19761-6.
79. **Kaelin WG Jr.** The von Hippel-Lindau gene, kidney cancer, and oxygen sensing. *J Am Soc Nephrol* **2003**;14:2703-11.
80. **Frank et al.** Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem* **1995**;270:12607-13.
81. **Ben-Av P, Crofford LJ, Wilder RL, Hla T.** Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts by prostaglandin E and interleukin-1: a potential mechanism for inflammatory angiogenesis. *FEBS Lett* **1995**;372:83-7.
82. **Cohen et al.** Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* **1996**; 271:736-41.
83. **Shifren JL, Mesiano S, Taylor RN, Ferrara N, Jaffe RB.** Corticotropin regulates vascular endothelial growth factor expression in human fetal adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab* **1998**;83:1342-7.
84. **Soh EY, Sobhi SA, Wong MG, et al.** Thyroid-stimulating hormone promotes the secretion of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cell lines. *Surgery* **1996**;120:944-7.
85. **Shibuya M, Ito N, Claesson-Welsh L.** Structure and function of vascular endothelial growth factor receptor-1 and -2. *Curr Top Microbiol Immunol* **1999**;237:59-83.
86. **Shibuya M, Yamaguchi S, Yamane A, et al.** Nucleotide sequence and expression of a novel human receptor-type tyrosine kinase (flt) closely related to the fms family. *Oncogene* **1990**;5:519-24.
87. **Terman BI, Carrian ME, Kovacs E, Rasmussen BA, Eddy RL, Shows TB.** Identification of a new endothelial growth factor receptor tyrosine kinase. *Oncogene* **1991**;6:1677-83.
88. **de Vries et al.** The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* **1992**;255:989-91.
89. **Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, Shibuya M, Heldin CH.** Different signal transduction properties of KDR and Flt1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* **1994**;269:26988-95.

90. **Park JE, Chen HH, Winer J, Houck KA, Ferrara N.** Placenta growth factor. Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1/KDR. *J Biol Chem* **1994**;269:25646-54.
91. **Clauss et al.** Vascular permeability factor: a tumor-derived poly peptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration. *J Exp Med* **1990**;172:1535-45.
92. **Gabrilovich et al.** Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med* **1996**;2:1096-103.
93. **Kendall RL, Thomas KA.** Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* **1993**;90:10705-9.
94. **Korpelainen EI, Alitalo K.** Signaling angiogenesis and lymphangiogenesis. *Curr Opin Cell Biol* **1998**;10:159-64.
95. **Gerber HP, Conderelli F, Park J, Ferrara N.** Differential transcriptional regulation of the two vascular endothelial growth factor genes. Flt-1, but not Flk- 1/KDR, is up-regulated by hypoxia. *J Biol Chem* **1997**;272:23659-67.
96. **Bates DO, Harper SJ.** Regulation of vascular permeability by vascular endothelial growth factors. *Vascu Pharmacol* **2003**;39:225-37.
97. **Carmeliet et al.** Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* **1996**;380:435-9.
98. **Ferrara et al.** Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* **1996**;380:439-42.
99. **Carmeliet et al.** Impaired myocardial angiogenesis and ischemic cardiomyopathy in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188. *Nat Med* **1999**;5:495-502.
100. **Gerber HP, Hillan KJ, Ryan AM, et al.** VEGF is required for growth and survival of neonatal mice. *Development* **1999**;126:1149-59.
101. **Ryan AM, Eppler DB, Hagler KE, et al.** Preclinical safety evaluation of rhuMAbVEGF, an antiangiogenic humanized monoclonal antibody. *Toxicol Pathol* **1999**;27:78-86.
102. **Poole AR.** The growth plate: cellular physiology, cartilage assembly and mineralization. In: Hall BK, Newman SA, editors. Cartilage: molecular aspects. *Boca Raton: CRC press*, **1991**. p.179-211.
103. **Ferrara et al.** Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nat Med* **1998**;4:336-40.
104. **Zawicki DF, Jain RK, Schmid-Schoenbein GW, Chien S.** Dynamics of neovascularization in normal tissue. *Microvasc Res* **1981**;21:27-47.
105. **Bloch W, Huggel K, Sasaki T, et al.** The angiogenesis inhibitor endostatin impairs blood vessel maturation during wound healing. *FASEB J* **2000**;14:2373-6.
106. **Devereux RB, Reicheck N.** Echocardiographic determination of left ventricular mass: anatomic validation of the method. *Circulation* **1977**;55:613-618
107. **Mosteller, RD.** Simplified calculation of body surface area (letter). *N Engl J Med* **1987**; 317:1098
108. **Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al.** A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* **1999**;130:461.

109. **Blann AD, Lip GYH:** The endothelium in atherothrombotic disease: assessment of function, mechanisms and clinical implications. *Blood Coag & Fibrinolys* **1998**;9:297–306.
110. **Ross R:** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* **1993**;362:801–809.
111. **Celermajer DS:** Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Cardiol* **1997**;30:325–333.
112. **Blann AD, Naqvi T, Waite M, McCollum CN:** Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens* **1993**;7:107–111.
113. **Hutchins PM, Darnell AE:** Observation of a decreased number of small arterioles in spontaneous hypertensive rats. *Circ Res* **1974**;34/35(Suppl 1):161–165.
114. **O'Brien ER, Garvin MR, Dev R, Stewart DK, Hinohara T, Simpson JB, Schwartz SM:** Angiogenesis in human coronary artery plaques. *Am J Pathol* **1994**;145:883–894.
115. **Lee SH, Wolf PL, Escudero R, Deutsch R, Jamieson SW, Thistlethwaite PA:** Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischaemia and infarction. *N Engl J Med* **2000**;342:626–633.
116. **Greene, AS.** Microvascular regulation and dysregulation. In Izzo JL, Black HR (eds) Hypertension Primer, 3rd edition. Philadelphia: **Lippincott Williams & Wilkins** **2003**; 183–5.
117. **Koller A.** Signaling pathways of mechanotransduction in arteriolar endothelium and smooth muscle cells in hypertension. *Microcirculation* **2002**; 9: 277–94.
118. **Noon JP, Walker BR, Webb DJ et al.** Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* **1997**; 99: 1873–9.
119. **Hansen-Smith FM, Morris LW, Greene AS et al.** Rapid microvessel rarefaction with elevated salt intake and reduced renal mass hypertension in rats. *Circ Res* **1996**; 79: 324–30
120. **Sullivan JM, Prewitt RL, Josephs JA:** Attenuation of the microcirculation in young patients with high-output borderline hypertension. *Hypertension* **1983**;5:844–851.
121. **Gasser P, Buhler FR.** Nailfold microcirculation in normotensive and essential hypertensive subjects, as assessed by video-microscopy. *J Hypertens* **1992**; 10: 83–6.
122. **Henrich HA, Romen W, Heimgartner W et al.** Capillary rarefaction characteristic of the skeletal muscle of hypertensive patients. *Klin Wochenschrift* **1998**; 66: 54–60.
123. **Prasad A, Dunnill GS, Mortimer PS et al.** Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension. *J Hypertension* **1995**; 13:265–8.
124. **Sonntag WE, Lynch CD, Cooney PT et al.** Decreases in cerebral microvasculature with age are associated with the decline in growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Endocrinology* **1997**; 138:3515–20.
125. **Khan AS, Lynch CD, Sane DC et al.** Growth hormone increases regional coronary blood flow and capillary density in aged rats. *J Gerontol Ser A, Biol Sci Med Sci* **2001**; 56: B364–71.
126. **Edelberg TM, Reed MJ.** Aging and angiogenesis. *Front Biosci* **2003**;8: s1199–209.
127. **Hutchins PM, Lynch CD, Cooney PT et al.** The microcirculation in experimental hypertension and aging. *Cardiovasc Res* **1996**; 32:772–80.
128. **Leung DW, Cachianes G, Kuang W-J, Goeddel DV, Ferrara N.** 1989 Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* **1989**, 246:1306–1309.

129. Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, Olander JV, Eppley BL, Delfino JJ, Siegel NR, Leimgruber RM, Feder J. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* **1989**, 84:1470–1478.
130. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, Connolly DT. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to platelet derived growth factor. *Science* **1989**, 246:1309–1312.
131. Plouet J, Schilling J, Gospodarowicz D. Isolation and characterization of a newly identified endothelial cell mitogen produced by AtT20 cells. *EMBO J* **1989**, 8:3801–3806.
132. Conn G, Bayne M, Soderman L, Kwok PW, Sullivan KA, Palisi TM, Hope DA, Thomas KA. Amino acid and cDNA sequence of a vascular endothelial cell mitogen homologous to platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* **1990**, 87:2628–2632.
133. Pepper MS, Wasi S, Ferrara N, Orci L, Montesano R. *In vitro* angiogenic and proteolytic properties of bovine lymphatic endothelial cells. *Exp Cell Res* **1994**, 210:298–305.
134. Zachary I. Vascular endothelial growth factor. *Int J Biochem Cell B.* **1998**;30:1169–1174.
135. Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest.* **1997**;100:3131–3139.
136. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Phy.* **1998**;43:H1054–H1058.
137. Matsunaga T, Warltier D, Weihrauch D, Moniz M, Tessmer J, Chilian W. Ischemia-induced coronary collateral growth is dependent on vascular endothelial growth factor and nitric oxide. *Circulation.* **2000**;102:3098–3103.
138. Sunil Nadar, Andrew D. Blann, and Gregory Y.H. Lip. Effects of Aspirin on Intra-Platelet Vascular Endothelial Growth Factor, Angiopoietin-1, and P-Selectin Levels in Hypertensive Patients. *AJH* **2006**; 19:970–977.
139. Vyzantiadis T et al. Vascular Endothelial Growth Factor and Nitric Oxide Serum Levels in Arterial Hypertension. *Clin Exp H.* **2006**;28:603–609.
140. Collier BS. Platelets in cardiovascular thrombosis and thrombolysis. In: *The Heart and Cardiovascular System: Scientific Foundations*. 2nd ed., vol. 1. New York: Raven, **1991**, 219–273.
141. Nagy JA et al. Pathogenesis of tumor stroma generation: a critical role for leaky blood vessels and fibrin deposition. *Biochim Biophys Acta* **1988**;948:305–326.
142. Struijker Boudier HA, le Noble JL, Messing MW, Huijberts MS, le Noble FA, van Essen H: The microcirculation and hypertension. *J Hypertens* **1992**;10(Suppl):S147–S156.
143. Tsai, W. C. et al. Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension. *Clinical Science* **2005**;109:39–43
144. Schmidt-Lucke C et al. Soluble vascular endothelial growth factor, soluble VEGF receptor Flt-1 and endothelial function in healthy smokers. *Int jour card* **2005**;100:207–212.
145. Barzilay JI et al. The Relationship of Cardiovascular Risk Factors to Microalbuminuria in Older Adults With or Without Diabetes Mellitus or Hypertension: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis* **2004**;44(1): 25–34
146. Lip GY. Hypertension and the prothrombotic state. *J Hum Hypertens* **2000**; 14:687–690

147. **Poli KA et al.** Association between blood pressure and fibrinolytic potential in the Framingham offspring population. *Circulation* **2000**;101:264–269.
148. **Lip GY, Blann AD, Edmunds E, Beevers DG.** Baseline abnormalities of endothelial function and thrombogenesis in relation to prognosis in essential hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* **2002**; 13:35–41.
149. **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. *Blood Coagul Fibrinolysis* **2003**;14:425e31.
150. **Blann AD, Belgore FM, McCollum CN, Silverman S, Lip PL, Lip GYH.** Vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in the plasma of patients with coronary and peripheral atherosclerosis and type II diabetes. *Clin Sci* **2002**;102:187–194.
151. **Felmeden DC et al.** Relation of Thrombogenesis in Systemic Hypertension to Angiogenesis and Endothelial Damage/Dysfunction (a Substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial [ASCOT]). *Am J Cardiol* **2003**;92:400–405
152. **Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al.** Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology Prevention. *Hypertension* **2003**;42:1050–1065
153. **Kasiske BL.** Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* **1987**; 31: 1153–1159.
154. **Tracy RE, Malcom GT, Oalman MC, Newman WP, Guzman MA.** Nephrosclerosis in coronary artery disease. *Mod Pathol* **1994**;7: 301–309.
155. **Anevekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al.** Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* **2004**; 351:1285–1295.
156. **Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C.** Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* **2004**; 351:1296–1305.
157. **Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blafox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA.** Prognostic value of serum creatinine and the effect of treatment of hypertension on renal function: HDFP results. *Hypertension* **1989**; 13 (suppl 1):I80–I93.
158. **Flack JM, Neaton JD, Daniels B, Esunge P.** Ethnicity and renal disease: lessons from the MRFIT trial and the treatment of mild hypertension study. *Am J Kidney Dis* **1993**; 21 (suppl 1):31–40.
159. **Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A.** Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* **2001**; 12:218–225.
160. **Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P.** High normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Int Med* **2001**; 161:688–694.
161. **Dirk C, Felmeden et al.** Endothelial Damage and Angiogenesis in Hypertensive Patients: Relationship to Cardiovascular Risk Factors and Risk Factor Management. *AJH* **2003**; 16:11–20
162. **Eremina V and Susan E. Quaggin.** The role of VEGF-A in glomerular development and function *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* **2004**; 13:9–15.

163. **Bortoloso E, Prete D, VestraMet al.** Quantitate and qualitative changes in vascular endothelial growth factor gene expression in glomeruli of patients with type 2 diyabetes. *Eur J Endocrinol* **2004**; 150: 799–807.
164. **Eremina V, Sood M, Haigh J, et al** Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal disease. *J Clin Invest* **2003**; 111: 707–16.
165. **Asselbergs FW, deBoer RA, Diercks GFH et al.** Vascular endothelial growth factor: the link between cardiovascular risk factors and microalbuminuria? *Int J Cardiol* **2004**; 93: 211–5.
166. **Santilli F, Spagnoli A, Mohn A et al.** Increased vascular endothelial growth factor serum concentrations may help identify patients with onset of Type I diyabetes during childhood at risk for developing persistent microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86:3871–6.
167. **Kang DH, Anderson S, Kim YG, et al.** Impaired angiogenesis in the aging kidney: vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 in renal disease. *Am J Kidney Dis* **2001**; 37:601–611.
168. **Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell’Omo G, Catapano G, et al.** Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* **1994**;344:14e8.
169. **Salazar FJ, Pinilla JM, Lopez F, Romero JC, Quesada T.** Renal effects of a prolonged synthesis inhibition of endothelium derived nitric oxide. *Hypertension* **1992**;20:113e7.
170. **Timeleon V et al.** Vascular Endothelial Growth Factor and Nitric Oxide Serum Levels in Arterial Hypertension. *Clin Exp Hypertension*, **2006**;28:603–609.
171. **Theodoridou S, Vyzantiadis T, Vakalopoulou S, Perifanis V, Tziomalos K, Vyzantiadis A, Garipidou V.** Elevated levels of serum vascular endothelial growth factor in patients with polycythaemia vera. *Acta Haematol.* **2003**;110(1):16–19.
172. **F Di Raimondo et al.** Elevated vascular endothelial growth factor (VEGF) serum levels in idiopathic myelofibrosis. *Leukemia* **2001**;15, 976–980.
173. **Kim K, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips H, Ferrara N.** Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* **1993**;362:841–844.
174. **Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW.** Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev.* **1992**;13(1):18–32.
175. **Ku DD, Zaleski JK, Liu S, Brock T.** Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation of coronary arteries. *Am J Physiol.* **1993**;265:H586–H592.
176. **Yang R, Thomas GR, Bunting S.** Effects of VEGF on hemodynamics and cardiac performance. *J Cardiovasc Pharmacol.* **1996**;27:838–844.
177. **Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al.** A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *NEJM* **2003**; 349: 427–34.
178. **Thomas AL, Morgan B, Drevs J et al.** Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: PTK787/ZK 222584. *SeminOncol* **2003**; 30(suppl 6): 32–8.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

**Adı-Soyadı** : Bünyamin SARITAŞ

**Doğum Tarihi ve Yeri** : 18 / 03 / 1977 - Adana

**Medeni Durumu** : Bekar

**Adres** : Mithat Paşa Mh.130 sk. No:7 SEYHAN/ADANA

**Telefon** : 0-322-4330315

**E.mail** : bunyamine@hotmail.com

**Mezuniyet** : Ç.Ü.T.F./2001

**Yabancı Diller** : İngilizce