

Hipertansif Retinopatili Hastalarda Endotelial Disfonksiyonun Değerlendirilmesi

The Evaluation Of Endothelial Dysfunction In Patients With Hypertensive Retinopathy

Sertaç ÖZTÜRK*, Tamer SAKACI*, Bülent ÖZTÜRK**, Tolga KONDUK*, Gülçağrı EROL*, Ebru EM*, Fatih BORLU*, Yüksel ALTUNTAŞ**

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği

** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği

Özet

Amaç : von Willebrand Faktör (vWf) aterosklerozun indirek belirteçidir. Birçok klinik ve deneysel çalışma göstermiştir ki yüksek vWf düzeyleri endotel hasarını veya endotelial disfonksiyonu yansıtır. Hipertansiyonlularda vWf düzeyleri yüksek bulunmuştur. Biz bu çalışmamızda retinopatili olan ve olmayan hipertansif hastaları sağlıklı kontrollerle vWf düzeyleri açısından karşılaştırmayı amaçladık

Materyal-metod : Çalışmaya katılanlar 3 gruba ayrıldı. Grup I retinopatili hipertansif hastalar, Grup II retinopatili olmayan hipertansif hastalar ve Grup III sağlıklı kontrol grubu. Her 3 grubun ortalama yaşları benzerdi. Sonuçlar Dunnet çoklu karşılaştırma testi ve Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: vWf düzeyleri grup I'de 2.41 ± 1.49 U/ml, grup II'de 1.34 ± 0.41 U/ml, ve grup III'te 1.18 ± 0.25 U/ml idi. Çalışma grupları kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel fark grup I ve II ve grup I ve III arasında anlamlı iken ($p < 0.05$), grup II ve III arasında anlamlı fark kaydedilmedi.

Sonuç : Sonuç olarak vWf hipertansif retinopatili hastalarda değerli bir belirleyici olabilir.

Anahtar Kelimeler : Hipertansiyon, retinopati, von Willebrand Faktör

Summary

Objective : von Willebrand factor (vWf) is a useful indirect indicator of atherosclerosis. Numerous clinical and experimental reports suggest that high vWf levels reflect damage to the endothelium or endothelial dysfunction. Levels of vWf are increased in patients with hypertension. In our Study we evaluated vWf levels in hypertensive patients with and without retinopathy comparing with control group.

Study Design : The Subjects were divided into three groups. Group I was composed of hypertensive patients with retinopathy, in group II were hypertensive patients without retinopathy and group III was formed as the control group. Mean ages of the groups were similar. The results were assessed by Dunnet multiple comparison test and Tukey-Kramer multiple comparison test.

Results : Mean vWf level in group I was 2.41 ± 1.49 U/ml, in group II 1.34 ± 0.41 U/ml and in group III 1.18 ± 0.25 U/ml. When groups were compared with control group and with each other, the difference was significant between group I and III ($p > 0.05$).

Conclusion : As a result, vWf may be a valuable indicator of retinopathy in hypertensive patients.

Key Words : hypertension, retinopathy, von Willebrand Factor

GİRİŞ

Vasküler endotelium kardiyovasküler patofizyolojide rol oynayan birçok önemli maddenin üretildiği yerdir (1). Bunlardan birisi endotelial hücrede hem

Yazışma Adresi:

Uz. Dr. Sertaç ÖZTÜRK
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. İç Hastalıkları Kliniği,
Tel: (0212) 231 22 09/1457

sentezlenip hem de depolanan von Willebrand faktör (vWf)'dür. Salındığı zaman platelet agregasyon ve adezyonuna aracılık eder. Birçok deneysel ve klinik araştırmalar göstermiştir ki; yüksek vWf düzeyleri endotelium hasarına veya endotelial disfonksiyona işaret eder. vWf ve ateroskleroz arasındaki yakın ilişki de göstermektedir ki; yüksek vWf düzeyleri aterosklerozun belirlenmesinde yararlı bir indirek belirteç olabilir(2,3).

Biz bu çalışmamızda retinopatili olan ve olmayan hipertansif hastalar ile sağlıklı bireyleri vWf düzeyleri açısından karşılaştırmayı amaçladık.

METARYAL METOD

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları polikliniklerinde ayaktan takip edilen normotansif hastalar, hipertansiyon ile beraber retinopatisi olan hastalar ve retinopati olmaksızın hipertansiyonu olan hasta gruplarında von Willebrand Faktör düzeyleri araştırıldı. Her bir grupta 15 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Arteriyel tansiyon değerleri 140/90 mmHg'nin altında olan hastalar "normotansif kontrol grup", arteriyel kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde olan ve fundoskopik muayenesinde hipertansif retinopati bulguları olmayan hastalar "retinopatisi olmayan grup", arteriyel kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde olan fundoskopik muayenesinde Grade I ile IV arasında hipertansif retinopati bulguları olan hastalar "retinopatisi olan grup" olarak sınıflandırılarak araştırılan parametreler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Çalışmaya alınan hastalardan ve kontrol grubundan alınan venöz kandan ELISA yöntemi ile von

Willebrand Faktör düzeyleri ölçüldü. Aynı zamanda hastaların ve kontrol grubunun açlık kan şekerleri, kan üre, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL değerleri de ölçüldü.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi INSTANT GraphPad programı ile yapıldı ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

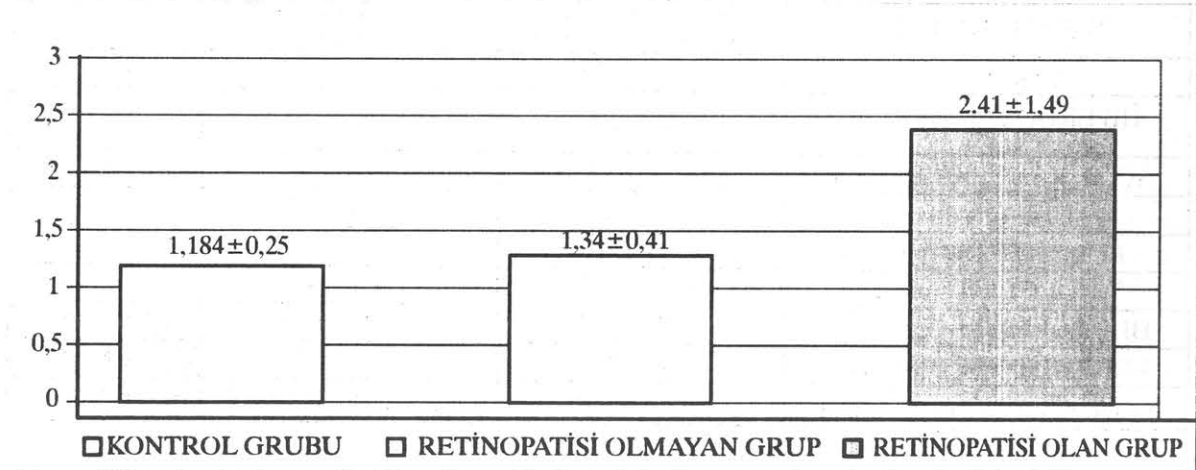
Kontrol grubu parametreleri ile retinopatisi olan ve olmayan hipertansif grubun parametreleri arasında değerlendirme ile beraber retinopatisi olan ve olmayan hipertansif grup verileri kendi arasında istatistiksel fark ve korelasyon açısından incelendi.

BULGULAR

Çalışma gruplarında en düşük von Willebrand Faktörü düzeyleri $1,184 \pm 0,25$ U/ml ile normotansif kontrol grubu hastalarında bulunurken retinopatisi olmayan ve olan hipertansif gruplarda ise sırasıyla $1,34 \pm 0,41$ U/ml ve $2,41 \pm 1,49$ U/ml olarak bulunmuştur (Tablo1).

Çalışma gruplarının vWf düzeyleri analiz edildiğinde,

(Tablo1): Çalışma gruplarında von Willebrand Faktörü düzeyleri.



(Tablo 2): Çalışma gruplarında von Willebrand Faktörü düzeyleri.

ÇALIŞMA GRUPLARI	p DEĞERİ
KONTROL GRUBU İLE RETİNOPATİSİ OLMAYAN GRUP*	>0.05
KONTROL GRUBU İLE RETİNOPATİSİ OLAN GRUP*	<0.05
RETİNOPATİSİ OLMAYAN GRUP İLE RETİNOPATİSİ OLAN GRUP**	0.0123

* : Dunnet Çoklu Karşılaştırma Testi, ** : Student t Testi $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

normotansif kontrol grubu hastalarının vWf düzeyleri ile retinopatisi olmayan hipertansif hastaların vWf arasında istatistiksel anlamlı bir fark yok iken ($p>0.05$); kontrol grubu hastaların vWf düzeyleri ile retinopatisi olan hastaların vWf düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Aynı zamanda retinopatisi olan ve olmayan hipertansif hastaların vWf düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0.0123$) (Tablo 3). Retinopati bulunan hipertansif hastalarda retinopati olmayan hastalara göre üre ve trigliserid düzeylerinde bir artış görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p<0.05$). Bu gruplar arasında yaş, hipertansiyonun süresi, açlık kan şekeri, total, kolesterol, HDL, LDL ve VLDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4). Retinopatisi olan hipertansif hasta grubunda vWf düzeyleri ile hasta yaşı arasında anlamlı korelasyon saptanırken ($p=0.0257$), diğer parametreler arasında korelasyon olmadığı

görülmüştür ($p>0.05$).

Retinopatisi olmayan hipertansif hasta grubunda vWf düzeyleri ile araştırılan tüm parametreler arasında korelasyon olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kardiyovasküler patofizyolojide rol oynayan birçok önemli maddenin üretildiği yer vasküler endoteliumdur. Endotelial hücrede hem sentezlenip hem de depolanan von Willebrand faktör (vWf), patofizyolojide, bu maddelerin en önemlilerinden birisidir. vWf salındığında platelet agregasyon ve adezyonuna aracılık eder. Deneysel ve klinik araştırmaların birçoğunda; yüksek vWf düzeylerinin endotelium hasarına veya endotelial disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir. vWf ve trombus formasyonu gelişimi (trombogenez) veya vWf ve ateroskleroz arasındaki yakın ilişki de göstermektedir ki; yüksek

(Tablo 3): Retinopati olan ve olmayan hipertansif hastalarda diğer parametrelerin karşılaştırılması

PARAMETRELER	RETİNOPATİSİ OLMAYAN GRUP	RETİNOPATİSİ OLAN GRUP	p
YAŞ-(YIL)	51.53±9.29	55.73±10.61	0.2587
HİPERTANSİYONUN SÜRESİ-(YIL)	3.66±3.94	3.93±2.34	0.8234
AÇLIK KAN ŞEKERİ-(mg/dl)	100.6±15.25	96.2±6.95	0.3177
ÜRE-(mg/dl)	27.26±7.28	32.66±4.43	0.0207
KOLESTEROL-(mg/dl)	217.13±38.30	213.00±37.74	0.7682
TRİGLİSERİD-(mg/dl)	151.87±77.78	204.07±41.99	0.0230
HDL KOLESTEROL-(mg/dl)	50.06±13.97	56.00±12.93	0.2375
LDL KOLESTEROL-(mg/dl)	137.93±35.82	135.53±36.13	0.8564
VLDL KOLESTEROL-(mg/dl)	31.00±10.48	27.80±11.66	0.4362

vWf düzeyleri aterosklerozun ve/veya trombozisin belirlenmesinde yararlı bir indirek belirteç olabilir. Endotelial disfonksiyonun göstergesi olarak böylesine yararlı bir belirtecin bulunması, klinik uygulamada yararlı bir potansiyele sahiptir. Bu tip bir markerin ölçümü klinik tanı koymada noninvaziv yöntemlerden birisi veya hastalığın ilerlemesinin değerlendirilmesinde bir gösterge olabilir. Yüksek vWf düzeyleri; iskemik kalp hastalığı, periferik damar hastalığı ve inflamatuvar damar hastalığı bulunan hastalarda prognostik değere de sahiptir. Bununla birlikte vWf'ün vasküler hastalığın ilerlemesinde gerçekten nedensel bir rolü

var mı ve vWf düzeylerinin düşürülmesiyle bir yarar elde edilebilir mi soruları henüz tam açıklığı ile aydınlanmış değildir. Ayrıca artmış vWf düzeylerinin yorumlanması, vWf'ün aynı zamanda akut faz reaktanı olduğu gerçeğinin bilinmesi ile daha da karmaşıklaşmaktadır (4). von Willebrand faktörün hipertansiyon, ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı ve diğer periferik damar hastalıklarında tanıl ve prognostik değerinin olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Ruggery ZM ve arkadaşları (5), Wagner DD ve ark. (6) yaptıkları çalışmalarda kan damarı duvarının, subendotelial matriksi etkilendiğinde, bu matriks

kompanetlerine vWf'ün bağlanması trombosit plağının agregasyonunu ve bir trombosit plağının oluşumunu başlatır. Hamsten A ve arkadaşlarının (7) miyokard infarktüsünde hemostatik fonksiyonları değerlendirdiği bir çalışmada önceden miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda vWf düzeyleri yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bunu destekleyen bulgular Schmitz - Huebner U ve arkadaşlarının (8) koroner aterosklerozlu hastalarda yaptığı çalışmada da gösterilmiştir. Smith FB ve arkadaşlarının (9) periferik damar hastalığında hemostatik faktörleri inceledikleri çalışmalarında 121 periferik damar hastalığı olan vakada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vWf düzeyleri belirgin düzeyde yüksek bulunmuştur. Çalışma gruplarında en düşük von Willebrand Faktörü düzeyleri $1,184 \pm 0,25$ U/ml ile normotansif kontrol grubu hastalarında bulunurken retinopatisi olmayan ve olan hipertansif gruplarda ise sırasıyla $1,34 \pm 0,41$ U/ml ve $2,41 \pm 1,49$ U/ml olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, von Willebrand Faktörü düzeyleri analiz edildiğinde normotansif kontrol grubu hastalarının von Willebrand Faktörü düzeyleri ile retinopatisi olmayan hipertansif hastaların von Willebrand Faktörü düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yok iken ($p > 0.05$); kontrol grubu hastaların von Willebrand Faktörü düzeyleri ile retinopatisi olan hastaların von Willebrand Faktörü düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Aynı zamanda retinopatisi olan ve olmayan hipertansif hastaların von Willebrand Faktörü düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p < 0.0123$). Grade III ve IV hipertansif göz dibi bulguları ciddi hipertansiyon hastalarında ortaya çıkar ve kötü prognozun habercisidir. Yaptığımız çalışmada da görüldüğü gibi retinopati gelişen hipertansif hastalarda retinopati olmayanlara göre anlamlı bir von Willebrand faktör artışı olduğu mevcuttur. Dolayısıyla von Willebrand faktörü, hipertansiyona bağlı komplikasyonların izlenmesinde yararlı bir belirteçtir.

Retinopati bulunan hipertansif hastalarda retinopati olmayan hastalara göre üre ve trigliserid düzeylerinde bir artış görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p < 0.05$). Bu gruplar arasında yaş, hipertansiyonun süresi, açlık kan şekeri, total, kolesterol, HDL, LDL ve VLDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Retinopati olan hipertansif hasta grubunda von Willebrand faktör düzeyleri ile hasta yaşı arasında anlamlı korelasyon saptanırken

($p = 0.0257$), diğer parametreler arasında korelasyon olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$).

Retinopatisi olmayan hipertansif hasta grubunda von Willebrand faktör düzeyleri ile araştırılan tüm parametreler arasında korelasyon olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$). Dolayısıyla von Willebrand faktörünü parametrelerden bağımsız olarak vasküler yapının durumunu yansıtan bir belirteç olduğu söylenebilir.

Bizim sonuçlarımızla benzerlik gösteren birçok bilimsel çalışma yayımlanmıştır. Örneğin, Blann AD ve arkadaşlarının (10) esansiyel hipertansiyonlu hastalarda von Willebrand faktörün endotelial hasarın göstergesi olup, olmadığı ile ilgili yaptığı çalışmada von Willebrand faktörün hipertansif hastalarda yüksek olduğu ve bu düzeylerin retinopati gibi hipertansiyonun vasküler komplikasyonlarında önemli bir role sahip olduğu belirtilmiştir. Aynı araştırma grubunun yaptığı bir başka çalışmada yüksek konsantrasyonlardaki von Willebrand faktörün hipertansif hastalarda aterosklerozun progresyonun bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (11). Davies MG ve arkadaşları (12) yaptıkları çalışmada yaşla birlikte ve hipertansiyon varlığında, endoteliumun koruyucu mekanizmalarının azaldığını ve endotelin, prostaglandin gibi vazoaaktif endotelial faktörlerdeki değişikliklerin kan basıncının idamesinde ve kardiyovasküler hemodinamiklerde daha önemli hale geldiğini belirtmişlerdir. Lip GYH ve Beevers DG (13) yaptıkları benzer çalışmada plazma vWf'ünün tıpkı diğer vasküler hastalıklarda olduğu gibi hipertansiyonda da, endotelial disfonksiyonun bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Hipertansiyonlu hastalarda vWf düzeyleri önemli ölçüde yüksek bulunur fakat, hipertansiyon antihipertansif ilaçlarla başarılı bir şekilde tedavi edildiğinde de vWf düzeyleri normale döner. Zarifis J ve arkadaşları (14) yaptıkları bir klinik çalışmada, hipertansiyonlu hastalarda daha önceden bildirilen raporların aksine, plazma vWf, fibrinojen ve solubl adezyon molekül P-selektin (trombosit aktivitesinin olası bir göstergesi) düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir ve bu düzeyler diyastolik kan basıncı düzeyleri ile korelasyon göstermektedir. Ayrıca bu markerlerin düzeyleri antihipertansif tedavi alıp, almamaya veya kan basıncı kontrolünün iyi ya da kötü oluşuyla ilişkisiz bulunmuştur. Varizi ve arkadaşları (15) da hipertansiflerde vWf düzeylerinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada vWf ile diyastolik kan basıncı arasında korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca vWf ile sol ventrikül posterior duvarı ve ventriküler septum kalınlığı arasında ve yine

vWf ile sol ventrikül kitle indeksi arasında zayıf da olsa bir korelasyon mevcuttur. Sol ventrikül kitle indeksi, hipertansif hedef organ hasarını gösteren bir indekstir ve sol ventrikül hipertrofisine sahip hipertansif hastaların kardiyovasküler komplikasyonlar açısından yüksek riske sahip oldukları, oldukça iyi bilinen bir durumdur. Hipertansif hedef organ hasarını gösteren bir diğer indeks mikroalbuminüridir (üriner albümin ekskresyonunun 20-200 mikrogram/dk. arasında olması olarak tanımlanır). Mikroalbuminüri de endotelial disfonksiyon ile ilişkilidir. Bu yüzden vasküler endoteliumun sistemik disfonksiyonunu yansıtır(16). Mikroalbuminüri olan hipertansif hastalar ile mikroalbuminüri olmayan hipertansif hastalar ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında vWf düzeyleri mikroalbuminüri grubunda belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (16).

Gebeliğe bağlı hipertansiyonda ve preeklampside ortalama vWf düzeyleri, sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksektir. ve bu düzeyler hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir (17). Gebeliğe bağlı hipertansiyonlu hastalarda vWf'ün büyük, orta ve küçük boy multimerlerinde de artış olur ve belki de bu durum endotelial hasarı yansıtmaktadır (17). Bu durum ayrıca hastalıkta görülen mikroanjyopatide de bir role sahip olabilir. Endotelial disfonksiyon veya endotelial hasar, hipertansiyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabilmesine rağmen, bazı otoriteler endotelial hasarın hipertansiyonu başlatıcı bir role de sahip olduğunu ileri sürmektedir (18). Endotelial hasarın varlığı, hipertansif hastalarda trombogenez ve aterogenez riskindeki mekanizmalardan biri olabilir. Bu bilgi şu gözleme dayalıdır. Hipertansiyonda arteriyel ağaç yüksek kan basıncına maruz kalmasına rağmen paradoksik bir şekilde hipertansiyonun komplikasyonları hemorajik olmaktan çok trombotiktir. Sonuç olarak; von Willebrand faktör diğer vasküler hastalıklarda olduğu gibi hipertansiyona bağlı olarak vasküler yatakta gelişen komplikasyonların patogenezinde rol almasının yanısıra, bu komplikasyonların prognozunu da yansıtan bir marker olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt: Medinger Sohn and Co. 1856: 219-732
2. Badimon L, Badimon JJ, Fuster V. Pathogenesis of thrombosis. in: Fuster V, Verstraete M, editors. Thrombosis in cardiovascular disorders. Philadelphia: WB Saunders, 1992;17-39.
3. Blann AD. von Willebrand factor and the endothelium in vascular disease. Br J Biomed Sci 1993; 50; 125-134
4. Gregory YH, Andrew Blann A: von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorder?. Card Research 34(1997) 255-265
5. Ruggeri ZM, Ware J, Ginsberg D. von Willebrand factor. in: Loscalzo J, Schafer AI, editors. Thrombosis and Hemorrhage. Boston: Blackwell, 1994; 305-329
6. Wagner DD. Cell biology of von Willebrand factor. Annu Rev Cell Biol 1990; 6:217-246
7. Hamsten A, Blomback M, Wiman B, et al. Haemostatic function in myocardial infarction. Br Heart J 1986; 55:58-66.
8. Schmitz-Huebner U, Thompson SG, Balleisen L, et al. Lack of association between haemostatic variables and the presence or the extent of coronary atherosclerosis. Br Heart J 1988; 59: 287-291.
9. Smith FB, Lowe GDO, Fowkes FG, et al. Smoking, hemostatic factors and lipid peroxides in a population case-control study of peripheral arterial disease. Atherosclerosis 1993; 102:155-162
10. Blann AD, Waite MA von Willebrand factor and soluble E-selectin in hypertension: influence of treatment and value in predicting the progression of atherosclerosis. Coron Artery Dis 1996 Feb; 7(2):143-7
12. Davies MG. The vascular endothelium. A new horizon. Ann surg 1993; 218:593-609
13. Lip GYH, Beevers DG. Abnormalities of rheology and coagulation in hypertension. J Hum Hypertens 1994; 8:693-702
14. Lip GYH, Blann AD, Zarifls J, Beevers M, Lip PL. Soluble adhesion molecule P-selectin and endothelial dysfunction in essential hypertension: implications for atherogenesis. A preliminary report. J. Hypertens 1995; 13: 1674-1678.
15. Varizi ND, Smith DH, Winer Rt, Weber MA, Gonzales EC, Meutel JM. Coagulation and inhibitory and fibrinolytic proteins in essential hypertension. J Am Soc Nephrol 1993; 4:222-228
16. Pedrinelli R, Giampitro O, Camiassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. Lancet 1994; 344: 14-18
17. Deng L, Bremme K, Hansson LO, Blomback M. Plasma levels of von Willebrand factor and fibronectin as marker of persistent endothelial damage in preeclampsia. Obstet Gynecol 1994; 84:941-945
18. Luscher TF. The endothelium: Target or promoter of hypertension? Hypertension 1990; 15 482-485