

Losartanın karotid arter intima-media kalınlığına etkisi

The effect of losartan on the intima-media thickness of carotid artery

Hulki Meltem Sönmez, Filiz Canlı Turan*, Kutsi Köseoğlu**

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı,

*İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve **Radyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

ÖZET

Amaç: Ateroskleroz oluşumunun her evresinde, angiotensin 1 (AT1) reseptör etkinliğinin olumsuz işlevleri olduğuna dair bulgular vardır. Günümüzde AT1 reseptör üzerinde yoğun araştırmalar yapılmakta ve aterosklerozun geriletmesinde AT1 reseptör antagonistlerinin etkisi araştırılmaktadır. Karotis arter duvar kalınlığı ölçümü ise aterosklerozun bir belirtici olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmamızda, hipertansif hastalarda kullanılan AT1 reseptör blokleri losartanın karotis arter intima-media kalınlığına (İMK) etkisini araştırdık.

Yöntemler: Tabakalı rasgele örnekleme yöntemiyle ulaşılan 450 kişiden tanı konulmamış hipertansiyon hastası olduğu saptananlardan çalışmamıza katılmayı kabul eden 51 olgu çalışmaya alındı. Yaş ortalaması 54±9 yıl olan 33 bayan, 16 bay olgu ile çalışma tamamlandı. Biyokimyasal değerleri yanı sıra usulüne uygun olarak kan basınçları ölçüldü. Karotis arter ve dallarında B-Mod Doppler ile duvar kalınlıkları ölçülüp antihipertansif olarak Losartan sağaltımına başlandı. Sekizinci ayda duvar kalınlık ölçümleri yinelenildi.

Bulgular: Olguların başlangıçta sistolik (SKB) ve diyastolik (DKB) kan basıncı ortalamaları sırasıyla 167±14 mmHg ve 102±8 mmHg idi. Sekizinci ay sonunda bu değerler sırasıyla 139±11 mmHg ve 84±8 mmHg'ya gerilemişti (p<0.05). Karotis arter intima media kalınlıklarında, ortalama olarak, bayarlarda 0.10±0.19 mm (p=0.004), baylarda 0.18±0.29 mm (p= 0.007) ve tüm olgularda 0.13±0.23 mm (p<0.001) olarak anlamlı gerileme olduğu saptandı. Olguların sağaltım öncesi SKB veya DKB ile ortalama karotis arter duvar kalınlığı arasında bir bağıntı görülmedi (sırasıyla r=0.122, p=0.403 ve r=0.032, p=0.828).

Sonuç: Losartanın, hipertansiyondan başka, fazla sayıda ateroskleroz tehlike etkeni taşıyan bireylerde, erken yaşlarda aterosklerozdan korunma amacı ile de kullanılmasının önerilmesi ve bunun tartışılması gerektiği kanısındayız. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 197-205*)

Anahtar kelimeler: Losartan, ateroskleroz, karotis arteri, intima-media kalınlığı, hipertansiyon

ABSTRACT

Objective: There are findings about negative effects of angiotensin 1 (AT1) receptor stimulation at every stage of atherosclerosis formation. Recently, AT1 receptors, especially the effects of AT1 receptor antagonists on the regression of atherosclerosis, are being researched intensively. Measurement of carotid artery thickness has been accepted as a marker of atherosclerosis. In our study, we investigated the effect of AT1 receptor antagonist, losartan, on the carotid artery intima-media thickness of newly diagnosed hypertensive patients.

Methods: We reached to 450 individuals by the stratified and random sampling method and measured their blood pressure to find out undiagnosed hypertensive patients. Fifty-one patients (mean age 54±9 years) were accepted to participate in our study. Forty-nine of them (33 women and 16 men) completed the study. After the measurements of the carotid artery intima-media thicknesses by B-mode Doppler ultrasonography, their blood tests were performed and arterial blood pressures were measured. Soon after, treatment with losartan as an antihypertensive agent was begun. All measurements were repeated on the eighth month of this therapy.

Results: The mean systolic and diastolic blood pressure of the cases were 167±14 mmHg and 102±8 mmHg, respectively. At the end of the eighth month these measurements regressed to 139±11 mmHg and 84±8 mmHg, respectively (p<0.05). Meaningful regression of carotid artery intima-media thickness was established. The mean regression was 0.10±0.19 mm (p=0.004) for women, 0.18±0.29 mm (p=0.007) for men and 0.13±0.23 mm (p<0.001) for the study population. No relation was seen between the carotid artery intima-media thickness and first systolic and diastolic blood pressure measurements of the patients (r=0.122, p=0.403 and r=0.032, p=0.828, respectively).

Conclusion: We think that losartan should be recommended to use for protection against atherosclerosis at the young aged individuals that have multiple risks for atherosclerosis, other than hypertension. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 197-205*)

Key words: Losartan, atherosclerosis, carotid artery, intima-media thickness, hypertension

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Prof. Dr. Hulki Meltem Sönmez, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı 09100 Aydın, Türkiye Tel: +90 256 215 17 22 - +90 505 899 72 12 - +90 542 244 04 03 E-posta: hmsonmez@adu.edu.tr

Not: Bu çalışmamızın sonuçları "Second Mediterranean Meeting on Hypertension and Atherosclerosis. March 30 - April 3 2005, Antalya, Türkiye" kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş

Ateroskleroz, tüm dünyada en sık ölüm sebebidir. Dünya Sağlık Örgütü; 2020 yılında aterosklerozun, sadece mortalite değil yaşamı kısıtlayan sebeplerin de başında geleceğini öngörmektedir (1). Ateroskleroza gidişte genetik yatkınlık önemli bir etken olmakla birlikte oluşuma yardımcı çeşitli tehlike etkenleri de mevcuttur (2).

Aterojenik uyarılar sonucu ortaya çıkan endotel disfonksiyonunun aterosklerozun başlangıç evresi olduğu kabul edilmektedir (1). Son on yıldır endotel disfonksiyonu ile ilgili araştırmalar anjiyotensin II'nin (AT-II) ateroskleroz başlangıcı ve ilerlemesinde birçok katkılarının varlığına işaret etmektedir (3). Bunun üzerine çalışmalar renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) üzerinde yoğunlaşmıştır.

Kan basıncının düzenlenmesi, nöron işlevleri, endotel işlevleri, su ve tuz dengesinin sağlanmasında RAAS önemli bir düzenektir. Bu RAAS'nde etkin madde güçlü bir vazokonstriktör olan AT-II'dir (4). Anjiyotensin II, etkilerini birçok reseptör aracılığıyla; çoğu etkilerini ise AT1 reseptörü üzerinden göstermektedir (5). Bu AT1 reseptörlerinin uyarılmasıyla, vazokonstriksiyon, damar düz kas hücre çoğalması, damarsal dokuda bağ doku ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (DYL-K) birikimi oluşur. Yanı sıra endotel işlevlerinden özellikle nitrik oksit salınımı baskılanır (6). Bu bulgular AT1 reseptörlerinin ateroskleroz için olası bir tehlike etkeni olabileceğini düşündürmüştür. Aterosklerozun en erken evresi olan endotel disfonksiyonundan yağlı çizgilenmeye, plak oluşumundan yırtılmasına dek her aşamada, AT1 reseptör etkinliğinin işlevi olduğuna dair bulgular vardır (7). Söz konusu AT1 ve AT2 reseptörleri birbirlerini dengeleyici şekilde çalışırlar. Sonuçta AT2 reseptörleri uyarıldığında nitrik oksit üretiminde artış, vazodilatasyon, antiproliferatif etki ve apoptozis ortaya çıkar. Ayrıca, hücre farklılaşması, natriürez, doku hasarının onarılması gibi etkileri de vardır (8). Günümüzde AT1 reseptör aktivasyonu ve antagonistleri üzerinde yoğun araştırmalar yapılmakta ve aterosklerozun geriletmesinde AT1 reseptör antagonistlerinin etkisi araştırılmaktadır.

Bu çalışmamızda Aydın ilinde yeni saptadığımız hipertansif hastalarda kullanılan AT1 reseptör blokleri losartanın karotis arter intima-media kalınlığına (İMK) etkisini araştırdık. Bu şekilde losartanın aterosklerozu geriletici etkisinin olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Yöntemler

Araştırmamız ileriye dönük tek kör bir çalışmadır. Losartanın İMK'na etkisini araştırmak için, zaten antihipertansif ilaç kullanması gereken yeni tanı konulan hipertansif hastalar bulundu. Losartan başlanması öncesi ve sonrasında B-mod karotis arter ultrasonografisi ile İMK ölçüldü. Olgu sayısının çok fazla olamayışı dışında bir kısıtlılığımız yoktu. Bunun da nedeni maliyetin yüksek oluşu idi. Ayrıntılar aşağıda sunulmuştur.

Hasta seçimi ve sorgulama

Tanı almamış hipertansif bireylerin saptanabilmesi amacıyla, Aydın Valiliği'nden gerekli izin belgesi alındıktan sonra, Aydın ili merkez, ilçe ve köylerine gidildi. Tabakalı rasgele örnekleme yöntemi (9) ile karşılaşılan 450 kişi ile ev ve işyerlerinde görüşüldü. Kendilerine araştırma hakkında bilgi verilerek bu araştırmaya katılmak isteyip istemedikleri soruldu. Görüşülen 450 kişiden 300 kişi tarama-

ya katılmayı kabul etti. Kabul eden kişilere daha önceden hazırlanmış bir belge ile sormaca (anket) uygulandı. Sormaca belgesinde ad, soyad, cinsiyet, yaş, telefon numarası gibi kimlik bilgileri alındı. Sigara kullanıp kullanmadığı, boy ve kilosu, hipertansiyon tanısı olup olmadığı, antihipertansif ilaç kullanıp kullanmadığı soruldu. Ayrıca katılan kişiler ek hastalıklar ve kan basınçlarını etkileyebilecek ilaçlar yönünden de sorgulandı. Kan basınçları ölçüldü. Tüm bilgiler ve kan basıncı sonuçları sormaca belgesine kaydedildi.

Kan basıncının ölçülmesi

Katılımcı 300 kişi, yaklaşık 25°C oda sıcaklığında, 10 dakika dinlendirildi. Kişilerin oturur durumda, her iki koldan olmak üzere ve 2 dakika arayla ikişer kez sfigmomanometre ile sistolik ve diyastolik kan basınçları usulüne uygun olarak ölçüldü. Korotkoff seslerinin net olarak duyulmaya başlandığı (Korotkoff faz I) kan basıncı düzeyi sistolik kan basıncı, Korotkoff seslerinin kaybolduğu kan basıncı düzeyi (Korotkoff faz V) diyastolik kan basıncı olarak değerlendirildi (10). Hastalar, 3 gün sonra kan basınçlarının tekrar ölçülmesi için hastaneye çağırıldı. Ölçümden önceki 30 dk içinde sigara içilmemesi, alkol, kahve gibi içecekler alınmaması belirtildi. Kan basınçları aynı şekilde ölçülerek kaydedildi. Kan basıncı ölçüm tekrarı, gözlemciler arası farklılığı gidermek için aynı kişi tarafından yapıldı. Fakat ölçümü yapan gözlemci, katılımcının 3 gün önceki kan basıncı kaydına bakmadan ölçüm yaptı. Kan basınçları her iki ölçümde de sistolik 140 mmHg, diyastolik 90 mmHg'nin üzerinde ölçülenlere JNC VII uyarınca hipertansiyon tanısı konuldu (11). Hipertansif bulunan 60 olguya araştırma ile ilgili bilgi verilerek katılıp katılmak istemedikleri soruldu. Olgulardan 54'ü onay verdi ve çalışmaya alındı.

Olgulara yaklaşım

Hastaların öyküleri alındı. Ayrıntılı sistemik fizik bakıları yapıldı. Sağaltıma başlamadan önce elektrokardiyogramları çekildi. Vücut kitle indeksleri belirlendi. Dokuz-12 saatlik açlık sonrasında açlık kan şekeri, serum potasyum, kreatinin, yüksek yoğunluklu lipoprotein (YYL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (DYL) kolesterol, trigliserid (TG) değerleri I Lab-900 cihazında IL Test CK-NAC kitleri ile ölçüldü. Tiroid fonksiyon testleri (serbest T3, T4 ve TSH) Elecsys 2010 (Roche-Hitachi) cihazı ile Roche kitleri kullanılarak ölçüldü. Cushing, primer aldosteronizm, uyku apne sendromu, tiroid ve paratiroid hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, renovasküler hastalık, feokromositom, aort koarktasyonu gibi tanımlanabilir bir hipertansiyon nedeni düşündürmeyen ve kronik steroid sağaltımı ya da hipertansiyonu tetikleyebilen ilaç kullanımı öyküsü olmayan 51 olgu ile çalışmaya devam edildi. Diğer üç hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu 3 hastadan ikisinde hipertiroidi, birinde ise kronik böbrek yetmezliği saptanmıştı. Çalışma dışı bırakılan hastalar ileri inceleme ve sağaltım için ilgili polikliniklere yönlendirildiler. Sağaltım başlangıcından sonraki ikinci ayda, kan basıncı kontrollerinde, kan basıncı regülasyonu için ikinci bir antihipertansif ilaca gerek duyulan iki hasta daha çalışmadan çıkarıldı.

Karotis arter ultrasonografi

Araştırmaya katılan 51 hipertansif hastanın sağaltımına başlamadan önce bilateral karotis arter İMK ölçüldü. Tüm taramalar supin pozisyonda klinik bilgilerden habersiz uzman radyolog tarafından yapıldı. İlaç başlama tarihleri ve kontrol zamanları konusunda radyoloğa bilgi verilmedi. B-mod ultrasonografi cihazı (EUB-420, HITACHI, Tokyo, Japonya) ve 7.5-MHz lineer transdüser kullanıldı. Sağ ve sol ana karotis arter (AKA), internal karotis arter (İKA) ve

eksternal karotis arter (EKA) belirli segmentleri lateral transdüser açısı ile görüntülendi. Bulbus karotisten ya da bifurkasyondan 1 cm proksimalde AKA için; İKA ve EKA için ise bifurkasyondan 1 cm distalde sagittal düzlemde görüntüler elde edilerek proba en uzak duvardan ölçümler yapıldı. Ölçümlere plaklar dahil edilmedi. Plaklar ayrıca belirlendi ve ölçüldü. Lümen ile intima-media-adventisya arasındaki mesafeden İMK ölçüldü. Bir olguda ölçülen tüm duvar kalınlıkları, hem ait olduğu damar adıyla, hem de toplam ateroskleroz göstergesi için tümünün ortalaması şeklinde de ele alındı. İkinci İMK ölçümü, sağaltımın sekizinci ayında aynı şekilde yapıldı.

Losartan başlanması ve hasta gözlemi

İki taraflı karotis arter İMK ölçümleri yapılan hastalara, 50 mg/gün Losartan potasyum başlandı (Cozaar 50 mg tablet, Merk Sharp Dohme, ABD). İlaçlar firma desteğiyle değil; olağan reçeteleme işlemiyle temin edildi. Hastalara ilacı her gün düzenli olarak almaları gerektiği ve iki ay arayla kan basıncı ölçümlerine gelecekleri anlatıldı. Randevuları verildi. İlk iki ölçüm on gün arayla yapılarak kan basıncı yüksek seyreden hastalarda Losartan potasyum 100 mg/gün'e geçildi. Aynı şekilde ikişer ay arayla yapılan kan basıncı ölçümlerinde kan basınçları normale (sistolik kan basıncı<120 mmHg ve diyastolik kan basıncı <80 mmHg) indirilemeyen hastalarda da (14 olgu) Losartan potasyum 100 mg/gün'e geçildi. Karotis arter ultrasonografi ölçümleri sekizinci ayda tekrar yapıldı.

İstatistiksel yöntemler

Tüm sonuçlar SPSS for Windows version 10 (Chicago, IL, USA) yazılımında bilgisayara kaydedildi. Olgularımızdan toplanan verilerin irdelenmesinde tanımlayıcı istatistikler, Eşleştirilmiş-t testi, Mann-Whitney U, Wilcoxon T farklılık istatistikleri ile Pearson ve Spearman's bağıntı (korelasyon) istatistikleri yapıldı. Önce tüm olgularda, baylarda, bayanlarda, plak saptananlarda, plak saptanmayanlarda ayrı ayrı tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Bay ve bayan olgularda yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), açlık kan şekeri (AKŞ), TG, YYL, DYL ile sağaltım öncesi ve sonrası sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), sağ ve sol karotis arter duvar kalınlıkları açısından farklılık istatistiği yapmak üzere nonparametrik Mann Whitney U testi kullanıldı. Kan basıncı ölçütü olarak SKB ve DKB sağaltım öncesi ve kontrol ölçümlerini birbirleriyle karşılaştırabilmek için çoklu tekrarlı varyans analizi yapıldı.

Karotis arter duvar kalınlıklarına losartanın etkisini değerlendirebilmek için araştırma kitlesinde sağaltım öncesi ve sekizinci aydaki ölçümler arasında farklılık istatistiği yapıldı. Yöntem olarak eşleştirilmiş-t testi kullanıldı. Bayanlarda ve baylarda karotis arter duvar kalınlığı sağaltım öncesi ve sonrası farklılık istatistiği için olgu sayılarına uygun olarak baylar için Wilcoxon T testi, bayanlar için eşleştirilmiş T testi kullanıldı. Her bir olguda, toplam ateroskleroz yükünün göstergesi olmak üzere karotis arter duvar kalınlıklarının, sağaltım öncesi ve sonrası için ayrı ayrı aritmetik ortalamaları alındı. Bulunan değerler ile eşleştirilmiş-T testi farklılık istatistiği yapıldı. Ortalama karotis arter duvar kalınlığı sağaltım öncesi ve sekizinci ay ölçümleri arasındaki farklılığı bayanlarda ve baylarda ayrı ayrı saptayabilmek üzere eşleştirilmiş T testi farklılık istatistiği kullanıldı. Olgularımızda karotis arter duvar kalınlıklarındaki gerileme yüzdesi de hesaplandı. Bulunan yeni değerlerle de tanımlayıcı istatistik yapıldı. Plağı olan ve olmayanlarda gerileme yüzdeleri için ayrıca tanımlayıcı istatistik yapıldı. Bay ve bayanlarda gerileme miktarlarındaki farklılığı araştırmak için, araştırma kitlesinde plağı olan ve

olmayanlar arası farklılığı araştırmak, plak saptanmayan olgularda bay ve bayan arasında farklılık olup olmadığını araştırmak için, plak saptanan olgularda bay bayan arası farklılığı araştırmak üzere Mann-Whitney U farklılık istatistiği yapıldı.

Tanımlayıcı ve farklılık istatistiklerinden sonra bağıntı istatistiklerine geçildi. Olgularımızın sağaltım öncesi duvar kalınlıkları ile SKB ve DKB arasındaki bağıntı araştırıldı. Bunun için Pearson bağıntı istatistiği kullanıldı. Bu bağıntı, baylarda ve bayanlarda ayrıca araştırıldı. Bayanlarda Pearson korelasyon testi, baylarda Spearman's korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular

Araştırmaya 36-71 yaşlarında (ortalama 54±9 yıl), 33 bayan ve 16 bay, toplam 49 hasta alındı. Vücut kitle indeksi 22 ile 36 kg/m² arasında değişmekte idi (ortalama 29.6±3.3 kg/m²). Olguların AKŞ ortalaması 120.80±48.73 mg/dl idi. Diyabetes mellitus tip 2 tanılı üç hasta bu ortalamayı yükseltmişti. Bu üç hastanın kan şekeri hariç tutulduğunda ortalama 109.63±19.04 mg/dl'ye düşüyordu. Hastaların total kolesterol (TK) ortalaması 220.40±43.56 mg/dl, trigliserid ortalaması 147.73±84.12 mg/dl idi.

Sırasıyla, DYL ve YYL ortalamaları ise 141.08±35.81 mg/dl ve 50.80±13.02 mg/dl idi. Hastaların sağaltım öncesi SKB ortalama 167±14 mmHg, DKB ortalaması ise 102±8 mmHg idi. Losartan ile sağaltıma başlandıktan sekiz ay sonra ise SKB ortalaması 139±11 mmHg, DKB ortalaması ise 84±8 mmHg'ya düştü (Tablo 1).

Çalışmamızdaki bayanların ortalama yaşı 52.8±8.8 yıl, bayların ortalama yaşı 57.5±7.6 yıl idi. Bayanlarda ve baylarda VKİ, AKŞ, TK, TG, DYL, YYL ve kan basıncı ortalamaları Tablo 1'de verilmiştir. Bay ve bayan olgular arasında VKİ'nde anlamlı farklılık bulundu (p=0.001). Sağ eksternal karotis arter sağaltım öncesi duvar kalınlığı da aralarında anlamlı farklılık göstermekteydi (p=0.002).

Ayrıca sağaltım öncesi değerlerden sağ ana karotis arter duvar kalınlığı (p=0.006) ve sol eksternal karotis arter duvar kalınlığı (p=0.003) bay ve bayan olgular arasında oldukça anlamlı farklılık göstermekteydi. Losartan ile sağaltım sonrasında sekizinci ayda yapılan kontrol ölçümlerde sol eksternal karotis arter (p=0.013) ve sol ana karotis arter duvar kalınlıklarında (p=0.028) bay ve bayanlar arasında anlamlı farklılık vardı. Diğer değişkenlerde anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Losartan sağaltımı ile SKB'nda ortalama 167±14 mmHg'dan 139±11 mmHg'ya düşüş istatistiksel olarak da yüksek derecede anlamlı bulundu (p<0.001); DKB ise olgularımızda ortalama 102±8 mmHg'dan 84±8 mmHg'ya düştü. Bu da istatistiksel açıdan oldukça anlamlı idi (p<0.001).

Olguların sağaltım öncesinde üç ayrı yerden ölçülen karotis arter duvar kalınlıkları ortalamaları sırasıyla, sağ internal karotis arterde 0.96±0.30 mm, sağ eksternal karotis arterde 0.76±0.29 mm, sağ ana karotis arterde ise 1.06±0.32 mm, sol internal karotis arterde 0.96±0.29 mm, sol eksternal karotis arterde 0.78±0.28 mm, sol ana karotis arterde ise 1.07±0.32 mm olarak saptandı. Sağaltım sonrasında ortalama duvar kalınlıkları, tüm ölçüm yapılan karotis arter ve dallarında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gerilemiş olarak saptandı (Tablo 2, 3).

Olgularımızda losartan ile sağaltım öncesi ve sekizinci ay karotis arter B-mod ultrasonografi ölçümleri ile karotis arter İMK'nda sağaltım öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı farklılık saptandı. Ol-

gularımızda sağ internal karotis arter kalınlığında ortalama 0.15 ± 0.32 (%95 GA: 0.00-0.24) mm azalma gözlemlendi. Bu farklılık istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı ($p=0.002$). Sağ eksternal karotis arter duvar kalınlığındaki gerileme ortalama 0.06 ± 0.22 mm (%95 GA: 0.00-0.13) olup anlamlı bir farklılık göstermekteydi ($p=0.049$). Sağ ana karotis arter duvar kalınlığında ortalama 0.12 ± 0.28 mm'lik, (%95 GA: 0.04-0.20) azalma da oldukça anlamlı idi ($p=0.005$). Sol karotis arter duvar kalınlıklarından İKA duvar kalınlığı ortalama 0.18 ± 0.34 mm, (%95 GA: 0.08-0.27) azaldı, istatistiksel açıdan oldukça anlamlı bir farklılık ($p=0.001$). Sol EKA duvar kalınlığı ise 0.11 ± 0.26 mm, (%95 GA: 0.04-0.18) gerileyerek anlamlı bir farklılık gösterdi. Sol AKA ise sağaltım sonrası 0.15 ± 0.32 mm, (%95 GA: 0.06-0.24) azalmıştı. Bunda da istatistiksel açıdan oldukça anlamlı bir farklılık belirlendi ($p=0.002$) (Tablo 2).

Bu farklılıklar, bay ve bayanlarda ayrı ayrı araştırıldığında (Tablo 4, 5) bayanlarda sağ İKA, sol İKA, ve sol AKA duvar kalınlıklarında losartan ile sağaltım öncesi ve sekizinci aydaki kontrol ultrasonografi ölçümlerinde belirgin derecede azalma (sırasıyla, 0.16 mm, 0.15 mm, 0.15 mm) ve anlamlı oranda farklılık saptandı (sırasıyla

$p<0.001$, $p=0.009$, $p=0.002$). Diğer karotis arter duvar kalınlıklarında azalma mevcuttu, ancak bu azalma anlamlı farklılık göstermiyordu. Baylarda da losartan ile sağaltım öncesi ve sekizinci aydaki karotis arter duvar kalınlıkları kontrol ölçümleri arasındaki farklılık araştırıldı. Buna göre sağ EKA, sağ AKA, sol İKA, sol EKA duvar kalınlıklarında sağaltım öncesi ve sonrası ölçümlerde anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.016$, $p=0.015$, $p=0.035$). Hastaların karotis arter duvar kalınlıkları ortalamasında sağaltım öncesi ve sekizinci aydaki ölçümler arasında 0.13 ± 0.23 mm azalma (%95 GA: 0.06-0.19; $p<0.001$) saptandı (Tablo 4, 5).

Olgulardan 37 kişide (%75.5) plak saptanmazken, 12 kişide (%24.5) çeşitli büyüklüklerde plaklar gözlemlendi. Plaklı olan ve olmayan olgularda yaş, VKİ, AKŞ, TK, TG, DYL, YYL, SKB ve DKB'larında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Plaklı olmayan bay ve bayanların yaşları arasında (sırasıyla 60.56 ± 6.26 ile 51.96 ± 8.54) anlamlı farklılık bulundu ($p=0.008$). Ayrıca sağaltım sonrası sol eksternal karotis arter duvar kalınlıklarında da anlamlı farklılık vardı ($p=0.01$). Diğer değişkenlerde anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 1. Araştırma kitemizdeki tanımlayıcı bulgular

Parametreler	Tüm katılımcılarda			Bayanlarda			Baylarda			p* Bay-Bayan
	En düşük	En yüksek	Ortalama±ss	En düşük	En yüksek	Ortalama±ss	En düşük	En yüksek	Ortalama±ss	
Yaşı, yıl	36	71	54±9	36	69	52.8±8.8	42	71	57.5±7.6	AD
VKİ, kgm ²	22	36	29.6±3.3	22	36	30.52±3.07	25	36	27.62±2.96	AD
AKŞ, mg	74	335	120.80±48.73	74	335	126.24±57.88	88	138	109.56±15.83	AD
TK, mg	150	386	220.04±43.56	150	386	222.15±48.62	176	289	215.69±31.60	AD
TG, mg	30	86	50.80±13.02	48	347	136.48±64.46	56	364	158.44±93.02	AD
YDL, mg	48	425	147.70±84.12	30	86	53.15±14.77	35	57	45.94±6.28	AD
DYL, mg	78	222	135.15±35.81	78	280	140.55±42.91	95	222	142.19±33.62	AD
SKB1, mmHg	145	200	166.63±14.27	145	200	166.21±14.25	150	200	167.50±14.72	AD
SKB2, mmHg	120	180	150.71±14.43	120	180	151.06±15.25	120	170	150.00±13.04	AD
SKB3, mmHg	110	160	138.78±10.68	110	160	138.48±11.21	120	150	139.38±9.81	AD
DKB1, mmHg	80	120	102.04±8.29	80	120	101.36±8.41	95	120	103.44±8.11	AD
DKB2, mmHg	80	110	90.71±8.60	80	110	90.30±8.56	80	110	91.56±8.89	AD
DKB3, mmHg	65	100	84.29±8.04	65	100	82.73±8.21	75	100	87.50±6.83	AD

Eşleştirilmemiş Student t testi

AD - anlamlı değil, AKŞ- açlık kan şekeri, DKB- diyalistik kan basıncı, (1, 2, ve 3 rakamları, sırasıyla ilk, orta ve üçüncü ölçümleri göstermektedir), DYL- düşük yoğunluklu lipoprotein, SKB- sistolik kan basıncı, ss- standart sapma, TG- trigliserid, TK- total kolesterol, VKİ- vücut kitle indeksi, YYL- Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Tablo 2. Araştırma kitemizde losartan ile sağaltım öncesi ve sekizinci aydaki İMK ölçüm bulguları ve farklılık istatistikleri

Parametreler	İlk ölçüm Ortalama±ss, mm	İkinci ölçüm Ortalama±ss, mm	Ortalama gerileme±ss, mm	p*
Sağ İKA	0.96±0.30	0.81±0.20	0.15±0.32	0.002
Sağ EKA	0.76±0.29	0.69±0.22	0.06±0.22	0.049
Sağ AKA	1.06±0.32	0.94±0.24	0.12±0.28	0.005
Sol İKA	0.96±0.29	0.78±0.22	0.18±0.34	0.001
Sol EKA	0.78±0.28	0.68±0.2	0.11±0.26	0.005
Sol AKA	1.07±0.32	0.92±0.23	0.15±0.32	0.002

* - Eşleştirilmiş-t testi sonuçları.

AKA- ana karotis arter, EKA- eksternal karotis arter, İKA- internal karotis arter, İMK- intima media kalınlığı, ss- standart sapma

Olguların sağaltım öncesi SKB veya DKB ile ortalama karotis arter duvar kalınlığı arasında kayda değer bir bağıntı yoktu (sırasıyla $r=0.122$ $p=0.403$ ve $r=0.032$ $p=0.828$). Bu bağıntı istatistiği, bay ve bayanlarda ayrı ayrı yapıldığında da benzer sonuç görüldü.

Olgularımızın karotis arter duvar kalınlıklarında losartan sağaltımı ile gerileme yüzdeleri sırasıyla sağ İKA'de %9.39, sağ EKA'de %2.43, sağ AKA'de %6.06 iken sol İKA'de %12.04, sol EKA'de %7.43, sol AKA'de %7.32 idi. Karotis arter duvar kalınlıkları ortalamasında-

ki gerileme yüzdesi ise %9.39 bulundu (Tablo 5).

Bay ve bayanlarda karotis arter duvar kalınlıklarının gerileme yüzdeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 5). Plağı olan ve olmayanlar arasında ise sağ EKA ($p=0.006$), sol İKA ($p=0.05$), sol EKA'de ($p=0.006$) gerileme yüzdeleri anlamlı olarak farklıydı. Bu anlamlı farklılık tüm duvarların ortalama kalınlığının gerileme yüzdelerinde de ($p=0.006$) gözlenmekteydi (Tablo 6).

Tablo 3. Bayanlarda ve baylarda losartan ile sağaltım öncesi ve sekizinci aydaki karotis arter İMK ölçümleri (1 ve 2'inci ölçümler) ile farklılık istatistikleri

Parametreler	Bayanlarda (s=33)	p	Baylarda (s=16)	p*
Sağ İKA 1, mm	0.93±0.27; 0.90 (0.4-1.6)	0.000	1.00±0.35; 1.00 (0.6-2.0)	0.218
Sağ İKA 2, mm	0.78±0.19; 0.80 (0.4-1.2)		0.87±0.20; 0.85 (0.4-1.2)	
Sağ EKA 1, mm	0.66±0.23; 0.60 (0.3-1.4)	AD	0.95±0.30; 0.95 (0.5-1.4)	0.004
Sağ EKA 2, mm	0.65±0.19; 0.70 (0.3-1.1)		0.79±0.26; 0.70 (0.5-1.4)	
Sağ AKA 1, mm	0.97±0.29; 0.90 (0.4-1.6)	AD	1.23±0.30; 1.25 (0.5-1.6)	0.016
Sağ AKA 2, mm	0.90±0.25; 0.90 (0.4-1.4)		1.01±0.21; 1.00 (0.6-1.4)	
Sol İKA 1, mm	0.93±0.26; 0.90 (0.5-1.6)	0.009	1.03±0.33; 1.00 (0.5-1.7)	0.015
Sol İKA 2, mm	0.78±0.22; 0.80 (0.4-1.3)		0.79±0.22; 0.80 (0.4-1.2)	
Sol EKA 1, mm	0.69±0.22; 0.70 (0.3-1.2)	AD	0.97±0.30; 1.00 (0.6-1.6)	0.035
Sol EKA 2, mm	0.62±0.17; 0.60 (0.4-1.0)		0.78±0.21; 0.70 (0.5-1.4)	
Sol AKA 1, mm	1.02±0.28; 1.10 (0.5-1.7)	0.002	1.18±0.38; 1.15 (0.5-2.1)	0.061
Sol AKA 2, mm	0.87±0.20; 0.90 (0.4-1.4)		1.03±0.25; 1.00 (0.6-1.5)	

Ortalama±SS; Mediyen (En düşük-En yüksek) değerleri

Bayanlarda eşleştirilmiş T testi ile baylarda Wilcoxon T testi

AD- anlamlı değil, AKA- ana karotis arter, EKA- eksternal karotis arter, İKA- internal karotis arter, İMK- intima media kalınlığı, M- mediyen değeri, ss- standart sapma

Tablo 4. Kitlede, bay ve bayanlarda İMK ortalama gerileme bulguları

	Bayanlarda		Baylarda		Araştırma kitesi	
	Ortalama gerileme, mm	p	Ortalama gerileme, mm	p	Ortalama gerileme, mm	p
İMK ortalamasındaki gerileme	0.10±0.19 0.08 (-0.28-0.52)	0.004	0.18±0.29 0.14 (-0.48-0.95)	0.007	0.13±0.23 0.10 (-0.48-0.95)	<0.001

Ortalama±SS, Mediyen (En düşük-En yüksek) değerleri

Bayanlarda eşleştirilmiş T testi ile baylarda Wilcoxon T testi

İMK- intima media kalınlığı, M - mediyen değeri, ss- standart sapma

Tablo 5. Karotis arter İMK'lerinde losartan sağaltımı ile oluşan gerileme yüzdeleri ve bay-bayan arası farklılık istatistiği

Parametreler	Gerileme, %	p* Bay-bayan
Sağ İKA	9.39	AD
Sağ EKA	2.44	AD
Sağ AKA	6.06	AD
Sol İKA	12.04	AD
Sol EKA	7.43	AD
Sol AKA	7.32	AD
Ortalama kalınlıkta	9.39	AD

*Mann-Whitney U testi

AD- anlamlı değil, AKA- ana karotis arter, EKA- eksternal karotis arter, İKA- internal karotis arter, İMK- intima media kalınlığı

Tartışma

Çalışmamızda, hipertansif hastalarda kullanılan AT1 reseptör blokleri losartanın karotis arter intima-media kalınlığına etkisini araştırdık. Bunun için kırk dokuz yeni hipertansif hastada, karotis arter ve dallarında duvar kalınlıkları ölçülüp antihipertansif olarak Losartan sağaltımına başlandı. Sekizinci ayda duvar kalınlık ölçümleri yinelenildi. Olgularda kan basınçları ile karotis arter intima media kalınlıklarında, ortalama olarak, bayanlarda $0.10±0.19$ mm ($p=0.004$), baylarda $0.18±0.29$ mm ($p=0.007$) ve tüm olgularda $0.13±0.23$ mm ($p<0.001$) olarak anlamlı gerileme olduğu saptandı.

Yapılan hayvan deneylerinin sonuçları RAAS'nin ateroskleroz oluşumundaki önemini vurgulamaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü verilen, kolesterolden zengin diyetle beslenmiş tavşanlar, spontan hipertansif ratlar (12-14) ve cynomolgus maymunlarında (Macaca fascicularis) (15, 16) antiaterojenik etkiler göz-

lenmiştir. Aortik lezyon alanında gerileme, intimal kalınlaşmada azalma saptanmıştır. Anjiyotensin-II reseptör blokleri (ARB) ile yapılan hayvan çalışmaları da benzer bulgularla sonuçlanmış ve aterosklerozun ilerlemesinin önlenmesinde ARB'leri etkili bulunmuştur (17, 18). Bu konuda sunulan son iki çalışmada losartan ve olmesartan kullanılmıştır.

Strawn ve ark.ları (19) diyetle hiperlipidemik yapılmış erkek cynomolgus maymunlarına losartan vermişler ve damar yapısı olarak insanlarınkine çok benzediği için seçtiklerini de ayrıca belirtmişlerdir. Miyazaki ve ark.ları (20) ise cynomolgus maymunlarında olmesartan kullanmışlardır. Her iki araştırmanın da yağlı çizgilenmede belirgin azalma, aterosklerotik lezyon bölgesinde ve aort İMK'ında belirgin gerileme ile sonuçlandığı bildirilmiştir.

İnsanlarda aterosklerozun araştırılması tıp ahlakı uyarınca histoloji düzeyine inmemektedir. Aterosklerozun saptanmasına yönelik girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemler günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. American Heart Association tarafından aterosklerozun belirlenmesinde en yararlı yöntem olarak karotis arter İMK ölçümü önerilmektedir (21). B-mod ultrasonografi ile karotis arter İMK ölçülebilmektedir. Karotis arter İMK'nın kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan hastalarda miyokard infarktüsü ve inme olasılığı ile doğru orantı gösterdiğini destekleyen birçok ileriye dönük epidemiyolojik çalışma vardır. Bunlardan ikisi, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study (22) ve Cardiovascular Health Study (CHS) (23), ABD'de büyük kitlelerde yapılmıştır. Atherosclerosis Risk in Communities çalışması 1987-1989 yılları arasında ABD'nin dört ayrı bölgesinde 5-65 yaş arası 15.792 kişiye bazal karotis B mod USG ile İMK ölçülmüş ve 4-7 yıl arayla ölçümler yinelenmiştir. Karotis arter İMK'ndaki artış, koroner arter hastalığı olasılığında artma ile ilişkili bulunmuştur. Cardiovascular Health Study 1988 yılında başlatılmış, 65 yaş ve altındaki 4476 kişide, karotis arter İMK ile miyokard infarktüsü ve inme arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yaklaşık 6 yıllık izlem sonrası karotis arter İMK ölçümleri kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur. Cahn ve ark.nın (24) 152 koroner arter hastasında yapmış olduğu çalışmada, çeşitli laboratuvar incelemeleri ve karotis arter ultrasonografisi uygulanan hastalar 6-11 ay izlenmiş. Bu süre içinde 22 damarsal olay (miyokard infarktüsü, geçici iskemik atak, inme, koroner anjiyoplasti, vb) geliştiğini saptamışlar. Girişimsel olmayan yöntemle ölçülen karotis aterosklerozun koroner arter hastalarında prognostik önem taşıdığı sonucunu ortaya çıkarmış-

lar (24). Bir başka çalışmada ise AKA İMK, koroner arter hastalarında miyokard akım kapasitesi ile bağıntılı bulunmuş ve karotis arter İMK ölçümünün, koroner aterosklerozunun, girişimsel olmayan bir belirteci olarak önemi vurgulanmıştır (25). Bu verilerin ışığında çalışmamızda ateroskleroz belirteci olarak karotis arter İMK ölçümünün kullanılması yeğlendi. Karotis arter İMK'na losartan'ın etkisinin olup olmadığı belirlenmeye çalışıldı.

Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR) ve Multicenter European Research trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) araştırmaları birbirine benzer yapıdadır. MARCATOR grubu 1400 hastada çalışmış ve silazapril altıncı ayın sonunda restenoza etki etmeyerek başarısızlıkla sonuçlanmış (26). MERCATOR grubu ise 653 hastada altı aylık silazapril kullanımı sonrası klinik ve anjiyografik gerileme gözlenmemiş (27). Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET) ise 1750 hastanın katıldığı bir araştırma olup üç yıllık gözlem sonrası klinik olarak ve anjiyografik restenoz sıklığında plasebo ve quinapril arasında fark saptanmamış (28). Hayvan ve insan araştırma sonuçlarındaki bu tutarsızlık ilaç dozlarında yetersizlik, aterosklerotik lezyon ölçümünde teknolojik yetersizlik, hasta sayısının fazla olması sebebiyle takip zorluğu ve beraberinde hasta uyumunda bozukluk ile ilişkili olabilir diye düşünülmüş. Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE) araştırması, insanlarda, aterosklerozun ilerlemesinde ACE inhibitörünün etkili olabileceğini gösteren ilk çalışmadır. Araştırmaya 55 yaş ve üstünde 732 yüksek kardiyovasküler riskli hasta alınmış. Aterosklerozun ilerlemesi B-mod karotis arter ultrasonografisi ölçümleri ile izlenmiş. İntima-media kalınlıkları, önceden belirlenmiş 12 kesitte ölçülmüş ve hastalar yaklaşık 4.5 yıl izlenmiş. Sonucunda İMK ilerlemesinde belirgin gerileme saptanmış. Bu gerilemenin tek başına kan basıncındaki düşmeyle açıklanamayacağı belirtilmiştir (29).

Çalışmamızda, sağ ve sol karotis arterde İMK ölçümü, her olguda AKA, İKA ve EKA olmak üzere 3 ayrı arterde yapıldı. Losartan ile sağaltım sonrası ölçülen tüm karotis arter İMK'larında anlamlı gerileme gözlemlendi. Araştırmamızda sekiz ay kadar izlediğimiz hastalarımızdan sadece üçü diyabetik idi. Losartan kullanımı sonrası sağ AKA İMK'nda 0.12±0.28 mm (p=0.005), sol AKA İMK'nda ise 0.15±0.32 mm'lik (p=0.002) anlamlı gerileme saptandı. Hosomi

Tablo 6. Plağı olan ve olmayan gruplarda İMK ortalama gerileme yüzdeleri için farklılık istatistiği

Parametreler	Plağı olmayanlarda gerileme, % (s=37)	Plağı olanlarda gerileme, % (s=12)	p*
Sağ İKA	6.41 ; 11.11, (-100.00-42.86)	18.59 ; 20.83, (-20.00-80.00)	AD
Sağ EKA	-4.05 ; 00.00, (-66.67-41.67)	22.45 ; 25.39, (-42.86-60.00)	0.006
Sağ AKA	3.13 ; 00.00, (-100.00-38.46)	15.09 ; 15.00, (-22.22-62.50)	AD
Sol İKA	6.78 ; 12.50, (-140.00-57.14)	28.28 ; 26.13, (-30.00-73.33)	0.05
Sol EKA	0.91 ; 00.00, (-50.00-50.00)	27.55 ; 33.33, (-25.00-60.00)	0.006
Sol AKA	4.46 ; 16.66, (-180.00-41.18)	16.16 ; 8.71, (-16.67-60.00)	AD
Ortalama kalınlıkta	5.12 ; 8.33, (-90.63-38.75)	22.59 ; 27.53, (-19.67-64.77)	0.006

Yüzde ve Medyan (En düşük-En yüksek) değerleri

* - Mann-Whitney U testi

AD- anlamlı değil, AKA- ana karotis arter, EKA- eksternal karotis arter, İKA- internal karotis arter, İMK- intima media kalınlığı, M - medyan değeri

ve ark.ları (30) Tip 2 diyabetik 98 hastada ACE inhibitörü enalaprilin AKA İMK'ndaki ilerlemeye etkisini araştırmışlar. İki yıl izlemi yapılan hastaların sağ ve sol AKA İMK'nda yıllık 0.010 ± 0.004 mm gerileme gözlemişler. Uzun süreli kullanımlarda enalaprilin AKA İMK ilerlemesini yavaşlattığını belirtmişler.

European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) hafif-orta hipertansif ve düşük riskli hastalarda RAAS antagonizmasının ateroskleroza etkisini, ACE inhibitörü perindoprilin kullanıldığı klinik bir araştırmayla göstermiştir. Düşük riskli 12218 stabil koroner arter hastası araştırmaya alınmış. Bunlardan 6110'u 3 yıl süreyle perindopril kullanmış. Tüm kardiyovasküler olaylarda plaseboya göre oldukça anlamlı bir azalma saptanmıştır (31).

Losartan Vascular Regression Study (LAARS), ARB'lerinin İMK'na etkisini araştıran ilk büyük çaplı araştırmadır. İki yıl boyunca AKA İMK ölçülen hipertansif hastalarda losartan ve atenololün etkileri karşılaştırılmış. Çift kör, randomize, kontrollü bu çalışmaya 35-65 yaş arası 280 hafif-orta hipertansiyonlu hasta alınmış. Sağ ve sol AKA İMK'ları 0.8-1.5 mm arasında bulunmuş. Yüz kır iki hasta losartan, 138 hasta atenolol ile sağaltım yapılmış. İki yılın sonunda, AKA ortalama İMK'nda belirgin gerileme saptanmış. Losartan ile yıllık gerilemenin 0.038 ± 0.004 mm ($p \leq 0.001$), atenolol ile yıllık gerilemenin 0.037 ± 0.004 mm ($p \leq 0.001$) olduğu görülmüş. Araştırmada losartanın AT-II antagonizması ile vasküler hipertrofinin erken safhalarını geriletebileceği, bunun da AKA İMK'ndaki gerileme ile gösterildiği belirtilmiş (32). Araştırmamıza katılan 49 olgunun sekiz aylık losartan kullanımı sonrasında sağ AKA 0.12 ± 0.28 mm ($p=0.005$), sol AKA İMK'nda ise 0.15 ± 0.32 mm'lik ($p=0.002$) gerileme gözlemlendi. Ancak LAARS sonuçlarına göre losartan ve atenolol arasında AKA İMK'nda gerileme ile ilgili anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Losartan Vascular Regression Study'de ve bu araştırmamızda, losartanın kan basıncını düzenleyerek karotis arter İMK'nı geriletmediği de düşünülebilir. Bu kanıt ancak histolojik düzeyde bir çalışmayla elde edilebilir. Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS) (33), isradipin ve hidroklorotiyazidin kan basıncını belirgin olarak düşürdüğünü ancak İMK'nda ilerlemenin devam ettiğini göstermiş. Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS) (34) verapamil ve klortalidonun kan basıncında belirgin düşme göstermesine rağmen İMK'nı etkilemediğini saptamış. International Nifedipine GITS (Goal In hypertension Treatment Study) sonuçlarında ise nifedipin kan basıncında gerileme ile birlikte İMK'nda da ilerlemede yavaşlama gözlenmiş, oysa amilorid-hidroklorotiazid birlikte verildiğinde kan basıncı düşmesine rağmen İMK ilerlemede hiçbir yavaşlama olmamış (35). Bu verilere dayanarak İMK'ndaki değişikliklerin kan basıncındaki düşmeden bağımsız olduğu düşünülebilir.

Araştırmamızda sağ ve sol İKA, EKA, AKA İMK'larına ek olarak ortalama İMK'larında da losartan ile sağaltım öncesi ve sekizinci aydaki ölçümler arasında belirgin gerileme görüldü. Bu gerilemeler istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı. Bir antihipertansif olan losartanın olgularımızın sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki düşme ile sağ ve sol İKA, EKA, AKA ve ortalama İMK'ları arasında zayıf ve istatistiksel olarak anlam taşımayan bağıntı saptandı. Bu sonuç bize losartanın antihipertansif etkinin ötesinde farklı bir yoldan karotis arter intima-media kalınlığında gerileme sağladığını düşün-

dürmektedir. Bu farklı yol ateroskleroz ve RAAS arasında köprü niteliğindeki AT-II ve onun aterosklerotik etkilerinden sorumlu AT1 reseptörleriyle ilişkili olabilir. Losartanın AT1 reseptörlerini baskılayarak AT-II antagonizması ile olgularımızda aterosklerozun erken evrelerinde ilerlemeyi durdurduğu ve hatta geriletmediği düşünülebilir.

İrbesartan'la yapılmış bir araştırmada 33 stabil koroner arter hastasında 6 aylık irbesartan sağaltımı öncesi ve sonrasında yangı belirteçleri olan tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa), "vascular cell adhesion molecule-1" (VCAM-1) düzeyleri ölçülmüş ve irbesartanın TNF alfa ve VCAM-1 üzerinde belirgin azaltıcı etkisi saptanmış. Aterosklerozun yangısal bir süreç olduğundan hareketle irbesartanın AT1 reseptör blokajı ile AT-II antagonizması yaparak erken aterosklerozda bu süreci geciktirebileceği öne sürülmüş (36). Başka bir araştırmada ise apolipoprotein E fareler üzerinde çalışılmış ve irbesartanın makrofaj birikimi ve sitokin sunumunu engelleyerek inflamasyonda baskılayıcı rol aldığını ve bu şekilde aterosklerotik lezyonları geriletebileceğini belirtmişler (37). Heras ve ark.ları (38); aterosklerotik tavşanlarda ARB valsartanın intimal lezyonları anlamlı oranda geriletmediği ve damar lümen alanını artırdığını gözlemişler. Antihipertansif etkilerinin yanında ARB'lerinin aterosklerozun geriletilmesinde önemli rol oynayabileceğine dikkati çekmişlerdir (38).

İntima-media kalınlığındaki ilerlemenin yaşla birlikte artış gösterdiği düşünülmektedir (39). Stensland-Bugge ve ark.ları (39) karotis ateroskleroz ile cinsiyet ilişkisini araştırmışlardır. Norveç'te 1994-1995 yılları arasında 25-84 yaşları arasında toplam 6408 kişide yaptıkları araştırmada B-mod ultrasonografi kullanılarak AKA duvarı ve bifurkasyonundan ölçümler yapılmış. Yaş ile birlikte her iki cinsten de İMK'nda artış olmasına karşın, baylarda bayanlara göre daha fazla miktarda bir ilerleme gözlenmiş. Bayan-bay arası AKA İMK değerlerinde 0.07 mm anlamlı bir farklılık saptanmış ($p < 0.0001$). Cinsiyete bağlı olarak ortaya çıkan bu farklılığı aterosklerozun cinsiyetle ilişkisinden çok lümen çapı gibi fizyolojik cinsiyet farklılıklarına bağlamışlar. Çalışmamızda, bay-bayan olguların sağ AKA, sağ EKA ve sol EKA İMK'ları arasında anlamlı farklılık belirlendi ($p=0.006$, $p=0.002$, $p=0.003$). Losartan ile sağaltım sonrasında ise yalnızca sol AKA ve sol EKA İMK'ları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.028$, $p=0.013$). Bayanlarda sağ İKA, sol İKA, sol AKA İMK'larında istatistiksel olarak anlamlı gerileme gözlemlendi ($p < 0.001$, $p=0.009$, $p=0.002$). Baylarda losartan kullanımı sonrası sağ EKA, sağ AKA, sol İKA, sol EKA İMK'larında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.004$, $p=0.016$, $p=0.015$, $p=0.035$). Bay ve bayanlarda ayrı ayrı incelendiğinde losartan kullanımı sonrası karotis arter İMK'larında anlamlı bir gerileme görülmesine rağmen bay ve bayan arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Sonuçlarımızın, Stensland-Bugge ve ark.nın (39) bulgularına benzer olmadığı görülmektedir. Sağ AKA'de ortalama gerileme yüzdesi %6.06 olup bay ve bayanlar arasında anlamlı bir farklılık göstermemekteydi ($p=0.099$). Sol AKA İMK gerileme yüzdesi ise ortalama %7.32 idi ve bay-bayan arasında anlamlı bir farklılık göstermiyordu. Bay-bayan arası karotis arter İMK'larında anlamlı bir fark saptamayışımız bize cinsiyete bağlı fizyolojik değişikliklerin antiaterosklerotik sağaltımı etkilemeyebileceğini düşündürülebilir.

Kitamura ve ark.ları (40) yaşlı Japon baylarda karotis aterosklerozu araştırmışlar. Araştırmaya 60-74 yaşları arasında 1129 bay katılmış. Ana karotis arter ve İKA ölçülmüş ve sonuçlar yukarıda bah-

settiğimiz iki büyük epidemiyolojik araştırmadan biri olan CHS ile karşılaştırılmış. Cardiovascular Health Study, beyaz baylar için en yüksek İMK AKA'de 1.05 mm, İKA'de ise 1.67 mm olarak belirtmiş. Kitamura ve ark.nın (40) araştırmasında ise en yüksek İMK AKA için 0.86 mm, İKA için 1.05 mm bulunmuş. Daha yaşlı bir toplulukta daha düşük İMK saptanmış. Bu sonuçlara dayanarak yaşlı Japon baylarda karotis aterosklerozun çok daha az görülebileceğini düşünmüşler. Araştırma kitemizde toplam 49 olgu vardı. Bunlardan 16'sı bay, 33'ü bayandı. Bayanlarda en yüksek İMK sağ AKA için 1.6 mm, sağ İKA için 1.6 mm, sol AKA için 1.7 mm, sol İKA için 1.6 mm saptandı. Baylarda ise en yüksek İMK sağ AKA'de 1.6 mm, sağ İKA'de 2 mm, sol AKA'de 2.1 mm, sağ İKA'de 1.7 mm olarak ölçüldü. Araştırma kitemizde ortalama yaş 52 yıl olup CHS yaş ortalamasına yakındı. En yüksek İMK değerlerimiz CHS'ye göre oldukça fazla idi. Buna göre Aydın ilini örneklediğimizden yola çıkarak Amerika'ya ve Japonya'ya göre ateroskleroz tehlikemizin daha fazla olduğu söylenebilir. Ancak CHS 1988-1994 yılları arasında yapılmış bir epidemiyolojik araştırma olup günümüzden 10 yıl öncesinin verilerini bildirmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak; losartan kullanımı sonrası, olguların sağ ve sol AKA, İKA, ve EKA olmak üzere üç ayrı bölgede ölçülen İMK'larında anlamlı gerileme, her iki arterin İMK'ları ortalamasında ise oldukça anlamlı gerileme gözlemlendi. İntima media kalınlıklarındaki gerileme bay-bayan arası farklılık göstermedi. Cinsiyet ateroskleroz için bir tehlike etkenidir ve altmış yaşına dek baylarda kadınlardan daha sık aterosklerotik klinik olay ortaya çıkar. Losartan bu tehlike etkeninden etkilenmeksizin aterogenezi baskılayıcı işleve sahip görünmektedir. Sonuçlarımızı tıbbi yazıncadaki (literatür) varsayımlar ve öngörülerini destekler nitelikte olup losartanın antihipertansif etkisinin yanı sıra, aterogenezdaki çeşitli yollar üzerine etkiyle, aterogenezi durdurabileceğini ve hatta geriletebileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, losartanın hipertansiyondan ayrı olarak, fazla sayıda ateroskleroz tehlike etkeni taşıyan bireylerde, erken yaşlarda aterosklerozdan korunma amacı ile de kullanılmasının önerilmesi ve tartışılması gerektiği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Falk E, Fuster V. Aterogenez ve belirleyicileri. In: Fuster V, Alexander RW ve O'Rourke RA, editörler. *Hurst's the Heart* (Türkçe çeviri), 10. baskı. İstanbul: AND yayıncılık; 2002. s. 1065-93.
2. Libby P. Prevention and treatment of atherosclerosis. In: Braunwald E, Fauci SA, Kasper DL, et al., editors. *Harrison's Principles of Medicine*, 15th edition. USA: New York: McGraw Hill; 2001: 1382-3.
3. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631-8.
4. Kaplan NM. Primary hypertension pathogenesis. In: Kaplan NM, Lieberman E, editors. *Clinical Hypertension*. 7th edition. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1998. p. 41-100.
5. Don BR, Schambelan M. Endocrine hypertension. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors. *Basic and Clinical Endocrinology*. 6th edition. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001.p. 390-1.
6. Black HR, Bakris GL, Eliot WL. Hipertansiyon: Epidemiyoloji, patofizyoloji, tanı ve sağaltım. In: Fuster V, Alexander RW ve O'Rourke RA, editörler. *Hurst's the Heart* (Türkçe çeviri), 10. baskı. İstanbul: AND yayıncılık; 2002. s. 1553-94.
7. Nickenig G, Harrison DG. The AT1 type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002; 105: 393-6.
8. Dzau VJ. Cell biology and genetics of angiotensin in cardiovascular disease. *J Hypertens* 1994; 12: 3-10.
9. Sönmez H M, Başak O, Camcı C, Baltacı R, Karazeybek H Ş, Yazgan F, et al. The epidemiology of elevated blood pressure as an estimate for hypertension in Aydın, Turkey. *J Hum Hypert* 1999; 13: 399-404.
10. Oparil S. Arterial Hypertension. In: Goldman L, Bennett J, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 21st edition. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company; 2000. p. 258-73.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: JNC VII. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
12. Clozel M, Kuhn H, Heiti F, Baumgartner HR. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1991; 18: 132-41.
13. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, Drago R. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990; 15: 327-31.
14. Hernandez A, Barberi L, Ballerio R, Testini A, Ferioli R, Bolla M, et al. Delapril slows the progression of atherosclerosis and maintains endothelial function in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1998; 137: 71-6.
15. Song K, Shiota N, Takai S, Takashima H, Iwasaki H, Kim S, et al. Induction of angiotensin converting enzyme and angiotensin II receptors in the atherosclerotic aorta of high cholesterol fed cynomolgus monkeys. *Atherosclerosis* 1998; 138: 171-82.
16. Miyazaki M, Sakonjo H, Takai S. Antiatherosclerotic effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor and an angiotensin II antagonist in cynomolgus monkeys fed a high cholesterol diet. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 523-9.
17. Kubo A, Fukuda N, Soma M, Izumi Y, Kanmatsuse K. Inhibitory effect of an angiotensin II type 1 receptor antagonist on growth of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 58-63.
18. Hope S, Brecher P, Chobanian AV. Comparison of the effects of AT1 receptor blockade and angiotensin converting enzyme inhibition on atherosclerosis. *Am J Hypertens* 1999; 12: 28-34.
19. Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 2000; 101: 1586-93.
20. Takai S, Kim S, Sakonjo H, Miyazaki M. Mechanisms of angiotensin II type 1 receptor blocker for anti-atherosclerotic effect in monkeys fed a high-cholesterol diet. *J Hypertens* 2003; 21: 361-9.
21. Smith SC, Greenland P, Grundy SM. Prevention conference V: beyond secondary prevention: identifying the high risk patient for primary prevention. *Circulation* 2000; 101: 111-6.
22. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
23. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study*. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
24. Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, Schulzer M, Frohlich J, Ignaszewski A. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *Journal of the Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1037-43.
25. Sonoda M, Yonekura K, Yokoyama I, Takenaka K, Nagai R, Aoyagi T. Common carotid intima-media thickness is correlated with myocardial flow reserve in patients with coronary artery disease: a useful non-invasive indicator of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2004; 93: 131-6.

26. Berger PB, Holmes DR, Ohman EM, O' Hanesian MA, Murphy JG, Schwartz RS, et al. Restenosis, reocclusion and adverse cardiovascular events after successful balloon angioplasty of occluded versus nonoccluded coronary arteries. Results from the Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1-7.
27. Hermans WRM, Foley DP, Rensing BJ, Serruys PW. Morphologic changes during follow-up after successful percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty: quantitative angiographic analysis in 778 lesions-further evidence for the restenosis paradox. MERCATOR Study Group (Multicenter European Research trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis). *Am Heart J* 1994; 127: 483-94.
28. Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan RC, Pitt B, Dinsmore RE, Lees RS. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. QUIET Investigators. QUinapril Ischemic Event Trial. *Am J Cardiol* 1999; 83: 43-7.
29. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi QL, Smith S, et al. Effects of Ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919-25.
30. Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, Takahashi T, Kitadai M, Hatanaka Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 2001; 32: 1539-45.
31. Fox KM; EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
32. Ludwig M, Stapff M, Ribeiro A, Fritschka E, Tholl U, Smith RD, et al. Comparison of the effects of Losartan and Atenolol on common carotid artery intima-media thickness in patients with hypertension: results of a 2-year, double-blind, randomized, controlled study. *Clin Therapeut* 2002; 24: 1175-93.
33. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785-91.
34. Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palù C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): Results of long term randomized treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667-76.
35. Simon A, Garipey J, Moyses D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103: 2949-54.
36. Navalkar S, Parthasarathy S, Santanam N, Khan BV. Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates markers of inflammation in patients with premature atherosclerosis. *JAm Coll Cardiol* 2001; 37: 440-4.
37. Dol F, Martin G, Staels B, Mares AM, Cazaubon C, Nisato D, et al. Angiotensin AT1 receptor antagonist irbesartan decreases lesion size, chemokine expression, and macrophage accumulation in apolipoprotein E-deficient mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 395-405.
38. de las Heras N, Aragoncillo P, Maeso R, Vazquez-Perez S, Navarro-Cid J, DeGasparo M, et al. AT1 receptor antagonism reduces endothelial dysfunction and intimal thickening in atherosclerotic rabbits. *Hypertension* 1999; 34: 969-75.
39. Stensland-Bugge E, Bonna KH, Joakimsen O. Age and sex differences in the relationship between inherited and lifestyle risk factors and subclinical carotid atherosclerosis: the Tromso study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 437-48.
40. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Sato S, Naito Y, Iida M, Shimamoto T. Prevalence and correlates of carotid atherosclerosis among elderly Japanese men. *Atherosclerosis*. 2004;172: 353-9.