

Behçet Hastalarında Lisinopril Tedavisinin Endotel Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Effects of Lisinopril Therapy on Endothelial Function in Behçet's Patients

Turgun Hamit, MD.

Department of Cardiology
Erciyes University Medical Faculty
drturgun@hotmail.com

İbrahim Özdoğru, MD.

Department of Cardiology
Erciyes University Medical Faculty
iozdogru@hotmail.com

Mehmet Güngör Kaya, MD.

Department of Cardiology
Erciyes University Medical Faculty
dmgkaya@yahoo.com

Murat Borlu, MD.

Department of Dermatology
Erciyes University Medical Faculty
muratborlu@erciyes.edu.tr

Mehmet Tuğrul İnanç, MD.

Department of Cardiology
Erciyes University Medical Faculty
mtinanc@yahoo.com

Ali Doğan, MD.

Department of Cardiology
Erciyes University Medical Faculty
drdogan75@yahoo.com

Özgür Günebakmaz, MD.

Department of Cardiology
Erciyes University Medical Faculty
drgunbakmaz@yahoo.com

Mustafa Duran, MD.

Department of Cardiology
Erciyes University Medical Faculty
mduran2@gmail.com

Ramazan Topsakal, MD.

Department of Cardiology
Erciyes University Medical Faculty
topsakal@erciyes.edu.tr

Abdurrahman Oğuzhan, MD.

Department of Cardiology
Erciyes University Medical Faculty
abdurrahmano@hotmail.com

Submitted : November 21, 2006
Revised : December 22, 2006
Accepted : March 15, 2007

Corresponding Author:

Turgun Hamit MD.
Department of Cardiology
Erciyes University Medical Faculty
Kayseri, Turkey

Telephone : +90- 352 4374937 - 27776
E-mail : drturgun@hotmail.com

Özet

Amaç: Behçet hastalığı (BH) nedeni bilinmeyen ve birçok sistemi tutan, kronik inflamatuvar sistemik bir vaskülitir. Çalışmamızın amacı lisinoprilin endotel fonksiyon bozukluğu olan BH'ında endotel fonksiyonu üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı tarafından Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Tanı Kriterlerine göre BH tanısı konulan, brakial arterde akımla uyarılmış vazodilatasyon (FMD) ölçümü ile endotel fonksiyon bozukluğu saptanan toplam 31 hasta (12 erkek) alındı. Hastalara üç ay süreyle 10 mg Lisinopril verildi ve tedavi sonrası endotel fonksiyonları tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi sonrası FMD değerleri, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (% 5.0 ± 1.2'e karşılık 11.4 ± 5.0, P<0,001). Ayrıca, fibrinojen (% 355.4 ± 57.8'e karşılık 343.3 ± 53.5, P<0,001) ve yüksek sensitif C-reaktif protein (% 8.1 ± 5.0'e karşılık 5.4 ± 2.6, P=0,01) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme tespit edildi.

Sonuç: Lisinoprilin BH'ında endotel fonksiyonlarını düzelttiği saptandı. Ancak bu konuyla ilgili daha geniş kapsamlı ve karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: **Behçet Sendromu; Endotel; Lisinopril.**

Abstract

Purpose: Behçet's disease (BD) is a chronic, multisystemic, inflammatory vasculitis with an unknown cause. The aim of our study is to investigate the effects of lisinopril on endothelial function in Behçet's patients detected endothelial dysfunction

Material and Methods: We prospectively studied 31 (12 male) consecutive Behçet's patients diagnosed according to the International Study Group criteria in Department of Dermatology, Erciyes University School of Medicine and detected endothelial dysfunction by using brachial artery flow-mediated dilatation (FMD). After patients received 10 mg/d lisinopril during three months, endothelial functions were evaluated for a second time.

Results: A significant improvement was observed in FMD after therapy period (5.0 ± 1.2 vs 11.4 ± 5.0 %, p<0.001). Fibrinogen (355.4 ± 57.8 vs 343.3 ± 53.5 %, p<0.001) and high sensitive C-reactive protein (8.1 ± 5.0 vs 5.4 ± 2.6 %, p=0,01) levels also significantly decreased after therapy.

Conclusion: Lisinopril ameliorated endothelial dysfunction in Behçet's patients. However, further comprehensive studies are needed to determine the long-term effects of lisinopril.

Keywords: **Behçet Syndrome; Endothelium; Lisinopril.**

Giriş

Behçet hastalığındaki vasküler tutulumun patogenezi tam olarak bilinmemektedir (1). Histopatolojik olarak Behçet hastalarındaki vaskülit, perivasküler dokular ve damar duvarlarını içermektedir (2). Çalışmalarda aktive edilen lökositlerin serbest oksijen radikalleri oluşturarak endotel harabiyetine neden olduğu gösterilmiştir (3). Endotel fonksiyon bozukluğu; inflamasyon ve trombogenezisi artırır, matriks metalloproteinazın lokal salınımını uyarır. Bunların sonucunda aterosklerotik plak rüptürü ve trombüs oluşumuna yol açarak kardiyovasküler bozukluklara neden olur (4-6). İmmün aracılı vasküler hasarla beraber proinflamatuvar yanıt ve T-helper tip1 (Th1) sitokin, adezyon molekülleri ve serbest oksijen radikallerindeki artışın endotel fonksiyon bozukluğundaki önemli patoloji olduğu öne sürülmektedir (7). Oksidatif stressin artışı endotel fonksiyon bozukluğu patogenezindeki ana mekanizma olduğu kabul edilmekte ve risk faktörlerinin endotel üzerindeki etkilerinin ortak son yolu olduğu düşünülmektedir (8,9). Hastalığın patolojisinden küçük damar vaskülitü ön plandadır. Büyük damar tutulumu hastaların %7-49' unda görülür. Vasküler tutulum BH' nin seyri sırasında majör komplikasyon nedenlerinden birisidir ve % 30'unda görülmektedir (7,10).

Behçet hastalığındaki kardiyak tutulum, Kardiy-Behçet hastalığı olarak adlandırılmaktadır (11). Kardiyak tutulum; endokardit, miyokardit, perikardit, intrakardiyak trombüs, endo-miyokardiyal fibrozis, koroner arterit, miyokard infarktüsü ve kapak hastalığı şeklinde ortaya çıkabilmektedir (12). Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında sol ventrikül (LV) diyastolik fonksiyon bozukluğu, endotel fonksiyon bozukluğu, ventriküler aritmiler ve kardiyak ölüm insidansının yüksek olduğu saptanmıştır (13). Çalışmada amacımız lisinoprilin endotel fonksiyon bozukluğu olan Behçet hastalarında endotel fonksiyonu üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Hastanesinde Ocak 2007 ile Aralık 2007 tarihleri arasında yapıldı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı tarafından Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Tanı Kriterlerine göre BH tanısı konulan, brakial arterde akımla uyarılmış vazodilatasyon (FMD) ölçümü ile endotel fonksiyon bozukluğu saptanan, 12 erkek, 19 kadın olmak üzere toplam 31 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların ayrıntılı öyküleri alındı ve muayeneleri yapıldı, elektrokardiyografileri (EKG) kayıtları alındı. Boy ve kiloları ölçülerek Vücut Kitle İndeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastalardan tam kan sayımı, böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, açlık kan şekeri, fibrinojen, yüksek sensitif C-reaktif protein (hs-CRP) ölçümü için 10 ml venöz kan örnekleri alındı ve 30 dakika içerisinde çalışıldı. Transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonları ve kapak fonksiyonları değerlendirildi. Endotel fonksiyonunu değerlendirmek için brakial arter akım aracılı dilatasyon ölçüldü. 3 ay süreyle uygulanan lisinopril (10mg/gün) tedavisinin sonunda kan örneği ve ekokardiyografik ölçümler tekrarlandı. Hastalar ilaç yan etki profili açısından yakından izlendi.

Koroner arter hastalığı, hipertansiyon veya antihipertansif ilaç kullanan, hiperlipidemi tespit edilen, diyabetes mellitus, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati (restriktif, hipertrofik, dilate) bulunan, orta-ciddi kapak hastalığı bulunan, sigara öyküsü, pulmoner, renal, hematolojik bozukluğu, atriyal fibrilasyonu bulunan, sistolik kan basıncı 100mmHg'nın altında olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Endotel fonksiyonunun ölçümü. Brakial arter akım aracılı dilatasyon brakial arterin ultrasonografik ölçüm tekniği ile gerçekleştirildi. Hastaların FMD öncesi egzersiz yapmalarından kaçınıldı. İşlem 21-23 °C sıcaklığında bir ortamda 8-12 saatlik bir açlık döneminden sonra yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü veya kafeinli içeceklerin alınmamasına özen gösterildi. FMD ölçümü öncesi on dakikalık istirahat sonrası hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçüldü. Hastalar sırtüstü rahat bir pozisyonda yatırıldı ve brakial arter longitudinal düzlemde, antekübital fossanın tam üzerinde palpe edildi. Vivid 7 Dimension® (GE Vingmed Ultrasound AS N-3190 Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ile 7,5 MHz'lık transdüser kullanıldı. Transdüser sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, brakial arter, trase boyunca tortüyozeninin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntüledi ve ultrasonografi aletinin büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntü büyütüldü. Lümen ve damar duvarı arasında ön ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen bir segment iki boyutlu (2D) görüntüleme için seçildi. Brakial arter çapı (intimadan-intimaya) üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması, bazal çap olarak kaydedildi. Brakial arterden alınan bu ölçümler EKG monitörizasyonuna göre diyastol

sonunda alındı. Brakial arterde akım uyarımı oluşturmak için tansiyon aletinin manşonu sağ antekübital fossanın üst kısmına yerleştirildi. Bazal ölçümler kaydedildikten sonra arter akımının tam olarak kesilmesi için manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkartıldı ve manşon 5 dakika bu pozisyonda tutuldu. Antegrad kan akımı kesilerek iskemi oluşturuldu. Manşon indirildikten sonra, brakial arterin longitudinal planda 60 saniye sonrasına kadar 2D görüntüleri alındı. Üç farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakial arter lümen çapı (endotel bağımlı vazodilatör yanıt =EBVY) kaydedildi. Akım aracılı vazodilatasyon (FMD) bazal damar çapına (BÇ) göre % (yüzde) artış olarak ifade edildi. Endotel bağımlı vazodilatasyon “FMD=[(EBVY-BÇ) / BÇ] x 100” eşitliği ile hesaplandı.

Endotelden bağımsız vazodilatasyon (EİVD) ölçümü için, bazal şartların yeniden sağlanabilmesi amacı ile manşon indirildikten sonra 10 dakika beklendi ve hastalara eksojen nitrik oksit (NO) kaynağı olarak bilinen dilaltı 5 mg isosorbid-dinitrat verildi. Klinik olarak belirgin hipotansiyon veya bradikardisi olanlara isosorbid-dinitrat verilmedi. Beş dakika sonra brakial arter lümen çapı üç farklı yerden ölçülerek ortalaması alındı ve endotelden bağımsız vazodilatasyon (EİVD) yüzdesi hesaplandı. Endotelden bağımsız vazodilatasyon “(EİVD)=[(EBVY-BÇ)/BÇ] x 100” eşitliği ile hesaplandı.

İstatistiksel Analiz. İstatistiksel analiz SPSS 13,0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Sayılabilen verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ± standart sapma (Ort. ± SS) şeklinde ifade edildi. Sayısal dağılımı normal olan değişkenlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerini karşılaştırmak için ‘paired t’ testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırmak için Wilcoxon Ranks testi kullanıldı. p<0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması 38,9±10,6 olan; 12 erkek, 19 kadın olmak üzere toplam 31 hasta dahil edildi. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı, ejeksiyon fraksiyonu, hemogloblin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05; Tablo I).

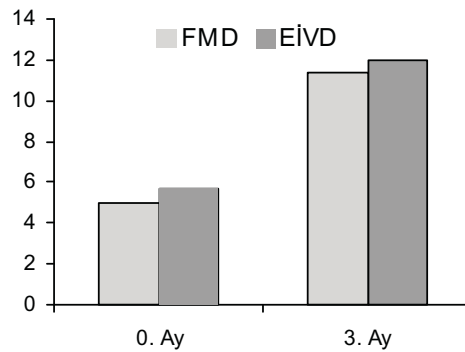
Akut faz reaktanları olan fibrinojen düzeyi tedavi öncesi 355,4 ± 57,8 iken tedavi sonrası 343,3 ± 53,5 olarak bulundu; fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). hs-CRP düzeyi tedavi öncesi 8,1 ± 5,0 iken tedavi sonrası 5,4 ± 2,6 olarak bulundu; fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Hastaların tedavi öncesi ortalama FMD yüzdesi % 5,0 ± 1,2 iken tedavi sonrası % 11,4 ± 5,0 olarak bulundu; fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Yine tedavi öncesi EİVD yüzdesi % 5,7 ± 1,3 iken tedavi sonrası % 12,0 ± 4,9 olarak bulundu; fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001; Şekil 1, Tablo I).

Tablo I. Lisinopril tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin (Ortalama ± Standart sapma) karşılaştırılması.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P=
SKB (mmHg)	124,4 ± 9,9	113,4 ± 8,2	0,09
DKB (mmHg)	75,1 ± 8,2	68,9 ± 6,0	0,12
hs-CRP (mg/dl)	8,1 ± 5,0	5,4 ± 2,6	0,01
Fibrinojen (mg/dl)	355,4 ± 57,8	343,3 ± 53,5	0,00 1
FMD (%)	5,0 ± 1,2	11,4 ± 5,0	0,001
E2VD (%)	5,7 ± 1,3	12,0 ± 4,9	0,001

SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; hs-CRP: Yüksek sensitif-C reaktif protein; FMD: Akım aracılı dilatasyon; EİVD: Endotel bağımsız vazodilatasyon.

Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası Akım aracılı dilatasyon (FMD, %) ve Endotel bağımsız vazodilatasyon (EİVD, %) değerlerinin karşılaştırılması.



Tartışma

Çalışmamızda lisinopril tedavisinin BH'ında endotel fonksiyon bozukluğunu düzelttiği gösterilmiştir. Mevcut bilgilerimize göre BH'da ADE (Angiotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri tedavisinin endotel fonksiyon bozukluğu üzerine etkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Yakın geçmişteyse BH'nın endotel fonksiyon bozukluğu yaptığı (3,14-18), sol ventrikül diyastolik fonksiyonu bozukluğu, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölümlere neden olduğu bildirilmiştir (13).

Lisinopril tedavisinin endotel bağımlı vazodilatasyon ve endotel bağımsız vazodilatasyona etkisi. Chambers ve arkadaşlarının (14) Behçet hastalarının sağlıklı grupla karşılaştırdıkları bir çalışmada BH'ında endotel fonksiyonlarının bozulduğunu saptadılar ve hastalara antioksidan olan Vitamin C tedavisi verdiler. Tedavi sonrası endotel bağımlı vazodilatasyonda düzelme olduğunu ancak endotel bağımsız vazodilatasyonda hasta grubu ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark olmadığını gösterdiler. Çalışmamızda Chambers ve arkadaşlarından farklı olarak endotel fonksiyon bozukluğu saptanan Behçet hastalarının üç ay lisinopril tedavisi verildi ve hastaların endotel bağımlı vazodilatasyon ve endotel bağımsız vazodilatasyonda paralel olarak belirgin düzelme olduğu saptandı. BH'ında endotel fonksiyon bozukluğunun mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen inflamatuvar sitokinler, endotel hücrelerine karşı antikorlar, vasokonstriktörler ve asimetric dimetilarginin gibi vazodilatör faktörlerin katkılarını endotel fonksiyonun bozukluğunun temel oluşumundan dışlamamak gerekir (19-21). Nitrik oksit endotelyumdan salgılanan en önemli mediatördür. Endotel disfonksiyonunda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. Nitrik oksit üretimi veya aktivitesindeki azalma endotel fonksiyon bozukluğunun ana mekanizmasıdır ve ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir (22).

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), NO biyoyararlanımını anjiotensin II sentezini azaltarak ve bradikinin yıkılmasını engelleyerek artırmaktadır. Ayrıca ADEİ'ler "endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörün" etkisini artırarak, koroner ve periferik arterlerde endotel fonksiyonlarında düzelme sağlamaktadır (23). Büyük klinik çalışmalarda, ADE inhibitörü ve statin tedavisinin,

endotel fonksiyonlarını koruduğuna dair prognozdeki faydaları gösterilmiştir (24,25). Behçet hastalarında endotel bağımlı vazodilatasyon üzerine ADE inhibitörünün özgül etkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda endotel fonksiyon bozukluğu saptanan hipertansiyonu olmayan Behçet hastalarında bir ADE inhibitörü olan lisinoprilin FMD üzerine olan etkisini araştırdık. Higashi ve arkadaşları hipertansiyonu olanlarda antihipertansif ajanlar içinde sadece ADEİ'lerinin endotel fonksiyonlarını düzelttiğini göstermişlerdir (26).

Lisinoprilin hs-CRP ve fibrinojen değişikliklerine etkisi.

Çalışmamızda tedavi sonrası tedavi öncesine göre hs-CRP ve fibrinojen düzeyinde anlamlı azalma saptandı. Coşkun ve arkadaşları BH'da akut faz reaktanlarının arttığını göstermişlerdir (27). Kovacs ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada miyokard enfarktüsü sonrası bir ADEİ olan quinapril tedavisinin inflamasyon markeri olan CRP düzeyini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (28). Yine Undas ve arkadaşları yaptığı çalışmada 28 günlük quinapril tedavi sonrası fibrinojen düzeyinde azalma bildirmişlerdir. (29). Bunlarla uyumlu olarak çalışmamızda lisinopril akut faz reaktanları olan hs-CRP ve fibrinojen düzeyini anlamlı derecede azalttı ($p<0,05$). Fibrinojen ve hs-CRP endotel fonksiyonlarını bozan akut faz reaktanları içinde yer almaktadır; muhtemelen lisinopril bu akut faz reaktanlarının etkisini azaltarak endotel fonksiyonlarını düzeltmektedir.

Lisinopril tedavi sonrasında endotel bağımlı vazodilatasyonu tedavi öncesine göre belirgin derecede artırdı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Endotel bağımsız vasodilatasyon (EİVD) yüzdesinde de tedavi öncesine göre belirgin artma gözlemlendi. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı. ADE inhibitörlerinin endotel fonksiyon bozukluğunu düzelttiği bilinmektedir. Benzer olarak biz de çalışmamızda endotel fonksiyon bozukluğu olan BH'da üç aylık lisinopril tedavi sonrası endotel fonksiyon bozukluğunun düzeldiğini gösterdik.

Sonuç olarak, lisinopril endotel fonksiyon bozukluğu saptanan BH'ında endotel fonksiyonlarını düzeltmektedir. ADE inhibitörleri endotel fonksiyon bozukluğu olan BH'da gelecekteki tedavi seçeneklerinden biri olabilir. Ancak bu konuyla ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

Kaynaklar

1. Kayıkçiođlu M, Aksu K, Hasdemir C, et al. Endothelial functions in Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2006; 26:304-308.
2. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med.* 1999; 341:1284-1291.
3. Niwa Y, Miyake S, Sakane T, Shingu M, Yokoyama M. Auto-oxidative damage in Behçet's disease--endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol.* 1982; 49:247-255.
4. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1997; 336:1066-1071.
5. Jern S, Wall U, Bergbrant A, Selin-Sjögren L, Jern C. Endothelium-dependent vasodilation and tissue-type plasminogen activator release in borderline hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17:3376-3383.
6. Rajavashisth TB, Liao JK, Galis ZS, et al. Inflammatory cytokines and oxidized low density lipoproteins increase endothelial cell expression of membrane type 1-matrix metalloproteinase. *J Biol Chem.* 1999; 274:11924-11929.
7. Kiraz S, Ertenli I, Oztürk MA, Haznedarođlu IC, Celik I, Calgüneri M. Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behçet's disease. *Thromb Res.* 2002; 105:125-133.
8. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the role of oxidant stres. *Circ Res.* 2000; 87: 840-844.
9. Tomasian D, Keaney JF, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res.* 2000; 47:426-435.
10. Türsen U, Ulubas B, Kaya TI, Pekdemirt H, İkizođlu G. Cardiac complications in Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2002; 27:651-653.
11. Schimuzu T, Erlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behçet's disease (Behçet's syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8:223-260.
12. Zabel M, Portnoy J, Franz M. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization; an isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:746-572.
13. Calguneri M, Erbas B, Kes S, Karaaslan Y. Alterations in left ventricular function in patients with Behçet's disease using radionuclide ventriculography and Doppler echocardiography. *Cardiology* 1993; 82:309-316.
14. Chambers JC, Haskard DO, Kooner JS. Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behçet's syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 517-20.
15. Protogerou A, Lekakis J, Stamatelopoulou K et al. Arterial wall characteristics in patients with Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:399-404.
16. Ozdemir R, Barutcu I, Alpay TS et al. Vascular endothelium function and plasma homocysteine levels in Behçet's disease. *Am J Cardiol* 2004; 94:522-525.
17. Oflaz H, Mercanoglu F, Karaman O, et al. Impaired endothelium-dependent flow-mediated dilatation in Behçet's disease: more prominent endothelial dysfunction in patients with vascular involvement. *Int J Clin Pract* 2005; 59:777-781.
18. Erdem H, Dinc A, Pay S, Simsek I, Turan M. Peripheral insulin resistance in patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20:391-395.
19. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 1997; 96:3042-3047.
20. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1995;14:55-61.
21. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999; 43:542-548.

22.Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 suppl 3: III-27–III-32.

23.Kansui Y, Fuji K, Goto K, Abe I, Lida M, Angiotensin II receptor antagonist improves age-related endothelial dysfunction. *J Hypertens.* 2002; 20:439-446.

24.[No authors listed]. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHP Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.

25.[No authors listed]. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. The HOPE study investigators. *Can J Cardiol* 1996; 12: 127-137.

26.Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K et al. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 284-291.

27.Coşkun B, Saral Y, Gödekmerdan A, Ataseven A, Coşkun N. Behçet Hastalarında Trombotik ve Aterosklerotik Risk Faktörü Açısından Plazma Lipoprotein (a) Seviyeleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2004;9 (4): 120-122.

28.Kovacs I, Toth J, Tarjan J, Koller A. Correlation of flow mediated dilation with inflammatory markers in patients with impaired cardiac function. Beneficial effects of inhibition of ACE. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8:451-459.

29.Undas A, Brummel-Ziedins KE, Potaczek DP, et al. Atorvastatin and quinapril inhibit blood coagulation in patients with coronary artery disease following 28 days of therapy. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 2397-2404.