



T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**BETA TALASEMİ MİNÖRDE SERUM
ÜROTENSİN II DÜZEYİ İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Şebnem Burhan

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Muharrem KISKAÇ

İSTANBUL-2017

T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**BETA TALASEMİ MİNÖRDE SERUM
ÜROTENSİN II DÜZEYİ İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Şebnem Burhan

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Muharrem KISKAÇ

İSTANBUL, Temmuz 2017

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora ()

Anabilim Dalı : İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Sahibi : Dr. Şebnem BURHAN

Tez Başlığı : Beta Talasemi Minörde Plazma Ürotensin II Düzeyi İncelenmesi

İmza

Jüri Bşk. (Danışman)

Doç Dr Muharrem KISKAÇ

.....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Üye

.....

.....

Üye

.....

.....

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../.....tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. şebnem BURHAN

İstanbul- 2017

Karşılıksız desteği ile her zaman yanımda olan biricik eşime ve oğluma...

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanmasında ve hazırlanmasında her aşamada bana destek olan, tecrübeleri ile yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Muharrem Kısaç' a şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitim sürecinde insanlara yaklaşımı ve çalışma düzeni açısından her daim örnek aldığım, hertürlü problemde düşünmeden kapısını çalabildiğim ve samimiyetle karşılandığım, tezimin hazırlık sürecinde, verilerin toplanmasında bana destek olan Doç. Dr. Güven Çetin' e teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca insani ve ahlaki değerleri, bilgi ve tecrübeleri ile bana her zaman yol gösteren yanında çalışmaktan onur duyduğum, çalışma temposuna rağmen sonsuz hoşgörü ve sabır ile meslek hayatıma farklı bir vizyon kazandıran başta eğitim danışmanım rektörümüz Prof. Dr. Rumeyza Kazancıoğlu' na, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk' e, Prof. Dr. Ertuğrul Taşan, Prof. Dr. Hakan Şentürk, Prof. Dr. Mahmut Gümüş, Doç. Dr. Özcan Karaman, Doç. Dr. Cumali Karatoprak' a ve bilgi birikimlerini benimle paylaşan tüm bölüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, tez ve sınava hazırlık sürecinde çalışmam için beni her daim teşvik eden Doç. Dr. Mesut Şeker ' e, Uzm. Dr. Ömer Celal Elçioğlu' na, Uzm. Dr. Tarık Demir' e teşekkür ederim.

İlk günden beri birlikte yol aldığım yol arkadaşım Uzm. Dr. Rabia Sevda Yıldız' a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım Dr. Elif Ece Doğan, Dr. Aykut Özmen ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma, bana her zaman destek olan Uzm. Dr. Tuba Özkan ve Uzm. Dr. Rabia Bağ Soytaş'a teşekkür ederim.

Tez verilerimin toplanmasında bana yardımcı olan kan bankası sorumlumuz Ömer Bey' e, Esra ve Seda hemşireye, dahiliye poliklinik sekreterlerimiz sevgili Medine ve Sema' ya teşekkürü borç bilirim.

Sevgisi ve özverisiyle her zaman yanımda olan ve her türlü desteği veren canım annelerim Şaziye ve Mübeccel' e, varlıklarıyla güzellik katan kardeşlerime her moralim bozulduğunda bir gülüşüyle tüm sıkıntıları unutturan küçük mucizem tatlı oğlum Enes' e ve beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, çalışabilmem için elinden gelen tüm fedakarlığı yapan can yoldaşım sevgili eşim Hüseyin' e ne kadar teşekkür etsem azdır. İyi ki hayatımdasınız...

Şebnem Burhan

ÖZET

Giriş ve Amaç: Beta Talasemi Minör (BTM), hemoglobinin yapısındaki beta globülin zincirinin yapım azlığına bağlı bozulmuş hemoglobin yapısından kaynaklanan kronik hemolitik bir anemidir. BTM’de serebrovasküler ve kardiyovasküler olayların daha seyrek görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Ürotensin bilinen en güçlü vazokonstriktör maddedir. Ürotensin II’nin esansiyel hipertansiyonda, konjestif kalp yetmezliğinde, metabolik sendromda, karotis arter stenozunda yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır. Biz de çalışmamızda BTM’de olası düşük UII seviyelerinin serebrovasküler ve kardiyovasküler patolojilerin az görülmesinde etkisi olabileceğini düşündük ve BTM hastalarında serum ürotensin II düzeyini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya dahil edilen kişiler BTM grubu (Grup 1-n:45) ve sağlıklı kontroller (Grup 2-n:46) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Ürotensin II düzeyini etkilediği bilinen ve etkileyebilecek olan komorbiditeler ve ilaç kullanımları çalışmanın dışlama kriteri olarak belirlendi. ELISA kitleri kullanılarak ürotensin II ölçümleri yapıldı.

Bulgular: BTM grubunda (Grup 1) 45 kişi kontrol grubunda (Grup 2) 46 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan iki grup arasında cinsiyet, yaş, VKİ bakımından fark bulunmadı (p:0.69, p:0.166, p: 0.145). Plazma UII seviyesi ortalaması Grup 1’de $352,65 \pm 130,46$ ng/L, Grup 2’de $222,88 \pm 80,44$ ng/L saptandı. Grup 1’de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek tesbit edildi (p<0,001). UII düzeylerinin HbA₂ ile pozitif yönde anlamlı olarak korelasyon gösterdiği tesbit edildi (p:<0,001, r: 0,482). UII düzeyleri yaş, cinsiyet, VKİ, arasında bir ilişki tesbit edilmedi.

Sonuç: Çalışmamızda hipotezimizin tam tersi bir sonuç elde ettik. UII molekülünü Grup 1’de düşük bulmayı bekliyorduk. BTM grubunda yüksek UII düzeylerinin BTM’de meydana gelen inefektif eritropoeze bağlı hemolize ve anemiye sekonder olarak yüksek tesbit edildiği düşünmekteyiz. UII düzeyinin HbA₂ ile korelasyon göstermesi bunu destekler niteliktedir. BTM’de iskemik vasküler patolojilerin daha az görülmesinde başka koruyucu faktörlerin etkisine ilişkin daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Anemi, beta talasemi minor, kardiyovasküler iskemik olay, serebrovasküler iskemik olay, ürotensin II

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Beta Thalassemia Minor (BTM) is a chronic hemolytic anemia due to impaired hemoglobin structure due to poor production of beta globulin chain in hemoglobin structure. Cerebrovascular and cardiovascular events in BTM have been shown in studies performed less frequently. Mechanism has not been fully elucidated. Urotensin is the most potent known vasoconstrictor. Studies have shown that Urotensin II is elevated in essential hypertension, congestive heart failure, metabolic syndrome, and carotid artery stenosis. We also thought that the possible low UII levels in BTM might be a minor effect of cerebrovascular and cardiovascular pathologies in our study and we aimed to investigate serum urotensin II level in BTM patients.

Material and Methods: The subjects included in the study were divided into two groups, the BTM group (Group 1-n: 45) and the healthy controls (Group 2-n: 46). Comorbidities and drug use that are known to affect the level of urotensin II and drug use have been identified as exclusion criteria for the study. Urotensin II measurements were performed using ELISA kits.

Results: In the BTM group (Group 1), 46 people were included in the study group (Group 2). There was no difference between the two groups in terms of gender, age, and BMI (p: 0.69, p: 0,166, p: 0,145). Plasma UII level averages were 352.65 ± 130.46 ng / L in Group 1 and 222.88 ± 80.44 ng / L in Group 2. Group 1 was statistically significantly higher (p <0.001). UII levels were significantly correlated with HbA₂ in the positive direction (p: <0.001, r: 0.482). There was no relationship between UII levels, age, sex, and BMI.

Conclusion: In our study, we had the opposite result of our hypothesis. We expected to find the UII molecule low in Group 1. We think that high UII levels in the BTM group are highly detected as hemolysis and anemia secondary to ineffective erythropoiesis in BTM. The correlation of UII level with HbA₂ supports this. We think that more comprehensive studies on the effect of other protective factors should be made in less frequent ischemic vascular pathologies in BTM.

Key words: Anemia, beta thalassemia minor, cardiovascular ischemic event, cerebrovascular ischemic event, urotensin II

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar LISTESİ.....	viii
ŞEKİL LISTESİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HEMOGLOBİN YAPISI VE SENTEZİ.....	3
2.1.1. Hem Yapısı.....	3
2.1.2. Globin Yapısı.....	4
2.2. TALASEMİ SENDROMLARI.....	6
2.2.1. Epidemiyoloji.....	6
2.2.2. Alfa Talasemi.....	6
Alfa Talasemilerin Sınıflandırılması.....	7
1. a Sessiz Alfa Talasemi Taşıyıcılığı.....	7
1. b Alfa Talasemi Minör.....	7
1. c Hb H Hastalığı (Alfa Talasemi İntermedia).....	7
1. d Alfa Talasemi Major.....	7
2.2.3. Beta Talasemi.....	7
Beta Talasemide Sınıflandırma.....	8
2.a. Sessiz Talasemi (Sessiz Taşıyıcı).....	8
2.b. Beta Talasemi Minör.....	8
2.c. Beta Talasemi İntermedia.....	11
2.d. Beta Talasemi Major.....	11

2.2.4. BTM’de Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Hastalıklar.....	13
2.3 ÜROTENSİN II	14
2.3.1 Ürotensin II Yapısı.....	14
2.3.2.Kardiyovasküler Sisteme Etkisi.....	15
2.3.3.Pulmoner Sisteme Etkisi.....	19
2.3.4. Karaciğer Hastalıklarına Etkisi.....	20
2.3.5. Renal Hastalıklarda Etkisi.....	20
2.3.6. Metabolik Sendrom ve Diyabete Etkisi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ VE KANLARIN ÇALIŞILMASI.....	22
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	33
6. KAYNAKLAR.....	37

KISALTMALAR

ALT : Alaninamminotransferaz

AST : Aspartataminotransferaz

BTM : Beta Talasemi Minör

CRP : C-Reaktif Protein

Fe : Demir

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HGB : Hemoglobin

HCT : Hematokrit

KOAH : Kronik obstüriktif akciğer hastalığı

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

MCH : Ortalama eritrosit hemoglobini

MCV : Ortalama eritrosit hacmi

MPV : Ortalama Trombosit Hacmi

Na : Sodyum

PLT : Trombosit Sayısı

RBC	: Eritrosit Sayısı
RDW	: Eritrosit hücre dağılım aralığı
sPS	: Soluble P selektin
TDBK	: Total demir bağlama kapasitesi
Uİİ	: Ürotensin
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WBC	: Lökosit Sayısı
WHO	: Dünya sağlık örgüt

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Normal İnsan Hemoglobinleri	4
Tablo 2.2 Türk Tömunda En Sık Rastlanan BTM Mutasyonları.....	8
Tablo 2.3 β Talasemi Taşıyıcılığı ve Ayırıcı Tanısı.....	10
Tablo 2.4 BTM ve BTİ Ayırıcı Tanısı.....	12
Tablo 2.5 Beta Talasemide Hemoglobin Düzeyleri.....	12
Tablo 2.6 İnvitro Ortamda Dokuların UII Cevabı.....	17
Tablo 2.7 invivo Ortamda Dokuların UII Cevabı.....	18
Tablo 4.1 Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı.....	24
Tablo 4.2 Gruplara Göre Yaş-VKİ Dağılımı.....	25
Tablo 4.3 Gruplar arası Verilerin Karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.4 Kadın ve Erkeklerde UII Düzeyi.....	27
Tablo 4.5 Sigara İçiciliği ve UII Düzeyi Arasındaki İlişki.....	28
Tablo 4.6 UII ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu.....	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Hem Molekül Yapısı.....	3
Şekil 2.2 Hemoglobin A Molekülü.....	5
Şekil 4.1 Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	24
Şekil 4.2 Gruplar Arası UII Düzeyi.....	27
Şekil 4.3 Kadın ve Erkeklerde UII Düzeyi	28
Şekil 4.4 Sigara ve UII Düzeyi Arasındaki İlişki.....	29
Şekil 4.5 HbA ₂ Düzeyi ile UII Düzeyi İlişkisi.....	31

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Beta talasemi minör (BTM), hemoglobinin yapısındaki beta globülin zincirinin yapım azlığına bağlı bozulmuş hemoglobin yapısından kaynaklanan hipokromik mikrositer eritrosit indeksleri ile karşımıza çıkan kronik hemolitik bir anemidir. Türkiye'nin de içinde bulunduğu tüm Akdeniz ülkelerinin önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, dünyadaki taşıyıcılık oranı % 1.5 olup ülkelere ve ülkeler içindeki farklı yerleşim birimlerine göre değişiklik göstermektedir [1].

Yapılan çalışmalarda BTM'li hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların daha az görüldüğü gösterilmiştir. BTM hastalarında metabolik sendrom prevalansının daha düşük olduğu [2], LDL ve total kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğu, trigliserit ve HDL düzeyinin değişiklik göstermediği tesbit edilmiştir [3]. Yapılan bir meta-analizde BTM'li bireylerde kontrol grubuna kıyasla serebral iskemik olay insidansının daha düşük olduğu bildirilmiştir [4]. BTM'li hastalarda yapılan in vitro çalışmalarda trombositlerin agregasyon yanıtının azaldığı gösterilmiştir [5]. Kliniğimizde yapmış olduğumuz bir çalışmada BTM'de trombosit aktivasyon belirteçlerinden olan CD40 ligant ve soluuble P selektin (sPS) düzeylerinin azaldığını tesbit etmiştik [6].

Literatür incelendiğinde BTM'li hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinde, özellikle serum kolesterol düzeylerinde azalma, hematokrit ve hemoglobin düzeylerinde düşüğe bağlı olarak daha düşük kan viskozitesi, daha düşük arteriyel hipertansiyon insidansının ve hipofonksiyone trombositlerin bundan sorumlu olabileceği düşünülmüş; ancak fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Urotensin II (UII) şimdiye kadar bilinen en kuvvetli vazokonstriktör maddedir. Goby balıklarından (*Gillichthys mirabilis*) izole edilen 11 amino asitli siklik bir peptittir. UII'nin aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve hücre göçünde önemli görevleri vardır. Plazma UII seviyelerinin hipertansiyon, ateroskleroz, kalp yetmeziği, pulmoner hipertansiyon, diyabet, böbrek yetmezliği ve metabolik sendrom gibi hastalıklarda arttığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalar UII'nin hastalık aktivitesi ile de ilişkili olabileceğini göstermiştir [7]. Bazı çalışmalarda da yüksek UII düzeylerinin koruyucu etkisi olabileceği ileri sürülmüştür [8-10].

BTM’de kardiyovasküler ve serebrovasküler iskemik olayların daha az görülmesinin fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamadığı için biz çalışmamızda düşük UII’nin BTM’ nin kardiyoprotektivitesi üzerine etkili olan faktörlerden biri olabileceğini düşündük. Bu ilişkiyi göstermek için BTM’li hastaları ve sağlıklı gönüllüleri UII düzeyleri açısından karşılaştırmayı amaçladık.



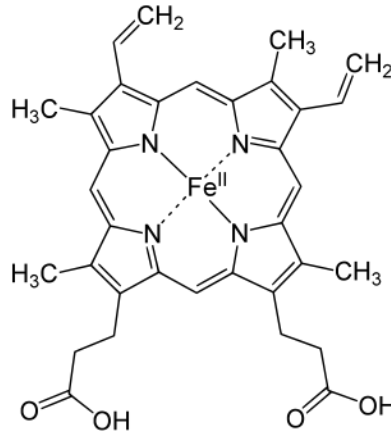
2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEMOGLOBİN YAPISI ve SENTEZİ

Hemoglobin eritrositlerin kırmızı rengini veren ve oksijen taşıma yeteneği kazandıran bileşenidir. Protein yapısındaki hemoglobin oksijeni akciğerlerden dokulara, karbondioksiti ise dokulardan akciğerlere taşımaktadır. Molekül ağırlığı yaklaşık 64.500 dalton, maksimum çapı 6.4 nm olan tetramerik proteindir. Molekülün % 96'sını globin proteini, % 4'ünü de hem yapısı oluşturmaktadır [11].

2.1.1. Hem Yapısı

Hem grubu dört pirol halkasının oluşturduğu protoporfirin halkası ile bir demir atomundan meydana gelir. Meten köprüleri ile bağlı 4 pirol halkası tetrapiol yapıyı oluşturur. Tetrapiol halkanın yan zincirlerinde 4 metil, 2 vinil, 2 propiyonat yer alır (Şekil 2.1). Tetrapiol halkasının ortasında +2 değerlikli Fe atomu vardır. Hemin oksijenle geridönüşümlü bağlanması ancak demir ferröz (Fe^{+2}) formunda iken olur. Demir ferrik (Fe^{+3}) duruma okside olduğunda hem oksijene bağlanamaz ve methemoglobin olarak isimlendirilir. Fe atomunun 6 koordinasyon bağı vardır, 4 tanesi nitrojen atomlarına bağlıdır. Diğer iki tanesi halka düzlemin altında ve üstünde olacak şekilde uzanım gösterir. 5. Koordinasyon bağı globulin yapısındaki polipeptid zincirde olan histidinin imidazol halkası ile ilişkilidir. Hemoglobinin globin proteininden ayrı olarak demir serbest halde oksijene bağlanamaz. Hemoglobin molekülü 4 oksijen atomu bağlayabilir [11, 12].



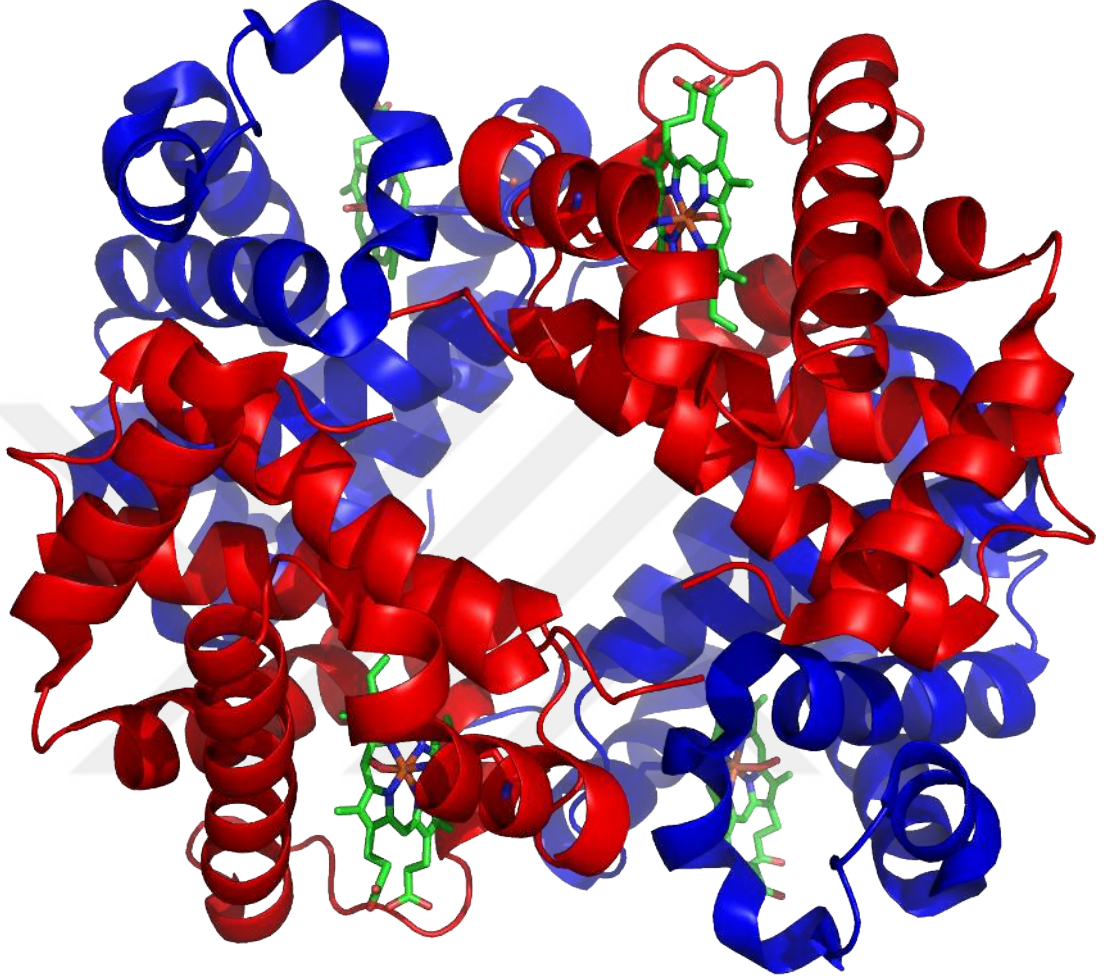
Şekil 2.1 Hem Molekül Yapısı

2.1.2. Globin Yapısı

İki farklı globin zinciri kombine olarak hemoglobini oluşturur. Bu zincirlerden biri alfa iken diğeri non- alfa zinciridir. Embriyogenezin ilk haftaları dışında globin zincirlerinden biri daima alfadır. Embriyoda ilk sentezlenen globin zinciri zeta (ζ) ve epsilondur (ϵ). ζ ve ϵ zincirleri içeren embriyonik hemoglobinler Hb Gower I ($\zeta_2\epsilon_2$), Hb Gower II ($\alpha_2\epsilon_2$) ve Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$) oksijen transportunu sağlamaktadır. Gebeliğin 6. Haftasından sonra Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) fetal hayatın major hemoglobini (Şekil 2.2). Doğumdan sonra giderek azalarak yerini HbA'ya bırakır, 2 yaşına gelindiğinde kandaki toplam hemoglobinin sadece % 1'ini HbF oluşturmaktadır. HbA 2α ve 2β polipeptid zincirinden oluşan bir tetramer ($\alpha_2\beta_2$) yapısında olup; α zinciri 141, β zinciri 146 aminoasit içermektedir. Hem grubu ise, beta ve alfa zincirlerindeki histidine bağlanmaktadır. Normal erişkinde % 96 oranında HbA, % 2,5-3,5 oranında HbA₂ ve % 1'in altında HbF bulunmaktadır. İnsan hemoglobinlerin içerikleri Tablo 2.1' de görülmektedir [13, 14].

Tablo 2.1. Normal İnsan Hemoglobinleri

Hb Tipi	Tetramerik Yapı	Yetişkin	Yenidoğan
Adult			
Hb A	$\alpha_2\beta_2$ (2 alfa, 2 beta)	% 95-98	% 20-30
Hb A2	$\alpha_2\delta_2$ (2 alfa, 2 delta)	% 2-3	% 0.2
Fetal			
Hb F	$\alpha_2\gamma_2$ (2 alfa, 2 gama)	<% 1	% 80
Embriyonik			
Gower 1	$\zeta_2\epsilon_2$ (2 zeta, 2 epsilon)	0	0
Gower 2	$\alpha_2\epsilon_2$ (2 alfa, 2 epsilon)	0	0
Hb Portland	$\zeta_2\delta_2$ (2 zeta, 2 gama)	0	0



Şekil 2.2 Hemoglobin A molekülü

Globin komponentlerini şifreleyen α benzeri genler 16. kromozomda, β benzeri genler 11. kromozomda yer alır [11, 15]. α globin gen kümesi üç fonksiyonel gen içerir; ζ geni, $\alpha 1$ geni ve $\alpha 2$ geni. Gen delesyonları veya zincir sentez eksikliği veya yokluğu sonucu α talasemi oluşur. β globin gen kümesi ise ϵ geni, γ geni, δ geni ve β geni olmak üzere beş gen içerir. β globin geni, β globin zincirindeki 146 aminoasidi kodlamak için gerekli bilgiyi, 3 ekson, 2 intron ve düzenleyici bölgelerden oluşan yaklaşık 1.8 kb üzerinde taşımaktadır [15, 16].

Hemoglobin bozuklukları genel olarak globin alt birimlerinin birimlerinin üretiminde kalitatif bir kusurun olduğu talasemi sendromları ve globin alt birimlerinden birinin yapısal olarak defektif olduğu bozukluklar olarak ikiye ayrılabilir [12].

2.2. TALASEMİ SENDROMLARI

Talasemiler hemoglobindeki globulin zincirlerinin yokluğu veya yanlış sentezi ile karakterize otozomal resesif geçişli heterozigot formda taşıyıcılığa, homozigot formda hastalığa yol açan kronik hemolitik anemi ile giden hematolojik hastalık grubudur [17]. Klinik olarak farklı ağırlık derecesinde hipokrom mikrositer anemiye sebep olurlar [13, 17].

2.2.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya çapında hemoglobinopatilerin sıklığını % 5,1 olarak belirtmiştir. Talasemiler dünyada en yaygın tek gen hastalıklardır, tahminen 270 milyon taşıyıcı bulunmaktadır. Bunların da 80 milyonunu beta talasemi taşıyıcıları oluşturmaktadır [1].

Beta talasemi taşıyıcılığının tüm dünyada prevalansının % 1,5 civarında olduğu tahmin edilmektedir [18]. Beta talasemi falciparum sıtmasına karşı koruyucu etkisi olması nedeniyle malyanin yaygın olduğu Afrika, Akdeniz Bölgesi, Orta Doğu, Uzak Doğu ve Güneydoğu Asya'da yaygındır [19]. Beta talasemi, ülkemizde en sık görülen talasemi tipidir. Çavdar ve Arcasoy tarafından sağlıklı Türk toplumunda beta talasemi taşıyıcı sıklığı % 2,1 olarak bulunmuştur [20]. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi tarafından son beş yılda Marmara, Ege ve Akdeniz bölgesindeki 16 merkezde yapılan tarama sonuçlarına göre, 377.339 sağlıklı kişinin taranmasında, ortalama talasemi taşıyıcılığı % 4,3 olarak bulunmuştur [20]. Talasemilerin sınıflandırmasında yetersiz sentezlenen globin zincirlerine göre α zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliği α talasemi, β zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliği β talasemi olarak adlandırılır [17].

2.2.2. Alfa Talasemi

Alfa talasemi, alfa globin zincirlerinin sentez defekti veya hiç üretilmesi sonucu ortaya çıkar ve fazla beta globin zinciri üretilmesine yol açar. Hastalık kendini daha çok eritrosit yıkımı ile gösterir. Alfa globin zinciri üretimi, her ikisi de 16. kromozomda olan iki

gen tarafından kontrol edilir. Alfa talasemilerde moleküler defektler genelde delesyonlara bağlı nokta mutasyonlarıdır. Alfa talasemilerde 4 klinik sendrom tanımlanmıştır [17].

Alfa Talasemilerin Sınıflandırılması

1. a Sessiz Alfa Talasemi Taşıyıcılığı

Tek gen delesyonu normal hematolojik bulgularla birlikte sessiz alfa talasemi taşıyıcılığına sebep olur. Bu bozukluk hemoglobin elektroforezi ile tesbit edilemez.

1. b Alfa Talasemi Minör

İki gen delesyonu alfa talasemi minöre sebep olur. 16. kromozomdaki genlerde alfa genlerinin ikisinde delesyon (aa/oo) veya her bir kromozomda bir tane delesyon (ao/ao) olmasıyla ortaya çıkar. Genellikle sadece mikrositoz ile kendini belli eder, hafif anemi eşlik edebilir. HbA₂ düzeyinin normal veya düşük olması ile beta talasemi minörden ayrılır.

1. c Hb H Hastalığı (Alfa Talasemi İntermedia)

Üç gen delesyonu veya inaktivasyonu (oo/ao) sonucu meydana gelir, hafif- orta şiddetli anemi, splenomegali, sarılık ve anormal RBC göstergeleri vardır. Eritrosit içinde inklüzyonlar gözlenir. Bu inklüzyonlar “Heinz body” olarak isimlendirilir.

1. d Alfa Talasemi Major

Dört gen delesyonu veya inaktivasyonu sonucu, dört gamma zincirine (gama4) sahip hemoglobin Bart's (Hb Bart's) anormal miktarda üretimiyle sonuçlanır. Alfa talasemi major, Hb Bart's ile birlikte yaşamla bağdaşmaz, intrauterin kan transfüzyonu yapılmadıkça hidrops fetalis ile sonuçlanır [17].

2.2.3. Beta Talasemi

Beta talasemi β globulin zincirlerinin eksik ya da defektif sentezi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Beta globulin sentezi 11. kromozom tarafından kontrol edilmektedir. Beta talasemi sıklıkla 11. Kromozomdaki nokta mutasyonları sonucu meydana gelir. Beta talasemiye sebep olan 200'den fazla mutasyon belirlenmiştir. Ülkemizde en sık rastlanan mutasyon IVS-1-110 olarak belirlenmiştir [21]. Ülkemizde görülen diğer mutasyonlar Tablo 2.2'de belirtilmiştir.

Tablo 2.2 Türk Toplumunda En Sık Rastlanan Mutasyonlar

Mutasyon tipi	Görülme Yüzdesi
IVS-I-110	% 39
IVS-I-6 (T-C)	% 10
FCS-8 (-AA)	% 5,5
IVS-I-1 (G-A)	% 5
IVS-II-745 (C-G)	% 5
IVS-II-1 (G-A)	% 4,7
CD 39 (T-C)	% 3,8

Beta Talasemide Sınıflandırma

2.a. Sessiz Talasemi (Sessiz Taşıyıcı)

β globin sentezinde orta düzeyde azalma vardır. Sessiz taşıyıcılık β globin geninde meydana gelen iki nokta mutasyonu ile kalıtılmaktadır. -101 promoter mutasyonu sessiz β talasemide yaygın bir sebeptir, Türkiye’de de rastlanmaktadır [22]. Hemogloblin A_2 düzeyleri, periferik yaymaları normaldir, hafif düzeyde MCV düşüklüğü olabilir. Her iki ebeveynde sessiz taşıyıcılık olması durumunda doğan homozigot çocuklarda orta derecede bir anemi (Hb 6-7g/dl, nadiren transfüzyon gereksinimi) ve hepatosplenomegali görülür [23].

2.b. Beta Talasemi Minör

Heterozigot taşıyıcılardır, üç farklı tipi vardır.

Yüksek A_2 ile olan beta talasemi: En sık görülen tiptir. Hb A_2 seviyeleri % 3.5-8 arasındadır. HbF seviyesi % 1-5 arasındadır. b^+ ve b^0 ile olan heterozigotluklar farklıdır. Kliniği mutasyonunun β globülin zincir üretimine olan etkisi belirler. b^+ taşıyıcılarda MCV ve MCH

daha yüksek beklenirken, homozigot çocuklarda transfüzyon bağımlı anemi ve bazen talasemi intermedia fenotipi görülebilir [23].

Yüksek HbA₂, yüksek HbF ile olan beta talasemi: β gen delesyonu vardır, HbA₂ ve HbF yüksektir [23].

Normal HbA₂ ile olan taşıyıcılık: Hem β hem de δ geninde mutasyon vardır. HbA₂ seviyesi sınırda saptanır, sessiz taşıyıcıdan farkı hipokrom mikrositer anemi olmasıdır [23].

BTM Tanısı ve Laboratuvar Bulguları

BTM’de eritrositoz ve mikrositoz beklenir, RDW normaldir. BTM tanısı konulurken demir eksikliği anemisi, alfa talasemi taşıyıcılığı ve kronik hastalık anemisinden ayrılması önemlidir. Tablo 2.3’de laboratuvar bulguları açısından farklılıklar görülmektedir. BTM’de özellikli bir tedavi yoktur, ancak genetik danışmanlık önerilmeli ve taşıyıcıların ailelerine tarama yapılmalıdır [23].

Tablo 2.3 Beta Talasemi Taşıyıcılığı Ayırıcı Tanısı

	Demir Eksikliği Anemisi	Talasemiler		Kronik Hastalık Anemisi
		Beta Talasemi	Alfa Talasemi	
Hb	3-10	9-11	10-12	8-11
Ferritin	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük/Yüksek
Demir	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük
TDBK	Yüksek	Normal/ Düşük	Normal	Düşük
Transferrin Saturasyonu	Düşük	Yüksek	Yüksek/Normal	Düşük
Serbest Eritrosit Protoporfirin	Hafif Yüksek	Normal	Normal	Yüksek
HbA₂	Düşük/Normal	Yüksek	Normal	Normal
Kemik İliğinde Sideroblast	Azalmış	Normal	Normal	Normal

2.c. Beta Talasemi İntermedia

Homozigot beta talasemidir. Ancak klinik tablo talasemi major kadar ağır değildir. Hb düzeyleri 6-10 gr/dl arasındadır. Ekstramedüller hematopoez olur, demir emilimi arttığı için demir birikimi görülebilir [23].

BTİ'de Laboratuvar Bulguları

Hct, eritrosit sayısı ve eritrosit indekslerinde azalma olurken RDW' de artış vardır. Periferik yaymada eritrositlerde ağır hipokromi, mikrositoz, poikilositoz, hedef hücreler, polikromazi ve bazofilik noktalanma görülür. Retikülosit düzeyi % 2-4 oranında hafif artmış olarak bulunur. Hemogloblin elektroforezinde HbA azalırken (% 10-20), HbF (% 70-80) ve HbA₂ artmış olarak bulunur [23].

2.d. Beta Talasemi Major

Beta talasemi majör, iki ağır talasemi geni aynı kişide (b^+/b^+), (b^+/b^0), (b^0/b^0) bulunması ile meydana gelir. β zincir sentezi hiç yoksa β^0 , β zincir sentezi belirgin olarak azalmışsa β^+ olarak adlandırılır. Yenidoğan döneminde HbF oranı yüksek olduğu için bebekler normaldir. Doğumdan sonra 3. ayda δ geni yapımının durması ve β gen yapımının aktifleşmesi gerekir. β gen yapımının aktifleşmemesi üzerine klinik ve laboratuvar bulguları 6 ay-2 yaş arasında ortaya çıkar [22]. Solukluk, büyüme geriliği, hepatosplenomegali, kısa boy, büyük baş, uzun kemiklerde kırıklar maksiller ve zigmatik kemiklerde hipertrofi ortaya çıkabilir [23]. Beta talasemi intermedia ve beta talasemi majörün ayırıcı tanısı Tablo 2.4' de görülmektedir.

Tablo 2.4 BTM ve BTİ Ayırıcı Tanısı

	Beta Talasemi Majör	Beta Talasemi İntermedia
Tanı	<2 Yıl	>2 Yıl
Hb	<7 g/dl	8-10 g/dl
Hepatosplenomegali	Ağır	Hafif-Orta
HbF	% 50	% 10-50
HbA₂	< % 4	> % 4
Evebeynler	Her ikisinde de HbA ₂ Yüksek Beta Talasemi	Biri veya Her ikisi Atipik Taşıyıcı
Mutasyon Tipi	Ağır	Hafif / Sessiz

Tablo 2.5 Beta Talasemide Hemoglobin Düzeyleri [24]

Hemoglobin Tipi	Normal	Hasta		Taşıyıcı
		β^0 Talasemi Homozigot	β^+ / β^+ veya β^+ / β^0	β -Talesemi Minör
HbA	% 96-98	0	% 10-30	% 92-95
HbF	<% 1	% 95-98	% 70-90	% 0.5-4
HbA₂	% 2-3	% 2-5	% 2-5	>% 3.5

2.2.4. BTM'de Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Hastalıklar

İlk defa 1963 yılında Hilgartner ve arkadaşları BTM' li bazı hastalarda cilt ve mukozal kanama belirtileri olduğunu göstermiş ve BTM' de kanamaya eğilim olabileceğini ileri sürmüşlerdir. 1978 yılında Eldor tarafından yapılan bir çalışmada BTM' de trombosit agregasyonunun azaldığı gösterilmiştir [5]. Dentali ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde BTM' de kardiyovasküler hastalıkların daha az görüldüğü gösterilmiştir [4].

Hashemieh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada BTM grubunda LDL ve total kolesterol seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur [25]. Maiolli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş olup ayrıca BTM grubunda apoB ve apoAI düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlenmiştir [26, 27]. BTM' de artmış eritropoezin lipoprotein kullanımını arttırdığı ve bununla ilişkili olarak lipoprotein düzeylerinin düşük tesbit edildiği düşünülmüştür [25].

Triantafyllou ve arkadaşları tarafından yapılan 25.000 hipertansif hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların % 2.3'ünde BTM tesbit edilmiş ve bu oranın normal popülasyondan daha düşük olduğu belirtilmiştir. BTM taşıyıcılığı olan hipertansif hastalar BTM taşıyıcılığı olmayan grup ile lipit profili, diyabet prevalansı, metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır; BTM grubunda LDL, trigliserit, total kolesterolün belirgin olarak düşük, HDL kolesterolün yüksek tesbit edildiği, diyabet prevalansının daha az olduğu, sonuç olarak metabolik sendrom prevalansının da daha düşük olduğu tesbit edilmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği' nin belirlemiş olduğu HeartSCORE kullanılarak her iki grubun tahmini kardiyovasküler risk skoru belirlenmiş ve BTM grubunda HeartSCORE belirgin olarak düşük tesbit edilmiştir [26]. Gallerani ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada miyokard enfaktüsü geçiren hastalarda beta talasemi taşıyıcılığının beklenenden çok daha düşük olduğu ve BTM' li kişilerde miyokard enfaktüsünün talasemi olmayan gruba göre 10 yıl daha sonra ortaya çıktığı görülmüştür [27]. Tassiopoulos ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kliniğe göğüs ağrısı ile başvuran hastalara koroner arter hastalığı açısından koroner anjiyografi yapılmış, koroner arter hastalığı risk faktörleri ve beta talasemi taşıyıcılığı açısından tetkikleri yapılmış ve yapılan regresyon analizleri sonucunda beta talasemi taşıyıcılığın koroner arter hastalığı riskini azalttığı tesbit edilmiştir [28].

Vyssoulis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada esansiyel hipertansiyonu olan hastalar, beta talasemi minor grubu, anemi grubu ve anemisi olmayan grup olarak 3'e ayrılmış olup BTM grubunda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü anlamlı olarak diğer

gruplardan daha düşük gelmiştir [29]. Borhani ve arkadaşları tarafından yapılan bir vaka kontrol çalışmasında tromboembolik serebrovasküler hastalığı olan 148 hasta, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve BTM özellikleri açısından, kardiyak veya serebrovasküler hastalıkları olmayan 156 yaş ve cinsiyet uyumlu hasta ile karşılaştırıldı. Erkek hastalarda serebrovasküler iskemik olayların BTM ile negatif korelasyon gösterdiği tesbit edildi. Ayrıca BTM olanlarda kan basınçları belirgin olarak düşük saptandı [30].

Biz de 2014 yılında kliniğimizde yapmış olduğumuz bir çalışmada BTM’ de trombosit aktivasyon faktörlerinden olan CD40 ligant, soluuble P selektin, betatromboglobülin ve platelet factor 4 düzeyini kontrol grubu ile karşılaştırdık. CD40 ligant, soluuble P selektin düzeyini kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük tesbit edildi, betatromboglobülin ve platelet factor 4 düzeyleri her iki grupta da benzer tesbit edildi. Bu bulgular doğrultusunda BTM de hipofonksiyone trombositlerin kardiyovasküler ve serebrovasküler iskemik hastalıklarından koruyucu etkisi olabileceğini düşündük [6].

2.3 ÜROTENSİN II

2.3.1 Ürotensin II Yapısı

Ürotensin II (UII) şimdiye kadar bilinen en kuvvetli vazokonstriktör maddedir. Başlangıçta goby balıklarının (*Gillichthys mirabilis*) memelilerde hipotalamonörofiziyel aksa denk gelen ve balığın spinal kordunda yerleşmiş ürofiz yapısından izole edilmiştir [33-35].

İnsanlarda UII kromozom 1p36 yer alan gen tarafından kodlanan 124-139 aminoasitten oluşan prepro-UII olarak üretilir, ürotensin konverting enzim tarafından biyolojik aktif olan 11 amino asitlik form elde edilir [36]. UII hekzapeptid yapıda bir hormon olup, C terminal ucu tüm türlerde ve izoformlarında benzerdir ve C terminal ucu biyolojik aktiviteden sorumlu kısımdır [35, 37]. N terminal ucu uzunluk ve sekans yapısı açısından türler arasında değişiklik gösteren kısımdır, N terminal kısmın fonksiyonu daha az önem taşımaktadır [33, 35, 37].

UII molekülü somatostatin ile benzerlik gösterir. Bununla birlikte moleküler klonlama ve sekans analizleri doğrultusunda UII ve somatostatinin benzer kökenden gelmediği gösterilmiştir [33, 38, 39]. UII’nin nerede üretildiği konusu henüz tam aydınlatılamamıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kalp, böbrek, karaciğer ve pulmoner dolaşım boyunca ürotensinin transorgan gradyanlarının azaldığı gösterilmiştir [40].

Yapılan çalışmalarda G protein bağı reseptör ailesinden olan GPR14'ün UII reseptörü olarak görev aldığı gösterilmiştir [37]. GPR14 somatostatin reseptörü SSTR4 ile % 27 oranında homoloji gösterir [41]. UII reseptörü Gq bağıdır ve inozitol fosfat aracılığı ile hücrede kalsiyum mobilizasyonunu artırır. UII reseptörünün uyarılması büyüme faktörleri ilişkili yolları aktifler [37, 41].

UII molekülü ve UII reseptörü santral sinir sisteminde çok güçlü olarak eksprese edilir. Bununla birlikte vasküler endotel, kalp, lökosit, beyin, spinal kord, böbrek, karaciğer, adrenal bezler, hipofiz, dalak, lökositler, ince bağırsak, kolonda da ekspresyonu gösterilmiştir [35, 37, 38]. Böyle bir dağılım UII'nin kardiyovasküler sistem için otonom regülatuar fonksiyonu olduğunu düşündürür [7]. UII'nin dolaşımda da bulunması endokrin fonksiyonu olabileceğini düşündürür [37].

Genel olarak, plazma UII konsantrasyonlarının insanlarda pikomolar aralıkta olduğu, bazen de saptanabilir sınırın alt ucunda olduğu bildirilmektedir [42]. Böylece, UII'nin bir hormondan ziyade otokrin ve parakrin biçimde hareket ettiği düşünülür [43]. Plazma UII düzeyleri renal yetmezlikte, konjestif kalp yetmezliğinde, diyabette, hipertansiyonda ve portal hipertansiyonda yüksek bulunmuştur [33, 38]. Plazma UII düzeylerinin kadınlarda ve erkeklerde benzer seviyelerde olduğunu gösteren çalışmalar vardır [44-46]. Bazı çalışmalarda da kadınlarda UII seviyeleri daha düşük bulunmuştur [47].

2.3.2.Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

UII vazokonstriktör etkisini ürotensin reseptörü üzerinden gösterir. Vazokonstriksiyon, ERK1 / 2 ve RhoA / Rho kinazla ilişkili yollar aracılığı ile gerçekleşir, ayrıca bu yollar vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunda da kullanılır. Öte yandan, UII aynı zamanda nitrik oksit, prostaglandin I₂, prostaglandin E₂ ve endotelden türetilen hiperpolarize edici faktör (EDHF) salınımı yoluyla endotele bağı vazodilatör özellikleri de göstermiştir [7].

UII'nin vasküler sistem üzerine olan etkileri anatomik yerleşime, türe ve endotel bütünlüğüne göre değişmektedir. UII aort, koroner arterler, pulmoner arter, renal arter ve karotis arterler üzerinde kuvvetli spazmojen etkisi olduğu gösterilmiştir. UII'nin endotelin 1'e göre 10 ile 50 kat arasında daha potent spazmojenik etkisi vardır, ancak klinikte görülen etki endotelin cevabının % 30'u kadardır. Venöz sistemdeki etki yok denecek kadar azdır. Özellikle insanlarda yapılan çalışmalar genel olarak endotel tabakasından arındırılmış

preparatlar üstünde yapılmıştır. Çalışmalarda UII'nin normal fizyolojik koşullarda vazodilatatör etki gösterebilirken özellikle endotel disfonksiyonu gibi patolojik durumlarda vazokonstriksiyon etkisi olduğu gösterilmiştir. UII seviyelerinin hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, ateroskleroz, diyabet ve metabolik sendrom varlığı ile korele bir biçimde değişken olduğu gösterilmiştir [7, 36]. Farklı canlı türlerinde dokuların UII'ye invivo ve invitro cevapları Tablo 2.6 ve 2.7'de gösterilmiştir.



Tablo 2.6 İn Vitro Ortamda Ürotensin II Cevabı

Tür	Vasküler Doku	UT-II cevabı	Kaynak
Rat	Torasik aorta	Vazokonstriksiyon	[48-50]
Tavşan	Karotis, koroner arter	Vazokonstriksiyon	[48, 50]
	Torasik aorta, koroner arter	Vazokonstriksiyon	[51]
	Pulmoner arter	Cevapsız	[51]
Domuz	Koroner arter, renal arter, karotis arter, safen ven	Cevapsız	[50]
İnsan	Koroner, radial, mamalian arter, endotel tabakası kaldırılmış pulmoner arter	Vazokonstriksiyon	[51-53]
	Endotel intakt venler	Cevapsız	[54]
	Endotel tabakası kaldırılmış umlikal fasial, epigastrik ven	Vazokonstriksiyon	[35, 55]
	Abdominal adipoz doku arterleri	Vazodilatasyon	[56]

Tablo 2.7 İn Vivo Ortamda Ürotensin II Cevabı

Tür	Model	Veriliş şekli	Cevap	Kaynak
Rat	Anestezi altında	Bolus	Vasodepresör yanıt, taşikardi	[57]
	Anestezisiz	Bolus	Doz bağımlı taşikardi, vazodilatasyon	[58]
İnsan	Önkol; sağlıklı gönüllüler	Lokal infüzyon	Ön kol kan akımında doz bağımlı azalma	[59]
	Sağlıklı gönüllüler ve KKY olan hastalar cilt mikrosirkülasyonu	İyontoforez	Sağlıklı gönüllülerde vazodilatasyon, hastalarda ön kol mikrosirkülasyonunda vazokonstriksiyon	[46]
	Sağlıklı gönüllüler ve esansiyel HT olan hastalar cilt mikrosirkülasyonu	İyontoforez	Sağlıklı gönüllülerde vazodilatasyon, hastalarda vazokonstriksiyon/vazodilatasyon	[60]
	Sağlıklı gönüllüler ve karaciğer sirozu olan hastalar cilt mikrosirkülasyonu	İyontoforez	Sağlıklı gönüllülerde vazodilatasyon, hastalarda ön kol mikrosirkülasyonunda vazokonstriksiyon	[61]

UII'nin hipertansiyon gelişimindeki rolü açık değildir. Birçok hayvan modelinde UII'ye bağlı hipertansif yanıtlar gözlenirse de yanıtlar türler arasında değişiklik göstermekte ve endotel tabakasının sağlamlığına göre değişmektedir. Endotel disfonksiyonu olanlarda hipertansif yanıt belirgindir [58, 62]. Sebep sonuç ilişkisi çerçevesinde düşünüldüğünde, UII güçlü bir vazokonstriksiyon ile hipertansif yanıtı sebep olur, hipertansiyon damar duvar stresini artırır, hemodinamiyi bozup endotel disfonksiyonu yapar. UII'nin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri olan ve endotel disfonksiyonu olan kişilerde hipertansiyona sebep olduğu düşünülmektedir [33]. Yapılan bir çalışmada hipertansif hastalarda ve sıçanlarda UII düzeyi yüksek bulunması reseptör aşırı ekspresyonu olasılığını düşündürmektedir [45, 63].

Sağlıklı insanlardaki vasküler düz kas hücreleri ile aterosklerotik koroner arter hastaları arasında UII ekspresyonunda herhangi bir fark gözlenmemesine rağmen abdominal aort anevrizması ve karotis aterosklerotik lezyonlarında UII reseptörünün artmış ekspresyonu görülmüştür [64]. Ayrıca ateroskleroza olan hastalarda plazma UII seviyeleri yükselmiştir [65].

Kronik kalp yetmezliği olan hastaların miyokard örneklerinden yapılan immünohistokimyasal analizde UII ve UII reseptörlerinin kardiyomiyositlerde güçlü bir şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir [66]. Kardiyomiyositlerdeki UII varlığının sol ventrikül diyastolik hacmiyle doğru orantı gösterdiği ve ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantı gösterdiği görülmüştür [67].

2.3.3. Pulmoner Sisteme Etkisi

Pulmoner hipertansiyon vazokonstriksiyon ve pulmoner vasküler yatakta remodeling ile karakterize çok faktörlü bir hastalıktır. UII reseptör aktivasyonunun vazokonstriksiyon ve pulmoner vasküler yatakta remodellingi uyatarak pulmoner hipertansiyon başlangıcında ve progresyonunda etkisi olduğu düşünülmektedir [68].

Günümüzde UII'nin pulmoner hipertansiyon üzerindeki etkileri hususunda çok fazla bilgi bulunmamaktadır ve bu konudaki veriler çelişkilidir. Ancak pulmoner hipertansiyonlu hastalarda endotel disfonksiyonu yaygın olduğundan UII bu hastalığın patogeneze katkıda bulunabilir [69, 70]. Endotelin I antagonisti olan bosentan pulmoner hipertansiyonda etkili olarak kullanılmaktadır bu konuda UII reseptör antagonistleri üzerindeki çalışmalar devam etmektedir [70].

2.3.4. Karaciğer Hastalıklarına Etkisi

Vazokonstriktif maddelerin portal hipertansiyon gibi karaciğer patolojilerinde önemli olduğu bilinmektedir. Sağlıklı sıçanlarda, 4 haftalık bir süre boyunca UII'nin sürekli infüzyonu, portal venöz basıncın doz bağımlı artışına neden olmuştur. Ayrıca TGF- β ve PDGF- β düzeylerinde yukarı düzenleme yaptığı ve bunun da karaciğerde fibrozisi artırdığı gösterilmiştir [61, 71]. Sirozlu hastaların karaciğer dokusu, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında UII mRNA'sında bir artış görülmüştür. Sirozlu ve portal hipertansiyonlu hastalarda plazma UII düzeyleri, portal hipertansiyonun derecesi ile orantılı olarak anlamlı şekilde artmış bulunmuştur [72]. Başlangıç plazma UII, sağkalım belirlenmesinde prediktif bir belirteç olarak kullanılabilir [71].

2.3.5. Renal Hastalıklarda Etkisi

Böbrek, kardiyovasküler homeostazın kontrolünde merkezi bir rol oynar, regüle edilen natriürez ve diürez ile kardiyak ön yük, periferik direnç ve vazomotor tonus kontrol edilir. İnsanlarda UII, distal ve proksimal kıvrımlı tübüllerde, glomerüllerde, toplama kanallarında ve renal arterler endotel hücrelerinde bulunur [73]. UII mRNA esas olarak böbrek korteksinde eksprese edilir [35, 42].

Sıçanlarda UII infüzyonundan sonra idrarda su ve Na miktarının artmış olduğu görülmüştür, bu da UII' nin elektrolit geçişini düzenleyebileceğini düşündürür [74].

Diabetik nefropatili ve normal kişilerin böbrek biyopsileri UII ve UII mRNA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında diabetik nefropatili olan grupta UII ve UII mRNA düzeylerinin 45-2000 kat artmış olduğu görülmüştür [75].

Böbrekte UII'nin vazodilatör ve natriüretik etkileri vardır. Yapılan bir çalışmada böbrek fonksiyon bozukluğu olan diyabetli hastalarda plazma ve idrar UII düzeylerinin normal renal fonksiyonlu diyabetiklere göre daha fazla artış gösterdiği görülmüştür. Hipertansif böbrek hastalığında üriner UII düzeyleri, normotansif böbrek hastalığı olanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur, bu yüksekliğin hipertansif organ hasarının bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir [42].

UII'nin serum düzeyi son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda değişkendir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastaların ve sağlıklı gönüllülerin UII düzeylerinin karşılaştırıldığı

bir çalışmada kardiyovasküler riskle ters koreleasyon gösteren bir şekilde SDBY grubunda yüksek tesbit edilmiştir. Bu bulgular UII'nin bazı böbrek hastalıklarında koruyucu rolü olabileceğini dşndrmştir [8, 9].

2.3.6. Metabolik Sendrom ve Diyabete Etkisi

UII'nin kan basıncını yükseltme etkisinden bağımsız olarak metabolik sendrom ve diyabet progresyonuna etkisi olduğu düşünülmektedir. UII'nin karaciğer ve pankreas dokularında eksprese edilip insulin sekresyonunu etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir [76, 77].

Diyabetik hastalarda proteinüri varlığından bağımsız olarak UII plazma seviyeleri yükselir. Yükseklik açlık plazma glikozundan veya kan glikozile edilmiş hemoglobin (HbA1C) seviyesinden bağımsızdır ve UII'nin üretiminin hiperglisemi kaynaklı olmadığını düşündürmektedir [77].

Sonuç olarak kardiyovasküler, renal ve metabolik hastalıklar ile ilgili çalışmalar incelendiğinde UII reseptör blokerlerinin tedavi amaçlı kullanılabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTALARIN SEÇİMİ ve KANLARIN ÇALIŞILMASI

Çalışmamız prospektif kesitsel bir çalışmadır. Kasım 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran BTM hastalarından çalışma kriterlerine uygun olan 45 kişi çalışmamıza dahil edildi. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) bakımından benzer olan ve BTM olmayan, Şubat 2017- Nisan 2017 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 46 kişi kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1) 18-65 yaş arasında olmak
- 2) Gönüllü olmak
- 3) BTM olmak, kontrol grubu için BTM olmamak
- 4) Dışlama kriterlerine uymamak

Çalışma Dışlama Kriterleri:

- 1) İskemik kalp hastalığı
- 2) Serebrovasküler olay
- 3) Esansiyel hipertansiyon
- 4) Diyabet, insülin direnci
- 5) Periferik arter hastalığı
- 6) Astım, KOAH
- 7) Akut ve kronik infeksiyon
- 8) Kollagen doku hastalığı
- 9) İltihabi barsak hastalığı
- 10) Hematolojik malign hastalıklar
- 11) Solid tümörler
- 12) Hipotiroidi- Hipertiroidi
- 13) Kronik karaciğer hastalığı
- 14) Kronik böbrek hastalığı
- 15) Son 6 ayda geçirilmiş cerrahi operasyon
- 16) Alkolizm

- 17) Aktif kanama veya tromboz
- 18) Laktasyon
- 19) Gebelik
- 20) Şizofreni
- 21) Major depresyon

Ortalama eritrosit hacmi (MCV) < 80 fL, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) < 27 µg ve HbA2 ≥ %3.5 olanlar BTM olarak kabul edildi.

Vücut kitle indeksi VKİ: [Kilo(kg)]/[Boy(m)]² formülüne göre hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen her hastanın özgeçmişi, soygeçmişi ve kullandığı ilaçlar sorgulanıp fizik muayenesi yapıldı. Kan tetkiki ve gerektiğinde görüntüleme tetkikleri kullanılarak komorbiditeleri değerlendirildi. Dahil edilme ve dışlama kriterleri değerlendirilerek uygun olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Kan örnekleri sabah aç olarak alındı ve rutin kan analizleri aynı gün yapıldı. Tam kan sayımı; Sysmex XT 1800i (ROCHE-2011, Kobe, Japan) cihazı ile, biyokimya örnekleri COBAS-C sistem kitleri kullanılarak COBAS 8000 (ROCHE-2007, Tokyo, Japan) cihazı ile analiz edildi. Hemoglobin elektroforezi ise yüksek performanslı lipid kromatografi (HPLC) yöntemi ile Shimadzu 20-A (Shimadzu-2013, Kyoto, Japan) cihazı kullanılarak değerlendirildi.

Ürotensin II için alınan kan örnekleri, 10 dakika 3000 rpm’de santrifüj edildikten sonra çalışma bitinceye kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. Gruplar tamamladıktan sonra dondurulan serumlar oda sıcaklığında eritildi ve Human Ürotensin II (UII) (Eastbiopharm, Hangzhou – Cat: CK-E90124) ticari ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kitleri kullanılarak Thermo marka Varioskan Multireader’da spektrofotometrik olarak ölçümleri yapıldı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, ortanca, standart sapma) yanı sıra, normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında student T test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi

kullanıldı. İki'den fazla olan grupların karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



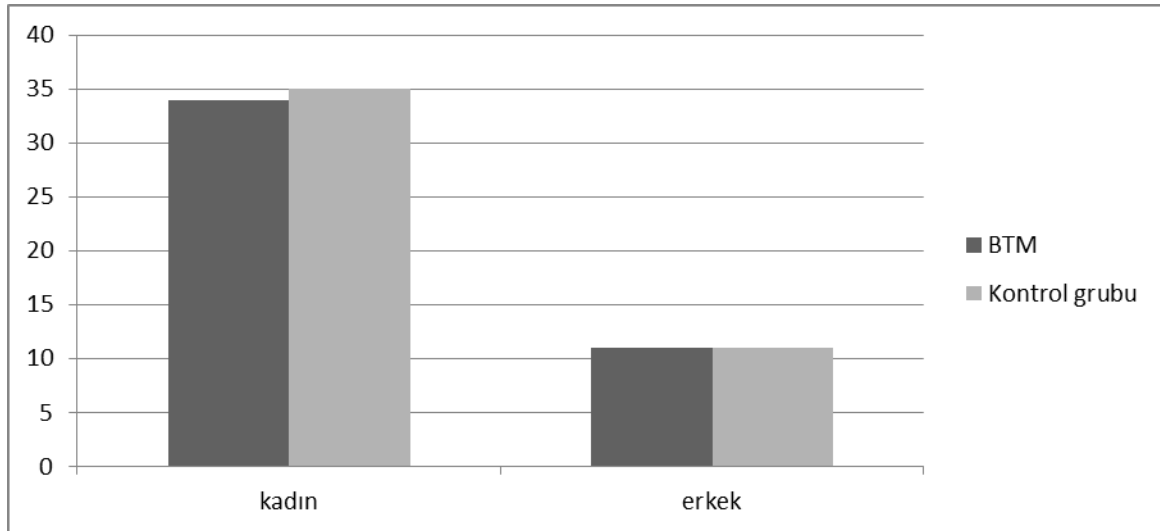
4. BULGULAR

Araştırmamıza 18-65 yaş arasında 100 gönüllü alındı, ancak dışlama kriterlerine göre 9 kişi çalışmadan çıkarıldı ve çalışmamız 68 tanesi kadın, 23 tanesi erkek toplam 91 gönüllü ile gerçekleştirildi. Gönüllüler BTM grubu (Grup 1) ve kontrol grubu (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı.

BTM grubunda (Grup 1) 45 kişi (35 kadın, 11 erkek), kontrol grubunda (Grup 2) 46 kişi (34 kadın, 12 erkek) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan iki grup arasında cinsiyet bakımından fark bulunmadı ($p:0,69$) (Tablo 4.1)(Şekil 4.1)

Tablo 4.1 Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	BTM Grubu (Grup 1 n:45)	Kontrol Grubu (Grup 2 n:46)	TOTAL (n:91)
Kadın	34	35	69
Erkek	11	11	22



Şekil 4.1 Grupların Cinsiyete Göre Dağılım Grafiği

BTM grubunun yaş ortalaması $38,72 \pm 11,57$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $35,29 \pm 11,81$ yıl olup yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmemiştir. ($p:0,166$) . Grupların VKİ incelendiğinde Grup 1'in VKİ $25,83 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$, Grup 2'nin VKİ $24,48 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$ tesbit edildi, gruplar arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p:0,145$). (Tablo 4.2)

Tablo 4.2 Gruplara Göre Yaş Ve Vücut Kitle İndeksi Dağılımı

	Grup 1 (Ortalama $\pm$ s.sapma)	Grup 2 (Ortalama $\pm$ s.sapma)	p
Yaş (yıl)	$38,72 \pm 11,57$	$35,29 \pm 11,81$	0,166
VKİ (kg/m^2)	$25,83 \pm 4,7$	$24,48 \pm 3,9$	0,145

VKİ: Vücut Kilo İndeksi

İki grup hemogram parametreleri açısından değerlendirildiğinde, beklendiği gibi hemoglobin (Hb) BTM grubunda hafif düşük ($p:0,048$), ortalama eritrosit hacmi (MCV), BTM grubunda anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,001$), eritrosit sayısı (RBC) BTM grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Hematokrit, trombosit sayısı ve lökosit sayısı ise her iki grupta benzer olarak sonuçlandı ($p>0,05$). (Tablo 4.3)

Her iki grup arasında lipit profili, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve CRP açısından anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir. (Tablo 4.3)

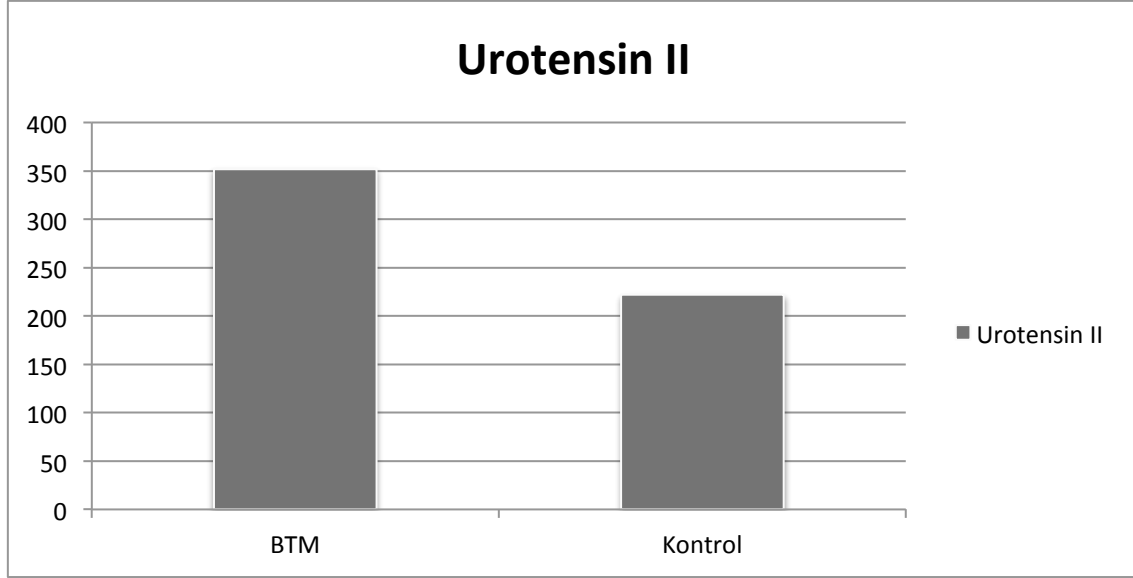
Ürotensin II düzeyi açısından karşılaştırıldığında Grup 1'de UII düzeyi $352,65 \pm 130,46 \text{ ng/L}$, Grup 2'de $222,88 \pm 80,44 \text{ ng/L}$ olarak tesbit edilmiş olup istatistiksel açıdan oldukça anlamlıdır. ($p<0,001$) (Tablo 4.3) (Şekil 4.2)

Tablo 4.3 Gruplar Arası Verilerin Karşılaştırılması

Değişken	Grup 1 (Ortalama± SD)	Grup 2 (Ortalama± SD)	P değeri
HGB (gr/dl)	11,71 ± 1,24	12,43 ± 2,06	0,48
HCT %	36,35 ± 3,51	37,40 ± 5,31	0,266
RBC x10 ⁶ /uL	5,5 ± 0,64	4,66 ± 0,65	<0,001*
MCV fL	66,38 ± 7,18	80,35 ± 10,21	<0,001*
WBC x10 ³ /uL	6,91 ± 1,76	7,17 ± 1,85	0,616
PLT x10 ⁶ /uL	275,21 ± 66,6	272,20 ± 62,46	0,824
UII ng/L	352,65 ± 130,46	222,88 ± 80,44	<0,001*
Glukoz (mg/dl)	88,47 ± 9,86	90,84 ± 9,42	0,245
Kreatinin (mg/dl)	0,693 ± 0,09	0,72 ± 0,98	0,132
Trigliserid (mg/dl)	106,63 ± 62,49	89,116 ± 51	0,153
HDL (mg/dl)	53,76 ± 14,68	53,116 ± 13,18	0,828
LDL (mg/dl)	96,10 ± 36,54	93,11 ± 22,91	0,647
AST (U/L)	17,9 ± 6,3	15,7 ± 3,2	0,23
ALT (U/L)	18,39 ± 9	16,2 ± 7,6	0,22
CRP (mg/dl)	0,34 ± 0,3	0,34 ± 0,4	0,6

HGB : Hemoglobin, HCT: Hematokrit, RBC: Eritrosit Sayısı, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi WBC: Lökosit Sayısı, PLT: Trombosit Sayısı, UII: Urotensin II, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, AST: Aspartataminotransferaz, ALT: Alaninaminotransferaz, CRP: C-Reaktif Protein

* İstatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar



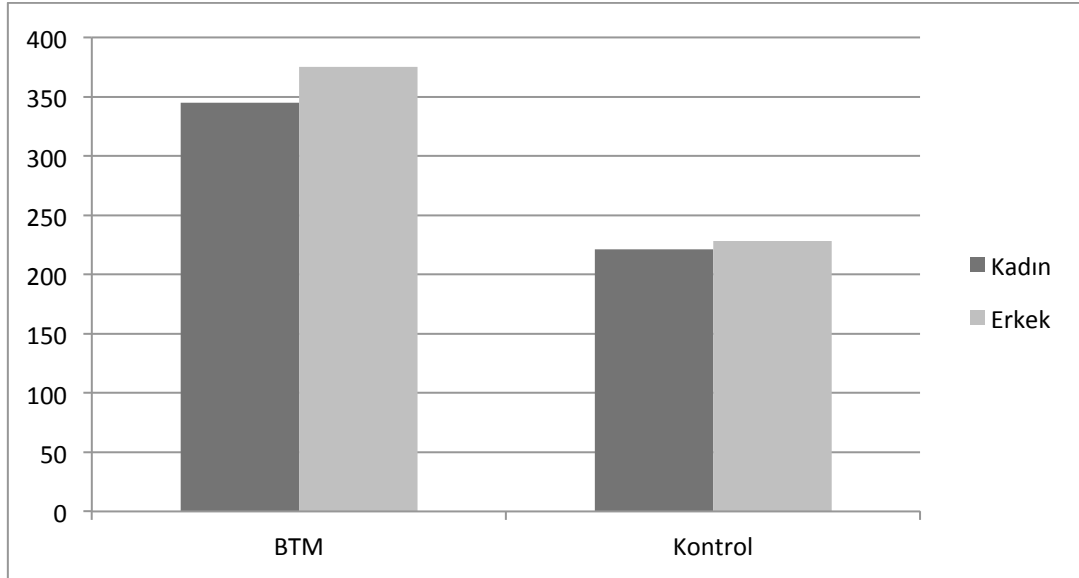
Şekil 4.2 Gruplar Arası Ürotensin II Düzeyi

Cinsiyete göre UII düzeyleri incelendiğinde BTM grubu kadınlarda UII düzeyi $345,58 \pm 122,45$ ng/L , erkeklerde $375,14 \pm 157,74$ ng/L tesbit edildi. Kadın ve erkek cinsiyet ayrı ayrı incelendiğinde BTM grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde UII yüksek tesbit edildi. (sırasıyla $p < 0,001$, $p: 0,011$) (Tablo 4.4, Şekil 4.3)

Tablo 4.4 Kadın Ve Erkeklerde UII Düzeyi

Değişken	Grup 1 (Ortalama± SD)	Grup 2 (Ortalama± SD)	P değeri
U-II ng/L (Kadın)	345,58±122,45	221,20 ± 83,50	<0,001
U-II ng/L (Erkek)	375,14±157,74	228,08±73,61	0,011

UII: Urotensin II

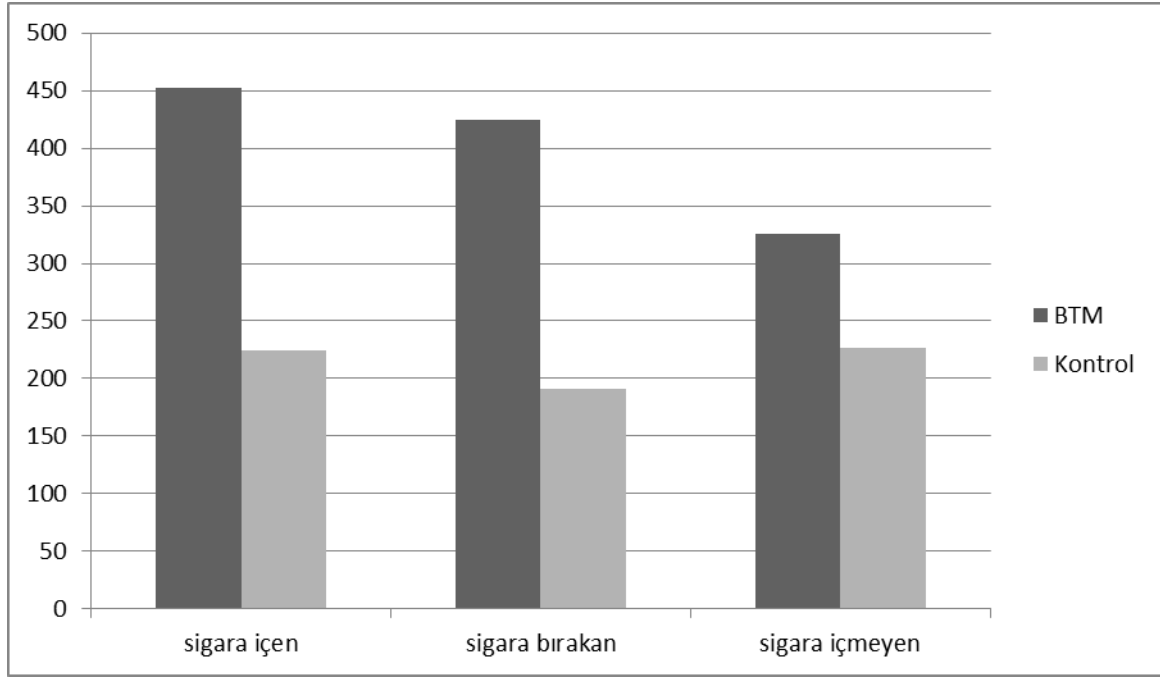


Şekil 4.3 Kadın ve Erkeklerde UII Düzeyi

Sigara içenler, sigarayı bırakanlar ve sigara içmemiş olanlar UII düzeyi açısından karşılaştırıldığında sigara içmeyen BTM grubunda UII düzeyi, sigara içen ve sigarayı bırakan BTM' lilere göre düşük tesbit edildi. Sigara içen BTM grubunda UII düzeyi en yüksek tesbit edildi. (Tablo 4.5, Şekil 4.4)

Tablo 4.5 Sigara İçiciliği ve UII Düzeyi Arasındaki İlişki

Değişken	Grup 1 (Ortalama± SD)	Grup 2 (Ortalama± SD)	P değeri
Sigara içmeyen (ng/L)	326,56 ±127,13	227,41 ± 88,04	<0,001
Sigarayı Bırakan (ng/L)	425,85 ± 127,13	191,45 ± 45,17	0,001
Sigara içen (ng/L)	452,77 ±164,11	224,72 ± 69,2	0,004



Şekil 4.4 Sigara ile UII Düzeyi İlişkisi

Korelasyon Analizi

UII düzeyi ve diğer laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki Pearson's korelasyon katsayısı kullanılarak hesaplandı. UII düzeyleri ile yaş, cinsiyet, lipid profili, VKİ arasında anlamlı bir korelasyon tesbit edilmemiştir.

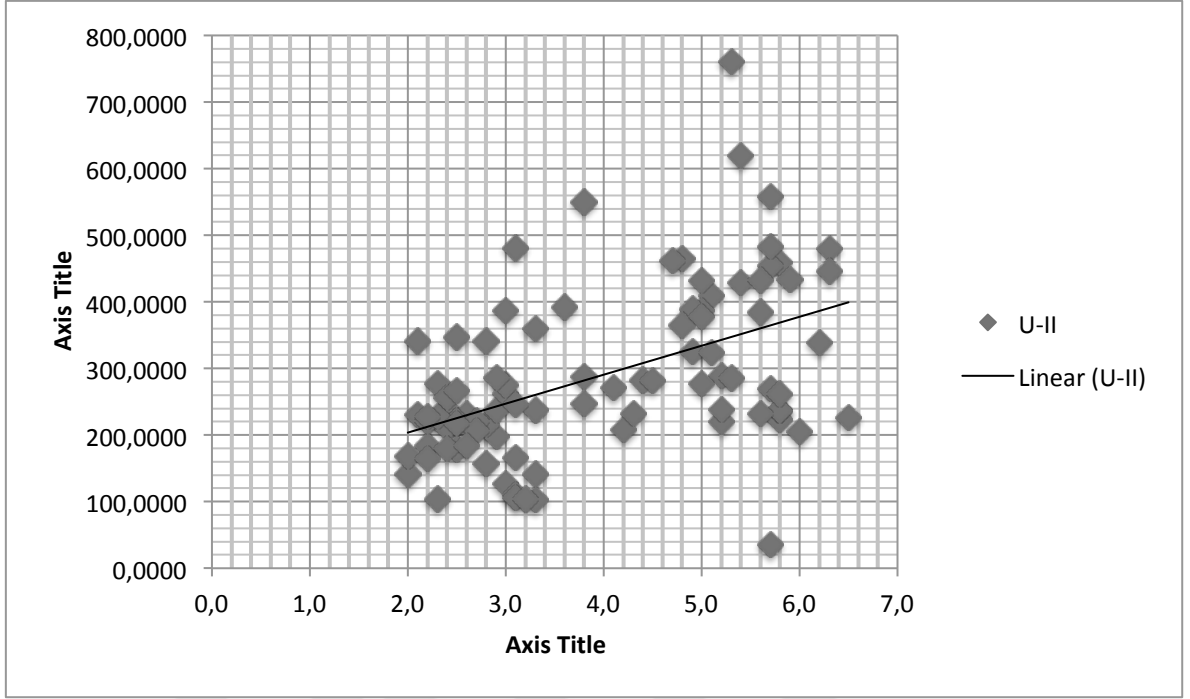
UII düzeyleri ile HbA₂ düzeyi arasında belirgin anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0.001$, $r:0,482$). Urotensin II düzeyleri ile RBC arasında belirgin anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p:0,003$, $r: 0,314$). Urotensin II düzeyleri ile MCV arasında belirgin anlamlı negatif korelasyon tesbit edildi ($p<0.001$, $r: -0,410$) (Tablo 4.6)

Tablo 4.6 UII ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu

	R	P
Yaş (yıl)	0,44	0,681
VKİ kg/m ²	0,047	0,661
HGB (gr/dl)	-0,189	0,73
RBC x10 ⁶ uL	0,314	0,003*
MCV fL	-0,410	<0,001*
HbA ₂	0,482	<0,001*
Trigliserit (mg/dl)	0,176	0,155
LDL (mg/dl)	-0,009	0,940
HDL (mg/dl)	0,38	0,758

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HGB: Hemoglobin, RBC: Eritrosit Sayısı, MCV: Ortalama Kan Hacmi, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

* İstatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar



Şekil 4.5 HbA₂ Düzeyi ile UII Düzeyi Arasındaki İlişki

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

BTM'nin kardiyovasküler ve serebrovasküler iskemik hastalıklara karşı koruyucu bir etkisi olduğu düşünülmektedir. BTM'de hemoglobin düzeylerinin normal popülasyona göre % 15 oranında düşük olması, hematokrit ve MCV düşüklüğünün sonucunda kan vizkozitesi azalmaktadır. Düşük LDL düzeyleri, düşük kan vizkozitesi ve hipertansiyon prevalansının BTM'de daha az olması sebebi ile BTM'nin serebrovasküler ve kardiyovasküler iskemik hastalıklardan koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir [6, 78]. Ayrıca 2014 yılında kliniğimizde yapmış olduğumuz bir çalışmada BTM'de trombosit aktivasyon markerlarından olan CD40 ligant ve sPS seviyelerini kontrol grubundan daha düşük tesbit etmiştik ve hipofonksiyone trombositlerin BTM'nin kardiyoprotektivitesine katkıda bulunabileceğini düşünmüştük.

Çalışmamızda BTM grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı düşük hemoglobin ve MCV düzeyleri tesbit edildi ($p: 0,48$, $p<0,001$).

İki grup arasında lipit profili, açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri açısından anlamlı bir fark tesbit edilmedi. Metabolik sendrom tanı kriterlerinden olan esansiyel hipertansiyon, obezite, diyabet ve insulin direnci dışlama kriterleri olarak belirlendiği ve hasta sayımız az olduğu için BTM grubunda daha düşük LDL düzeyi tesbit etmediğimizi düşünüyoruz.

UII bilinen en kuvvetli vazokonstriktör maddedir ve yüksekliğinin endotel disfonksiyonu yapıp hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Çalışmamıza başlarken hipotezimiz BTM grubunda kardiyovasküler risk daha az olduğu için, endotel stresinin daha az ve buna bağlı olarak plazma UII düzeylerinin daha düşük olabileceğiydi. Ama hipotezimizin tam tersi şekilde BTM grubunda plazma UII seviyesini anlamlı olarak yüksek tesbit ettik ($p<0,001$). UII seviyesi yüksekliği HbA₂ ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi ($p<0,001$, $r: 0,482$). Yapılan çalışmalarda hemoglobin seviyesi düştükçe doku hipoksisine bağlı olarak ventriküler hipertrofi meydana geldiği hiperdinamik değişimler ile kapak yetmezliği olduğu gösterilmiştir [87]. Düşük hemoglobin seviyesine bağlı kan akımında meydana gelen değişimlerin damar duvar stresini artırıp UII seviyelerini yükseltebileceği

düşünülmektedir [87, 88]. Bizim çalışmamızda da BTM grubunda düşük hemoglobin seviyelerine bağlı olarak UII seviyeleri yüksek tesbit edilmiş olabilir. Ayrıca talasemi minörde inefektif eritropoeze bağlı meydana gelen hemolizin de UII yüksekliğine katkıda bulunmuş olabileceğini düşünmekteyiz. UII düzeyinin HbA₂ ile korelasyon göstermesi de bunu destekler niteliktedir.

Stabil koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom ve sağlıklı gönüllülerde UII düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada akut koroner iskemisi olan grupta UII seviyelerinin düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum yüksek UII'nin inflamasyona, endotel disfonksiyonuna ve kardiyovasküler advers olaylara karşı koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmüştür [10]. UII'nin serum düzeyi son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda değişkendir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalar ve sağlıklı gönüllülerin UII düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kardiyovasküler riskle ters korelasyon gösteren şekilde SDBY grubunda yüksek tesbit edilmiştir. Bu bulgular UII'nin bazı böbrek hastalıklarında koruyucu rolü olabileceğini düşündürmüştür [8, 9]. Hatta ürotensin reseptör antagonistlerinin koruyucu tedavi olarak verilebileceği düşünülmektedir ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar doğrultusunda UII yüksekliğinin BTM'de kardiyovasküler koruyucu etkisi olabileceği söyleyebilmek için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

UII seviyelerinin cinsiyete göre farklılık gösterip göstermediği konusunda çelişkiler vardır. Kadınlarda ve erkeklerde benzer olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi [36, 37, 79, 80], kadınlarda daha düşük UII tesbit edilen çalışmalar da vardır [39]. Bizim çalışmamızda kadınlarda UII seviyesi erkeklere göre daha düşük tesbit edildi. Erkeklerde kardiyovasküler risk daha fazla olduğu için UII seviyesinin daha yüksek tesbit edilmiş olabileceğini düşünüyoruz.

UII seviyelerinin yaş ile değişiklik göstermediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [37, 39], bizim çalışmamızda da literatüre uyan şekilde UII düzeyleri yaş ile değişiklik göstermemiştir. Yaşla kardiyovasküler risk arttığı için UII seviyelerinin artmış olması beklenebilirdi. Kardiyovasküler riskin erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 yaşından sonra arttığı bilindiğinden ve çalışmamızda Grup 1 yaş ortalaması $38,72 \pm 11,57$ yıl, Grup 2 yaş ortalaması $35,29 \pm 11,81$ yıl olduğu için yaşla UII arasında ilişki tesbit edilmediğini düşünüyoruz.

Gold ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada UII düzeylerine sigara etkisini araştırmak amaçlı sigara içen ve içmeyen sağlıklı gönüllüler UII düzeyleri açısından RIA ve

LAMA olmak üzere iki farklı ölçüm yöntemi kullanılarak karşılaştırılmış ve sigara içmeyenlerde UII düzeyleri RIA ile ölçümde belirgin olarak düşük tesbit edilmiştir. LAMA ile ölçümde anlamlı fark tesbit edilememiştir. Sigara içenlerde UII yüksekliği; kan alınma zamanı ile son içilen sigara arasındaki süre 10 dakikadan kısa ise daha belirgin tesbit edilmiş [81]. Bizim çalışmamızda da ölçüm yöntemi olarak RIA kullanıldı ve literatüre uyan şekilde sigara içmeyenlerde UII düzeyleri belirgin düşük tesbit edildi. Sigara içiciliği kardiyovasküler hastalıklar için bilinen en önemli risk faktörlerinden biridir. Sigaranın etken maddesi olan nikotin vücuda alındığında sempatik stimülasyon yapar ve adrenal bezden katekolamin salınımını uyarır, Bunlara bağlı olarak vazokonstriksiyon, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu, lipid peroksidasyonu olur [89]. Sigara içildikten sonra meydana gelen sempatik aktivasyona bağlı olarak UII seviyelerinin yüksek tesbit edildiğini düşünmekteyiz.

UII vasküler remodellingi indükleyerek ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynar, ayrıca yine aynı mekanizma ile esansiyel ve sekonder hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur. Bu sonuçlar doğrultusunda UII'nin metabolik sendrom patogenezi yanı sıra risk faktörleri üzerine de etkisi olduğu düşünülmektedir. Plazma UII düzeyleri aterosklerozdan bağımsız olarak vücut ağırlığı ile korelasyon gösterir, UII genin vücuttaki yağ dağılımını düzenlediği tesbit edilmiştir [82]. Ancak çalışmalarda UII plazma seviyesi ve vücut ağırlığı arasındaki ilişkiyle ilgili farklı sonuçlar vardır. Totsune ve arkadaşları tarafından diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada UII seviyelerinin VKİ ile korelasyon göstermediği tesbit edilmiştir [69]. Cheung ve arkadaşları tarafından hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada vücut ağırlığı ile korelasyon gösterdiği tesbit edilmiştir [37]. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesinde yapılan hipertansif hastalarda UII düzeyinin araştırıldığı bir tez çalışmasında plazma UII düzeyleri ile VKİ'nin korelasyon gösterdiği tesbit edilmiştir [83]. Çalışmamızda hastaların VKİ'leri ile UII düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilememiştir ($p>0.05$). UII düzeyinin VKİ ile korelasyon gösterdiği çalışmaya baktığımız zaman katılımcıların VKİ ortalamasının $28,57 \text{ kg/m}^2$ olduğunu görüyoruz. Çalışmamızda Grup 1 VKİ $25,83 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$, Grup 2 VKİ $24,48 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunduğu yani nispeten normal kilolu kişilerle yapıldığı için VKİ ile UII arasında ilişki tesbit etmediğimizi düşünüyoruz.

Literatürde UII'nin semptomimetik etkiyi arttırdığı ve bu şekilde insülin rezistansını ve diyabet gelişimin arttırdığı belirtilmektedir. Bu mekanizmaya ek olarak UII'nin, insülin aracılığı ile endotelden salgılanan nitrik oksit etkisini ve periferik dokulara glukozun girişi basamağındaki etkisini kırarak insülin rezistansına neden olduğu düşünülmektedir [84].

Ayrıca UII reseptörü inaktive edilen farelerde serum glukoz ve insulin düzeyinin düştüğü, glukoz ve insulin toleransının arttığı gösterilmiştir [85]. Ancak birçok çalışmada UII seviyesi ile açlık kan şekeri ve HbA1C arasında ilişki tesbit edilememiştir. UII üretiminin hiperglisemi kaynaklı olmadığını düşündürmektedir [69]. Totsune ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada proteinürisi olan, proteinürisi olmayan ve sağlıklı kontroller UII seviyeleri açısından karşılaştırılmış ve proteinürisi olmayan diyabetik grupta belirgin olarak yüksek tesbit edilmiştir. Bu çalışmada UII seviyeleri ile açlık kan şekeri, HbA₁C seviyeleri arasında bir ilişki tesbit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da açlık kan şekeri ve UII düzeyleri arasında anlamlı fark tesbit edilmemiştir ($p>0.05$). Çalışmamızda diyabet ve insulin direncinin dışlama kriteri olması ve genel olarak diyabet açısından düşük risk grubunda olan kişiler çalışmaya dahil edildiği için bu şekilde sonuçlandığını düşünüyoruz.

Yapılan hayvan çalışmalarında aterosklerozun fare aort dokularında UII ve UII reseptör aşırı ekspresyonunu indüklediği belirlenmiştir. Ayrıca UII reseptörünü aşırı eksprese eden farelerde ateroskleroz artarken, UII reseptörü inaktive edilen farelerde lezyon oluşumu azalmıştır [85]. Ürotensin II gen delesyonu sağlanan farelerde serbest yağ asitlerinde artış gözlenmiştir [82]. Literatürde yapılan çalışmalara baktığımızda serum lipit profili ile UII seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilememiştir [37, 86] Bizim çalışmamızda da lipit düzeyleri ve UII arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilememiştir.

Çalışmamızın az sayıda hasta ile yapılması ve kadın cinsiyet ağırlıklı olması ortaya çıkması muhtemel bazı sonuçların üzerini örtmüş olabilir.

Sonuç olarak BTM'nin kardiyovasküler korumasında düşük UII düzeylerinin rolü bulunabileceği hipotezinden yola çıkarak çalışmamızı planladık. BTM hastalarında ve kontrol grubunda UII düzeyini inceledik ve BTM grubunda HbA₂ ile korelasyon gösteren şekilde yüksek UII seviyeleri olduğunu tesbit ettik. Literatürde UII yüksekliğinin kardiyoprotektif etkileri olabileceği gösteren az sayıda çalışma olsa da BTM'de UII yüksekliğinin koruyucu faktörlerden olabileceğini söylemek güçtür. Biz çalışmamızda BTM grubundaki anemi ve inefektif eritropoeze bağlı anemiye sekonder olarak daha yüksek UII seviyeleri tesbit ettiğimizi düşünüyoruz. BTM'de koruyucu faktörler ile ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Thein, S.L., Genetic modifiers of beta-thalassemia. *Haematologica*, 2005. **90**(5): p. 649-60.
2. Gozashti, M.H., A. Hasanzadeh, and M. Mashrouteh, Prevalence of metabolic syndrome in patients with minor beta thalassemia and its related factors: a cross-sectional study. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2014. **13**(1): p. 108.
3. Maioli, M., et al., Plasma lipids in beta-thalassemia minor. *Atherosclerosis*, 1989. **75**(2): p. 245-248.
4. Dentali, F., et al., Thalassemia trait and arterial thromboembolic events: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011. **9**(5): p. 917-921.
5. Eldor, A., Abnormal Platelet Functions in β Thalassaemia. *European Journal of Haematology*, 1978. **20**(5): p. 447-452.
6. Cikrikcioglu, M.A., et al., CD40 ligand and P-selectin in heterozygous Beta-thalassemia. *JPM*, 2016. **66**(699).
7. Sidharta, P.N., Palosuran: clinical pharmacology of a urotensin-II receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. 2015, University_of_Basel.
8. Mallamaci, F., et al., Urotensin II in end-stage renal disease: an inverse correlate of sympathetic function and cardiac natriuretic peptides. *Journal of nephrology*, 2004. **18**(6): p. 727-732.
9. Mallamaci, F., et al., Urotensin II and biomarkers of endothelial activation and atherosclerosis in end-stage renal disease. *American journal of hypertension*, 2006. **19**(5): p. 505-510.
10. Joyal, D., et al., Urotensin-II levels in acute coronary syndromes. *International journal of cardiology*, 2006. **108**(1): p. 31-35.
11. Jensen, F.B., A. Fago, and R.E. Weber, Hemoglobin structure and function. *Fish physiology*, 1998. **17**: p. 1-40.
12. Forget, B.G. and H.F. Bunn, Classification of the disorders of hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013. **3**(2): p. a011684.

13. Hartevelde, C.L. and D.R. Higgs, Alpha-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis*, 2010. **5**: p. 13.
14. Birgens, H. and R. Ljung, The thalassaemia syndromes. *Scand J Clin Lab Invest*, 2007. **67**(1): p. 11-25.
15. Segel GB, O.F., General Hematology. Williams SW, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman AM. 4th ed. Hematology of the newborn. . Vol. 100-111. 1991.
16. T, S.L., Beta Thalasemia, in. Bailliere's Clinical Haematology 1993.
17. Muncie, H.L., Jr. and J. Campbell, Alpha and beta thalassemia. *Am Fam Physician*, 2009. **80**(4): p. 339-44.
18. Weatherall, D.J. and J.B. Clegg, Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ*, 2001. **79**(8): p. 704-12.
19. Clegg, J.B. and D.J. Weatherall, Thalassemia and malaria: new insights into an old problem. *Proceedings of the Association of American Physicians*, 1999. **111**(4): p. 278-282.
20. Arcasoy, A. and D.D. Canatan, Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopatiler. Hemoglobinopati ve Talasemi, Önlem-Tanı-Tedavi. Antalya: Siyah Grafik Matbaacılık Ltd. Sti, 2002: p. 13-7.
21. Özkınay, D.F., Hemoglobinopatilerde Genetik Patoloji ve Moleküler Tanı Yöntemleri, Ed. D.F. Özkınay. 2014: Türk Hematoloji Derneği.
22. Nathan DG, O.S., The thalassemias. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, . Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. , 2009(842-921.).
23. Derneği, T.H., Beta Talasemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2011, 2011.
24. Erişim: (www.globin.cse.psu.edu.) Erişim tarihi: 04.03.2017
25. Hashemieh, M., et al., Lipid profile in minor thalassemic patients: a historical cohort study. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 2011. **37**(1): p. 24-27.
26. Maioli, M., et al., Plasma lipoprotein composition, apolipoprotein (a) concentration and isoforms in β -thalassemia. *Atherosclerosis*, 1997. **131**(1): p. 127-133.
27. Maioli, M., et al., Plasma lipids in beta-thalassemia minor. *Atherosclerosis*, 1989. **75**(2-3): p. 245-248
28. Triantafyllou, A.I., et al., Impact of beta-thalassemia trait carrier state on cardiovascular risk factors and metabolic profile in patients with newly diagnosed hypertension. *J Hum Hypertens*, 2014. **28**(5): p. 328-32.

29. Gallerani, M., et al., Thalassaemia trait and myocardial infarction: low infarction incidence in male subjects confirmed. *Journal of internal medicine*, 1991. **230**(2): p. 109-111.
30. Tassiopoulos, S., et al., Does heterozygous beta-thalassemia confer a protection against coronary artery disease? *Ann N Y Acad Sci*, 2005. **1054**: p. 467-70.
31. Vyssoulis, G., et al., Ambulatory blood pressure profile in hypertensive patients with β -thalassemia minor. *Hypertension Research*, 2011. **34**(2): p. 253-256.
32. Borhani, H.A., Et Al., Is B-Thalassemia Trait A Protective Factor Against Ischemic Cerebrovascular Attacks 2007
33. Ross, B., K. McKendy, and A. Giaid, Role of urotensin II in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010. **298**(5): p. R1156-72.
34. Douglas, S.A., Human urotensin-II as a novel cardiovascular target: 'heart' of the matter or simply a fishy 'tail'? *Current opinion in pharmacology*, 2003. **3**(2): p. 159-167.
35. Maguire, J.J., R.E. Kuc, and A.P. Davenport, Orphan-receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. *British journal of pharmacology*, 2000. **131**(3): p. 441-446.
36. Russell, F.D., Emerging roles of urotensin-II in cardiovascular disease. *Pharmacology & therapeutics*, 2004. **103**(3): p. 223-243.
37. Onan, D., R.D. Hannan, and W.G. Thomas, Urotensin II: the old kid in town. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2004. **15**(4): p. 175-182.
38. Liu, Q., et al., Identification of urotensin II as the endogenous ligand for the orphan G-protein-coupled receptor GPR14. *Biochemical and biophysical research communications*, 1999. **266**(1): p. 174-178.
39. Ong, K.L., K.S. Lam, and B.M. Cheung, Urotensin II: its function in health and its role in disease. *Cardiovascular drugs and therapy*, 2005. **19**(1): p. 65-75.
40. Chen, Y.-H., et al., Urotensin II immunoreactivity in the human circulation: evidence for widespread tissue release. *Clinical chemistry*, 2009. **55**(11): p. 2040-2048.
41. Marchese, A., et al., Cloning and chromosomal mapping of three novel genes, GPR9, GPR10, and GPR14, encoding receptors related to interleukin 8, neuropeptide Y, and somatostatin receptors. *Genomics*, 1995. **29**(2): p. 335-344.

42. Matsushita, M., et al., Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. *Journal of hypertension*, 2001. **19**(12): p. 2185-2190.
43. Yoshimoto, T., M. Matsushita, and Y. Hirata, Role of urotensin II in peripheral tissue as an autocrine/paracrine growth factor. *Peptides*, 2004. **25**(10): p. 1775-1781.
44. Bicak, U., et al., Possible pathogenic link between migraine and urotensin-II. *Journal of child neurology*, 2008. **23**(11): p. 1249-1253.
45. Cheung, B.M., et al., Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. *Journal of hypertension*, 2004. **22**(7): p. 1341-1344.
46. Lim, M., et al., Differential effect of urotensin II on vascular tone in normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2004. **109**(10): p. 1212-1214.
47. Ng, L.L., et al., Plasma urotensin in human systolic heart failure. *Circulation*, 2002. **106**(23): p. 2877-2880.
48. Ames, R.S., et al., Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature*, 1999. **401**(6750): p. 282-286.
49. Bottrill, F.E., et al., Human urotensin-II is an endothelium-dependent vasodilator in rat small arteries. *British journal of pharmacology*, 2000. **130**(8): p. 1865-1870.
50. Douglas, S.A., et al., Human urotensin-II is a potent vasoactive peptide: pharmacological characterization in the rat, mouse, dog and primate. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 2000. **36**(5): p. S163&hyphen.
51. Opgaard, O.S., et al., Human urotensin II mediates vasoconstriction via an increase in inositol phosphates. *European journal of pharmacology*, 2000. **406**(2): p. 265-271.
52. MacLean, M., et al., Contractile responses to human urotensin-II in rat and human pulmonary arteries: effect of endothelial factors and chronic hypoxia in the rat. *British journal of pharmacology*, 2000. **130**(2): p. 201-204.
53. Paysant, J., et al., Comparison of the contractile responses of human coronary bypass grafts and monkey arteries to human urotensin-II. *Fundamental & clinical pharmacology*, 2001. **15**(4): p. 227-231.
54. Hillier, C., et al., Effects of urotensin II in human arteries and veins of varying caliber. *Circulation*, 2001. **103**(10): p. 1378-1381.

55. Camarda, V., et al., Effects of human urotensin II in isolated vessels of various species; comparison with other vasoactive agents. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 2002. **365**(2): p. 141-149.
56. Stirrat, A., et al., Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2001. **280**(2): p. H925-H928.
57. Hassan, G.S., et al., Effect of human urotensin-II infusion on hemodynamics and cardiac function. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 2003. **81**(2): p. 125-128.
58. Gardiner, S., et al., Depressor and regionally-selective vasodilator effects of human and rat urotensin II in conscious rats. *British journal of pharmacology*, 2001. **132**(8): p. 1625-1629.
59. Böhm, F. and J. Pernow, Urotensin II evokes potent vasoconstriction in humans in vivo. *British journal of pharmacology*, 2002. **135**(1): p. 25-27.
60. Sondermeijer, B., et al., Effect of exogenous urotensin-II on vascular tone in skin microcirculation of patients with essential hypertension. *American journal of hypertension*, 2005. **18**(9): p. 1195-1199.
61. Kemp, W., S. Roberts, and H. Krum, Increased circulating urotensin II in cirrhosis: potential implications in liver disease. *Peptides*, 2008. **29**(5): p. 868-872.
62. Yingzi, L., et al., Central cardiovascular action of urotensin II in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension Research*, 2003. **26**(10): p. 839-845.
63. Balment, R., W. Song, and N. Ashton, Urotensin II: ancient hormone with new functions in vertebrate body fluid regulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005. **1040**(1): p. 66-73.
64. Hassan, G.S., et al., Expression of urotensin-II in human coronary atherosclerosis. *Peptides*, 2005. **26**(12): p. 2464-2472.
65. Suguro, T., et al., Increased plasma urotensin-II levels are associated with diabetic retinopathy and carotid atherosclerosis in Type 2 diabetes. *Clinical Science*, 2008. **115**(11): p. 327-334.
66. Douglas, S.A., et al., Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II. *The Lancet*, 2002. **359**(9322): p. 1990-1997.

67. Holleran, B.J., et al., Photolabelling the urotensin II receptor reveals distinct agonist- and partial-agonist-binding sites. *Biochemical Journal*, 2007. **402**(1): p. 51-61.
68. Zhang, Y., et al., Effect of chronic hypoxia on contents of urotensin II and its functional receptors in rat myocardium. *Heart and vessels*, 2002. **16**(2): p. 64-68.
69. Tudor, R.M., et al., Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1999. **159**(6): p. 1925-1932.
70. Budhiraja, R., R.M. Tudor, and P.M. Hassoun, Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*, 2004. **109**(2): p. 159-165.
71. Kemp, W., et al., Urotensin II: a novel vasoactive mediator linked to chronic liver disease and portal hypertension. *Liver International*, 2007. **27**(9): p. 1232-1239.
72. Heller, J., et al., Increased urotensin II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Journal of hepatology*, 2002. **37**(6): p. 767-772.
73. Shenouda, A., et al., Localization of urotensin-II immunoreactivity in normal human kidneys and renal carcinoma. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2002. **50**(7): p. 885-889.
74. Zhang, A.Y., et al., Urotensin II is a nitric oxide-dependent vasodilator and natriuretic peptide in the rat kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2003. **285**(4): p. F792-F798.
75. Langham, R.G., et al., Increased expression of urotensin II and urotensin II receptor in human diabetic nephropathy. *American journal of kidney diseases*, 2004. **44**(5): p. 826-831.
76. Sugo, T., et al., Identification of urotensin II-related peptide as the urotensin II-immunoreactive molecule in the rat brain. *Biochemical and biophysical research communications*, 2003. **310**(3): p. 860-868.
77. TOTSUNE, K., et al., Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. *Clinical Science*, 2003. **104**(1): p. 1-5.
78. Namazi, M.R., Minor thalassemia as a protective factor against cerebrovascular accidents. *Medical hypotheses*, 2002. **59**(3): p. 361-362.
79. Lapp, H., et al., Elevated plasma human urotensin-II-like immunoreactivity in ischemic cardiomyopathy. *International journal of cardiology*, 2004. **94**(1): p. 93-97.

80. Khan, S.Q., et al., Urotensin II is raised in acute myocardial infarction and low levels predict risk of adverse clinical outcome in humans. *International journal of cardiology*, 2007. **117**(3): p. 323-328.
81. Gold, S., et al., Does cigarette smoking increase plasma urotensin II concentrations? *European journal of clinical pharmacology*, 2007. **63**(3): p. 253-257.
82. Barrette, P.-O. and A. Giaid Schwertani, A closer look at the role of urotensin II in the metabolic syndrome. *Frontiers in endocrinology*, 2012. **3**: p. 165.
83. Güngör, D.G.N., Esansiyel Hipertansiyon ile Ürotensin II İlişkisi, In *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD*, 2014, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
84. Ong, K.L., L.Y. Wong, and B.M. Cheung, The role of urotensin II in the metabolic syndrome. *Peptides*, 2008. **29**(5): p. 859-867.
85. You, Z., et al., Genetic and pharmacological manipulation of urotensin II ameliorate the metabolic and atherosclerosis sequelae in mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2012. **32**(8): p. 1809-1816.
86. Suguro, T., et al., Increased human urotensin II levels are correlated with carotid atherosclerosis in essential hypertension. *American journal of hypertension*, 2007. **20**(2): p. 211-217.
87. Metivier, F., et al., Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2000. **15**(suppl 3): p. 14-18.
88. Mozos, I., Mechanisms linking red blood cell disorders and cardiovascular diseases. *BioMed research international*, 2015. **2015**.
89. Erişim: (https://www.uptodate.com/contents/cardiovascular-effects-of-nicotine?source=search_result&search=nicotin&selectedTitle=4~150 2017) Erişim tarihi: 11.05.2017