

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN GÖSTERGESİ VE
DİAGNOSTİK BELİRLEYİCİSİ OLARAK
PEROKSİZOM PROLİFERATÖR AKTİVE RESEPTÖR
GAMA (PPAR γ) VE OSTEOPROTEGERİN
DÜZEYLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Songül HATİBOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nihal SALMAYENLİ

İSTANBUL

2019

TEŞEKKÜR

Bilgisi, tecrübesi ve yakınlığı ile tezimin her aşamasında bana destek olan değerli hocam ve tez danışmanım **Prof. Dr. Nihal SALMAYENLİ**'ye

Biyokimya Anabilim Dalı başkanımız **Prof. Dr. Beşaret Necla TOKER** ve Biyokimya Anabilim Dalımızın tüm değerli hocalarına

Tez çalışmamın klinik ayağını yürüten İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan **Prof. Dr. İbrahim Yılmaz BAŞAR** ve **Doç. Dr. Fatih YANAR**'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan **Prof. Dr. Ahmet Şeref DEMİREL** ve **Prof. Dr. Kerim GÜLER**'e, başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Aytaç ÖNCÜL** olmak üzere Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan **Prof. Dr. Melike Zehra BUĞRA**, **Uz. Dr. Samim EMET** ve **Dr. Mehmet AYDOĞAN**'a

Tezimin deneysel çalışmaları olmak üzere her aşamasında destek olan İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı'ndan **Prof. Dr. Elif ÖZKÖK**'e

Tezimin istatistik çalışmalarında yardımlarından dolayı **Dr. Başak GÜRTEKİN**'e

Asistanlık eğitimimde tanışma fırsatı bulduğum, birlikte güzel günler geçirdiğim tüm değerli asistan arkadaşlarıma ve Biyokimya Anabilim Dalı'nın diğer tüm çalışanlarına

Son olarak, bugünlere gelmemde en büyük emeği olan ve hayatımın her döneminde yanımda olan sevgili aileme,

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Ateroskleroz	6
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	6
2.1.2. Patogenez	7
2.1.2.1. Yağlı Çizgi Oluşumu.....	7
2.1.2.2. Aterosklerotik Plak Oluşumu	8
2.1.2.3. Komplike Lezyon Oluşumu ve Plak Rüptürü	8
2.1.3. Periferik Arter Hastalığı.....	9
2.2. Hipertansiyon.....	10
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	10
2.2.2. Hipertansiyon Fizyopatolojisi	13
2.2.2.1. Sempatik Sinir Sistemi	13
2.2.2.2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS).....	13
2.2.2.3. Natriüretik Peptidler	13
2.2.2.4. Enflamasyon ve İmmün Sistem.....	14
2.2.2.5. Hipertansiyonun Endotel Disfonksiyonu ile İlişkisi	14
2.3. Endotel Disfonksiyonu	14
2.3.1. Endotelin Yapısı ve Görevleri	14
2.3.2. Endotel Disfonksiyonu Fizyopatolojisi.....	16
2.3.3. Endotel Disfonksiyonunun Göstergeleri.....	18
2.4. Endotel Fonksiyonunun Radyolojik Ölçümleri	20

2.4.1. Akım Aracılı Dilatasyon (Flow-Mediated Dilation; FMD).....	20
2.4.2. Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK).....	21
2.5. Endotel Fonksiyonunu Değerlendirmede Biyokimyasal Parametreler	22
2.5.1. Osteoprotegerin (OPG)	22
2.5.2. Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama (PPAR γ)	25
2.5.3. PPAR γ Pro12Ala Polimorfizmi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Gereçler	29
3.2. Yöntemler	29
3.2.1. Olguların Seçimi ve Örneklerin Toplanması	29
3.2.2. Rutin Biyokimyasal Analizler.....	31
3.2.3. Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Radyolojik Ölçümler	31
3.2.3.1. FMD Ölçümü	31
3.2.3.2. KİMK Ölçümü	32
3.2.4. Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Biyokimyasal Parametreler	32
3.2.4.1. OPG Düzeyinin Ölçümü	32
3.2.4.2. PPAR γ Düzeyinin Ölçümü.....	34
3.2.4.3. PPAR γ SNP Çalışması	36
3.3. İstatistiksel Analizler.....	36
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular	37
4.2. Rutin Biyokimya Testleri.....	39
4.3. Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Biyokimyasal Testler	41
4.3.1. Kontrol ve Hipertansiyon Grubunda Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması.....	41
4.3.1.1. PPAR γ ve OPG Düzeyleri.....	41

4.3.1.2. PPAR γ Pro12Ala Polimorfizmi	43
4.3.2. Kontrol ve Periferik Arter Hastalığı Grubunda Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması	45
4.3.2.1. PPAR γ ve OPG Düzeyleri.....	45
4.3.2.2. PPAR γ Pro12Ala Polimorfizmi	47
4.4. Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Radyolojik Ölçümler	49
4.4.1. FMD Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	49
4.4.2. KİMK Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	49
4.5. Korelasyon Analizleri.....	50
5. TARTIŞMA	51
6. KAYNAKLAR.....	58
7. ÖZGEÇMİŞ	72

KISALTMALAR LİSTESİ

ABI	Ayak Bileği Kol İndeksi (Ankle Brachial Indeks)
Ang II	Anjiotensin II
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BNP	Beyin Tipi Natriüretik Peptid
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology)
ET-1	Endotelin-1
FMD	Akım Aracılı Dilatasyon (Flow-Mediated Dilation)
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HRP	Horseradish Peroksidaz
HT	Hipertansiyon
ICAM-1	Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1)
IFN- γ	İnterferon-Gama
IL	İnterlökin
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KİMK	Karotis İntima Media Kalınlığı
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MI	Miyokard İnfarktüsü

NO	Nitrik Oksit
OPG	Osteoprotegerin
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PPAR γ	Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RANKL	Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B Ligand
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi (Single-Nucleotide Polymorphism)
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör-alfa
t-PA	Doku Plazminojen Aktivatörü
TRAIL	Tümör Nekroz Faktör İlişkili Apoptoz İndükleyici Ligand (Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand)
USG	Ultrasonografi
VCAM-1	Damar Hücresi Adezyon Molekülü-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1)
VEGFR-2	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Reseptörü-2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Aterosklerotik plak rüptürü

Şekil 2. Arter katmanları ve endotel

Şekil 3. Endotel disfonksiyonu

Şekil 4. Aterosklerozun ultrasonografik belirteçleri

Şekil 5. Osteoprotegerinin yapısı

Şekil 6. TRAIL/OPG/RANKL sistemi

Şekil 7. PPAR'ın şematik yapısı

Şekil 8. Kontrol ve hipertansiyon grubunda endotel fonksiyonu ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Şekil 9. Kontrol ve hipertansiyon grubunda PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin genotip dağılımı

Şekil 10. Kontrol ve hipertansiyon grubunda PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin allel sıklığı

Şekil 11. Kontrol ve periferik arter hastalığı grubunda endotel fonksiyonu ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Şekil 12. Kontrol ve periferik arter hastalığı grubunda PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin genotip dağılımı

Şekil 13. Kontrol ve periferik arter hastalığı grubunda PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin allel sıklığı

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Kan basıncı değerlerinin tanımı ve sınıflandırılması

Tablo 2. Total kardiyovasküler hastalık riskini artıran kan basıncı yüksekliği dışındaki faktörler

Tablo 3. Kontrol ve hipertansiyon grubunun demografik özellikleri

Tablo 4. Kontrol ve hipertansiyon grubunun rutin biyokimya testleri

Tablo 5. Kontrol ve periferik arter hastalığı grubunun rutin biyokimya testleri

Tablo 6. Kontrol ve hipertansiyon grubunda endotel fonksiyonu ile ilişkili biyokimyasal parametreler

Tablo 7. Hipertansiyonlularda DM ile PPAR γ ve OPG düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 8. Kontrol ve hipertansiyon grubunda PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin genotip dağılımı ve allel sıklığı

Tablo 9. Kontrol ve periferik arter hastalığı grubunda endotel fonksiyonu ile ilişkili biyokimyasal parametreler

Tablo 10. Kontrol ve periferik arter hastalığı grubunda PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin genotip dağılımı ve allel sıklığı

Tablo 11. Hipertansiyon grubunda endotel disfonksiyonu ile PPAR γ ve OPG düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 12. Hipertansiyon grubunda subklinik ateroskleroz ile PPAR γ ve OPG düzeylerinin karşılaştırılması

ÖZET

Amaç: Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için başlıca risk faktörüdür ve endotel disfonksiyonu hipertansiyon patogeneğinde önemli bir rol oynar. Ateroskleroz gelişiminde endotel disfonksiyonu erken bir basamaktır ve klinik tespiti ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalığın önlenmesinde önemlidir. Peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR γ) ve osteoprotegerinin ateroskleroz gelişiminde potansiyel gösterge olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda hipertansiyonlu hastalarda PPAR γ ve osteoprotegerin düzeylerinin endotel fonksiyonu ile ilişkisinin, ayrıca PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizmi ile PPAR γ ve osteoprotegerin düzeylerinin hipertansiyon ve periferik arter hastalığı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hipertansiyonu olan hastalar birinci grup, periferik arter hastalığı tanısıyla takip edilen hastalar ikinci grup ve sağlıklı gönüllüler kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Rutin biyokimyasal parametreler için alınan örnekler aynı gün içinde çalışıldı. Diğer analizler için alınan venöz kanlar ise santrifüj edildikten sonra -80 °C’de tayin zamanına kadar saklandı. Serum PPAR γ ve osteoprotegerin düzeyleri “ELISA” yöntemiyle, PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizmi RT-PCR yöntemiyle tayin edildi. Hipertansiyon grubunda endotel fonksiyonunu değerlendirmek için brakial arterin akım aracılı dilatasyonu (FMD) ve karotis arterin intima-media kalınlığının ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Periferik arter hastalığında serum PPAR γ düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$). Hipertansiyonu olan grupta kontrol grubuna göre serum PPAR γ düzeyleri anlamlı olarak düşük ($p<0.001$), serum osteoprotegerin düzeyleri ise anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Hipertansiyon grubunda bozulmuş FMD yanıtı bulunanlarda (% FMD<7) PPAR γ düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizmi sonuçlarına göre ise hipertansiyon grubu kontroller ile kıyaslandığında genotip dağılımı yönünden anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada hipertansiyonlu hastalarda bozulmuş FMD yanıtı bulunanlarda, serum PPAR γ düzeylerinin yüksek saptanması PPAR γ ’nın endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bulguların daha büyük çalışmalarla gösterilmesi halinde endotel disfonksiyonunun belirlenmesinde serum PPAR γ düzeylerinin önemli bir gösterge olarak kullanılabilmesi olasıdır.

SUMMARY

Objective: Hypertension is a major risk factor for cardiovascular disease and endothelial dysfunction plays an important role in the pathogenesis of hypertension. Endothelial dysfunction is an early step in the development of atherosclerosis and its clinical diagnosis is important for the prevention of atherosclerosis and cardiovascular disease. Peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ) and osteoprotegerin are known as potential markers in the development of atherosclerosis. The aim of this study is to investigate the association of PPAR γ and osteoprotegerin levels with endothelial function in patients with hypertension, and also to investigate the relationship of PPAR γ gene Pro12Ala polymorphism, PPAR γ and osteoprotegerin levels with hypertension and peripheral arterial disease.

Materials and Methods: The study group were consisted of the patients with hypertension (first group) and the patients with the diagnosis of peripheral arterial disease (second group). The healthy volunteers were included in the study as a control group. Samples for routine biochemical parameters were studied on the same day. For other analyses, the venous blood samples were centrifuged and stored at -80 °C until the analysis time of the samples. Serum PPAR γ and osteoprotegerin levels were determined by ELISA method. PPAR γ gene Pro12Ala polymorphism was determined by RT-PCR. Flow-mediated dilatation of the brachial artery (FMD) and intima-media thickness of the carotid artery were measured to evaluate endothelial function in the hypertension group.

Results: Serum PPAR γ levels were significantly lower in patients with peripheral arterial disease than controls ($p < 0.05$). Serum PPAR γ levels were significantly lower ($p < 0.001$) and serum osteoprotegerin levels were significantly higher in the hypertensive group ($p < 0.001$) compared with controls. PPAR γ levels were significantly higher in patients with impaired FMD (% FMD < 7) in the hypertension group ($p < 0.05$). According to the results of PPAR γ gene Pro12Ala polymorphism, there was a significant difference in genotype distribution between controls and hypertension group ($p < 0.05$).

Conclusions: In patients with impaired FMD responses in the hypertension group, high levels of PPAR γ suggest that it can be used as a marker of endothelial dysfunction. According to our findings, we suggest that serum PPAR γ levels can be used as an important marker for

determining of endothelial dysfunction. However, these findings should be supported by further studies.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) istatistiklerine göre dünya çapında ölümlerin yaklaşık % 31'ini oluşturmaktadır (1). Kardiyovasküler hastalık gelişimindeki risk faktörleri arasında hipertansiyon (HT), sigara, dislipidemi, obezite ve diyabetin yanında ayrıca modifiye edilemeyen risk faktörleri olan cinsiyet, bazı genetik faktörler ve yaşlanma bulunmaktadır. Modifiye edilemeyen en önemli risk faktörü ise yaşlanmadır. Dünya nüfusu yaşlanma eğiliminde iken kardiyovasküler hastalık insidansı da yaşlanma ile birlikte artmaktadır (2). Ateroskleroz iskemik kalp hastalığı, inme ve periferik vasküler hastalığa neden olan büyük ve orta büyüklükteki arterlere ait kronik enflamatuvar bir hastalıktır (3). Ateroskleroz erken yaşlarda başlayan uzun asemptomatik bir sürece sahip olup, çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri tarafından hızlanan progresif bir hastalıktır (4). Aterosklerozun oluşumunda endotel disfonksiyonu önemli bir rol oynamaktadır (5).

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için dünya çapında başlıca risk faktörüdür ve önlenabilir ölümlerin ana sebebidir. Hipertansiyon yıllık olarak kalp hastalıkları nedeniyle ölümlerin % 45'ini, inme nedeniyle % 51'ini ve tüm ölümlerin ise % 16.5'luk bir kısmını oluşturmaktadır. Hipertansiyon inme, koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı (PAH) ve kronik böbrek hastalığı için major risk faktörüdür (6). Endotel disfonksiyonu hipertansiyon patogenezinde önemli bir rol oynar (7,8).

Alt ekstremitelerde darlığa veya tıkanıklığa neden olan periferik arter hastalığı aterosklerotik bir hastalıktır. Periferik arter hastalığına sahip kişilerde kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski yüksektir (9,10).

Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde arteriyel sistemdeki en önemli değişiklikler endotel disfonksiyonu ve intima-media kalınlığındaki artıştır (4,11). Son yıllardaki çalışmalar endotel disfonksiyonunu ve aterosklerozun erken-preklinik fazındaki değişiklikleri belirlemeye ve çeşitli belirteçleri tespit etmeye yönelmiştir (7). Endotel fonksiyonunu değerlendirmek için birçok yöntem bulunmaktadır. Bunlardan brakial arterin akım aracılı dilatasyonunu (Flow-Mediated Dilatation; FMD) ölçmek endotel fonksiyonunu değerlendirmede yaygın olarak kullanılan vasküler bir testtir (4). FMD damar tonusunun düzenlenmesi, hücre proliferasyonu ve enflamatuvar cevaplar dahil olmak üzere çeşitli mekanizmaların etkilerini yansıtan vasküler homeostazı değerlendirmek için kullanılan endotel fonksiyonunun non-invaziv bir göstergesidir (12). Karotis arterin intima-media

kalınlığı (KİMK) ölçümü subklinik aterosklerozun bir göstergesidir ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak prognostik bir bilgi verir (13).

Son yıllarda çeşitli klinik çalışmalarda osteoprotegerinin (OPG) yüksek serum düzeylerinin KAH, vasküler kalsifikasyon, ilerlemiş ateroskleroz, diyabet komplikasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (14). OPG hiperlipidemi, endotel disfonksiyonu, diyabet ve hipertansiyon gibi çeşitli geleneksel risk faktörleri ve enflamasyonun olumsuz etkilerini arttırarak ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinin iştirak eder. Bazı çalışmalarda OPG düzeyleri ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (15). Bunun dışında, yükselmiş serum OPG konsantrasyonlarının PAH ve kalp yetmezliğinin ciddiyeti ile de korele olduğu gösterilmiştir (14).

Peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR γ) nükleer reseptör süperailisine mensup bir transkripsiyon faktörüdür. PPAR γ lipid ve lipoprotein metabolizması ve glikoz homeostazını düzenler. Son bulgular PPAR'ların enflamatuvar cevabın kontrolü ve bu sebeple enflamatuvar bozukluklarla da ilişkili olduklarını göstermiştir (16,17). PPAR γ ateroskleroza katkıda bulunan birçok hücresel işlemi düzenlemektedir (18). PPAR γ 'nın ateroskleroz ile ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan polimorfizm çalışmalarında PPAR γ 'nın en yaygın polimorfizmlerinden olan Pro12Ala'nın (rs1801282) aterosklerotik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (19).

Çalışmamızda hipertansiyonda endotel disfonksiyonu üzerine yapılan araştırmalardan yola çıkarak, hipertansiyon tanısıyla takip edilen ve kardiyovasküler olay gelişmemiş hastalarda endotel fonksiyonunun FMD ve KİMK gibi radyolojik ölçümlerle birlikte OPG, PPAR γ gibi biyokimyasal ölçümlerle de incelenerek, bu biyokimyasal belirteçlerin endotel hasarını belirlemede bir gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağının saptanması amaçlanmıştır. Ayrıca PPAR γ ve OPG düzeyleri ile birlikte PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizminin hipertansiyon ve PAH ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Ateroskleroz arter duvarının kronik enflamasyonu sonucu oluşan sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz terimi Yunanca atero (lapa) ve skleroz (sertleşme) sözcüklerinden türetilmiştir; yağlı dejenerasyon ve damar sertleşmesi anlamına gelmektedir. Ateroskleroz arterlerin lümeninde yağ birikimi neticesi oluşan aterom plakları ile karakterize kronik enflamatuvar ve progresif bir hastalıktır. Aterom plaklarının oluşumu intima ve intima tabanındaki düz kas hücrelerinde küçük kolesterol kristallerinin birikimi ile başlar. Daha sonra plaklar fibröz dokuların ve çevresindeki düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile büyür. Aterom plağı, büyük oranda kolesterol içeren lipid çekirdek ile onu çevreleyen fibröz bir kapsülden oluşmaktadır (20-22).

Ateroskleroz ile ilişkili başlıca hastalıklar;

- 1) Koroner kalp hastalığı (miyokard infarktüsü, angina pectoris ve ani koroner ölüm)
- 2) Serebrovasküler hastalıklar (inme ve geçici iskemik atak)
- 3) Periferik arter hastalığı
- 4) Aortik ateroskleroz (torasik veya abdominal aort anevrizması)

Bu vasküler hastalıklardan birinin olması, diğer vasküler hastalıklar için de artmış riskin göstergesidir (23,24). 2002’de yayımlanan “*National Cholesterol Education Program*” da koroner dışı aterosklerotik hastalığı olanların kardiyak olay geçirme riskinin koroner kalp hastalığı olanlarla aynı olduğu belirtilmiş ve bu hastalıklar koroner kalp hastalığı eşdeğerleri olarak kabul edilmiştir (25).

WHO istatistiklerine göre, her yıl dünya genelinde 17.5 milyon insan kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölmektedir ve tahminen tüm ölümlerin % 31’ini oluşturmaktadır (1). Bununla birlikte, ülkeler ve sosyal sınıflar arasında kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkması ve sonuçları arasında farklılıklar bulunmaktadır. 2008’de kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yaklaşık 17 milyon kişinin öldüğü ve bu ölümlerin 3 milyondan fazlasının 60 yaşın altında ve büyük ölçüde önlenabilir olduğu bildirilmiştir (21).

Kalp krizi ve inmeye yol açan koroner arter ve serebrovasküler hastalıklarda altta yatan temel patolojik durum olan ateroskleroz morbidite ve mortalitenin başlıca sebebidir. Ateroskleroz için başlıca risk faktörleri hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite, sedanter yaşam, aile öyküsü ve sigaradır (21,26). Enflamatuvar, enfeksiyöz, metabolik ve hemodinamik pek çok etken, aterosklerotik plakların oluşumunu ve alevlenmesini tetiklemektedir (22).

2.1.2. Patogenez

Ateroskleroz arterlerin intima tabakasında lipid ile yüklü köpük hücrelerinin birikiminden oluşan yağlı çizgi oluşumu ile başlar. Lipid retansiyonu ateroskleroz patogenezindeki ilk basamaktır. Bu işlemi yağlı çizgilerin olduğu arterlerin duvarlarında enflamatuvar yanıt takip eder ve daha sonra fibröz aterom plaklarının oluşumuna kadar ilerler. İntimada başlayan aterosklerotik lezyonlar ilerledikçe media ve adventisya dahil olmak üzere tüm arter duvarını etkiler. Lezyonlar stenozla potansiyel olarak ölümcül iskemiye neden olabilir veya kalp, beyin, bacak ve diğer organ arterlerinin trombotik oklüzyonunu tetikleyebilir (21,27).

Kronik ilerleyici bir hastalık olan ateroskleroz başlangıç, ilerleme ve trombotik komplikasyonların geliştiği tüm aşamalarda enflamatuvar, hücrel ve moleküler mediyatörler tarafından denetlenir. Ateroskleroz başlangıcı ile ilişkili birçok geleneksel risk faktörü endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonuna yol açmakta ve mononükleer kan hücrelerinin vasküler duvarlara adezyonu ve sonrasında subendotelyal boşluğa migrasyonunu arttırmaktadır (28).

Plak oluşumu 3 ana safhaya ayrılır:

1. Yağlı çizgi oluşumu
2. Aterom plağının oluşumu
3. Komplike lezyon oluşumu ve plak rüptürü

2.1.2.1. Yağlı Çizgi Oluşumu

Aterosklerozun en erken görülebilir belirtisi yağlı çizgi oluşumudur. Yağlı çizgi oluşumu 11-12 yaş civarında başlar ve fibröz plakların oluşumuna kadar ilerler (21). Endotel disfonksiyonu sonucu lezyon oluşumu başlarken yağlı çizgi ilk gelişen enflamatuvar lezyondur, arterin intimasını etkiler ve köpük hücre oluşumuna neden olur. Yağlı çizgiler

büyük miktarda düz kas hücreleri, monositler, makrofajlar ile T ve B hücrelerinden oluşmaktadır (29).

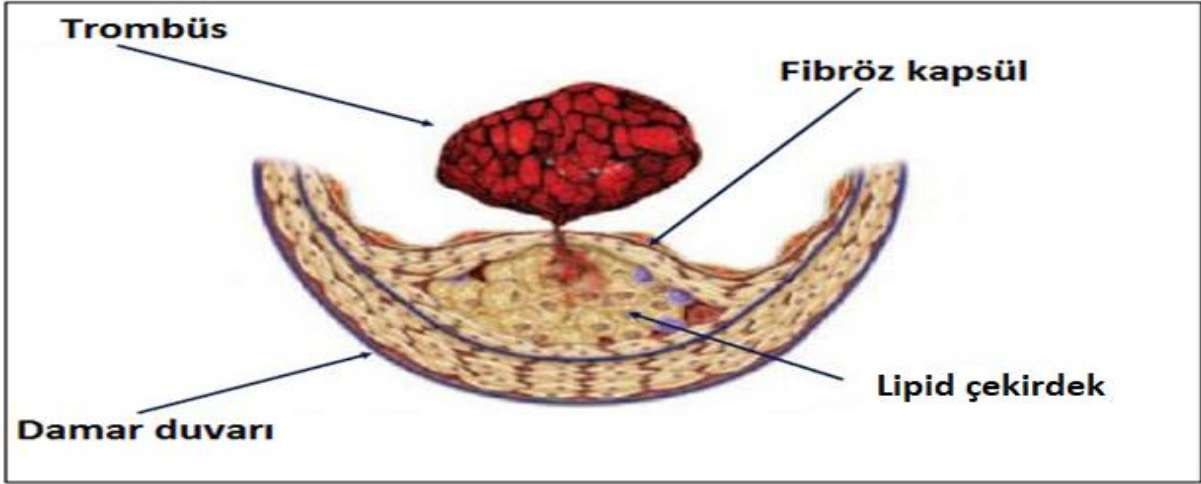
2.1.2.2. Aterosklerotik Plak Oluşumu

Aterosklerotik plak oluşumu arterlerin intimasında kompleks hücresel etkileşimler neticesi gelişir. Aterosklerotik plak, çekirdek kısmında ekstrasellüler lipidleri ve debrisini içeren fibröz bir kapsül ile çevrilidir. Fibröz kapsül, kollajence zengin fibrin dokuları, düz kas hücreleri, makrofajlar ve T lenfositlerden oluşur. Bunların hepsi olgun ateroskleroz plağını oluştururlar. Diğer yanda, aterom yumuşak, zayıf ve oldukça trombojeniktir (20,30). Aterom plakları stabil ve unstabil olmak üzere iki tiptir. Stabil plaklar geriler ya da sabit kalır veya yavaşça büyürler. Unstabil plaklar ise erozyon, fissür, yırtılmayla komplike olabilir ve bunun sonucunda darlık, tromboz ve infarktüse neden olur. Bu nedenle plak stabilizasyonu ateroskleroz ile ilişkili morbidite ve mortalite oranını düşürebilir (21).

2.1.2.3. Komplike Lezyon Oluşumu ve Plak Rüptürü

Fibröz plaklarda tromboz, hemoraji ve/veya kalsifikasyon gibi olaylar geliştiğinde komplike lezyon olarak adlandırılır. Bu lezyonlar kanama ve kalsifikasyon sonucu intimal yüzeyin parçalanmasına ve ülserleşmesine neden olarak trombotik olaylara bağlı tıkalıcı hastalığın gelişimine neden olurlar. Komplike lezyonların oranı yaşla birlikte artar (31,32). Özellikle fibroateromlar gibi daha yüksek riskli lezyonlarda ortaya çıkan plak rüptürü miyokard infarktüsünün (MI) en yaygın sebebidir (31-33).

Aterosklerotik plak, plaktaki aktive makrofajlar tarafından sekrete edilen enzimler tarafından rüptüre olur ve tromboz gelişir (Şekil 1). Oluşan tromboz plağın şeklini değiştirebilir, kan damarının lümenini tıkalabilir, emboliye neden olabilir. Plakların sebep olduğu stenoz neticesi akut koroner sendrom, MI, ölümcül aritmiler ve ani kardiyak ölüm gibi terminal olaylar gelişir (21).



Şekil 1. Aterosklerotik plak rüptürü (34)

2.1.3. Periferik Arter Hastalığı

Dünyada 200 milyondan fazla kişiyi etkileyen aterosklerotik vasküler bir hastalık olan periferik arter hastalığı (PAH), alt ekstremitte arterlerini etkileyerek kan dolaşımının kronik ve progresif olarak bozulmasına yol açar. PAH genellikle abdominal aort, iliak ve femoral arterleri etkiler ve sıklığı 70 yaşın üzerindeki kişilerde yaklaşık % 20-30 kadardır (24,35,36). PAH'nın en yaygın sebebi aterosklerozdur, diğer sebepleri ise arteriyel duvar bozuklukları (vaskülit) ve fibromusküler displazi gibi nonenflamatuvar arteriopatilerdir (37).

PAH için risk faktörleri diğer aterosklerotik vasküler hastalıkların risk faktörlerine benzerdir. PAH gelişimindeki en güçlü risk faktörleri olan sigara ve diyabet oksidatif stresi arttırarak direkt ya da indirekt olarak enflamatuvar yolakların artışına neden olurlar (36). PAH için diğer risk faktörleri dislipidemi, hipertansiyon, ırk ve etnik kökendir (35). Dislipidemi düşük dansiteli- ve çok düşük dansiteli-lipoproteinlerin oksidasyonunu modifiye ederek enflamatuvar fonksiyonları aktive edebilir. Birçok çalışmada PAH ile çeşitli akut faz proteinlerinin özellikle de C-Reaktif Proteinin (CRP) ilişkisi araştırılmıştır. CRP İnterlökin-6 (IL-6) stimülasyonuna cevap olarak lökositlerden türeyen bir enflamasyon belirtecidir. Ayrıca matriks metalloproteinazları, selektinler ve IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve IL-10 gibi dolaşımdaki diğer biyobelirteçlerin de PAH gelişiminde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir (36).

PAH tanısı için en çok tercih edilen tanı yöntemi ayak bileği kol indeksi (Ankle Brachial Index; ABI) ölçümüdür. ABI ayak bileği sistolik kan basıncını koldaki sistolik

basınç ile mukayese eder. Normal bir ABI değeri 0.9 ila 1.3 arasındadır. PAH'nda ise ABI değeri 0.9'dan daha düşüktür. Alt ve üst ekstremité doppleri ile kaydedilmiş sistolik basınçlar oranı olan ABI değerinin ≤ 0.9 olması sadece alt ekstremité tıkalıcı hastalıkları için değil aynı zamanda sistemik ateroskleroz için de bir göstergedir. PAH, ABI ile nispeten kolay non-invaziv olarak teşhis edilebilir (24,38,39). Fizik muayenede alt ekstremité nabızları azalmış olabilir ya da hiç nabız alınmayabilir. Bu bulgu alt ekstremité arteriyel perfüzyonunun objektif bir göstergesi olan ABI ile teyid edilir. Kladikasyonu (topallayan) olan birçok hastada ABI değeri 0.5 ile 0.9 arasındadır. ABI değeri 0.5'den daha düşük olan hastalarda ise genellikle iskemik istirahat ağrısı veya doku kaybı bulunmaktadır (39).

ABI değeri 0.9'dan küçük olan kişiler, normal ABI değeri olanlarla karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler olayların oranı ve kardiyovasküler mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (38).

2.2. Hipertansiyon

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Kardiyovasküler hastalıklara bağılı ölümlerin yaklaşık % 41'ini oluşturan hipertansiyon, MI, kalp yetmezliği, inme ve kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür (40). Tekrarlanan ölçümlerde arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg'den daha yüksek olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyon kan basıncı yüksekliği ile kendini gösteren sistemik bir hastalık olup, tedavi edilmeyen hipertansiyonun kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, hemorajik ve trombotik inme, böbrek yetmezliği, PAH, aort diseksiyonu ve ölüm oranını artırdığı ortaya konmuştur (41). Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology; ESC) kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması şu şekildedir (42, Tablo 1).

Tablo 1. Kan basıncı değerlerinin tanımı ve sınıflandırılması (mmHg^a)

Kategori	Sistolik	ve	Diyastolik
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

^aKan basıncı (KB) kategorisi, sistolik veya diyastolik olsun, en üst düzeydeki KB düzeyine göre tanımlanır. İzole sistolik hipertansiyon belirtilen aralıklar içinde sistolik KB değerlerine göre 1, 2 veya 3 olarak derecelendirilmelidir.

Hipertansiyon en sık görülen kronik hastalıklardan biridir ve küresel bir halk sağlığı sorunu olup sağlık ve ekonomi alanında önemli bir yer oluşturmaktadır. Bununla birlikte hipertansiyon önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hipertansiyon komplikasyonları dünyada her yıl 9.4 milyon ölüme neden olmaktadır. Hipertansiyon kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin % 45'inden, inmeye bağlı ölümlerin % 51'inden sorumludur. Erişkinlerde hipertansiyon prevalansının % 35-46 arasında olduğu bildirilmektedir (43). Türkiye'de 2003 yılında erişkinlerde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada hipertansiyon prevalansı % 31.8 olarak bulunmuştur. Ayrıca kadınlarda % 36.1, erkeklerde % 27.5 olmak üzere kadınlardaki hipertansiyon prevalansının erkeklerden daha yüksek olduğu gözlenmiştir (44). 2013 yılında Satman ve arkadaşları (45) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise hipertansiyon prevalansı % 31.4 olarak bulunmuştur.

Aşırı tuz tüketimi, diyetle yetersiz potasyum alımı, aşırı kilo ve obezite, alkol alımı ve fiziksel aktivite yokluğu gibi nedenler zamanla kan basıncında artışa neden olurlar. Genetik yatkınlık veya kötü intrauterin çevre (gestasyonel hipertansiyon ya da preeklampsi gibi) diğer faktörler de erişkinde yüksek kan basıncı düzeyleri ile ilişkilidirler. Prospektif çalışmalar kan basıncı ile kardiyovasküler hastalıklar arasında devamlı ve pozitif bir ilişki bulunduğunu

göstermiştir. 40-69 yaş arasındaki kişilerde, bazal değerler dikkate alınmaksızın, sistolik kan basıncında 20 mmHg veya diyastolik kan basıncında 10 mmHg kadar bir artış inme veya iskemik kalp hastalığı mortalite riskini iki mislinden daha fazla arttırmaktadır (8).

Hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini artıran risk faktörlerine sahip olan hastaların tedavilerinin düzenlenmesi ve doğru yaklaşımlarda bulunarak hipertansiyon dışı diğer risk faktörlerinin azaltılması ve kontrol altına alınması gelişebilecek kardiyovasküler olaylara karşı koruyucu olabileceği bildirilmektedir (41, Tablo 2).

Tablo 2. Total kardiyovasküler hastalık riskini artıran kan basıncı yüksekliği dışındaki faktörler

Risk Faktörleri	Asemptomatik Organ Hasarı	Mevcut Makrovasküler Hastalık	Renal Hastalık
• Diabetes Mellitus • Erkek Cinsiyet • Yaş(Erkek≥55, Kadın ≥65 yaş) • Sigara • Dislipidemi • BAG/BGT* • Obezite** • Abdominal obezite#	• Nabız Basıncı ≥ 60 mmHg • Karotis duvar kalınlaşması (IMK ≥0.9 mm) • Ankle/brakial indeks < 0.9 • GFR <60 ml/dk • Mikroalbuminüri • Ekokardiyografi veya EKG ile Sol ventrikül hipertrofisi varlığı • İleri Retinopati	• SVO • KAH • MI • Angina • Stent varlığı • KABG • KKY • PAH	• GFR<60 ml/dk • Proteinüri

*BAG: 100-125 mg/dl, BGT: OGTT. 2 saat kan glukozu 140-199 mg/dl

**Obezite (BKl)> 30 kg/m²

#Abdominal Obezite (Bel Çevresi): Türkiye popülasyonu için: Erkek ≥ 100 ve Kadın ≥90 (TEMĐ verisi) Erkek ≥96 cm ve Kadın ≥90 cm. (TURDEP verisi) . Amerika popülasyonu için: Erkek ≥102 cm ve Kadın ≥88 cm. (ATP-3 ve WHO verisi) . Avrupa popülasyonu için: Erkek ≥94 cm ve Kadın ≥80 cm. (IDF verisi).

BAG: Bozulmuş açlık glukozu, **IMK:** İntima media kalınlığı, **SVO:** Serebro vasküler Olay, **KAH:** Koroner arter Hastalığı,

MI: Miyokard İnfarktüsü, **KABG:** Koroner Arter Baypass Greft, **KKY:** Konjestif Kalp Yetmezliği, **PAH:** Periferik Arter Hastalığı

2.2.2. Hipertansiyon Fizyopatolojisi

Fizyolojik kan basıncı düzeylerinin sürdürülmesi nörohumoral sistemin çeşitli elementlerinin karşılıklı etkileşimleri ile sağlanır. Bunlar sempatik sinir sistemi, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS), natriüretik peptidlerin ve endotelyumun rolü ve ayrıca immün sistemi içerir. Bu integre nörohumoral sistemin herhangi bir komponentinde kan basıncı ile ilişkili faktörlerin bozukluğu direkt veya indirekt olarak kan basıncında artışlara, kan basıncı değişkenliklerine ve zamanla da hedef organ hasarına ve kardiyovasküler olaylara yol açabilir (8).

2.2.2.1. Sempatik Sinir Sistemi

Hipertansiyon patogeneğinde sempatik sinir sisteminin önemi birçok deneysel modelde tanımlanmıştır. Obezite ile ilişkili hipertansiyon modellerinde artmış renal sempatik sinir aktivitesi ve ona bağlı renal sodyum reabsorbsiyonunun uzun süreli hipertansiyonda temel faktörler olduğu gösterilmiştir (46). Sempatik sinir sistemi genellikle normotansif kişilere göre hipertansiyonlu kişilerde daha fazla aktiflenir. Ayrıca obezlerde, kadınlara göre erkeklerde, yaşlılara göre gençlerde ve ilerlemiş böbrek hastalığına sahip hastalarda sempatik sinir sistemi aktivitesi daha yüksektir (8).

2.2.2.2. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) kan basıncının düzenlenmesinde sodyum retansiyonu, vazokonstriksiyon, endotel disfonksiyonu ve vasküler hasara aracılık eden geniş kapsamlı etkilere sahiptir ve hipertansiyon patogeneğinde önemli bir rol oynar (6,8).

2.2.2.3. Natriüretik Peptidler

Atrial natriüretik peptid (ANP) ve beyin tipi natriüretik peptid (BNP) hipertansiyonda önemli bir rol oynamaktadır. Bu peptidler sodyum dengesi ve kan basıncının sürdürülmesini sağlayan natriüretik ve vazodilatör özelliklere sahiptirler. Natriüretik peptid eksikliği hipertansiyonun ilerlemesine yol açar, aynı zamanda insülin direnci ve tip 2 diyabete yatkınlığa sebep olur (8).

2.2.2.4. Enflamasyon ve İmmün Sistem

Enflamasyon ve immün sistem aktivasyonunun hipertansiyon oluşumuna ve hedef organ hasarına neden olduğu bildirilmektedir (6,47). Hipertansiyonda artan periferik damar direnci endotelde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açan vasküler yapının yeniden şekillenmesine neden olur. Bu değişiklikler, hipertansiyonun erken evrelerinde belirgindir ve kısmen sistemik enflamasyon nedeniyledir. Ayrıca ekstrasellüler matriks birikimi ve enflamasyon vasküler yapının yeniden şekillenmesinde rol oynamaktadır (6).

2.2.2.5. Hipertansiyonun Endotel Disfonksiyonu ile İlişkisi

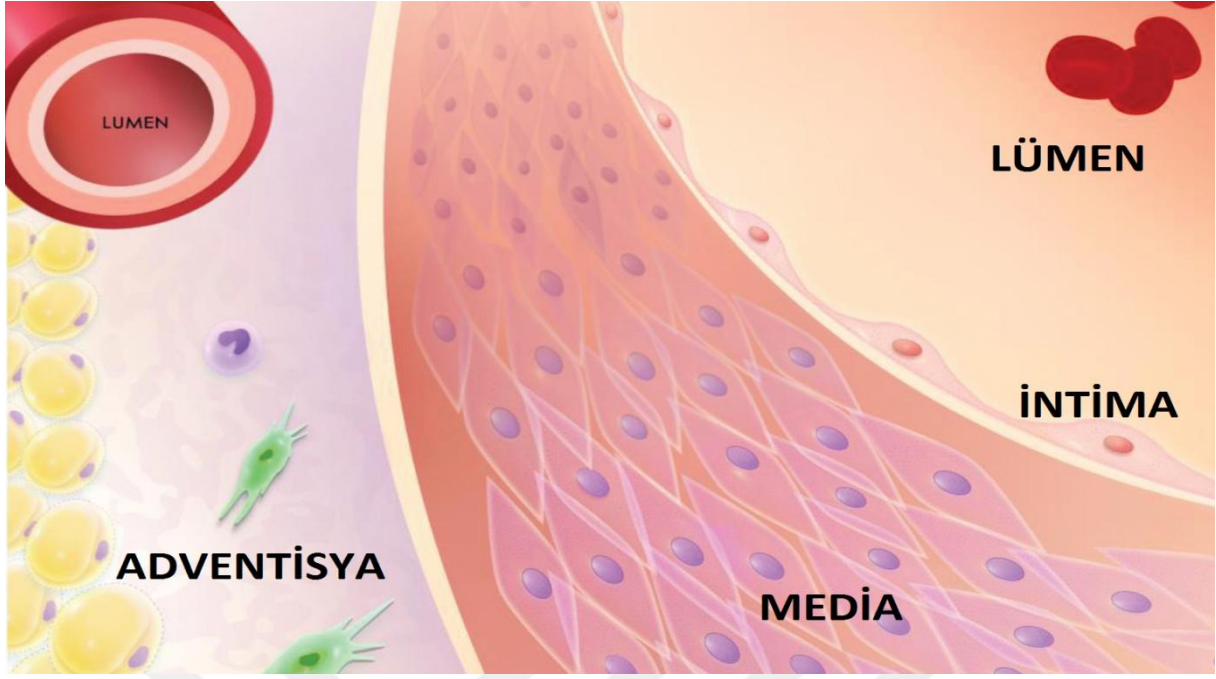
Endotel, vasküler tonusun başlıca düzenleyicisidir ve endotelial hücreler çeşitli vazodilatör maddeleri üretirler. Bunlardan nitrik oksit (NO) kan basıncının düzenlenmesinde en önemlisidir. Endotelial hücrelerden salınan NO vasküler düz kas relaksasyonuna sebep olur. Endotelial NO sentazın inhibisyonu vastasıyla NO üretiminin kesilmesi kan basıncı yüksekliğine ve hipertansiyon oluşumuna neden olur (8).

Kronik hipertansiyonda endotel disfonksiyonu direkt basınç tarafından indüklenen hasar ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir (8). Ayrıca anjiyotensin II (Ang II) ve endotelin-1 (ET-1) gibi vazokonstriktörler ile NO gibi vazodilatörler arasındaki dengesizlik endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır (48). Hipertansiyon patofizyolojisinde erken bir olay olarak kabul edilen endotel disfonksiyonu subklinik hedef organ hasarına ve aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunur (49).

2.3. Endotel Disfonksiyonu

2.3.1. Endotelin Yapısı ve Görevleri

Arterler içte intima, ortada media ve dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. İntima tabakası arter lümenine en yakın kısımdır ve endotel hücrelerinden oluşmaktadır. Ortadaki kısım olan media tabakası, kontraktıl ve sentetik fonksiyonları bulunan düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. En dışta bulunan adventisya tabakası ise fibroblast, konnektif doku, sinirler ve vazo vazorumdan oluşmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Arter katmanları ve endotel (50)

Kan damarları ile lenfatik damarların iç tabakasını oluşturan ve vücuttaki en büyük organlardan biri olan endotel yaklaşık 1 kg ağırlığındadır ve $3m^2$ 'lik bir alanı kaplamaktadır (51,52). Vasküler endotel yaklaşık $1-6 \times 10^{13}$ endotel hücresinden oluşur ve ortalama bir endotel hücresi 20-40 μm uzunluğunda, 10-15 μm genişliğinde ve 0.1-0.5 μm kalınlığındadır (26,53). Tüm vasküler sistemi kaplayan tek katlı bir tabaka oluşturan endotelial hücrelerin yapısal ve işlevsel bütünlükleri damar duvarı homeostazisi ve dolaşım fonksiyonunun devamlılığının temelini oluşturur. Fizyolojik koşullarda endotel vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki dengeyi korur, ayrıca lökosit ve trombosit yapışmasını ve trombosit agregasyonunu engeller ve hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerle ilişkili biyolojik olarak aktif dinamik bir organ olarak kabul edilir (54). Endotelyumun bütünlüğü oksijen ve besinlerin dokulara yeterli nakli ve kan hücrelerinin göçü için gereklidir. Endotelyum aynı zamanda koagülasyon ve fibrinolizde temel bir rol oynar (51). Sağlıklı bir endotel vasküler tonusu, hücresel adezyonu, düz kas hücre proliferasyonunu ve damar duvarı enflamasyonunu düzenleyen birçok faktörün üretimi ile fiziksel ve kimyasal uyarılara cevap verebilir. Endotelyumun önemi ilk olarak vasküler tonus üzerindeki etkisi ile tanımlanmıştır. Bu durum damarın kasılması ve gevşemesine yol açan çeşitli vazoaktif moleküllerin üretimi

ve salınımı ile sağlanır (55). Endotelin fizyopatolojik önemi sadece kardiyovasküler değil aynı zamanda enflamatuvar ve malign hastalıklarda da bilinmektedir (51).

Endotel başlarda sadece pasif bir bariyer olarak düşünülse de günümüzde normal fonksiyonu vasküler sağlığın sürdürülmesi için gerekli olan ve disfonksiyonu vasküler hastalıkların başlangıcında, ilerlemesinde ve klinik komplikasyonlarında anahtar rolü olan bir organ olarak görülmektedir (26). Endotel, aterosklerotik plakların gelişiminde önemli bir adım olan immün hücrelerin adezyonu ve monositlerin subendotelyal boşluğa infiltrasyonunu önlemektedir. Vasküler endotel hücrelerinin lümeninde bulunan proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar, glikoproteinler ve glikolipidlerden oluşan glikokaliks, lökositlerin ve trombositlerin yapışmasında ve dolayısıyla endotel fonksiyonunda önemli bir rol oynamaktadır (56). Endotel çeşitli vazoaktif faktörlerin salınımıyla vasküler homeostazın korunmasında çok önemli bir rol oynar. Vasküler homeostaz, sıklıkla antioksidan, antienflamatuvar ve antitrombotik etkiler ile ilişkili olan vazodilatör bir durum ile prooksidan, proenflamatuvar ve protrombotik olaylar ile ilişkili vazokonstriktif bir durum arasında sıkı bir şekilde kontrol edilen bir dengeyi korumayı gerektirir (53).

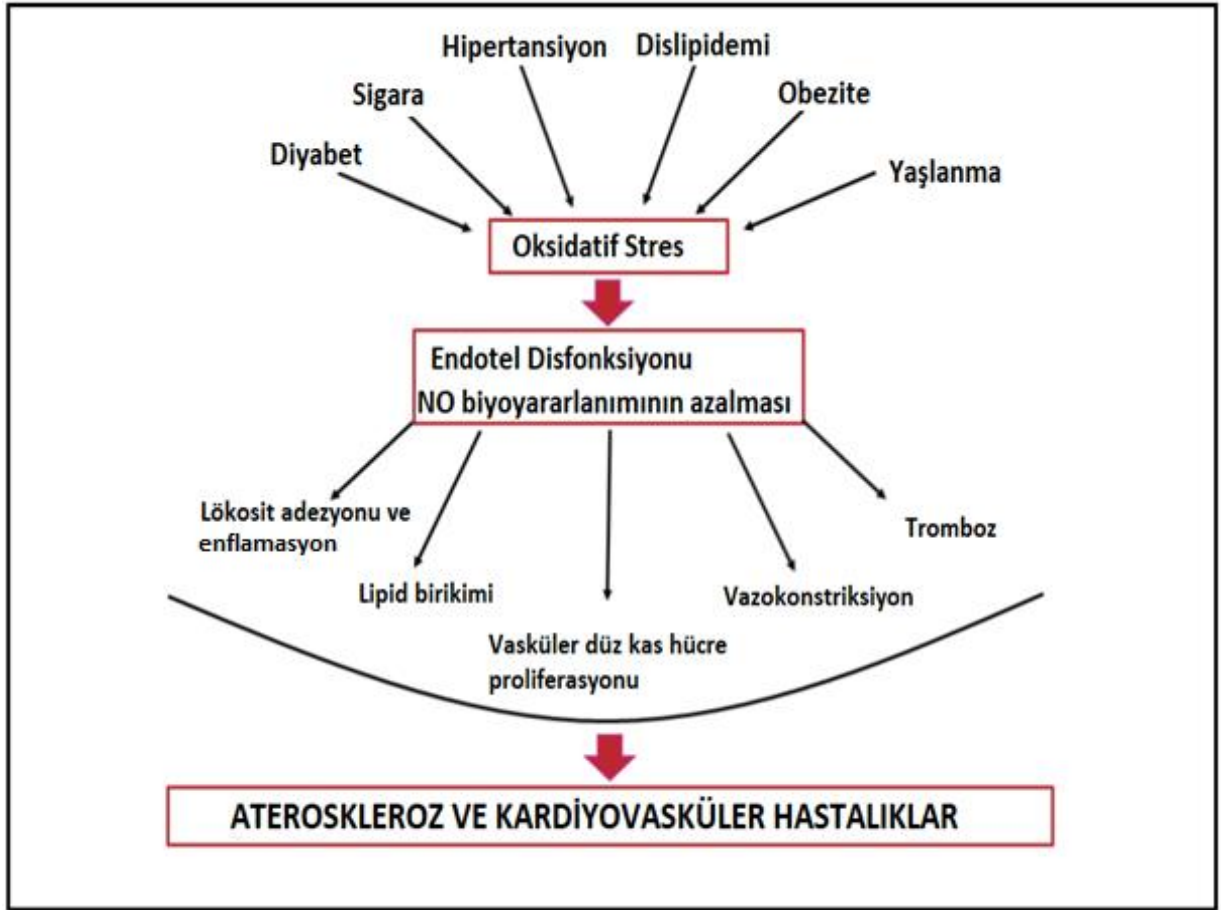
2.3.2. Endotel Disfonksiyonu Fizyopatolojisi

Endotel disfonksiyonu diyabet, hiperkolesterolemi, sigara ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir ve endotel disfonksiyonun ateroskleroz, tromboz, hipertansiyon ve mikrovasküler hastalıkta önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (54). Birçok kanıt endotel disfonksiyonunun hipertansiyonu olan hastaların bir özelliği olduğunu göstermektedir (7). Framingham çalışmasından elde edilen veriler hipertansiyon şiddetinin endotel fonksiyonunun bozulma derecesi ile pozitif ilişkili olduğunu düşündürmektedir (57). Hipertansiyonda artmış kan basıncının süperoksid üretiminde artışa ve NO biyoyararlanımında azalmaya ve bu yolla endotel disfonksiyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca endotel disfonksiyonunun renin-anjiyotensin sistemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Anjiyotensin-konverting enzim endotelde anjiyotensin I'i Ang II'ye çevirir. Ang II de vazokonstriksiyona neden olur ve diğer kuvvetli bir vazokonstriktör olan endotelin üretimini artırır. Bu vazoaktif maddelerin artışı ise endotel disfonksiyonuyla sonuçlanmaktadır (58).

Endotel kaynaklı vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki denge bozulduğunda vazokonstriktif durum dominant hale gelerek, ilerleyici fizyopatolojik değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler endotel hücrelerinde ardışık oluşan yanıtlar olarak görülmektedir ve endotelyal aktivasyon-disfonksiyon-hasar triadı olarak da tanımlanmaktadır. Endotel fonksiyonu bozulduğunda vasküler homeostaz etkilenecek antioksidan ve antienflamatuvar etkilerin azalmasına, lipoproteinlerin vasküler geçirgenliğinin artmasına ve enflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonuna yol açmaktadır. Çeşitli kompleks mekanizmalar arasında oksidatif stres endotel disfonksiyonu gelişimindeki en yaygın mekanizma olarak kabul edilmektedir (4,53).

Kardiyovasküler hastalık gelişimindeki bilinen risk faktörleri yanında, mental stres, gürültü maruziyeti, hava kirliliği gibi çevresel faktörlerin de endotel fonksiyonunu etkilediği düşünülmektedir. Alkolün ise endotel fonksiyonu üzerine iki yönlü etkisi bulunmaktadır; düşük dereceli alkol alımının damar sistemi üzerinde koruyucu etkisi olduğu, buna karşılık akut aşırı alım ya da kronik alkol bağımlılığının zararlı etkileri olduğu, kronik içicilerde alkol bağımlı kardiyomiopatinin geliştiği ve aterosklerozun ilerlediği gösterilmiştir (56).

Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı ve oksidatif strese kronik maruziyet, vasküler endotelin savunma mekanizmalarını yenmesi sonucu endotel disfonksiyonunun gelişimine ve endotel bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Bunu düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonu ile lökosit adezyonu ve migrasyonu takip eder (Şekil 3).



Şekil 3. Endotel disfonksiyonu (4)

2.3.3. Endotel Disfonksiyonunun Göstergeleri

Endotel disfonksiyonu özellikle de endotelden türeyen NO'daki azalma, yapısal aterosklerotik değişikliklerin oluşumundan uzun süre önce görülen ateroskleroz sürecindeki en erken temel olaydır (59). Adezyon molekülleri, proenflamatuvar sitokinler ve protrombotik faktörlerin artmış ekspresyonu, oksidatif stresin düzenlenmesi ve anormal vasküler tonusun düzenlenmesi aterosklerozdaki basamaklar ile ilişkili ana faktörlerdir (60).

Kardiyovasküler hastalığın teşhisi ve öngörülmesinde endotel fonksiyonunun doğrudan ölçümü önemli bir klinik araç olmuştur (4). Endotel fonksiyonu koroner ve periferik arterlerde endotelial NO salınımını arttıran farmakolojik maddelerin arteriyel infüzyonundan sonra vazomotor fonksiyonu ölçerek değerlendirilebilir. Bu yöntemlerin dezavantajı invaziv olmalarıdır (61). Endotel işlevinin doğrudan ölçümü için ideali invaziv olmayan ve standartlaştırılmış bir yöntem olmasıdır. Bu nedenle endotel fonksiyonunu değerlendirmek

için geliştirilen yöntemlerden en yaygın olarak kullanılanı akım aracılı dilatasyon (FMD) tekniğidir (4,61). FMD endotel fonksiyonunu değerlendirmek üzere brakial arter çapındaki akım aracılı değişiklikleri ultrasonografik olarak değerlendiren bir yöntemdir (59,62).

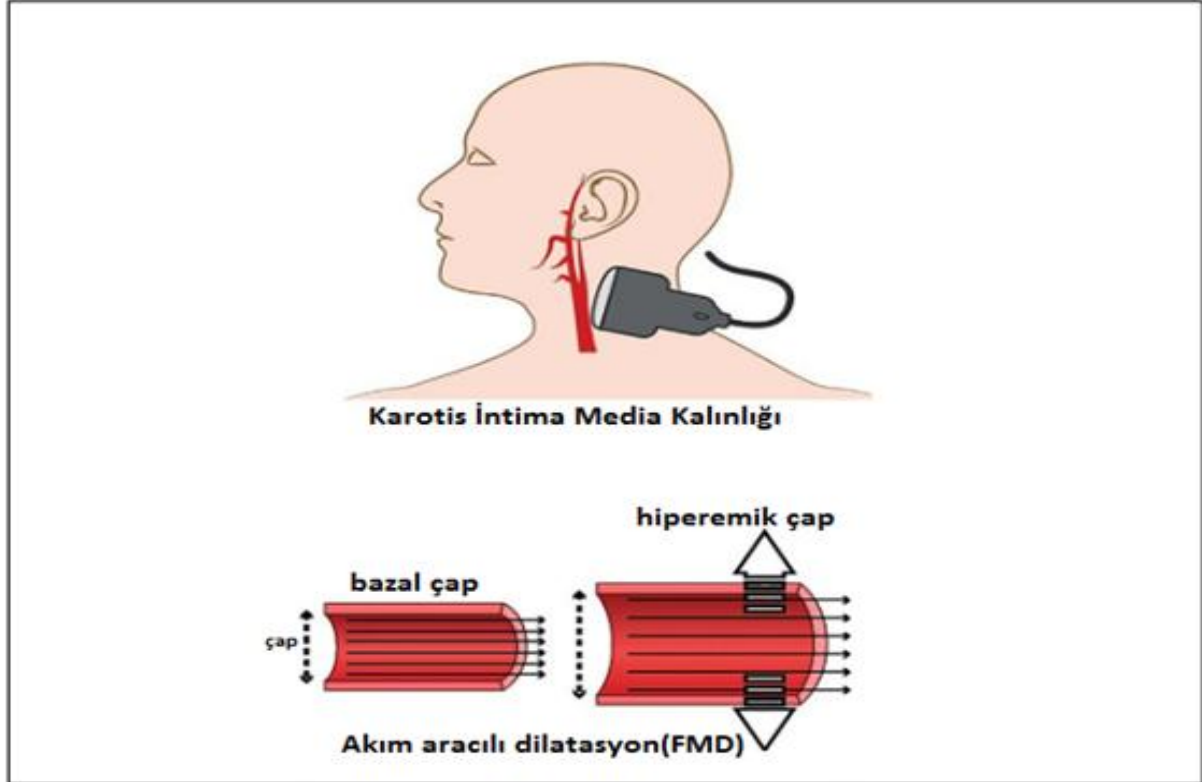
Endotel disfonksiyonunun yanında aterosklerotik hastalığın erken subklinik dönemindeki bir diğer önemli değişiklik de intima-media kalınlığındaki artıştır (4,11). Karotis arterin intima-media kalınlığının (KİMK) ölçümü subklinik ve asemptomatik aterosklerotik vasküler hastalıkların erken safhalarını belirleyebilmek için kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir. KİMK'in birçok çalışmada kardiyovasküler riski önceden belirleyebildiği gösterilmiş ve MI ile inme gibi gelecekteki vasküler olayları belirleyen önemli bir yöntem olduğu düşünülmektedir (63-65).

Endotel disfonksiyonunun tanısı için endotelden salınan hücresel ve moleküler ürün düzeylerinin ölçümünün de tanı testi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (7,66). Endotel disfonksiyonunun göstergesi olan belirteçlerin yükselmiş düzeyleri, aterosklerotik vasküler hastalık riskini ve ciddiyetini öngörmeye oldukça önemlidir (7). Endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak E-selektin, Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1), Damar Hücresi Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1), IL-1, Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α), İnterferon-Gama (IFN- γ), von Willebrand faktörü, Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA), Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) gibi çok sayıda laboratuvar belirteci tanımlanmıştır. Bununla birlikte, bu belirteçlerin spesifik olmamaları nedeniyle sadece bazıları potansiyel klinik kullanıma sahiptir (4). Ayrıca tek nükleotid polimorfizmleri (Single-Nucleotide Polymorphism; SNP), mikroRNA'lar ve bazı idrar belirteçlerinin de endotel disfonksiyonunun çeşitli evreleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur, ancak bu yöntemler araştırma aşamasında olup henüz klinik kullanıma girmemiştir (52).

Kronik enflamatuvar bir hastalık olarak bilinen ateroskleroza sahip hastalarda sistemik enflamatuvar belirteçlerin artması beklenmektedir. Yapılan çalışmalarda artmış vasküler riskin IL-6 ve TNF- α gibi sitokin düzeyleri ve CRP, fibrinojen ve serum amiloid A gibi akut faz reaktanlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (7). Son yıllarda ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu ileri sürülen, OPG ve PPAR γ gibi biyokimyasal belirteçlerin de endotel disfonksiyonunu belirlemede yararlı olabileceği düşünülmektedir (15,17,19).

2.4. Endotel Fonksiyonunun Radyolojik Ölçümleri

Yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi (USG) ile belirlenen karotis arterin intima ve media katmanlarının kombine ölçümü subklinik ve asemptomatik aterosklerotik vasküler hastalıkların tanımlanmasında ve brakial arterin akım aracılı dilatasyonu (FMD) sistemik endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde yaygın kullanılan invaziv olmayan yöntemlerdir (Şekil 4).



Şekil 4. Aterosklerozun ultrasonografik belirteçleri (67)

2.4.1. Akım Aracılı Dilatasyon (Flow-Mediated Dilation; FMD)

Brakial arterin akım aracılı dilatasyonu (FMD) vasküler endotel hücrelerinde NO salınımını yansıtan bir endotel fonksiyon belirteçidir ve kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi için kullanılan bir yöntemdir (68). Normal arterler farmakolojik uyarılara (örneğin asetilkolin, bradikinin veya serotonin) veya mekanik uyarılara (reaktif hiperemi) cevap olarak genişlerler. Dilatasyon yanıtı esas olarak NO ve diğer endotel kaynaklı vazodilatör salınımları nedeniyle, bu olay endotel bağımlı dilatasyon olarak tanımlanır.

FMD reaktif hiperemi ile indüklenen kayma gerilimindeki (shear stres) artış sonrası brakial arter çap değişikliklerinin ölçümüne dayanan bir yöntemdir (69,70).

FMD testi sırasında, kan akımında akut bir artışın ardından vazodilatasyon meydana gelir. Manşon sistolik değerlerin üzerine 5 dakika boyunca şişirilir. Manşonun gevşetilmesinden sonraki hiperemik dönemde arter çapı ölçülür (45 ila 60 saniye arasında pik yanıt) (69,71). FMD'nin ana düzenleyicisi NO'dur. Arteriyel kan akımındaki değişiklikler endotelde kayma gerilimine (shear stres) duyarlı iyon kanallarını açar ve kayma gerilimindeki hızlı değişim NO aracılı vazodilatasyon için uyarıcıdır (72,73). Reaktif hipereminin bir sonucu olarak arteriyel çaptaki artış başlangıç çapıyla karşılaştırılır ve başlangıç çapının bir yüzdesi (% FMD) olarak ifade edilir (71).

FMD ile değerlendirilen endotel fonksiyonu koroner aterosklerozun derecesi ve ciddiyeti ile olduğu kadar, koroner endotel fonksiyonunun invaziv testleri ile de korelasyon göstermektedir (61). Anderson ve arkadaşları (74) tarafından yapılan bir çalışmada brakial arter yüzde FMD ile koroner arter FMD arasında yakın bir ilişki olduğunu ve invaziv olmayan bu yöntemin kardiyak risk faktörleri bulunan hastalarda ateroskleroza yatkınlığı belirlemede yararlı olabileceğini bildirdiler. Günümüzde FMD ile ilgili kesin bir sınır bulunmamakla birlikte sağlıklı bireylerde genel olarak FMD değerinin % 7-10 arasında olduğu bildirilmektedir (68,75). Bununla birlikte mevcut veriler bozulmuş FMD yanıtının ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalığa yatkınlık ile ilişkili olduğunu göstermektedir (70).

2.4.2. Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK)

KİMK ekstra kranial karotis arterlerde yüksek çözünürlüklü B-modu USG ile ölçülür ve subklinik aterosklerozun en yaygın kullanılan invaziv olmayan belirticidir (70). KİMK ilk olarak 1986 yılında Pignolli ve arkadaşları (76) tarafından ölçülmüştür. KİMK ile yaş, kan basıncı, sigara içim süresi ve diyabet gibi aterosklerozun tüm risk faktörleri arasında direkt bir ilişki olduğu bildirilmiştir (77). Birçok çalışmada KİMK ile koroner arter hastalığı ve inme riski arasında pozitif korelasyon olduğu ve gelecekteki vasküler olayların güçlü bir öngörücüsü olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında KİMK'in koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli bireyleri de belirlediği gösterilmiştir (67,78).

Normal KİMK değerinin çocukluk çağında yaklaşık 0.4 ila 0.5 mm, yetişkinlik döneminde ise 0.7 mm veya daha fazla olduğu bildirilmektedir (79). Mohan ve arkadaşları

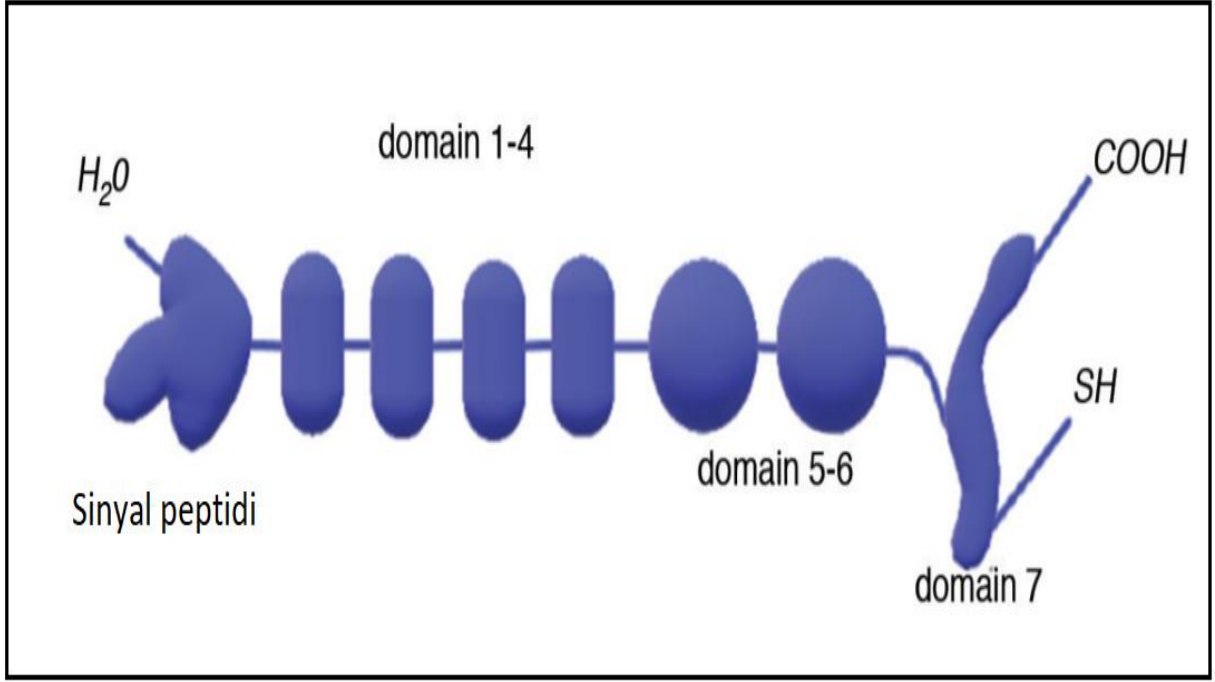
(80) karotis arterin normal intima-media kalınlığını 0.74 ± 0.14 mm olarak belirtmişlerdir. Bazı çalışmalarda normal sağlıklı kişilerde KİMK'in 0.8 mm'den düşük olduğu ve 1 mm veya üzerindeki değerlerin ise ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskinde önemli derecede artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte KİMK etnik kökene de bağlı olduğundan, farklı etnik kökene sahip normal sağlıklı kişilerde, KİMK değeri hakkında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (63,81). Türk toplumunda Beşir ve arkadaşlarının (82) sağlıklı ve kardiyovasküler risk faktörleri olmayan 20-79 yaş arası erişkinlerde yaptığı bir çalışmada, ortalama KİMK değeri erkeklerde 0.458 ± 0.116 mm, kadınlarda ise 0.47 ± 0.114 mm olduğu ve her dekatta ortalama artış hızının 0.066 mm olduğunu buldular. Ayrıca KİMK ölçümünün erişkin bireylerin erken dönem ateroskleroz yükünün değerlendirilmesinde kullanılabileceğini bildirdiler. ESC'nin 2013'de yayımladığı kılavuzda ise, hipertansif hastalarda hedef organ hasarı açısından bakılan KİMK'in >0.9 mm olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir (42). Doğan ve arkadaşlarının (78) yaptığı bir çalışmada 60 yaşın altındaki bireylerde KİMK ve plak varlığı ile hem KAH varlığı hem de yaygınlığı arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur. Anjiyografik KAH tanısını öngörmede, karotiste plak varlığı ve KİMK'in bağımsız değişkenler olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür.

Sonuç olarak KİMK'in, kardiyovasküler olayların ve preklinal aterosklerozun bir öngörücüsü olduğu düşünülmektedir. Günümüzde KİMK ile KAH ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte, KAH açısından risk oluşturan belli bir KİMK değeri yoktur (67,78).

2.5. Endotel Fonksiyonunu Değerlendirmede Biyokimyasal Parametreler

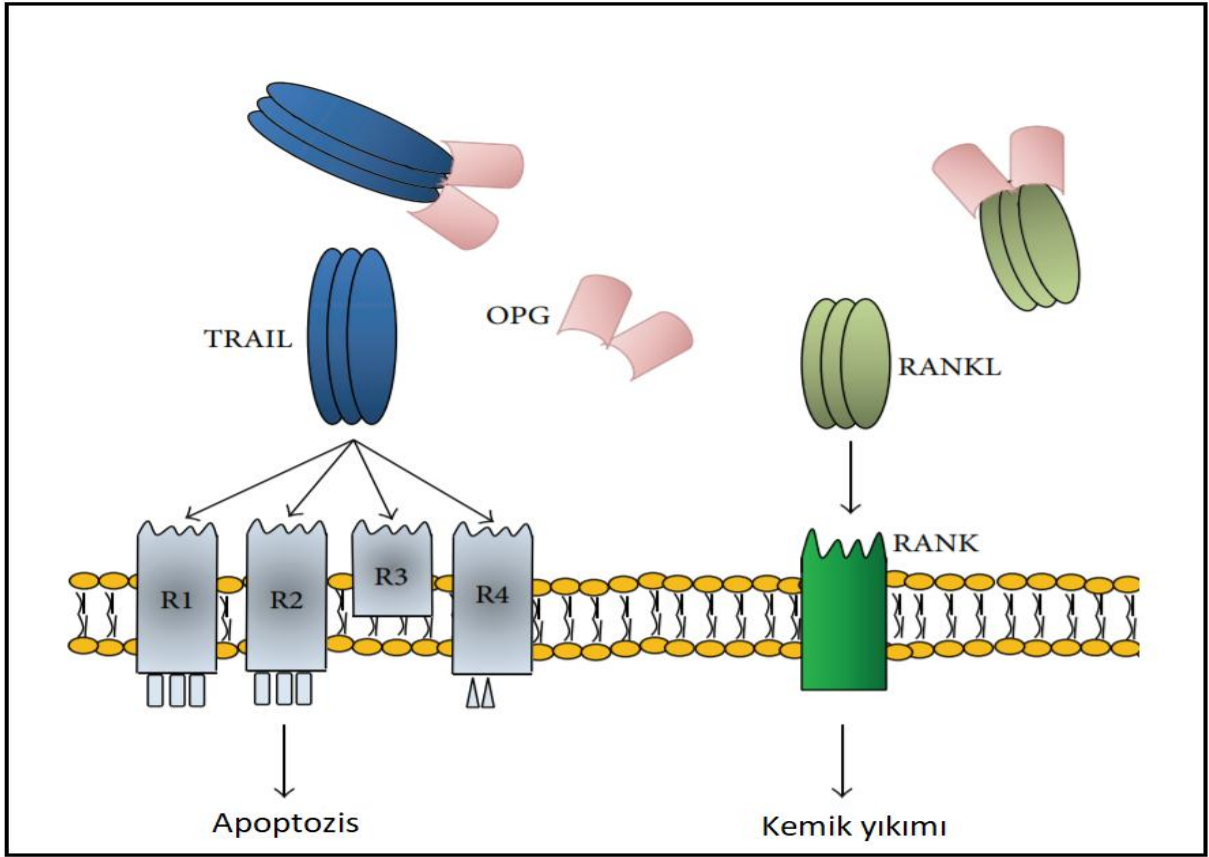
2.5.1. Osteoprotegerin (OPG)

Tümör nekroz faktör reseptör süperailisine ait bir sitokin olan osteoprotegerin (OPG) 401 amino asit kalıntısından sentezlenen 7 yapısal bölgeye (domain) sahip solubl bir glikoproteindir. OPG 21 amino asidini kaybettikten sonra, 380 amino asitli bir glikoproteine dönüşür (83). OPG'nin 7 yapısal bölgesi bulunur (Şekil 5). Bunlardan domain 1-4 sistein açısından zengin N-terminal amino asitleri içerir ve reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandına (RANKL) bağlanır. Domain 5-6 ise tümör nekroz faktör ilişkili apoptoz indükleyici liganda (TRAIL) bağlanır ve TRAIL kaynaklı apoptozu inhibe eder. Domain 7 ise heparin bağlama bölgesidir ve C-terminal'de lokalizedir (83,84).



Şekil 5. Osteoprotegerinin yapısı (83)

Domain 7 bir heparin bağlayıcı bölge olması yanı sıra disülfid bağı oluşumu için gerekli serbest sistein kalıntılarını içerir ve OPG'nin başka bir OPG molekülü ile etkileşime girip dimerik bir ligand oluşturmasını sağlar. Bu nedenle, OPG dolaşımda 60 kD'lik bir serbest monomer olarak veya genellikle biyolojik olarak daha aktif olan bir disülfid bağı ile bağlı 120 kD'lik homodimer olarak bulunabilir. Ayrıca OPG, ligandları olan RANKL ve TRAIL'e bağlyken de dolaşımda bulunabilir (Şekil 6). RANKL ve TRAIL tümör nekroz faktör reseptör süperaillesinin iki üyesidir (85).



Şekil 6. TRAIL/OPG/RANKL sistemi (RANK; reseptör aktivator nükleer faktör kappa B, RANKL; reseptör aktivator nükleer faktör kappa B ligand, TRAIL; tümör nekroz faktör ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand, R; reseptör) (85).

İnsanda kemik ve damarlar gibi çeşitli dokular tarafından eksprese edilen OPG vasküler ateroskleroz ve kemik kalsifikasyonu ile ilişkilidir ve RANKL tarafından aracılık edilen osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eder (86,87). OPG ayrıca endotel hücrelerinde TRAIL'e bağlanarak antiapoptotik bir faktör olarak etki edebilir (88). Tipik olarak RANKL osteoblastlar tarafından eksprese edilir ve salgılanır. OPG kemik koruyucusu iken, RANKL osteoklast farklılaşmasının uyarılması ve matür osteoklastların aktivasyonu yoluyla kemik rezorpsiyonunun bir uyarıcısı olarak kabul edilmektedir (84).

İnsanlarda OPG kemik, kalp, damarlar, böbrek, karaciğer, dalak, timus, lenf düğümlerinin yanı sıra yağ dokusu ve pankreası da içeren çok çeşitli dokular tarafından eksprese edilmektedir. Damarlarda ise endotel ve düz kas hücreleri tarafından eksprese edilmektedir (85). Epidemiyolojik çalışmalarda serum OPG düzeylerinin yaş, diyabet,

kardiyovasküler mortalite ve koroner arter hastalığının varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (89-91). Enflamasyonda önemli bir gösterge olan OPG ayrıca diyabet, sessiz miyokardiyal iskemi, akut miyokard infarktüsü ve sol ventriküler disfonksiyon ile de ilişkilidir. OPG'nin artmış konsantrasyonları genellikle aterosklerozun eşlik ettiği koroner arter hastalığı, inme ve vasküler mortalite ile ilişkilidir (87).

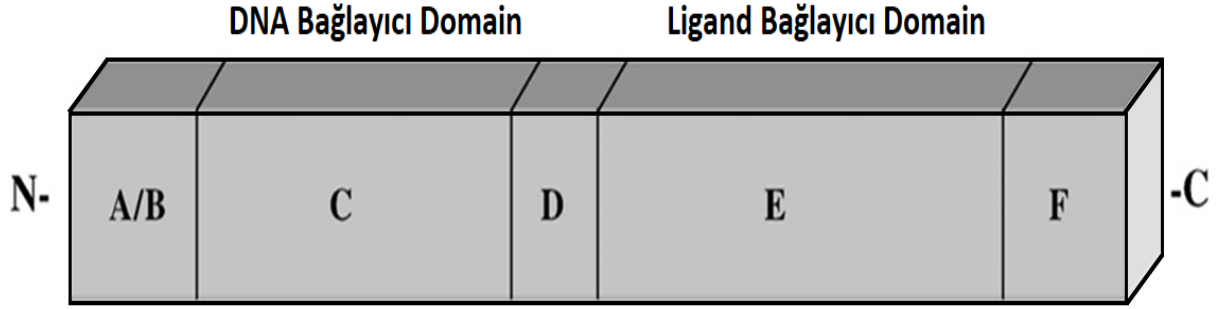
OPG'nin aterosklerozda erken fizyopatolojik bir olay olan endotel disfonksiyonun bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (15). Kiechl ve arkadaşları (92) OPG'nin kardiyovasküler hastalıkların başlangıcı ve aterosklerozun ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve aynı zamanda OPG'nin kardiyovasküler hastalıklar ve vasküler mortalite ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yükselmiş serum OPG konsantrasyonlarının periferik arter hastalığı ve kalp yetmezliğinin ciddiyeti ile korele olduğu bulunmuştur (93,94). OPG düzeylerinin hipertansiyon ile de ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Stepien ve arkadaşları (95) OPG düzeylerinin hipertansiflerde normotansiflere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. OPG düzeylerinin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ile kuvvetli bir şekilde ilişkili bulunması nedeniyle serum OPG konsantrasyonunun hipertansiyonun bir belirteci olabileceği düşünülmektedir (15).

2.5.2. Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama (PPAR γ)

Peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR γ) özellikle yağ asidi ve enerji metabolizması ile ilişkili çeşitli genlerin transkripsiyonunu düzenleyen bir nükleer reseptördür. PPAR'lar ligandları ile etkileştiklerinde nükleusa geçerek retinoid X reseptörü (RXR) ile dimerize olurlar. Bu heterodimerler de promotor bölgede bir PPAR cevap elementine sahip bir dizi genin transkripsiyonunu düzenlerler. PPAR'ların tabii ligandları doymamış yağ asitleri ile prostaglandinlerdir ve PPAR-cevap genlerinin birçoğu lipid metabolizması ve homeostaz ile ilişkilidir (96,97).

PPAR'ların altı yapısal bölgesi ve A/B, C, D ve E/F olarak bilinen dört fonksiyonel bölgesi (domain) vardır. Amino-terminal A/B bölgesi ligand bağımsız aktivasyon fonksiyonu (AF-1) içerir. Bu bölgedeki fosforilasyon izotipe bağımlı bir şekilde reseptör aktivitesini modüle eder. 70 amino asit uzunluğunda DNA bağlanma bölgesi veya C bölgesi bir DNA sekansına PPAR bağlanmasını teşvik eder. C-terminal E/F bölgesi veya ligand bağlanma bölgesi, reseptörün ligand spesifitesinden sorumludur. D bölgesi veya "menteşe" bölgesi ise

DNA bağlama bölgesini ligand bağlanma bölgesine bağlar ve kofaktörler için bir yerleştirme yeri olarak işlev görür. E/F bölgesi ayrıca ligand-bağımlı transaktivasyon fonksiyonu (AF-2) yoluyla transkripsiyon sürecine yardımcı olmak için kofaktörleri de bağlar (Şekil 7).



Şekil 7. PPAR'ın şematik yapısı (48)

İnsanlarda PPAR'ların farklı genler tarafından kodlanan üç izoformu bulunur; PPAR α , PPAR β/δ ve PPAR γ . Bu izoformlar biyolojik fonksiyonlarını yansıtan dokuya spesifik ekspresyon paternleri gösterirler (16,96). PPAR'lar glikoz ve lipid metabolizmasında bir dizi homeostatik fonksiyonu düzenleyen besin sensörleri olarak da adlandırılmaktadır. Ayrıca hücre büyümesi, migrasyonu ve apoptozun regülasyonuna katılır ve kardiyovasküler sistemde oksidatif stres, antioksidan yanıt ve enflamatuvar hastalıkları modüle ederler. Bu yolaklardaki bozulmaların obezite, ateroskleroz, diabetes mellitus (DM), metabolik sendrom ve hipertansiyon gibi çeşitli patolojik durumların ortaya çıkmasına neden olabileceği bildirilmektedir (98). Yapılan çalışmalarda PPAR'ların enflamatuvar cevabın kontrolünde ve bu nedenle de enflamasyonla ilişkili bozukluklarda rol aldıkları gösterilmiştir (16).

PPAR α karaciğer, böbrek proksimal tübülleri, kahverengi yağ dokusu, kalp ve iskelet kası gibi yüksek metabolik aktiviteye sahip dokularda eksprese edilir. PPAR β/δ ise iskelet kası ve makrofajlarda nispeten yüksek düzeylerde olmak üzere hemen her yerde eksprese edilir. PPAR γ adipoz dokuda fazla miktarda, makrofajlar ve diğer hücre tiplerinde ise daha az miktarda eksprese edilir ve adipogenez, lipid depolanması ve glikoz homeostazını düzenler (96).

PPAR γ ağırlıklı olarak adipositlerde ifade edilmesine rağmen, düz kas hücreleri, monosit/makrofajlar ve endotel dahil olmak üzere çeşitli vasküler hücrelerde de nispeten yüksek seviyelerde ifade edilir ve yapılan çalışmalarda PPAR γ 'nın vasküler homeostaz regülasyonunun ayrılmaz bir parçası olduğu gösterilmiştir. PPAR γ aterosklerotik lezyonlardaki makrofaj türevli köpük hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edilir ve bu yüksek ekspresyonun makrofaj fonksiyonunu ve ateroskleroz gelişimini etkileyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca, PPAR γ 'nın aterosklerozda inhibitör rolü olduğu ve ateroprotektif etkileri olduğu öne sürülmektedir (99,100). İnsanlarda PPAR γ 'nın yedi farklı mRNA transkriptinin protein ürünleri olan PPAR γ 1, PPAR γ 2, PPAR γ 4 olmak üzere 3 izoformu tanımlanmıştır (100). PPAR γ ateroskleroza katkıda bulunan birçok hücresel işlemi düzenler. PPAR γ aktive olmuş endotel hücreleri tarafından indüklenen lökosit ve monosit kemotaksisini modüle eder. İlerlemiş aterosklerotik lezyonların oluşumu vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve göçüne bağlıdır. PPAR γ aktivasyonu kemoatraktanlar tarafından indüklenen vasküler düz kas hücrelerinin göçünü in vitro olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (18). PPAR çeşitli durumlarda anjiogeneze de ilişkilidirler. PPAR γ 'nın vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü-2'nin (VEGFR-2) ekspresyonunu artırarak anjiogenezi pozitif olarak düzenlediği gösterilmiştir (101).

Endotelial PPAR γ 'nın antienflamatuvar ve antioksidan etkileri olduğu ve vazodilatasyonu artırdığı gösterilmiştir. Endotelial hücrelerde PPAR γ oksidatif stres, enflamasyon, hücre sağ kalımı ve yağ asidi taşıyıcıları ile ilgili hedef gen ekspresyonunu düzenler. Endotelial PPAR γ ayrıca NO üretiminin ve biyoyararlanımının artırılması ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) azaltılması yoluyla vazodilatasyonu artırır (102). Bu süreçlerdeki PPAR γ fonksiyonunun bozulmasının ateroskleroz, hipertansiyon ve benzeri vasküler patolojilere katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (98). Barrosa ve arkadaşları (103) PPAR γ 'nın dominant negatif mutasyonu sonucu fonksiyon kaybının insülin direnci, DM ve hipertansiyon ile ilişkili olduğunu bildirdiler.

2.5.3. PPAR γ Pro12Ala Polimorfizmi

Genom projelerinin tamamlanmasıyla insan genomunda tek nükleotid polimorfizmleri (Single-Nucleotide Polymorphism; SNP), insersiyon ve delesyon polimorfizmleri ve kopya sayısı çeşitlilikleri tanımlanmıştır. Bireysel DNA'daki bu tipteki çeşitlilik polimorfizm olarak

tanımlanmaktadır. Temel anlamıyla polimorfizm kişiler ve popülasyonlar arası DNA dizisindeki farklılıklar demektir (104,105).

Genetik polimorfizmler bazı hastalıklara karşı duyarlılıkta kişisel farklılıkları belirlememizi sağlar. Bazı gen polimorfizmleri (alleller) hastalık riskini arttırırken bazıları azaltabilmekte (koruyucu allel), bazı polimorfik alleller ise yalnızca çevresel bir faktörün etkisi altındayken riski etkileyebilmektedir (106). Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) en sık görülen polimorfizm tipidir. Transisyon veya transversiyon yoluyla gerçekleşen tek nükleotid değişimi DNA üzerinde her 2.000-2.500 bazda bir gözlemlenmektedir (104). SNP'lerin pek çoğunun hücre fonksiyonları üzerine direkt etkisi olmamakla birlikte kişilerin bir hastalığa yatkınlığı ya da ilaçlara verdiği cevabı etkileyebilmektedir (107). SNP'ler popülasyonlarda hastalıklar dahil belirli özelliklere yatkınlığı incelemek için, genetik ayırd edici bir belirteç olarak kullanılmaktadır (108).

PPAR γ 'nın ateroskleroz gelişimindeki tartışmalı rolü nedeniyle PPAR γ 'nın ifadesini veya aktivitesini etkileyen PPAR γ geninin SNP'si ile ilişkili çalışmalara ağırlık verilmiştir (19). PPAR γ 'yı kodlayan gen, insan kromozomunda 3p25'de bulunur ve 9 ekzon içerir. Yakın zamanda PPAR γ 'nın çeşitli polimorfizmleri tanımlanmıştır. PPAR γ 2'deki en yaygın varyantlardan biri de Pro12Ala (rs1805192)'dir ve ekzon B'deki (kodon 12) sitozin guanin (CCA-GCA) değişimidir. Bu değişim proteinde prolin amino asidinin alanin amino asidine (Pro12Ala) dönüşümüne neden olur. Bu değişimin proteinde konformasyonel değişime yol açarak azalmış transkripsiyonal aktiviteye neden olabileceği düşünülmektedir (19,109,110).

Yang ve arkadaşları (111) tarafından 13 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizmi hipertansiyon ile ilişkili bulunmuş ve Ala allelinin hipertansiyona karşı koruyucu bir etkisi olabileceği düşünülmüştür. PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizminin periferik arter hastalığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (112). Ayrıca PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizminin koroner arter hastalığının progresyonu için risk yaratan bir lokus olabileceği ileri sürülmüştür (113). Bununla birlikte bazı çalışmalarda ise Pro12Ala polimorfizminin koroner kalp hastalığına yatkınlıkla ilişkili olmadığı gösterilmiştir (114,115).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Gönüllü Bilgilendirme Formu'nu okuyarak çalışmaya katılmayı kabul eden tüm olgulardan imzalı onam alınmıştır.

3.1. Gereçler

1. Mikrotüp santrifüjü (Hettich, Germany)
2. Otomatik pipet (Eppendorf, USA)
3. Santrifüj cihazı (Heraeus, Germany)
4. Vorteks karıştırıcı (IKA Work Inc. Minishaker, USA)
5. Yatay karıştırıcı (IKA-Werke, USA)
6. ELISA plate okuyucu (Biotech, UK)
7. Etüv (Nüve FN400, TR)
8. Distile su cihazı (Millipore, USA)
9. ELISA yıkayıcı

3.2. Yöntemler

3.2.1. Olguların Seçimi ve Örneklerin Toplanması

Çalışmamıza yaşları 30-52 arasında değişen 46 sağlıklı kontrol ile yaşları 40-74 arasında değişen 54 hipertansiyonlu birey (1.grup) ve yaşları 41-82 arasında değişen 47 periferik arter hastalığı bulunan (2.grup) birey katıldı. Hasta grubu, Şubat 2017 ile Haziran 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Polikliniği'ne başvuran hipertansiyon tanısı alan bireylerden ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı F servisine başvuran periferik arter hastalığına sahip bireylerden, kontrol grubu ise İstanbul Üniversitesi'nin değişik bölümlerinde çalışan sağlıklı erişkinlerden oluşmaktadır.

Kontrol grubunda kronik hastalık nedeniyle sürekli ilaç kullananlar, obez kişiler, sigara kullanan ya da daha önceden sigara kullanmış olanlar (exsmokerlar) ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Hipertansiyon grubu, tekrarlayan ölçümlerde sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olan ya da antihipertansif ilaç kullanan ve hipertansiyona ilaveten kardiyovasküler risk faktörlerine (DM, obezite, dislipidemi) sahip hastalardan oluşmaktadır. Hastalarda diyabet tanısı Amerikan Diyabet Birliği (ADA) kriterlerine dayanılarak değerlendirildi (116). Koroner arter hastalığı, MI, serebrovasküler olay öyküsü bulunanlar, akut enfeksiyonu olanlar ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılan bireylerde total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, açlık glikozu, hemoglobin A1c (HbA1c), CRP düzeyleri çalışıldı. Olguların fizik muayeneleri öncesi, oturur pozisyonda, en az 5 dakika dinlendikten sonra kol sfigmomanometresi kullanılarak kan basınçları ölçüldü. Boy ve kilo ölçümü standart tekniklere göre yapıldı. Beden kitle indeksi (BKİ), bireyin kilosunun kendi boyunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı.

Periferik arter hastalığı tanısında ise egzersizle fiziksel aktivitesi azalmış veya aralıklı topallama (intermitan kladikasyon), anormal bacak muayene (cilt döküntüleri, ülserasyon v.b.) bulgusu olanlar ve PAH'na eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri bulunanlar değerlendirildi. Bu değerlendirmeden sonra ayak bileği kol indeksi (Ankle Brachial Indeks; ABI) ölçümü yapılarak, bu ölçümde 0.9'dan küçük bulunanlar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca daha önceden PAH tanısı konulmuş amputasyonlu hastalar da çalışmaya dahil edildi. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına dayanan diyabet dışındaki kronik böbrek yetersizliği, pernisiyöz anemi, tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, ağır psoriasis olanlar ve torasik veya abdominal aort anevrizması olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olgular için hipertansiyon ve periferik arter hastalığına ait semptomların başlangıç tarihi, aldığı tedavi, sigara alışkanlığı, tıbbi özgeçmiş özelliklerini kapsayan anamnez ve takip formu dolduruldu. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü için tüm bireylerden 10-12 saatlik açlık sonrası sabah anteküital venden sarı kapaklı jelli vakumlu iki tüpe 5'er ml kan alındı. Biyokimyasal tetkikler için alınan kan örneği serumu ayrıldıktan sonra aynı gün içinde çalışıldı. PPAR γ ve OPG düzeyleri için alınan kan örnekleri ise 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumu ayrılarak 1.5 ml'lik kapaklı ependorf tüplerine porsiyonlandı ve daha sonra çalışılmak üzere -80 °C'lik derin dondurucuda saklandı. HbA1c tayini için lityum heparinli yeşil kapaklı tüplere kan örnekleri alındı. Mor kapaklı

EDTA'lı tüplere alınan kanlar ise daha sonra DNA'ları izole edilip PPAR γ polimorfizmi çalışılmak üzere -80 °C'de saklandı.

3.2.2. Rutin Biyokimyasal Analizler

Rutin biyokimyasal parametreler İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Açlık kan glikozu, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, CRP ve kreatinin düzeyleri Roche/Cobas 8000 c702 (Hitachi, Tokyo, Japan) otoanalizöründe çalışıldı. HbA1c tayini ise Tosoh HLC-723G8 analizöründe yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High-Performance Liquid Chromatography assay; HPLC) yöntemiyle çalışıldı.

3.2.3. Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Radyolojik Ölçümler

FMD ve KİMK ölçümleri İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, EKO Laboratuvarında Vivid 7 Dimension (GE Vingmed, N-3190 Horten, Norway) USG cihazı ile yapıldı. İncelemeler aynı operatör tarafından gerçekleştirildi.

3.2.3.1. FMD Ölçümü

Brakial arterde FMD ölçümü Coretti ve arkadaşlarının (73) yayımladığı kılavuz esas alınarak yapıldı. İşlem oda sıcaklığında ve sessiz bir ortamda 12 saatlik bir açlık periyodunu takiben yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü ve kafeinli içeceklerin alımı yasaklandı. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. USG probu longitudinal planda antekübital fossa üzerinde brakial arter trasesi üzerine konularak, en iyi görüntünün alındığı bölgede görüntülendi. Uygun görüntünün elde edildiği yerde brakial arter çapı (intimadan–intimaya) iki kez ölçüldü ve bu iki ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Bazal brakial arter çapı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşonu kola bağlandı ve suprasistolik 50 mmHg basınca şişirilerek 5 dakika boyunca tutuldu ve arteriyel akım engellendi. Manşonun aniden indirilmesiyle damarda gelişen vazodilatasyonla uyumlu olarak kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) oluştu. Manşon indirildikten sonraki 60. saniyedeki arter çapının görüntüsü alındı ve kaydedildi. FMD bazal damar çapına göre yüzde artış olarak ifade edildi.

% Dilatasyon (FMD) = $100 \times [(\text{Hiperemik çap} - \text{bazal çap}) / \text{bazal çap}]$ olarak hesaplandı.

3.2.3.2. KİMK Ölçümü

KİMK ölçümleri, her birey için FMD ölçümlerinden sonra aynı ortamda aynı USG cihazı ile yapıldı. KİMK ölçümü için ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde 1 cm'lik bir segment belirlendi. İşlem ele alınan segmentin uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak en kalın görüldüğü yerden yapıldı. Lümen-intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak intima-media kalınlığı ölçüldü. Her bir ölçüm ayrı ayrı kaydedildi.

3.2.4. Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Biyokimyasal Parametreler

3.2.4.1. OPG Düzeyinin Ölçümü

Serum OPG düzeylerinin belirlenmesinde sandviç “enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)” yöntemi uygulandı (Abbkine, China).

Yöntemin Prensipleri: İnsan OPG ELISA kiti, örneklerdeki OPG miktarını ölçmek için iki bölgeyi bir sandviç ELISA kullanır. Standartlar ve örnekler önceden OPG'ye özgü bir antikor ile kaplı kuyucuklara pipetlenir ve mevcut olan OPG immobilize antikorla bağlanır. Bağlanmayan kısım yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra, Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugat OPG antikoruna eklenir. Bağlanmamış HRP reaktifini uzaklaştırmak için yıkama yapıldıktan sonra, kromojen solüsyonu eklenir ve renk, başlangıçtaki bağlı OPG miktarı ile orantılı olarak değişir. Renk gelişimi durdurulur ve rengin yoğunluğu ölçülür.

Gereçler:

1. İnsan OPG için spesifik antikor ile kaplı 96 kuyucuklu plate
2. İnsan OPG standardı
3. Standart dilüent
4. Örnek dilüent
5. HRP-Konjugat İnsan OPG tespit antikoruna
6. Kromojen A solüsyonu
7. Kromojen B solüsyonu

8. Durdurma (stop) solüsyonu

9. Yıkama tamponu

10. Plate kapatıcı

Ayıracıların Hazırlanması:

1. Tüm ayıracılar oda ısısına getirilir.

2. Yıkama tamponu distile su ile 1:30 oranında seyreltilir.

3. Standartların hazırlanması: 5 adet eppendorf tüpü sırayla 1 den 5'e kadar numaralandırılır. Her tüpe 150 μ L standart dilüent koyulur. Stok standarttan 150 μ L alınarak 5. tüpe eklenir. 5. tüp karıştırılarak içinden 150 μ L alınır ve 4. tüpe eklenir. Bu işlem sırasıyla 1. tüpe kadar uygulanır.

İşlem:

1. Örnekler oda ısısına getirilir.

2. Hazırlanan standartlardan 50 μ L sırasıyla standart kuyucuklara pipetlenir.

3. 40 μ L sample dilüent örnek kuyucuklarına pipetlenir. Daha sonra sırasıyla her örnekten 10 μ L eklenir.

4. Plate kapatıcı ile üzeri kapatılarak 37 °C lik etüvde 45 dakika inkübe edilir.

5. Otomatik yıkayıcıyla her kuyucuk aspire edilir ve 250 μ L yıkama tamponuyla yıkanır. Aynı işlem 5 kere uygulanır.

6. Kör hariç her kuyucuğa 50'şer μ L HRP-konjugat antikoru eklenir.

7. Plate üzeri kapatılarak 37 °C lik etüvde 30 dakika inkübe edilir.

8. Aspirasyon ve yıkama işlemi 5.basamaktakine benzer şekilde 5 kez tekrarlanır.

9. Her kuyucuga 50'şer μ L kromojen A solüsyonu ve 50'şer μ L kromojen B solüsyonu eklenir. Nazikce karıştırılır ve ışıktan korunarak 37 °C lik etüvde 15 dakika inkübe edilir.

10. Her kuyucuğa 50'şer μ L durdurma solüsyonu eklenir.

11. 15 dakika içinde absorbanlar 450 nm’de okunur.

Hesap: Dört parametre lojistik fonksiyona göre standart konsantrasyonu (x), standart absorbanı (y) olmak üzere çizilmiş standart eğri üzerinde her örneğin absorbanı değerlendirilerek OPG konsantrasyonları hesaplanır ve sonuçlar pg/ml olarak ifade edilir.

3.2.4.2. PPAR γ Düzeyinin Ölçümü

Serum PPAR γ düzeylerinin belirlenmesinde sandviç “enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)” yöntemi uygulandı (Abbkine, China).

Yöntemin Prensi: İnsan PPAR γ ELISA kitinde, örneklerdeki PPAR γ miktarını ölçmek için iki bölge bir sandviç ELISA kullanır. Standartlar ve örnekler önceden PPAR γ ’ya özgü bir antikor ile kaplı kuyucuklara pipetlenir ve mevcut olan PPAR γ immobilize antikorla bağlanır. Bağlanmayan kısım yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra, HRP-konjugat insan PPAR γ antikoruna kuyucuklara eklenir. Bağlanmamış HRP reaktifini uzaklaştırmak için yıkama yapıldıktan sonra, kromojen solüsyonu kuyucuklara eklenir ve oluşan renk, başlangıçtaki bağlı PPAR γ miktarı ile orantılı olarak değişir. Her kuyucuğa durdurma solüsyonu ilave edilerek renk gelişimi durdurulur ve absorbanlar 450 nm’de ölçülür.

Gereçler:

1. PPAR γ için spesifik antikor ile kaplı 96 kuyucuklu mikrotel
2. PPAR γ standardı
3. Standart dilüent
4. Örnek dilüent
5. HRP-konjugat PPAR γ tespit antikoruna
6. Kromojen A solüsyonu
7. Kromojen B solüsyonu
8. Durdurma (stop) solüsyonu

9. Yıkama tamponu

10. Plate kapatıcı

Ayır   ların Hazırlanması:

1. Tüm ayır   lar oda ısısına getirilir.

2. Yıkama tamponu distile su ile 1:30 oranında seyreltilir.

3. Standartların hazırlanması: 5 adet eppendorf tüpü sırayla 1 den 5'e kadar numaralandırılır. Her tüpe 150 μ L standart dilüent koyulur. Stok standarttan 150 μ L alınarak 5. tüpe eklenir. 5. t  p karıştırılarak içinden 150 μ L alınır ve 4. tüpe eklenir. Bu işlem sırasıyla 1. tüpe kadar uygulanır.

İşlem:

1. Örnekler oda ısısına getirilir.

2. Hazırlanan standartlar standart kuyucuklara sırasıyla 50 μ L pipetlenir.

3.   rnek kuyucuklarına 40 μ L sample dilüent pipetlenir. Daha sonra kuyucuklara sırasıyla her örnekten 10 μ L eklenir.

4. Plate kapatıcı ile üzeri kapatılarak 37 $^{\circ}$ C lik etüvde 45 dakika inkübe edilir.

5. Otomatik yıkayıcıyla her kuyucuk aspire edilir ve 250'  er μ L yıkama tamponuyla yıkanır. Aynı işlem 5 kere uygulanır.

6. K  r hariç her kuyucuğa 50'  er μ L HRP-konjugat antikoru eklenir.

7. Plate   zeri kapatılarak 37 $^{\circ}$ C lik etüvde 30 dakika inkübe edilir.

8. Aspirasyon ve yıkama işlemi 5. basamaktakine benzer şekilde 5 kez tekrarlanır.

9. Her kuyucuga 50'  er μ L kromojen A solüsyonu ve 50'  er μ L kromojen B solüsyonu eklenir. Nazikce karıştırılır ve ışıktan korunarak 37 $^{\circ}$ C lik etüvde 15 dakika inkübe edilir.

10. Her kuyucuga 50'  er μ L durdurma solüsyonu eklenir.

11. Absorbanslar 15 dakika içinde 450 nm' de okunur.

Hesap: Dört parametre lojistik fonksiyona göre standart konsantrasyonu (x) standart absorbansı (y) olmak üzere çizilmiş standart eğri üzerinde her örneğin absorbansı değerlendirilerek PPAR γ konsantrasyonları hesaplanır ve sonuçlar ng/l olarak ifade edilir.

3.2.4.3. PPAR γ SNP Çalışması

DNA İzolasyonu: Mor kapaklı EDTA'lı tüplere alınarak -80 °C'de saklanan kanlar çözünerek oda ısısına getirilir. Tam kandan DNA izolasyonu için DNAzol BD solüsyonu (Cat. No; DN 129) kullanılmıştır. 0.5 ml tam kan ile 1 ml DNAzol BD solüsyonu 15-20 saniye karıştırılır ve oda ısısında 5 dakika beklenir. Karışım üzerine 0.4 ml izopropanol eklenir ve vortekslenerek oda ısısında 5 dakika beklenir. 6.000 g de 6 dakika santrifüj edilerek DNA çöktülür. Santrifüj sonrası süpernatant atılır ve pellet üzerine 0.5 ml DNAzol BD eklenir. Pellet dağılana kadar vortekslenir. Sonrasında 6.000 g de 5 dakika santrifüj edilir. Süpernatant atılır ve pellet üzerine 1ml %75 etanol eklenerek pellet yıkanır ve ardından 6.000 g de 5 dakika santrifüj edilir. Santrifüj sonrası pellet tüm alkolden arındırılır. Pellet üzerine 0.1 ml su eklenerek DNA çözünür ve örnekler çalışılınca kadar +4 °C'de saklanır.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Analizi: PPAR γ (rs1801282) polimorfizmini incelemek için TaqMan System (Applied Biosystems, Life Technologies) Primer Prob Mix ve qPCR Probes Master (Jena Bioscience, France, PCR-360) kullanıldı. Kuyucuk başına toplam reaksiyon hacmi 20 μ l olacak şekilde ayarlandı. Reaksiyon 95 °C'de, 2 dakika, 1 siklus, 95 °C'de, 15 saniye, 40 siklus, 60 °C'de 1 dakika, 1 siklus olarak ayarlandı ve analiz yapıldı.

3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirme SPSS 21.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değer olan değişkenler için dağılıma Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Kategorik değer olan değişkenler Ki-kare testi ile değerlendirildi. Gruplar arası anlamlılık normal dağılılan parametrelerde Student-t testi ile, normal dağılmayan parametrelerde ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizi normal dağılılan parametreler için Spearman, normal dağılmayan parametreler için Pearson testi kullanıldı. İstatistiksel analiz sonucunda $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu olgularından elde edilen veriler demografik özellikler, rutin biyokimya testleri, endotel fonksiyonu ile ilgili biyokimyasal parametreler ve radyolojik ölçümler başlıkları altında sunulmuştur. Ayrıca bu parametrelerin endotel disfonksiyonundaki etkileri korelasyon analizleri ile değerlendirilmiştir.

4.1. Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular

Çalışma gruplarımız yaşları 30-52 arasında değişen 46 sağlıklı kontrolden ve yaşları 40-74 arasında değişen hipertansiyonlu (HT) 54 bireyden (1.grup) ve yaşları 41-82 arasında değişen periferik arter hastalığı (PAH) tanısı alan 47 bireyden (2.grup) oluşturuldu. Kontrol grubundaki 46 kişinin yaş ortalaması 38.87 ± 6.27 , birinci gruptaki 54 kişinin yaş ortalaması 56.57 ± 8.62 olarak, ikinci gruptaki 47 kişinin yaş ortalaması 62.59 ± 10.08 olarak saptandı ve her iki hasta grubunun yaş ortalamaları kontrol grubu ile kıyaslandığında ileri derecede anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). Kontrol grubundaki bireylerin 23'ü kadın (% 50), 23'ü erkek (% 50); birinci gruptaki bireylerin ise 28'i kadın (% 51.9), 26'sı erkek (% 48.1) olarak bulundu ve cinsiyetler arasında bir anlamlılık gözlenmedi (Tablo 3). İkinci gruptaki bireylerin ise 15'i kadın (% 31.9), 32'si erkekti (% 68.1) ve bu grup kontrol grubu ile kıyaslandığında cinsiyetler arasında anlamlılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Hipertansiyon grubunda 9 kişi (% 16.7) sigara kullanmakta iken, 40 kişinin (% 74.1) sigara kullanmadığı, 5 kişinin (% 9.3) ise önceden sigara kullandığı (exsmoker) görüldü. PAH grubunda sigara içmeyenlerin sayısı 29 (% 61.7) olarak gözlenirken, sigara içenlerin sayısı 8 (% 17) ve exsmokerlerin sayısı ise 10 (% 21.3) olarak gözlemlendi.

Tablo 3. Kontrol ve hipertansiyon grubunun demografik özellikleri (Ort. $\pm$ SD)

	Kontrol (n=46)	HT (n=54)	p
Yaş (yıl)	38.87 $\pm$ 6.27	56.57 $\pm$ 8.62	<0.001
Cinsiyet K/ E	23 / 23	28 / 26	0.854
Kilo (kg)	68.04 $\pm$ 12.84	81.93 $\pm$ 15.02	<0.001
Boy (m)	1.68 $\pm$ 0.08	1.65 $\pm$ 0.08	0.087
BKİ (kg/m²)	23.96 $\pm$ 3.39	30.06 $\pm$ 5.12	<0.001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	111.52 $\pm$ 11.15	136.46 $\pm$ 17.08	<0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	72.83 $\pm$ 7.20	84.59 $\pm$ 12.29	<0.001

4.2. Rutin Biyokimya Testleri

Hipertansiyon grubunun açlık kan glikozu, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanırken, HDL-kolesterol ve kreatinin düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 4).

Tablo 4. Kontrol ve hipertansiyon grubunun rutin biyokimya testleri (Ort. $\pm$ SD)

	Kontrol (<i>n</i> =46)	HT (<i>n</i> =54)	p
Açlık kan glikozu (mg/dL)	88.3 $\pm$ 14.58	114.01 $\pm$ 36.08	<0.001
Total Kolesterol (mg/dL)	191.54 $\pm$ 37.12	219.02 $\pm$ 46.21	0.002
LDL (mg/dL)	115.56 $\pm$ 29.59	138.46 $\pm$ 41.46	0.003
HDL (mg/dL)	52.52 $\pm$ 15.19	53.94 $\pm$ 14.04	0.516
Trigliserid (mg/dL)	96.00 $\pm$ 43.87	152.84 $\pm$ 66.63	<0.001
CRP (mg/L)	1.36 $\pm$ 1.85	7.99 $\pm$ 26.30	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.77 $\pm$ 0.15	0.79 $\pm$ 0.20	0.885

Periferik arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun rutin biyokimya testleri kıyaslandığında ise periferik arter hastalığı grubunda açlık kan glikozu, trigliserid, CRP ve kreatinin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken; total kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol ve periferik arter hastalığı grubunun rutin biyokimya testleri (Ort. $\pm$ SD)

	Kontrol (n=46)	PAH (n=47)	p
Açlık kan glikozu (mg/dL)	88.30 $\pm$ 14.58	176.86 $\pm$ 101.23	<0.001
Total Kolesterol (mg/dL)	191.54 $\pm$ 37.12	170.75 $\pm$ 43.11	0.022
LDL (mg/dL)	115.56 $\pm$ 29.59	101.81 $\pm$ 37.04	0.065
HDL (mg/dL)	52.52 $\pm$ 15.19	30.46 $\pm$ 11.62	<0.001
Trigliserid (mg/dL)	96.00 $\pm$ 43.87	161.36 $\pm$ 70.62	<0.001
CRP (mg/L)	1.36 $\pm$ 1.85	99.35 $\pm$ 85.96	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.77 $\pm$ 0.15	1.87 $\pm$ 1.84	<0.001

4.3. Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Biyokimyasal Testler

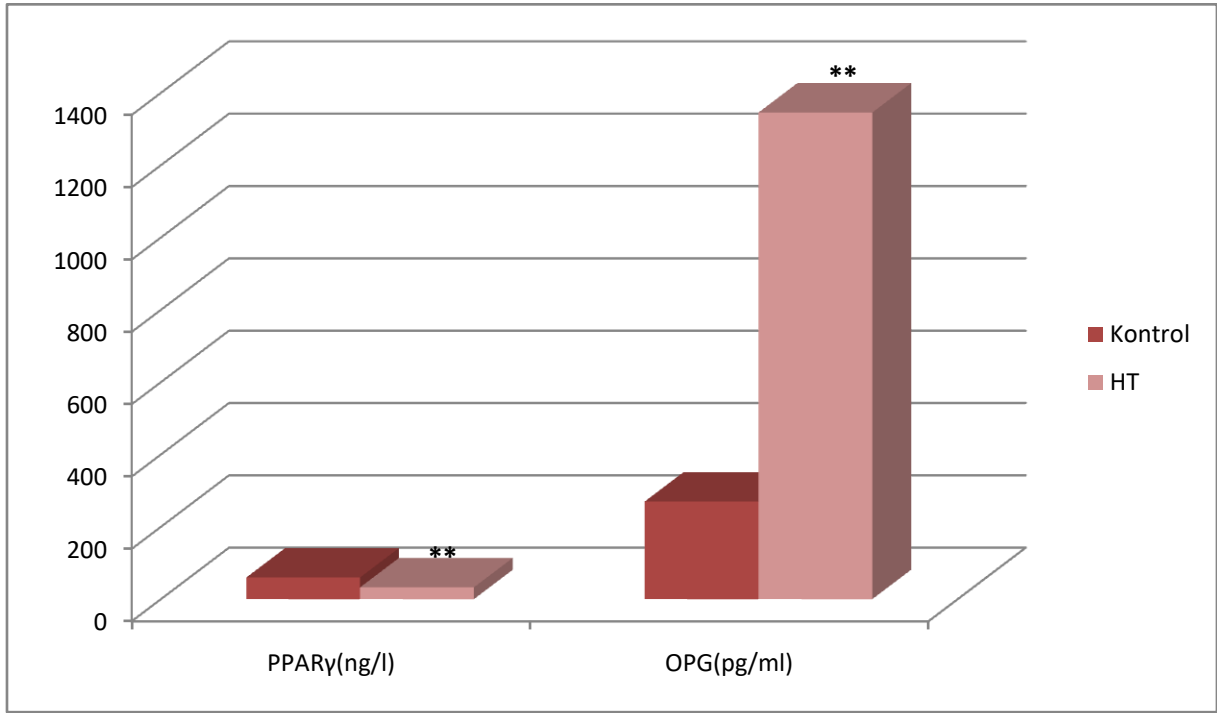
4.3.1. Kontrol ve Hipertansiyon Grubunda Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

4.3.1.1. PPAR γ ve OPG Düzeyleri

Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla serumda PPAR γ ve OPG düzeyleri incelendi. Hipertansiyon grubunda OPG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0.001$); PPAR γ düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol ve hipertansiyon grubunda endotel fonksiyonu ile ilişkili biyokimyasal parametreler (Median, Min, Max)

	Kontrol ($n=46$)			HT ($n=54$)			p
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	
PPARγ (ng/l)	59.86	17.37	1088.31	32.63	7.89	215.74	<0.001
OPG (pg/ml)	269.86	71.76	2844.05	1345.63	162.04	6846.64	<0.001



Şekil 8. Kontrol ve hipertansiyon grubunda endotel fonksiyonu ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması (** p<0.001)

Hipertansiyonlu hastalar DM varlığına göre diyabetik hipertansif (DM +) ve diyabetik olmayan hipertansifler (DM -) olarak alt gruplara ayrılıp incelendiğinde ise diyabetik hipertansiflerde OPG düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, PPARγ düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 7).

Tablo 7. Hipertansiyonlularda DM ile PPARγ ve OPG düzeylerinin karşılaştırılması

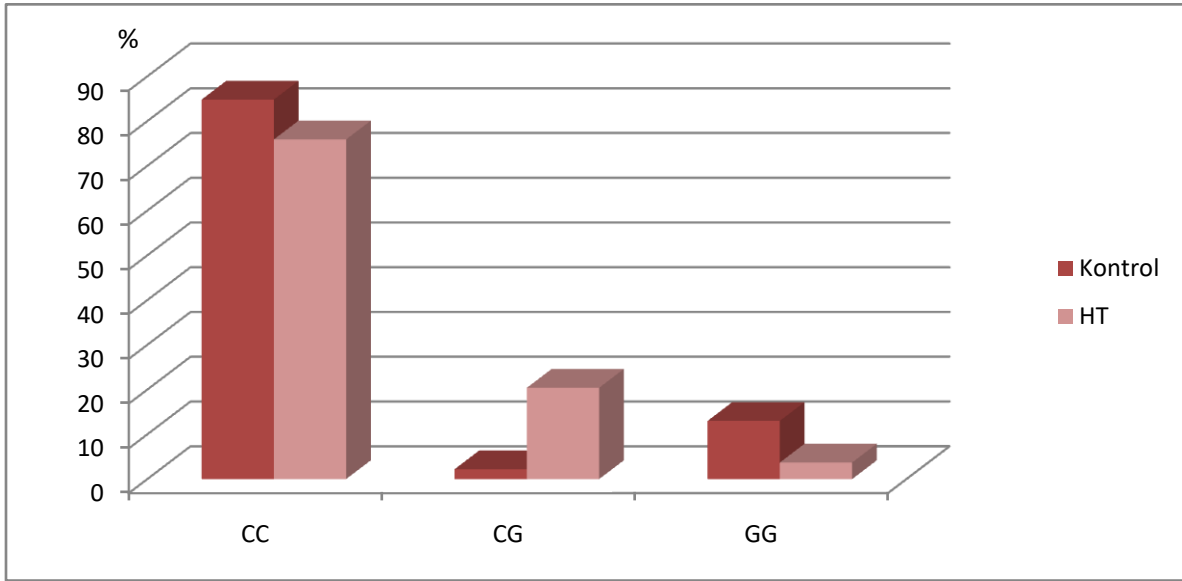
	DM (+) (n=23)			DM (-) (n=31)			p
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	
PPARγ (ng/l)	23.68	7.89	215.75	38.42	11.05	114.60	0.167
OPG (pg/ml)	3331.93	162.04	6846.64	880.25	178.24	5365.55	0.033

4.3.1.2. PPAR γ Pro12Ala Polimorfizmi

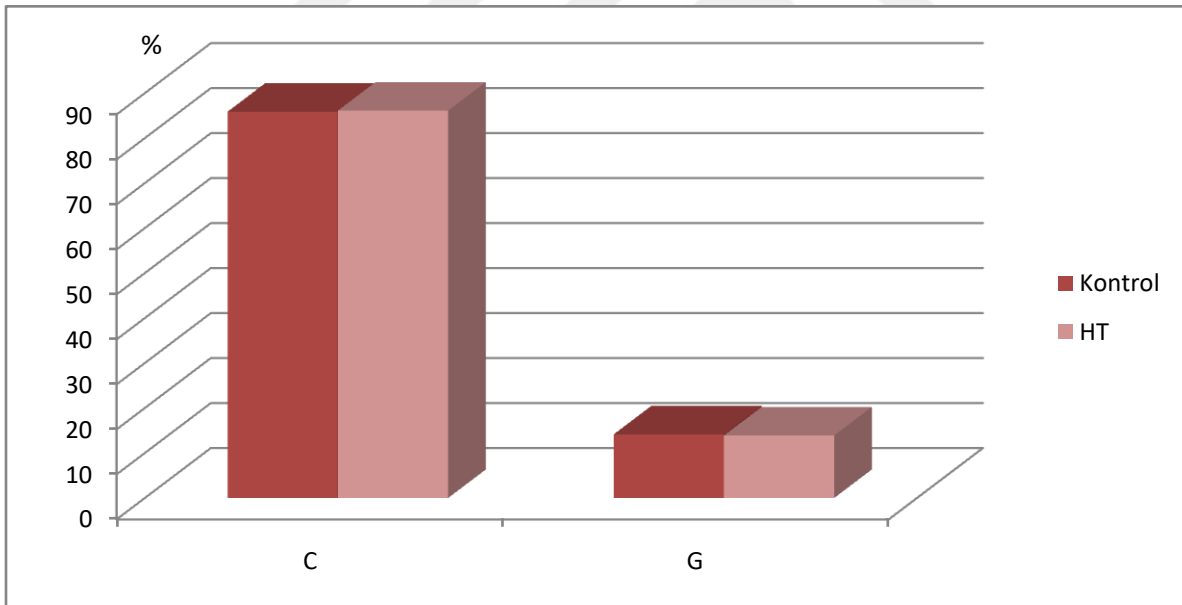
Kontrol ve hipertansiyon grubunda PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin genotip dağılımı ve allel sıklığı karşılaştırıldığında her iki grup arasında genotip dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gözlenirken ($p<0.05$), allel sıklığı yönünden bir farklılık gözlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Kontrol ve hipertansiyon grubunda PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin genotip dağılımı ve allel sıklığı

	Kontrol ($n=46$)	HT ($n=54$)	p
CC (n, %)	39 (% 84.8)	41 (% 75.9)	0.007
CG (n, %)	1 (% 2.2)	11 (% 20.4)	
GG (n, %)	6 (% 13.0)	2 (% 3.7)	
C Alleli (n, %)	79 (% 85.87)	93 (% 86.11)	0.96
G Alleli (n, %)	13 (% 14.13)	15 (% 13.89)	



Şekil 9. Kontrol ve hipertansiyon grubunda PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin genotip dağılımı



Şekil 10. Kontrol ve hipertansiyon grubunda PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin allel sıklığı

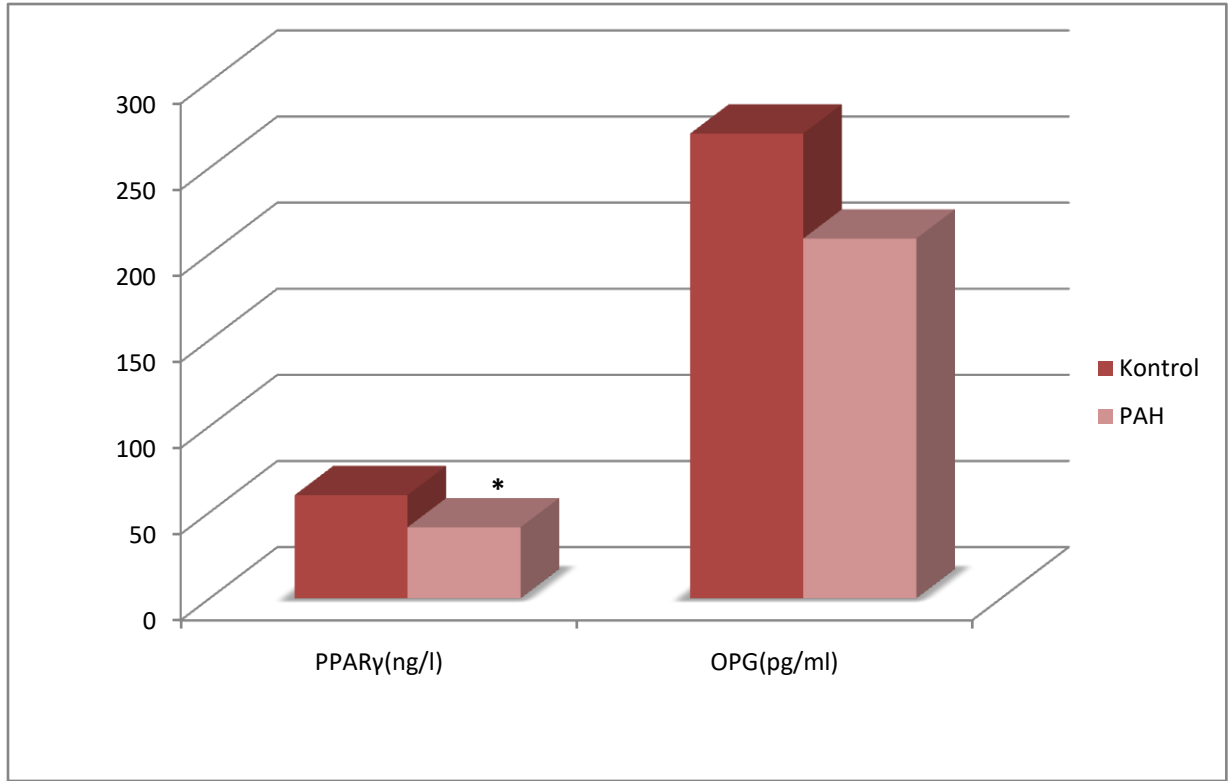
4.3.2. Kontrol ve Periferik Arter Hastalığı Grubunda Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

4.3.2.1. PPAR γ ve OPG Düzeyleri

Periferik arter hastalığı grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında OPG düzeyleri arasında bir anlamlılık gözlenmezken ($p>0.05$); PPAR γ düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Kontrol ve periferik arter hastalığı grubunda endotel fonksiyonu ile ilişkili biyokimyasal parametreler (Median, Min, Max)

	Kontrol ($n=46$)			PAH ($n=47$)			p
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	
PPARγ (ng/l)	59.86	17.37	1088.31	41.22	7.89	614.07	0.039
OPG (pg/ml)	269.86	71.76	2844.05	208.85	55.56	3369.75	0.196



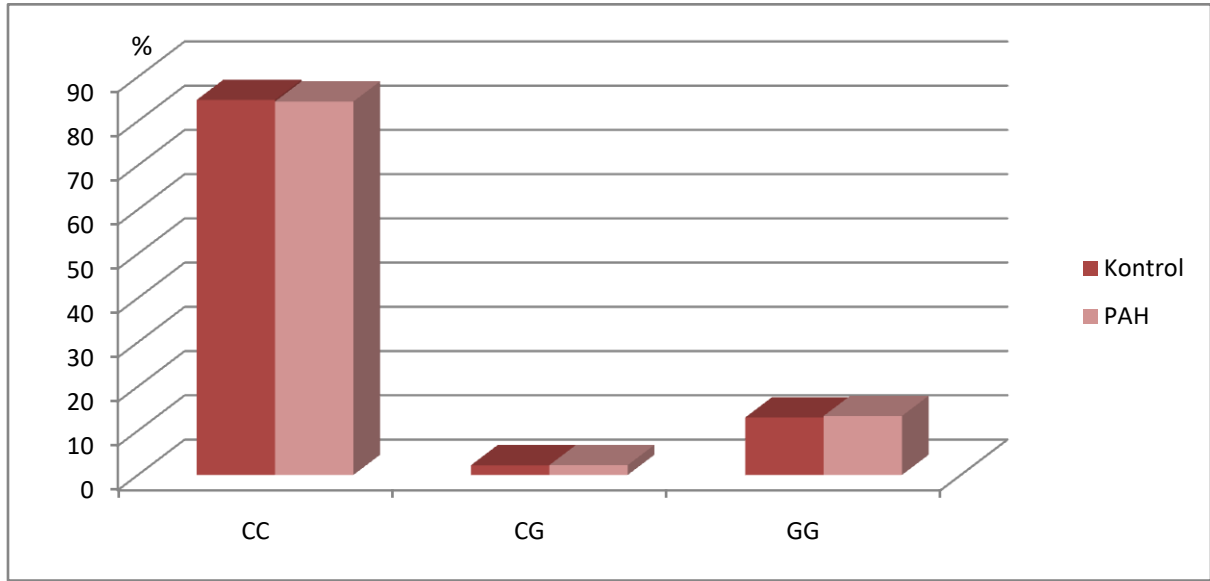
Şekil 11. Kontrol ve periferik arter hastalığı grubunda endotel fonksiyonu ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması (* $p < 0.05$)

4.3.2.2. PPAR γ Pro12Ala Polimorfizmi

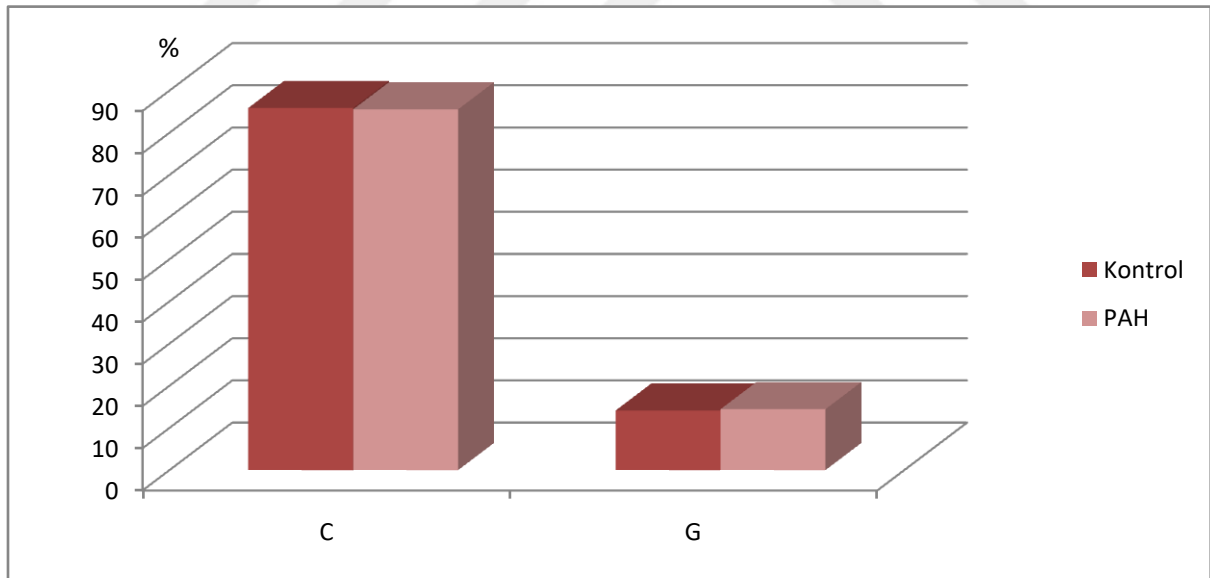
Kontrol ve periferik arter hastalığı grubu arasında PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin genotip dağılımı ve allel sıklığı karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında genotip dağılımı ve allel sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Kontrol ve periferik arter hastalığı grubunda PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin genotip dağılımı ve allel sıklığı

	Kontrol ($n=46$)	PAH ($n=45$)	p
CC (n, %)	39 (% 84.8)	38 (% 84.44)	0.99
CG (n, %)	1 (% 2.2)	1 (% 2.22)	
GG (n, %)	6 (% 13.0)	6 (% 13.34)	
C Alleli (n, %)	79 (% 85.87)	77 (% 85.55)	0.95
G Alleli (n, %)	13 (% 14.13)	13 (% 14.44)	



Şekil 12. Kontrol ve periferik arter hastalığı grubunda PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin genotip dağılımı



Şekil 13. Kontrol ve periferik arter hastalığı grubunda PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin allel sıklığı

4.4. Endotel Fonksiyonu ile İlişkili Radyolojik Ölçümler

4.4.1. FMD Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Endotel disfonksiyonunun klinik açıdan değerlendirilmesi amacıyla hipertansiyon grubundaki 27 hastada FMD ölçümleri yapıldı. Endotel disfonksiyon göstergesi olarak uygulanan FMD testinde *cut-off* değeri; % $FMD < 7$ olarak alındı (68). Hastalar FMD ölçümü sonuçlarına göre alt gruplara ayrılıp incelendiğinde endotel disfonksiyonu (ED +) olan grupta (% $FMD < 7$), PPAR γ düzeyi anlamlı olarak yüksek ($p < 0.05$) bulunurken, OPG düzeyleri arasında anlamlılık bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hipertansiyon grubunda endotel disfonksiyonu ile PPAR γ ve OPG düzeylerinin karşılaştırılması (Median, Min, Max)

	ED (+) (n=13)			ED (-) (n=14)			p
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	
PPAR γ (ng/l)	45.79	16.32	215.74	17.89	7.89	147.58	0.047
OPG (pg/ml)	901.26	178.24	5355.04	855.04	162.04	6846.64	0.827

4.4.2. KİMK Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hipertansiyon grubunda subklinik ateroskleroz (SA) varlığı açısından değerlendirilmesi amacıyla 28 hastada KİMK ölçümleri yapıldı ve *cut-off* değeri; KİMK ≥ 0.8 mm olarak alındı (117). Hastalar KİMK ölçümü sonuçlarına göre alt gruplara ayrılıp incelendiğinde subklinik ateroskleroz (KİMK ≥ 0.8) varlığı ile PPAR γ ve OPG düzeyleri arasında anlamlılık bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hipertansiyon grubunda subklinik ateroskleroz ile PPAR γ ve OPG düzeylerinin karşılaştırılması (Median, Min, Max)

	SA (+) (n=12)			SA (-) (n=16)			p
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	
PPARγ (ng/l)	21.58	7.89	140.07	33.68	8.95	215.74	0.593
OPG (pg/ml)	890.76	189.08	6846.64	869.75	162.04	4096.64	0.577

4.5. Korelasyon Analizleri

Hipertansiyon grubunda ölçümü yapılan parametrelerin korelasyon analizi ile incelenen ilişkilerinden elde edilen sonuçlar aşağıda yer almaktadır:

- Serum PPAR γ düzeyi ile sistolik kan basıncı düzeyi arasında negatif bir ilişki ($r=-0.283$, $p=0.038$)
- Serum OPG düzeyi ile BKİ ($r=0.328$, $p=0.016$), trigliserid ($r=0.470$, $p=0.001$), CRP ($r=0.348$, $p=0.016$), HbA1c ($r=0.455$, $p=0.001$) düzeyi arasında pozitif ilişki saptandı.

Periferik arter hastalığı grubunda ölçümü yapılan parametrelerin korelasyon analizi ile incelenen ilişkilerinden elde edilen sonuçlar aşağıda yer almaktadır:

- Serum OPG düzeyi ile glikoz ($r=0.398$, $p=0.01$), CRP ($r=0.322$, $p=0.040$) düzeyi arasında pozitif ilişki saptandı.

5. TARTIŞMA

Ateroskleroz arterlerde lipidler ve fibröz bağ dokusu birikimi ile karakterize uzun süreli kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Kronik enflamasyonun takip ettiği lipid retansiyonu ateroskleroz patogenezindeki ilk basamaktır. Progresif bir işlem olan ateroskleroz, mortalite ve morbiditenin başlıca sebeplerinden olan MI ve inme gibi kardiyovasküler hastalıkların ana nedenidir. Ateroskleroz sonucu gelişen kardiyovasküler hastalıklar için başlıca risk faktörleri hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite, sedanter yaşam, aile hikayesi ve sigara içimidir (16,21).

Periferik arter hastalığı (PAH) aterosklerotik vasküler bir hastalık olup genellikle hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi hastalıklar ile ilişkilidir ve dünyada yaklaşık 10 milyon insanı etkilemektedir (36,118). Aterosklerozda arter duvarındaki yapısal değişiklikler belirgin olmadan önce tespit edilebilen endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken bir göstergesidir. Başlıca hipertansiyon ve diyabet olmak üzere aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkili olan endotel disfonksiyonu kardiyovasküler olaylarda önemli rol oynamaktadır (7,18,53). Huang ve arkadaşları (119) tarafından yapılan bir çalışmada hipertansiyonun endotel disfonksiyonunu indüklediği ileri sürülmüştür. Bu nedenle endotel disfonksiyonunun erken belirlenmesi aterosklerozun ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde oldukça önemlidir. Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarda endotel disfonksiyonunu değerlendirmeye ve aterosklerozun erken fazındaki değişiklikleri belirlemeye yönelik çalışmalara yoğunluk verilmiştir. Kardiyovasküler hastalıkların erken evrelerde saptanmasında önemli olan endotel disfonksiyonunun tanısı için serumda çeşitli belirteçlerin tayini önem kazanmıştır (7).

Çeşitli enflamatuvar olaylarda rol alan OPG son çalışmalarda serebral ateroskleroz da dahil olmak üzere vasküler hastalıklarda önemli düzenleyici bir molekül olduğu gösterilmiştir (87,118). Birçok çalışmada OPG'nin kardiyovasküler olayları ve mortalite riskini öngörmede önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir (120-122). Kardiyovasküler hastalıklarda OPG düzeylerini araştıran çalışmalarda, aterosklerotik plaklarda bulunan OPG'nin yüksek konsantrasyonlarının koroner arter aterosklerozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (90,92,123). OPG'nin ateroskleroz aracılığıyla indüklendiği ve vasküler hasara kompensatuar yanıt olarak upregüle edildiği, böylelikle vasküler kalsifikasyonu sınırladığı düşünülmektedir (87). Çalışmamızda kontrol grubu ile kıyasladığımızda hipertansiyon grubunda OPG düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Hipertansiyon hastalarını

diyabet varlığına göre alt gruplara ayırdığımızda ise diyabetik hipertansiflerde OPG düzeylerinin diyabeti olmayanlara göre daha yüksek olduğunu bulduk. Blázquez-Medela ve arkadaşları (124) tarafından hipertansiyon ve/veya diyabetli hastalarda kardiyovasküler risk ile OPG düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, hem hipertansiyonlu hem de diyabetli hastalarda OPG'nin artmış konsantrasyonları ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Bu araştırmacılar hipertansiyonlu hastalarda OPG düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlar hipertansiyonlu hastalarda elde ettiğimiz bulgular ile uyum göstermektedir. Yapılan çalışmalarda OPG düzeylerinin diyabeti olanlarda diyabeti olmayanlara göre arttığı gösterilmiştir (89,125). Diyabetin mikro- ve makrovasküler komplikasyonlarına sahip hastalardaki yükselmiş OPG konsantrasyonları, OPG'nin endotel disfonksiyonu ve vasküler hasar patogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (10,125). Çalışmamızda hipertansiyonlu hastalarda OPG düzeyleri ile BKİ, trigliserid, CRP ve HbA1c düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. Musialık ve arkadaşları (126) metabolik sendromlu hastalarda OPG ile enflamatuvar süreç ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada; metabolik sendromlu hastalarda serum OPG konsantrasyonları ile BKİ ve CRP arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadılar. OPG'nin vasküler endotelyal hücrelerden enflamatuvar protein ve sitokinlere yanıt olarak devamlı salınımının kanıtlanması OPG'nin vasküler hasar, enflamasyon ve homeostazda düzenleyici rol oynadığını desteklemektedir (127). Enflamatuvar bir belirteç olan ve IL-6'nın stimülasyonuna cevap olarak hepatositlerde sentezlenen CRP'nin endotel disfonksiyonunun bir göstergesi ve vasküler hastalığın belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (128). Çalışmamızda OPG düzeyinin CRP ile pozitif korelasyon göstermesi bu verileri destekleyici niteliktedir.

PAH'na sahip olanlarda OPG düzeylerini kontrollerle karşılaştırdığımızda ise iki grup arasında anlamlılık bulunamadı. Buna karşılık PAH'na sahip bireylerde OPG'nin dolaşımdaki düzeylerini araştıran klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre PAH bulunan hastaların bir kısmında serum OPG düzeylerinde artış gözlenmezken, diğerlerinde ise PAH ile OPG düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (93,118,129-131).

Genellikle ateroskleroz neticesi gelişen PAH'nda aterosklerotik plaklar arter lümeninin tıkanıklığına neden olarak distal ekstremitelere kan akımını kısıtlamaktadır. Bunun neticesi azalmış kan akımı ekstremitelerde iskemiye yol açmaktadır. PAH özellikle diyabetli hastalarda alt ekstremitte amputasyonu için başlıca risk faktörüdür (10,132,133). Çalışmamızda proenflamatuvar bir sitokin olan CRP düzeyleri PAH grubunda kontrol grubu

ile kıyaslandığında ileri derecede anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Ayrıca, PAH grubunda OPG düzeyleri ile glikoz ve CRP arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Pennisi ve arkadaşları (130) tarafından yapılan bir çalışmada, karotis ve/veya femoral aterosklerozu bulunanlarda kontroller ile kıyaslandığında serum OPG düzeyleri arasında çalışmamıza benzer şekilde anlamlı farklılık bulunamamıştır. Kapetanios ve arkadaşları (129) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise PAH'na sahip hastalarda vasküler kalsifikasyon göstergeleri olan osteopontin ve OPG'nin rolleri ile ilgili 11 çalışma incelenmiştir. Araştırmacılar bu 11 çalışmadan 8 çalışmada OPG düzeylerinin PAH varlığı, ciddiyeti ve progresyonu ile korele olduğunu, buna karşılık bir çalışmada ise OPG düzeylerinin önemli derecede yükselmediğini görmüşlerdir. İki çalışmada ise osteopontin düzeylerinin PAH ve damar sertliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda ise PAH grubundaki hastaların çoğu amputasyonluydu ve sadece bir kısmında ABI değerleri mevcuttu. Çeşitli çalışmalarda PAH'na sahip hastalarda OPG düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunması nedeniyle, daha büyük hasta gruplarında çalışmalar yapılarak OPG düzeylerinin hem kontroller ile mukayesesini hem de hastalığın derecesi ile birlikte değerlendirilmesinin yararlı olacağını düşünüyoruz.

Enerji metabolizmasında önemli rol oynayan PPAR'lar hipertansiyonun kuvvetli düzenleyicileridirler. PPAR γ agonistleri olan tiazolidinedionlar tip 2 diyabet tedavisinde insülin duyarlaştırıcı olarak etki etmektedir. Çeşitli klinik çalışmalarda PPAR γ agonistlerinin kan basıncını düşürücü etkileri olduğu bildirilmiştir (96,134,135). Pioglitazon gibi tiazolidinedionlar PPAR γ 'nın ligand bağlayıcı bölgesine etki eder ve hipoglisemik, dislipidemiye düzenleyici ve enflamasyonu azaltıcı etkileri olduğu bilinmektedir (136,137). Lee ve arkadaşları (138) hipertansif tip 2 diyabetli hastalarda pioglitazonun endotel fonksiyonu üzerine etkisini araştırmak için yaptığı çalışmada; pioglitazonun brakial arterde FMD yanıtını artırdığını gözlediler. Bununla birlikte tiazolidinedionların kalp yetmezliği sıvı retansiyonu gibi çeşitli yan etkilerinin bulunması klinik kullanımlarını kısıtlamaktadır (102).

PPAR γ 'nın endotel ve düz kasları içeren vasküler dokuların yanı sıra, aterosklerotik lezyonlarda bulunan makrofajlarda eksprese edilmesi nedeniyle, PPAR γ 'nın aterosklerozun gelişimini ve ilerleyişini modüle ettiği öne sürülmüştür (139). Makrofajlarda PPAR γ 'nın yıkılması ile aterosklerozun hızlanması arasındaki ilişkiye ilaveten, PPAR γ 'nın aterosklerozun ilerlemesinin baskılanmasındaki rolünü gösteren çok sayıda çalışma bulunmakta ve birçoğunda antiaterojenik etkili olduğu belirtilmektedir. Hayvan çalışmalarında PPAR γ ligandlarının ateroskleroz progresyonunu yavaşlattığı, buna karşılık makrofajlarda PPAR γ 'nın genetik delesyonunun aterosklerozu hızlandırdığı gösterilmiştir

(17,139-142). PPAR γ ligandları aterosklerotik plaklarda eksprese edilmektedir (143). PPAR γ , IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin düzeylerini düşürerek ateroskleroz ile ilişkili enflamatuvar cevabı azaltmaktadır (17,144).

PPAR γ 'nın metabolizmadaki bilinen rolü yanında birçok bulgu vasküler fonksiyonun düzenlenmesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (102,145,146). PPAR γ agonistleri ile ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmasına rağmen, serum PPAR γ düzeyleri ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kulkarni ve arkadaşları (147) tarafından tip 2 diyabetli hastalarda ateroskleroz belirtici olarak CD-36, YKL-40 ve PPAR γ 'nın incelendiği çalışmada, hipertansiyonlu tip 2 diyabet hastaları, hipertansiyonsuz yeni tanı konmuş tip 2 diyabet hastaları ile kontrol grubu olarak da sadece esansiyel hipertansiyonlu hastalar (hipertansif kontrol olarak) ile sağlıklı kontroller çalışmaya dahil edilmiştir. Hipertansif tip 2 diyabetli hastalarda sağlıklı kontrollere göre serum PPAR γ düzeyleri ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Akyürek ve arkadaşlarının (148) yeni tanıli hipertansiyonlu hastalarda PPAR γ konsantrasyonunu ve Olmesartan'ın metabolik etkilerini araştırdığı bir diğer çalışmada ise, 46 yeni tanıli hipertansiyonlu hasta ve 30 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Hipertansif hastalara 40 mg Olmesartan tedavisi verilmiş ve 3 ayın sonunda PPAR γ konsantrasyonları tekrar ölçülmüştür. Bu çalışmada yeni tanıli hipertansiyonlu hastalarda tedavi öncesi serum PPAR γ konsantrasyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Tedavi sonrasında ise PPAR γ konsantrasyonunda anlamlı bir artış bulunmamıştır. Ayrıca PPAR γ konsantrasyonu ile BKİ, açlık kan glikozu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda hipertansiyon grubunda PPAR γ 'nın düşük bulunması ve aynı zamanda sistolik kan basıncı ile PPAR γ arasında negatif korelasyon bulunması Akyürek ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile uyum göstermektedir. Wei ve arkadaşları (149) tarafından aterosklerotik serebral infarktüsli hastalarda beyin hasarının ciddiyetini ve prognozunu değerlendirmek amacıyla yapılan bir diğer çalışmada ise, serum PPAR γ düzeyleri ile PPAR γ gen polimorfizmi incelenmiştir. Aterosklerotik serebral infarktüsli hastalarda serum PPAR γ düzeyi ile PPAR γ gen polimorfizmi arasında yakın bir ilişki olduğu ve PPAR γ 'nın beyin hasarının ciddiyeti ile belirgin şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur.

PPAR γ 'nın ifadesini veya aktivitesini etkileyen PPAR γ geninin SNP'sinin ateroskleroz gelişiminde rolü olup olmadığı tartışma konusudur. Bunlardan PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizminin ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte, bu konuda yapılmış farklı araştırmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (150-156). Rhee ve

arkadaşları (153) PPAR γ Pro12Ala polimorfizmi ile koroner arter hastalığının prevalansı ve ciddiyeti arasında anlamlı ilişki bulamamıştır. Li ve arkadaşlarının (157) PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizminin serebral infarktla ilişkisinin araştırıldığı ve 302 serebral infarktlı ve 272 sağlıklı kontrolün çalışmaya dahil edildiği çalışmada; iki grup arasında genotip dağılımı istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Catalano ve arkadaşları (112) ise PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizminin PAH ile ilişkisini araştırmak amacıyla yaptığı çalışmada, Ala12 allelinin PAH'nda daha yüksek olduğunu ve PPAR γ 2 geninin Ala12 allelinin artmış PAH riski ile ilişkili olduğunu bildirdiler. Çalışmamızda ise, PPAR γ 2 Pro12 Ala polimorfizmi sonuçlarına göre PAH grubu ile kontroller kıyaslandığında genotip dağılımı ve allel sıklığı arasında herhangi bir farklılık bulamadık.

Cai ve arkadaşları (109) tarafından PPAR γ polimorfizmi ile esansiyel hipertansiyon riski arasındaki ilişkiyi araştırdığı bir metaanalizde PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizmi ile esansiyel hipertansiyon riski arasında ilişki bulunmasına rağmen bu konuda yapılmış çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunduğu belirtilmiştir. Kim ve arkadaşlarının (158) yaptığı bir çalışmada ise PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkili olduğu ve Pro12Ala heterozigotların Pro12Pro homozigotlarla kıyaslandığında artmış kan basıncına eğilim gösterdiği bulunmuştur. Bener ve arkadaşlarının (110) Katar toplumunda Pro12Ala polimorfizminin hipertansiyonla ilişkisini araştırmak için toplam 1528 katılımcıdan oluşan ve 220 kişinin hipertansiyon tanısı aldığı çalışmada; katılımcıların dörtte üçünden fazlası (% 89) wild genotip (Pro12Pro), % 9'u Pro12Ala heterozigot ve sadece % 1.2'si Ala12Ala genotipi ile homozigot olduğu gözlenmiştir. Pro allel sıklığı normotansiflerde % 94.5 iken, hipertansiflerde % 90.5, Ala allel dağılımı ise normotansiflerde % 5.5 iken hipertansif grupta % 9.5 olarak bulundu. Bu çalışma, Katar nüfusunda PPAR γ 2 Ala alleli ile hipertansiyon arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda hipertansiyon grubunun % 75.9'u CC, % 20.4'ü CG ve % 3.7'sinin GG olduğu bulunmuştur. Kontrol grubunda ise % 84.8'nin CC, % 2.2'sinin CG ve % 13.0'ünün ise GG olduğu gözlemlendi. Hipertansiyon grubu ve kontrol grubunda genotip dağılımı ve allel sıklığını karşılaştırdığımızda ise iki grup arasında genotip dağılımında anlamlı farklılık olduğunu gördük. Bununla birlikte çalışmamızdaki kontrol ve hasta gruplarının az sayıda olması ve çalışmalardan elde edilen çelişkili sonuçlar bulunması nedeniyle, gerek PPAR γ ile hipertansiyon riski, gerekse PPAR γ Pro12Ala polimorfizmi ile ilgili olarak daha büyük gruplarda kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Klinik olarak aterosklerotik hastalığı olmayan hastalarda, kardiyovasküler risk faktörleri bozulmuş FMD ve artmış KİMK ile ilişkilidir (159,160). Hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar, karotis arterin intima media kalınlığı ile ölçülen vasküler yapı ve FMD ölçümü ile değerlendirilen vasküler fonksiyon ile ilişkilidir. Karotis arterin intima media kalınlığının artışı ve FMD ile değerlendirilen bozulmuş vasküler fonksiyonların kardiyovasküler hastalıkların erken bir belirteci olduğu düşünülmektedir (161,162). KİMK'in MI ve inme gibi gelecekteki vasküler olayların güçlü bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir. Aterosklerozun bir göstergesi olan KİMK etnik köken, yaş, cinsiyet, risk faktörleri ile ilişkilidir (63,163). Timóteo ve arkadaşları (164) yüksek KİMK'li hastaların yüksek kardiyovasküler mortalite için bir eğilim gösterdiğini bildirdiler. KİMK değeri ≥ 0.85 mm olanlarda daha yüksek kardiyovasküler olay oranı olduğunu, ancak KİMK'in kardiyovasküler sonuçların bağımsız bir öngörücüsü olmadığını ileri sürdüler. Inaba ve arkadaşları (165) tarafından yapılan bir meta-analizde, bozulmuş brakial arter FMD yanıtının geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ve gelecekteki kardiyovasküler olaylarla anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda hipertansiyonlu hastalarda endotel disfonksiyonu ve subklinik aterosklerozun değerlendirilmesi amacıyla FMD ve KİMK ölçümleri yapıldı. Bu ölçüm sonuçlarına göre OPG düzeyleri ile FMD ve KİMK arasında bir anlamlılık bulunamadı. Puato ve arkadaşları (166) tarafından 40 hipertansif hasta ve 40 sağlıklı kontrollerle yapılan bir çalışmada hipertansiflerde kontrollere göre KİMK'in daha yüksek ve FMD yanıtının bozulmuş olduğu bunun yanında, hipertansiflerde OPG düzeylerinin KİMK ile ilişkili olduğu bildirildi. Çalışmamızda ise FMD ve KİMK ölçümleri sadece hipertansiyonlu hastalarda yapılmış olup kontrollerde yapılmadı. Hipertansiyonlularda bakılan FMD ve KİMK değerleri ile OPG arasında bir ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda PPAR γ düzeyleri ile FMD ve KİMK sonuçları değerlendirildiğinde ise, KİMK ile PPAR γ arasında bir anlamlılık bulunmazken, bozulmuş FMD yanıtı bulunanlarda (% FMD<7) serum PPAR γ düzeyleri yüksek bulundu. Stojanović ve arkadaşlarının (167) tiazolidinedionların endotel fonksiyonları üzerine etkisini incelediği bir metaanalizde, tiazolidinedionların bozulmuş FMD yanıtını düzelttiği ve endotel fonksiyonları üzerine yararlı etkileri olduğu bildirildi. Bununla birlikte, FMD'nin endotel disfonksiyonunu öngörmedeki yararlılığının doğrulanması gerektiğini belirttiler.

Çalışmamızda hipertansiyonlularda bozulmuş FMD yanıtı bulunanlarda, serum PPAR γ düzeylerinin daha yüksek olarak saptanmış olması PPAR γ 'nın endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte hipertansiyon grubunda FMD ölçümü yapılan hasta sayısının az olması nedeniyle serum PPAR γ 'nın endotel disfonksiyonu için bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını ve altta yatan mekanizmaların aydınlatılması için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Periferik arter hastalığı olanlarda ise, PPAR γ düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi. Bu konuda serumda yapılan bir çalışmaya rastlayamadığımızdan çalışmamızın PAH bulunanlarda yapılan ilk çalışma olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle, bu konunun daha ileri çalışmalar yapılarak incelenmesi ve değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak, çalışmamızda:

- Serum OPG düzeyleri hipertansiyonlu hastalarda literatürle uyumlu olarak yüksek bulunurken, buna karşılık PAH grubunda herhangi bir farklılık bulunmadı.
- Hipertansiyon ve PAH grubunda PPAR γ düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olarak saptandı.
- Hipertansiyon grubunda, bozulmuş FMD yanıtı bulunanlarda PPAR γ düzeyleri yüksek olarak bulundu. Bu yüksekliğin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

6. KAYNAKLAR

1. WHO. Cardiovascular disease: new initiative launched to tackle cardiovascular disease. 2015. www.who.int/cardiovascular_diseases/en/.
2. Sepúlveda C, Palomo I, Fuentes E. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: Predisposition to thrombosis. *Mech Ageing Dev* 2017;164:91-99.
3. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res* 2018;123(10):1118-1120.
4. Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci* 2015;30(9):1213-25.
5. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol* 2015;7(11):719–741.
6. Shere A, Eletta O, Goyal H. Circulating blood biomarkers in essential hypertension: a literature review. *J Lab Precis Med* 2017;2:99.
7. Poredoš P, Ježovnik MK. Markers of preclinical atherosclerosis and their clinical relevance. *Vasa* 2015;44(4):247-56.
8. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18014.
9. Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis* 2018;275:379-381.
10. Esteghamati A, Aflatoonian M, Rad MV, Mazaheri T, Mousavizadeh M, Nakhjavani M et al. Association of osteoprotegerin with peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108(8-9):412-9.
11. Qu B, Qu T. Causes of changes in carotid intima-media thickness: a literature review. *Cardiovasc Ultrasound* 2015;13:46.
12. Moroni L, Selmi C, Angelini C, Meron PL. Evaluation of Endothelial Function by Flow-Mediated Dilation: a Comprehensive Review in Rheumatic Disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2017;65(6):463-475.
13. Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J, Senior R. Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(2):112-6.
14. Van Campenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;204(2):321–329.
15. Montagnana M, Lippi G, Danese E, Guidi GC. The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease. *Ann Med* 2013;45(3):254-64.

16. Duval C, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Staels B. The role of PPARs in atherosclerosis. *Trends Mol Med* 2002;8(9):422-30.
17. Chandra M, Miriyala S, Panchatcharam M. PPAR γ and Its Role in Cardiovascular Diseases. *PPAR Res* 2017;2017:6404638.
18. Staels B. PPAR gamma and atherosclerosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21(Suppl 1):13-20.
19. Wang P, Wang Q, Yin Y, Yang Z, Li W, Liang D et al. Association between Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma Gene Polymorphisms and Atherosclerotic Diseases: A Meta-analysis of Case-control Studies. *J Atheroscler Thromb* 2015;22(9):912-25.
20. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med* 2014;5(8):927-46.
21. Aziz M, Yadav KS. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Med Clin Rev* 2016;2:22.
22. Avşar A, Akci Ö, Beyter E. Pathogenesis of Atherosclerosis (Atherogenesis). *Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2011;4(2):1-15.
23. Lee AJ, Price JF, Russell MJ, Smith FB, van Wijk MC, Fowkes FG. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2004;110(19):3075-80.
24. Bilgin BB, Musa BA, Ilker T. An Ignored Disease of Cardiovascular System: Peripheral Arterial Disease. *J Cardiol & Cardiovasc Ther* 2017;8(3):555739.
25. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
26. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis* 2016;248:97-109.
27. Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med* 2009;122(1 Suppl):3-14.
28. Businaro R, Tagliani A, Buttari B, Profumo E, Ippoliti F, Di Cristofano C, et al. Cellular and molecular players in the atherosclerotic plaque progression. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1262:134-41.
29. Bartholomew JR, Olin JW. Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development. *Cleve Clin J Med* 2006;73(Suppl 4):8-14.

30. van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture--pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res* 1999;41(2):334-44.
31. Chen YC, Huang AL, Kyaw TS, Bobik A, Peter K. Atherosclerotic Plaque Rupture: Identifying the Straw That Breaks the Camel's Back. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(8):e63-72.
32. Niewiarowski S, Rao AK. Contribution of thrombogenic factors to the pathogenesis of atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1983;26(3):197-222.
33. Costopoulos C, Huang Y, Brown AJ, Calvert PA, Hoole SP, West NEJ, et al. Plaque Rupture in Coronary Atherosclerosis Is Associated With Increased Plaque Structural Stress. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10(12):1472–1483.
34. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111(25):3481-8.
35. Jelani QU, Petrov M, Martinez SC, Holmvang L, Al-Shaibi K, Alasnag M. Peripheral Arterial Disease in Women: an Overview of Risk Factor Profile, Clinical Features, and Outcomes. *Curr Atheroscler Rep* 2018;20(8):40.
36. Signorelli SS, Fiore V, Malaponte G. Inflammation and peripheral arterial disease: the value of circulating biomarkers (Review). *Int J Mol Med* 2014;33(4):777-83.
37. Kullo IJ, Rooke TW. CLINICAL PRACTICE. Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2016;374(9):861-71.
38. Mc Dermott MM, Criqui MH. Ankle-Brachial Index Screening and Improving Peripheral Artery Disease Detection and Outcomes. *JAMA* 2018;320(2):143-145.
39. Bhimji SS, Bah F, Dreyer MA. Peripheral Arterial Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
40. Kovell LC, Ahmed HM, Misra S, Whelton SP, Prokopowicz GP, Blumenthal RS, et al. US Hypertension Management Guidelines: A Review of the Recent Past and Recommendations for the Future. *J Am Heart Assoc* 2015;4(12).
41. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, HİPERTANSİYON TANI ve TEDAVİ KILAVUZU. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım, Ankara, 2018. ISBN: 978-605-4011-34-6.
42. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281-357.

43. Arıcı M, Birdane A, Güler K, Yıldız BO, Altun B, Ertürk Ş, et al. Turkish Hypertension Consensus Report. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015;43(4):402-9.
44. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23:1817–23.
45. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80.
46. Di Bona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension* 2013;61(3):556-60.
47. Lopez Gelston CA, Mitchell BM. Recent Advances in Immunity and Hypertension. *Am J Hypertens* 2017;30(7):643-652.
48. Robinson E, Grieve DJ. Significance of peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system in health and disease. *Pharmacol Ther* 2009;122(3):246-63.
49. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2015;17(11):85.
50. Martinez-Quinones P, McCarthy CG, Watts SW, Klee NS, Komic A, Calmasini FB, et al. Hypertension Induced Morphological and Physiological Changes in Cells of the Arterial Wall. *Am J Hypertens* 2018;31(10):1067-1078.
51. van Ierssel SH, Jorens PG, Van Craenenbroeck EM, Conraads VM. The endothelium, a protagonist in the pathophysiology of critical illness: focus on cellular markers. *Biomed Res Int* 2014;2014:985813.
52. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract* 2014;2014(3):291-308.
53. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr* 2012;23(4):222-31.
54. Magri CJ, Gatt N, Xuereb RG, Fava S. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ and the endothelium: implications in cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9(10):1279-94.
55. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115(10):1285-95.
56. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol* 2017;174(12):1591-1619.

57. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS, Keaney JF Jr, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;109(5):613-9.
58. Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *J Hypertens* 2016;34(8):1464-72.
59. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111-5.
60. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis* 2012;224(2):309-17.
61. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50(5):397-404.
62. Peretz A, Leotta DF, Sullivan JH, Trenga CA, Sands FN, Aulet MR, et al. Flow mediated dilation of the brachial artery: an investigation of methods requiring further standardization. *BMC Cardiovasc Disord* 2007;7:11.
63. Paul J, Shaw K, Dasgupta S, Ghosh MK. Measurement of intima media thickness of carotid artery by B-mode ultrasound in healthy people of India and Bangladesh, and relation of age and sex with carotid artery intima media thickness: An observational study. *J Cardiovasc Dis Res* 2012;3(2):128-31.
64. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(10):1025-38.
65. Kasliwal RR, Bansal M, Desai D, Sharma M. Carotid intima-media thickness: Current evidence, practices, and Indian experience. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18(1):13-22.
66. Belik D, Tsang H, Wharton J, Howard L, Bernabeu C, Wojciak-Stothard B. Endothelium-derived microparticles from chronically thromboembolic pulmonary hypertensive patients facilitate endothelial angiogenesis. *J Biomed Sci* 2016;23:4.
67. Tibaut M, Caprnda M, Kubatka P, Sinkovič A, Valentova V, Filipova S, et al. Markers of Atherosclerosis: Part 2 - Genetic and Imaging Markers. *Heart Lung Circ* 2019;28(5):678-689.
68. Sipahioglu NT, Ilerigelen B, Gungor ZB, Ayaz G, Ekmekci H, Gurel CB, et al. Relation of Biochemical Parameters with Flow-mediated Dilatation in Patients with Metabolic Syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2017;130(13):1564-1569.

69. Jarrete AP, Zanesco A, Delbin MA. Assessment of endothelial function by flow-mediated dilation in diabetic patients: Effects of physical exercise. *Motriz: rev. educ. fis.* 2016; 22(1):3-11.
70. Bruno RM, Bianchini E, Faita F, Taddei S, Ghiadoni L. Intima media thickness, pulse wave velocity, and flow mediated dilation. *Cardiovasc Ultrasound* 2014;12:34.
71. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension* 2010;55(5):1075-85.
72. Alley H, Owens CD, Gasper WJ, Grenon SM. Ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery in clinical research. *J Vis Exp* 2014 22;(92):e52070.
73. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):257-65.
74. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(5):1235-41.
75. Patti G, Pasceri V, Melfi R, Goffredo C, Chello M, D'Ambrosio A, et al. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation* 2005;111(1):70-5.
76. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paolctti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-1406.
77. Baldassarre D, Werba JP, Tremoli E, Poli A, Pazzucconi F, Sirtori CR. Common carotid intima-media thickness measurement. A method to improve accuracy and precision. *Stroke* 1994;25:1588-1592.
78. Doğan I, Aktop Z, Erdem Z, Erdem O, Doğan SM. Koroner Arter Hastalığı Varlığı Ve Karotis İntima-Media Kalınlığının Anjiyografik İlişkisi. *Eur J Health Sci* 2015;1(1):20-26.
79. Papageorgiou N, Briasoulis A, Androulakis E, Tousoulis D. Imaging Subclinical Atherosclerosis: Where Do We Stand? . *Curr Cardiol Rev* 2017;13(1):47-55.
80. Mohan V, Ravikumar R, Shanthi Rani S, Deepa R. Intimal medial thickness of the carotid artery in South Indian diabetic and non-diabetic subjects: the Chennai Urban Population Study (CUPS). *Diabetologia* 2000;43(4):494-9.

81. Simon A, Gariepy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20(2):159-69.
82. Beşir FH, Yazgan S, Celbek G, Aydın M, Yazgan O, Erkan ME, et al . Normal value correlates of carotid intima- media thickness and affecting parameters in healthy adults. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012;12(5):427-33.
83. Özkalaycı F, Gülmez Ö, Uğur-Altun B, Pandi-Perumal SR, Altun A. The Role of Osteoprotegerin as a Cardioprotective Versus Reactive Inflammatory Marker: the Chicken or the Egg Paradox. *Balkan Med J* 2018;35(3):225-232.
84. Pérez de Ciriza C, Lawrie A, Varo N. Osteoprotegerin in Cardiometabolic Disorders. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:564934.
85. Bernardi S, Bossi F, Toffoli B, Fabris B. Roles and Clinical Applications of OPG and TRAIL as Biomarkers in Cardiovascular Disease. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1752854.
86. Morisawa T, Nakagomi A, Kohashi K, Kosugi M, Kusama Y, Atarashi H, et al. Osteoprotegerin is Associated With Endothelial Function and Predicts Early Carotid Atherosclerosis in Patients With Coronary Artery Disease. *Int Heart J* 2015;56(6):605-12.
87. Augoulea A, Vrachnis N, Lambrinoudaki I, Dafopoulos K, Iliodromiti Z, Daniilidis A, et al. Osteoprotegerin as a marker of atherosclerosis in diabetic patients. *Int J Endocrinol* 2013;2013:182060.
88. Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TJ, Clark EA, Giachelli CM. Osteoprotegerin is an alpha vbeta 3-induced, NF-kappa B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem* 2000;275(28):20959-62.
89. Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):631-7.
90. Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, et al . Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002;106(10):1192-4.
91. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1024-8.

92. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109:2175–80.
93. Ziegler S, Kudlacek S, Luger A, Minar E. Osteoprotegerin plasma concentrations correlate with severity of peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2005;182(1):175–80.
94. Helske S, Kovanen PT, Lindstedt KA, Salmela K, Lommi J, Turto H, et al. Increased circulating concentrations and augmented myocardial extraction of osteoprotegerin in heart failure due to left ventricular pressure overload. *Eur J Heart Fail* 2007;9(4):357–63.
95. Stępień E, Wypasek E, Stopyra K, Konieczńska M, Przybyło M, Pasowicz M. Increased levels of bone remodeling biomarkers (osteoprotegerin and osteopontin) in hypertensive individuals. *Clin Biochem* 2011;44(10-11):826–31.
96. Ivanova EA, Parolari A, Myasoedova V, Melnichenko AA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma in cardiovascular disorders and cardiovascular surgery. *J Cardiol* 2015;66(4):271–8.
97. Kliewer SA, Xu HE, Lambert MH, Willson TM. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:239–263.
98. Kvandová M, Majzúnová M, Dovinová I. The role of PPARgamma in cardiovascular diseases. *Physiol Res*. 2016;65(Supplementum 3):343–363.
99. Youssef SM, Mohamed N, Afef S, Khaldoun BH, Fadoua N, Fadhel NM, et al. A Pro 12 Ala substitution in the PPAR γ 2 polymorphism may decrease the number of diseased vessels and the severity of angiographic coronary artery. *Coron Artery Dis* 2013;24(5):347–51.
100. Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ . *Future Cardiol* 2017;13(3):279–296.
101. Fujii M, Inoki I, Saga M, Morikawa N, Arakawa K, Inaba S, et al. Aldosterone inhibits endothelial morphogenesis and angiogenesis through the downregulation of vascular endothelial growth factor receptor-2 expression subsequent to peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012;129(3–5):145–52.

102. Ketsawatsomkron P, Sigmund CD. Molecular mechanisms regulating vascular tone by peroxisome proliferator activated receptor gamma. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(2):123-30.
103. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPAR gamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999;402(6764):880-3.
104. Aksoy ZB, Soydemir E. Polimorfizm. *Güncel Gastroenteroloji* 2017;21(1):9-13.
105. Gözükrımızı N. Genetik Çeşitlilik (Varyasyon) Analizleri. In: Temizkan G, Arda N, editors. *Temel ve İleri Moleküler Biyoloji Yöntemleri, Genetik ve Proteomik Analizler*. Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul/Türkiye; 2018.p. 460.
106. Ekmekçi A, Konaç E, Önen İ. Gen Polimorfizmi ve Kansere Yatkınlık. *Marmara Medical Journal* 2008;21(3):282-295.
107. Bozkaya ÖG. Klinisyenler İçin Mutasyon ve Polimorfizm. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2009;18(2):147-53.
108. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics* 2015;8:37.
109. Cai G, Zhang X, Weng W, Shi G, Xue S, Zhang B. Associations between PPARG polymorphisms and the risk of essential hypertension. *PLoS One*. 2017 Jul 20;12(7):e0181644.
110. Bener A, Darwish S, Al-Hamaq AO, Mohammad RM, Yousafzai MT. Association of PPAR γ 2 gene variant Pro12Ala polymorphism with hypertension and obesity in the aboriginal Qatari population known for being consanguineous. *Appl Clin Genet* 2013;6:103-11.
111. Yang W, Wang J, Ye W, Li X. Quantitative evaluation of PPAR- γ 2 Pro12Ala polymorphism with hypertension. *Herz* 2018;43(8):719-727.
112. Catalano M, Cortelazzo A, Santi R, Contino L, Demicheli M, Yilmaz Y et al. The Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene is associated with plasma levels of soluble RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) and the presence of peripheral arterial disease. *Clin Biochem* 2008;41(12):981-5.
113. Wu Z, Lou Y, Jin W, Liu Y, Lu L, Lu G. The Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene (PPAR γ 2) is associated with increased risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):e53105.

114. Ding S, Liu L, Zhuge QC, Yu Z, Zhang X, Xie J, et al. The meta-analysis of the association of PPARG P12A, C161T polymorphism and coronary heart disease. *Wien Klin Wochenschr* 2012;124(19-20):671-7.
115. Xu W, Xu J, Sun B, Chen H, Wang Y, Huang F, et al. The effect of PPARG gene polymorphisms on the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013;40(2):875-84.
116. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:5-10.
117. Cengiz M, Yavuzer S, Kılıçkiran Avcı B, Yürüyen M, Yavuzer H, Dikici SA, et al. Circulating miR-21 and eNOS in subclinical atherosclerosis in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2015;37(8):643-9.
118. Giovannini S, Tinelli G, Biscetti F, Straface G, Angelini F, Pitocco D, et al. Serum high mobility group box-1 and osteoprotegerin levels are associated with peripheral arterial disease and critical limb ischemia in type 2 diabetic subjects. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):99.
119. Huang Z, Chen C, Li S, Kong F, Shan P, Huang W. Serum Markers of Endothelial Dysfunction and Inflammation Increase in Hypertension with Prediabetes Mellitus. *Genet Test Mol Biomarkers* 2016;20(6):322-7.
120. Nybo M, Rasmussen LM. The capability of plasma osteoprotegerin as a predictor of cardiovascular disease: a systematic literature review. *Eur J Endocrinol* 2008;159(5):603-8.
121. Pedersen ER, Ueland T, Seifert R, Aukrust P, Schartum-Hansen H, Ebbing M, et al. Serum osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2010;212(2):644-9.
122. Jensen JK, Ueland T, Atar D, Gullestad L, Mickley H, Aukrust P, et al. Osteoprotegerin concentrations and prognosis in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2010;267(4):410-7.
123. Abedin M, Omland T, Ueland T, Khera A, Aukrust P, Murphy SA, et al. Relation of osteoprotegerin to coronary calcium and aortic plaque (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol* 2007;99(4):513-8.
124. Blázquez-Medela AM, García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez J, Sánchez-Rodríguez A, López-Novoa JM, et al. Osteoprotegerin is associated with cardiovascular risk in hypertension and/or diabetes. *Eur J Clin Invest* 2012;42(5):548-56.

125. Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, Andersen NH, Mogensen CE, Rasmussen LM. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. *Eur J Endocrinol* 2003;149(1):39-42.
126. Musialik K, Szulińska M, Hen K, Skrypnik D, Bogdański P. The relation between osteoprotegerin, inflammatory processes, and atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(19):4379-4385.
127. Rochette L, Meloux A, Rigal E, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. The role of osteoprotegerin in the crosstalk between vessels and bone: Its potential utility as a marker of cardiometabolic diseases. *Pharmacol Ther* 2018;182:115-132.
128. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, Ribeiro JL. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *J Vasc Bras* 2014;13(2):108-115.
129. Kapetanios D, Karkos C, Giagtzidis I, Papazoglou K, Kiroplastis K, Spyridis C. Vascular calcification biomarkers and peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2016;35(5):455-9.
130. Pennisi P, Signorelli SS, Riccobene S, Celotta G, Di Pino L, La Malfa T, et al. Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels. *Osteoporos Int* 2004;15(5):389-95.
131. Biscetti F, Straface G, Pitocco D, Angelini F, Tinelli G, Landolfi R, et al. Fibroblast growth factor 23 serum level in type 2 diabetic italian subjects with peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(19):4048-4054.
132. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110(6):738-43.
133. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Chan C, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care* 2002;25(1):113-20.
134. Sarafidis PA, Lasaridis AN. Actions of peroxisome proliferator-activated receptors-gamma agonists explaining a possible blood pressure-lowering effect. *Am J Hypertens* 2006;19(6):646-53.
135. Sung BH, Izzo JL Jr, Dandona P, Wilson MF. Vasodilatory effects of troglitazone improve blood pressure at rest and during mental stress in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 1999;34(1):83-8.

136. You SH, Kim BS, Hong SJ, Ahn CM, Lim DS. The effects of pioglitazone in reducing atherosclerosis progression and neointima volume in type 2 diabetic patients: prospective randomized study with volumetric intravascular ultrasonography analysis. *Korean Circ J* 2010;40(12):625-31.
137. Libby P, Plutzky J. Inflammation in diabetes mellitus: role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. *Am J Cardiol* 2007;99(4A):27-40.
138. Lee JW, Hong SJ, Jeong HS, Joo HJ, Park JH, Ahn CM. Effects of a PPAR- γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma) Activator on Flow-Mediated Brachial Artery Dilation and Circulating Level of microRNA-21 in Hypertensive Type 2 Diabetic Patients. *J Korean Soc Hypertens* 2013;19(4):99-111.
139. Huang JV, Greyson CR, Schwartz GG. PPAR- γ as a therapeutic target in cardiovascular disease: evidence and uncertainty. *J Lipid Res* 2012;53(9):1738-54.
140. Wang N, Yin R, Liu Y, Mao G, Xi F. Role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in atherosclerosis: an update. *Circ J* 2011;75(3):528-35.
141. Babaev VR, Yancey PG, Ryzhov SV, Kon V, Breyer MD, Magnuson MA, et al. Conditional knockout of macrophage PPARgamma increases atherosclerosis in C57BL/6 and low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(8):1647-53.
142. Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, Laffitte BA, Barak Y, Joseph SB, et al. A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell* 2001;7(1):161-71.
143. Marx N, Sukhova G, Murphy C, Libby P, Plutzky J. Macrophages in human atheroma contain PPARgamma: differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor gamma(PPARgamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPARgamma activation in mononuclear phagocytes in vitro. *Am J Pathol* 1998;153(1):17-23.
144. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998;391(6662):79-82.
145. Giles TD, Sander GE. Effects of thiazolidinediones on blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2007;9(4):332-7.
146. Auclair M, Vigouroux C, Boccara F, Capel E, Vigeral C, Guerici B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ mutations responsible for lipodystrophy with severe

- hypertension activate the cellular renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(4):829-38.
147. Kulkarni NB, Ganu MU, Godbole SG, Deo SS. Assessment of potential biomarkers of atherosclerosis in Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res* 2018;147(2):169-176.
 148. Akyürek Ö, Akbal E, Güneş F, Akyürek N. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma concentrations in newly diagnosed hypertension patients and the metabolic effects of olmesartan. *Arch Med Res* 2014;45(2):138-42.
 149. Wei W, Chen X, Lin X, Shan F, Lin S, Shen Q, et al. Serum PPAR γ level and PPAR γ gene polymorphism as well as severity and prognosis of brain injury in patients with arteriosclerotic cerebral infarction. *Exp Ther Med* 2018;16(5):4058-4062.
 150. Temelkova-Kurktschiev T, Hanefeld M, Chinetti G, Zawadzki C, Haulon S, Kubaszek A, et al. Ala12Ala genotype of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 protects against atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4238-42.
 151. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, Kuusisto J, et al. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998;20(3):284-7.
 152. Dallongeville J, Iribarren C, Ferrières J, Lyon L, Evans A, Go AS, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphisms and coronary heart disease. *PPAR Res* 2009;2009:543746.
 153. Rhee EJ, Kwon CH, Lee WY, Kim SY, Jung CH, Kim BJ, et al. No association of Pro12Ala polymorphism of PPAR-gamma gene with coronary artery disease in Korean subjects. *Circ J* 2007;71(3):338-42.
 154. Vogel U, Segel S, Dethlefsen C, Tjønneland A, Saber AT, Wallin H, et al. PPARgamma Pro12Ala polymorphism and risk of acute coronary syndrome in a prospective study of Danes. *BMC Med Genet* 2009;10:52.
 155. Galgani A, Valdes A, Erlich HA, Mano C, Cheng S, Petrone A, et al. Homozygosity for the Ala allele of the PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism is associated with reduced risk of coronary artery disease. *Dis Markers* 2010;29(5):259-64.
 156. Lee BC, Doo HK, Ahn SY, Byun SH, Kim SI, Park HK, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma Pro12Ala polymorphism is associated with the susceptibility to ischemic stroke in Taeumin classified by Sasang medicine. *Neurol Res* 2007;29 Suppl 1:S32-7.

157. Li X, Zhang BL, Zhang XG, Su XL. Correlation between PPAR γ 2 gene Pro12Ala polymorphism and cerebral infarction in an Inner Mongolian Han Chinese population. *Genet Mol Res* 2016;15(2).
158. Kim K, Lee S, Valentine RJ. Association of pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferative-activated receptor gamma2 gene with obesity and hypertension in Korean women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2007;53(3):239-46.
159. Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A, Tomas JP, Ruiz S, Megías A, et al. Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis. *J Hypertens* 2006;24(8):1581-8.
160. Iwamoto Y, Maruhashi T, Fujii Y, Idei N, Fujimura N, Mikami S, et al. Intima-media thickness of brachial artery, vascular function, and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(9):2295-303.
161. Cromwell CM, Aichele KR, Oakman JE, Neal MP, Lenzo JM, Perez AN, et al. Carotid Artery IMT, Blood Pressure, and Cardiovascular Risk Factors in Males and Females. *Int J Exerc Sci* 2016;9(3):482-490.
162. Ravani A, Werba JP, Frigerio B, Sansaro D, Amato M, Tremoli E, et al. Assessment and relevance of carotid intima-media thickness (C-IMT) in primary and secondary cardiovascular prevention. *Curr Pharm Des* 2015;21(9):1164-71.
163. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459-67.
164. Timóteo AT, Mota Carmo M, Soares C, Ferreira RC. Has carotid intima-media thickness prognostic impact in patients with high cardiovascular risk? A long-term cohort study. *Echocardiography* 2019;36(1):125-132.
165. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26(6):631-40.
166. Puato M, Rattazzi M, Zanon M, Benetti E, Faggin E, Palatini P, et al. Predictors of vascular remodelling in hypertensive subjects with well-controlled blood pressure levels. *J Hum Hypertens* 2015;29(9):561-5.
167. Stojanović M, Prostran M, Radenković M. Thiazolidinediones improve flow-mediated dilation: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72(4):385-98.

7. ÖZGEÇMİŞ

Ad, Soyad: Songül Hatiboğlu

Ünvan: Araştırma Görevlisi

Doğum Tarihi: 04.08.1988

E-Mail: songulhttp@hotmail.com

Eğitim:

İlk ve Orta Öğrenim: Duygulu İlköğretim Okulu, Yavuz Selim İlköğretim Okulu (Ardeşen/Rize)

Lise: 75.yıl İstanbul Menkul Kıymetler Borsası Anadolu Lisesi (Pazar/Rize)

Üniversite: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2014)

Tıpta Uzmanlık: İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (2015-2019)

