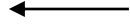


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**HİPERTANSİYON HASTALARINDA MTHFR GEN
VARYASYONLARI VE HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN
KAROTİD-İNTİMA-MEDİA KALINLAŞMASI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

SİBEL KURAŞ

**DANIŞMAN
PROF. DR. SADRETTİN PENÇE**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER TIP PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

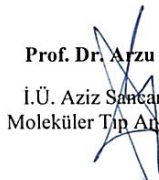
TEZ ONAYI

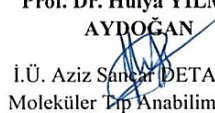
YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İ.Ü. Aziz Sancar DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi **Sibel KURAŞ** tarafından **Prof. Dr. Sadrettin PENÇE**'nin danışmanlığında hazırlanan “**Hipertansiyon Hastalarında MTHFR Gen Varyasyonları ve Homosistein Düzeylerinin Karotid-İntima-Media Kalınlaşması Üzerine Etkilerinin İncelenmesi.**” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 13/09/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.


Jüri Başkanı
Prof. Dr. Sadrettin PENÇE
 (Danışman)

İ. Ü. Aziz Sancar DETAE
 Moleküler Tıp A.D


Prof. Dr. Arzu ERGEN
 İ.Ü. Aziz Sancar DETAE
 Moleküler Tıp Anabilim Dalı


Prof. Dr. Hülya YILMAZ
AYDOĞAN
 İ.Ü. Aziz Sancar DETAE
 Moleküler Tıp Anabilim Dalı


Prof. Dr. Ebru KALE
 Sağ. Bil.Ün. Tıp Fakültesi
 Tıbbi Biyokimya A.D.


Prof. Dr. Mahfuz ELMASTAŞ
 Sağ. Bil.Ün. Ecz Fak. Tıbbi
 Biyokimya A.D.

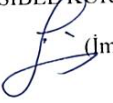
BEYAN

iii

BEYAN

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

SİBEL KURAŞ

 (İmza)

İTHAF

Değerli hocalarım, kıymetli ailem ve eşime ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, yanında çalışmaktan onur duyduğum, bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömertçe paylaşan, insani ve ahlaki değerleriyle de örnek edindiğim, danışmanlığımı üstlenen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sadrettin Pençe'ye,

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlhan Yaylın'a, beni kendi öğrencilerinden ayırmayan, değerli hocam Prof. Dr. Hülya Yılmaz Aydoğan'a ve tüm kıymetli hocalarıma, tez çalışmam için hastaların seçimi, örneklerin sağlanması ve klinik süreçteki değerlendirmelerle alakalı destek ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Eşref Araç'a, Uzm. Dr. Bayram Yılmaz'a ve Uzm. Dr. Cem Doğan'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca yanımda olan, yardım ve desteklerini gördüğüm ekip arkadaşlarıma, MSc. Nur Gökçe Çetiner'e, MSc. Leyla Acar'a, MSc. Bekir Erdoğan ve Mol. Bio. Fatima Efendic Erden'e,

Attığım her adımda hiçbir özveriden kaçınmayarak bana her zaman destek olan aileme, eşim Yücel Kuraş'a ve ailesine sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 55929

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİİ
ÖZET	XVI
ABSTRACT.....	XVII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hipertansiyon	4
2.1.1. Hipertansiyonun Tarihçesi	4
2.1.2. Hipertansiyonun Etiyolojisi	5
2.1.3. Hipertansiyon Epidemiyolojisi	6
2.1.4. Kan Basıncının Regülasyonu	7
2.1.5. Hipertansiyonun Sınıflandırılması	9
2.1.5.1. Etiyolojisine Göre Sınıflandırma	9
2.1.5.2. Hedef Organ Hasarına Göre Sınıflandırma	9
2.1.5.3. Kan Basıncı Derecesine Göre Sınıflandırma	10
2.1.6. Kan Basıncının Ölçülmesi	11
2.1.7. Hipertansiyon Tanısı	12
2.1.8. Hipertansiyon Tedavi Stratejileri	13
2.1.9. Hipertansiyon Risk Faktörleri	15
2.1.9.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	15
2.1.9.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	16
2.2. Damarın Anatomisi	18
2.2.1. Atardamalar.....	18
2.2.2. Kapillerler	19

2.2.3. Toplardamarlar.....	19
2.2.4. İntimal Kalınlaşma.....	20
2.2.4.1. Karotid İntima-Media Kalınlaşması (KİMK)	21
2.3. Homosistein	22
2.3.1. Homosistein Metabolizması.....	24
2.3.1.1. Metiyonin Homosistein Dönüşümü	24
2.3.1.2. Homosisteinin Sisteine Transsülfürasyonu	25
2.3.1.3. Folat Siklusu.....	25
2.3.2. Homosisteinin Etkileri	26
2.3.2.1. Tromboz	26
2.3.2.2. Aterogenez	27
2.4. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Geni.....	29
2.4.1. MTHFR Geni C677T Polimorfizmi.....	30
2.4.2. MTHFR Geni A1298C Polimorfizmi	30
2.5. Ateroskleroz.....	30
2.6. Ateroskleroz ve Homosistein.....	32
2.7. Homosistein ve Hipertansiyon.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı	37
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar.....	37
3.2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	37
3.2.2. Kullanılan Cihazlar	38
3.2.3. Kullanılan Çözelti ve Tamponlar	38
3.3. Periferik Kandan Serum Ayrılması ve DNA İzolasyonu.....	38
3.4. MTHFR Gen Varyasyonlarının Belirlenmesi	40
3.4.1. MTHFR C677T Tek Baz Polimorfizminin Belirlenmesi	41
3.4.2. MTHFR A1298C Tek Baz Polimorfizminin Belirlenmesi	43
3.5. Serumda Homosistein Seviyelerinin Belirlenmesi	46
3.5.1. Standart Solüsyonların Dilüsyonu	46
3.5.2. Örnek Enjeksiyonu:.....	46
3.5.3. Yıkama solüsyonlarının hazırlanması:.....	46
3.5.4. Yıkama:.....	47
3.5.5. Renk Oluşumu:	47

3.5.6. Reaksiyonun Durdurulması:	47
3.5.7. Ölçüm:.....	47
3.5.8. Standartların konsantrasyonları ve OD değerlerine göre, standart eğrinin linear regresyon denkliği hesaplandı. Daha sonra örneklerin OD değerlerine göre örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.	47
3.6. İstatistiksel Analiz.....	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA	58
KAYNAKLAR	63
FORMLAR	82
ETİK KURUL KARARI	83
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	86
ÖZGEÇMİŞ	87

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Türkiye'de hipertansiyon.....	7
Tablo 2-2: Türkiye'de hipertansiyon.....	7
Tablo 2-3: Hipertansiyonda hedef organ hasarlarına ilişkin klinik bulgular (57)	10
Tablo 2-4: JNC-8 raporuna göre 18 yaş ve üstü yetişkinlerin kan basıncı derecesine göre sınıflandırılması (58, 59).....	11
Tablo 2-5: 2013 ESC ve ESH hipertansiyon kılavuzuna göre 18 yaş ve üstü yetişkinlerin kan basıncı derecesine göre sınıflandırılması (59, 60)	11
Tablo 2-6: Hipertansiyon tanısında kullanılan hastanın tıbbi öyküsü ve fiziksel muayene (30, 31).....	12
Tablo 2-7: Hipertansiyon tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri (54, 57, 60).	13
Tablo 2-8: Homosistein yüksekliği nedenleri (130, 172)	33
Tablo 3-1: MTHFR C677T bölgesi için PCR Karışım Bileşenleri	41
Tablo 3-2: MTHFR C677T bölgesi için PCR koşulları.....	42
Tablo 3-3: MTHFR C677T bölgesi için kesim protokolü	43
Tablo 3-4: MTHFR A1298C bölgesi için PCR bileşenleri.....	44
Tablo 3-5: MTHFR A1298C bölgesi için PCR koşulları	44
Tablo 3-6: MTHFR A1298C bölgesi için kesim protokolü.....	45
Tablo 4-1: Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler	49
Tablo 4-2: Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR C677T ve A1298C genotip frekanslar ve p değerleri	50
Tablo 4-3: Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR C677T ve A1298C allel frekanslarının dağılımı ve p değerleri	52
Tablo 4-4: Hardy-Weinberg prensibine göre hasta ve kontrol gruplarında MTHFR C677T gözlenen ve beklenen değerlerin karşılaştırılması	54
Tablo 4-5: Hardy-Weinberg prensibine göre hasta ve kontrol gruplarında MTHFR A1298C gözlenen ve beklenen değerlerin karşılaştırılması	54
Tablo 4-6: Hasta ve kontrol grupları arasında serum homosistein seviyelerinin karşılaştırılması.....	55

Tablo 4-7: Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR C677T ve A1298C genotip ve allel ilişkileri	56
Tablo 4-8: Hasta grubundaki bireylerin sağ ve sol karotid arter kalınlıkları	56



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: a. Sistolik fazda kalp kasılır, kan basıncı artar ve kan damarlara atılır. b. Diastolik fazda kalp gevşer, kan basıncı düşer ve kan kalbe dolar.....	4
Şekil 2-2: Hipertansiyonun etiyolojisi	6
Şekil 2-3: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi	9
Şekil 2-4: Kan basıncının yaş ve cinsiyete göre değişimi (69).....	15
Şekil 2-5: Atardamar tabakaları (102)	19
Şekil 2-6: Dolaşım sistemindeki kan damarları (103)	20
Şekil 2-7: Düz kas hücreleri ve öncüllerinin intimaya göçü.....	21
Şekil 2-8: Karotid arter damarları	21
Şekil 2-9: Karotid intima-media kalınlaşması. (A) normal KİMK; (B) KİMK ölçülmesi; (C) intima-medianın kalınlaşması ve (D) karotid arterde ateroma.	22
Şekil 2-10: Homosisteinin kimyasal yapısı	23
Şekil 2-11: Homosistein metabolizması	25
Şekil 2-12: Homosistein genel mekanizması ve rol olan enzim ve kofaktörler. Zhang Y (128)'den değiştirilerek alınmıştır.	26
Şekil 2-13: Homosisteinin potansiyel olumsuz etkileri. GAG, Glikozaminoglikan-antitrombin III antikoagulant yolağı; Protein C/TM, protein C-trombomodulin antikoagulant yolağı; TF, doku faktörü; tPa, doku plazminojen aktivatör. Thambyrajah J (137)'den değiştirilerek alınmıştır.	28
Şekil 2-14: Artmış homosistein seviyesinin <i>in vitro</i> etkileri	29
Şekil 2-15: MTHFR geninin kromozomdaki yerleşim yeri (140)	29
Şekil 2-16: Ateroskleroz oluşumunun temel aşamaları https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/arteriosclerosis-atherosclerosis/symptoms-causes/syc-20350569 (158)'den değiştirilerek alınmıştır.	32
Şekil 2-17: Hipertansiyon gelişiminde hiperhomosisteineminin katkısını destekleyen hipotezin özeti. VSMC: vasküler düz kas hücreleri; NO: nitrik oksit. Rodrigo R (181)'den değiştirilerek alınmıştır.	36
Şekil 4-1: Hasta grubu cinsiyet dağılımı.....	48
Şekil 4-2: Kontrol grubu cinsiyet dağılımı	48
Şekil 4-3: MTHFR C677T jel görüntüsü	49
Şekil 4-4: Hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR C677T genotip dağılımı	50
Şekil 4-5: MTHFR A1298C jel görüntüsü	51

Şekil 4-6: Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR A1298C genotip dağılımı	52
Şekil 4-7: Hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR C677T polimorfizmi allel frekans dağılımı	53
Şekil 4-8: Hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR 1298 A→C polimorfizmi allel frekans dağılımı	53
Şekil 4-9: Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR C677T ve A1298C genotip frekansları ve homosistein seviyeleri.....	55



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

μ M: Mikro molar

ACC: Amerikan Kardiyoloji Koleji (American Cardiology College)

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

AHA: Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association)

AKB: Arteriyal Kan Basıncı

BÇ: Baz çifti

BHMT: Betain-Homosistein Metil Transferaz

CIMT: Carotid-Intima-Media Thickness

CTH: Sistationin γ -Liyaz

CUDAS: Perth Karotid Ultrason Hastalıkları Değerlendirme Çalışması (The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study)

C β S: Sistationin β -Sentaz

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

dNTP: Deoksi Nükleotid Tri Fosfat

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EC: Enzim Kodu

EDTA: Etilendiamin Tetra Asetik Asit

ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay

ELİSA: Enzim Bağlı İmmun Sorbent Tayini

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology)

ESH: Avrupa Hipertansiyon Derneği (European Society of Hypertension)

ESM: Ekstrasellüler Matriks

ESM: Ekstrasellüler Matriks

FAD: Flavin Adenin Dinukleotid

F-THF: 10-Formiltetrahidrofolat

GA: Güven Aralığı

GAG: Glikozaminoglikan-Antitrombin Antikoagulant Yolağı

HCl: Hidrojen Klorür

Hcy: Homosistein

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HT: Hipertansiyon

İMK: İntimal Media Kalınlığı

JNC 8: 8. Ortak Ulusal Komitesi (Eighth Joint National Committee)

KİMK: Karotid İntima Media Kalınlığı

KİMK: Karotid-İntima-Media Kalınlaşması

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MAT: Metiyonin Adenozil Transferaz

me-THF: 5, 10-Metilen-THF

MMP: Matriksmetalloproteinaz

MS: Metiyonin Sentaz

mTHF: 5-metiltetrahidrofolat

MTHFR: Metilentetrahidrofolat Redüktaz

NHANES III: Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (Third National Health and Nutrition Examination Survey)

NO: Nitrik Oksit

OD: Optik Dansite

PatenT2: Türkiye Hipertansiyon Prevalans Çalışması

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)

Protein C/TM: Protein C-Trombomodülin Antikoagulant Yolağı

RFLP: Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism)

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

SAM: S-Adenozil Metiyonin

SDS: Sodyum Dodesil Sülfat

SHMT: Serin Hidroksimetil Transferaz

SKB: Sistolik Kan Basıncı

TBE: Tris-Borik Asit-EDTA Tamponu

TBE: Tris-Edta-Borik Asit Tamponu

TF: Doku Faktörü

THF: Tetrahidrofolat

tPa: Doku Plazminojen Aktivatörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL-21: The Very Large Database of Lipids

VSMC: Vasküler Düz Kas Hücreleri



ÖZET

Kuras, S. Hipertansiyon Hastalarında MTHFR Gen Varyasyonları ve Homosistein Düzeylerinin Karotid-İntima-Media Kalınlaşması Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2018.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, gen polimorfizmi, karotid intima media kalınlaşması, homosistein, MTHFR

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 55929

Hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalıklar için en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden biridir. Antihipertansif ilaçlar ve yaşam tarzı değişiklikleri ile kan basıncının düşürülmesi hedef organ hasarını azaltabilmekte ve hastalık sonuçlarını engellemektedir. Ateroskleroz, arter duvarında plak oluşumu sonucu ortaya çıkan, plak büyüdükçe de hedef organa kan akışının kısıtlanmasına ve inme, felç gibi ciddi problemlere yol açan patolojik bir durumdur. Yapılan araştırmalar karotid intima-media kalınlaşmasının (KİMK), aterosklerotik ve kardiyovasküler hastalıklar için invaziv olmayan iyi bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Homosistein kan plazmasında düşük mikromolar konsantrasyonlarda bulunan, protein kodlamayan, diyetel olmayan yolla oluşan sülfürlü bir aminoasittir. Homosistein metabolizması ve rejenerasyonunda görevli en önemli enzim olan 5, 10-metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve A1298C gen varyasyonlarının etkisi kanser, miyokard infarktüs, diyabet, inme, renal hastalıklar, konjenital defektler, koroner kalp hastalığı, depresyon ve şizofreni gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. MTHFR varyasyonları ve hiperhomosisteinemisinin aterosklerozis ve koroner kalp hastalıkları ile ilişkisi gösterilmesine karşın hipertansiyon patogenezi ile ilişkili yapılan araştırma sonuçları çelişkilidir.

Tez projemizde, hipertansiyon hastalarında MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmleri ve homosistein serum düzeyi belirlenerek, bu polimorfizmlerin homosistein serum düzeyine ve hipertansiyon üzerine olan etkisi birlikte ele alınarak olası etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 80 hipertansiyon hastası ve 67 sağlıklı kontrollerde MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin saptanması için polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) ve serum homosistein düzeylerinin saptanması için enzim bağlı immün sorbent tayini (ELİSA) teknikleri kullanılmıştır. Çalışma sonucunda hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR C677T polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlılık gözlenirken ($p<0,001$), MTHFR A1298C polimorfizmi açısından gözlenmemiştir ($p=0,058$). Serum homosistein seviyeleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,065$). Çalışma sonucunda her iki grupta MTHFR C677T allel frekansı ile homosistein seviyeleri arasındaki anlamlı farklılık görülürken ($p=0,027$), MTHFR A1298C allel frekansı ve homosistein arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,996$). Sonuç olarak çalışmamızda MTHFR C677T polimorfizminin hipertansiyonla ilişkili olduğu fakat homosistein seviyeleriyle ilişkili olmadığı öngörülmüştür. Hasta grubunda KİMK değerleri MTHFR C677T T alleli, A1298C C alleli ve homosistein düzeyleri arasında istatistiksel bir anlamlılık görülmemiştir.

ABSTRACT

Kuras, S. Investigation of the Effects of Homocysteine Levels and MTHFR Gene Variants on the Carotid-Intima-Media Thickness in Patients with Hypertension. İstanbul University, Institute of Health Science, Molecular Medicine Department. Master Thesis. İstanbul. 2018.

Key Words: Hypertension, gene polymorphism, carotid-intima media thickness, homocysteine, MTHFR.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 55929

Hypertension (HT) is one of the most important modifiable risk factors for cardiovascular disease. Lowering of blood pressure through antihypertensive drugs and lifestyle changes can reduce target organ damage and prevent disease outcomes. Atherosclerosis is a pathological condition that results in the plaque formation on the arterial wall, which limits the flow of blood to the target organ and leading to serious problems such as stroke and paralysis as the plaque grows. Previous studies suggest that carotid intima media thickness (CIMT) is a good non-invasive biomarker for atherosclerotic and cardiovascular diseases. Homocysteine is a non-protein coding, non-dietary and sulphurous amino acid that is found in low micromolar concentrations in the serum. One of the most known enzyme that plays an important role in homocysteine metabolism is 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C also the gene variations of this enzyme is associated with the diseases such as cancer, myocardial infarction, diabetes, stroke, renal disease, congenital defects, coronary heart disease, depression and schizophrenia. Although MTHFR variations and hyperhomocysteinemia are associated with atherosclerosis and coronary artery disease, the results of previous studies conducted in relation to the pathogenesis of hypertension are contradictory.

In the our thesis project, we were aimed to investigate the possible effect of this variations on homocysteine serum level and hypertension by determining MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and homocysteine serum level. For this purpose, 80 hypertension patients and 67 healthy controls were included to this study. In order to determine the polymorphisms of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms, the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method was performed and serum homocysteine levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique. As a result, there was a statistically significant difference between the patient and control groups in terms of MTHFR C677T polymorphism ($p < 0,001$), but not in terms of MTHFR A1298C polymorphism ($p = 0,058$). Serum homocysteine levels were not significantly different between the patient and control groups ($p = 0.065$). In both groups, there was a significant difference between MTHFR C677T allele frequency and homocysteine levels ($p=0,027$), but there was no significant difference between MTHFR A1298C allele frequency and serum homocysteine levels ($p = 0,996$). In conclusion, MTHFR C677T polymorphism was associated with hypertension but not with homocysteine levels. There was no statistical significance between CIMT values and MTHFR C677T T allele, A1298C C allele and homocysteine levels in the patient groups.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan basıncı, kanın kan damarlarının duvarına karşı uyguladığı kuvvettir. Hipertansiyon olarak adlandırılan yüksek kan basıncı ise, arter duvarlarına karşı kanın uzun süreli kuvvetinin, sonunda sağlık sorunlarına yol açabilecek kadar yüksek olduğu yaygın bir durumdur (1). Hipertansiyonun tanımlanması için yayımlanan Ortak Ulusal Komitesi (JNC 8) kılavuzunda, genel popülasyonda sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mmHg, diastolik kan basıncının (DKB) ise ≥ 90 mmHg olması durumunun yüksek kan basıncı olarak tanımlanacağı bildirilmiştir (2).

Hipertansiyon, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başta gelen önemli sağlık problemlerinden biridir. Ülkemizde yaklaşık olarak 16 milyon hipertansiyon hastası olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalar kardiyovasküler hastalıklarda (KVH) morbidite ve mortalitenin yüksek kan basıncı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (3). Dünya çapında hipertansiyondan etkilenen insan sayısı ve yüksek kan basıncı prevalansı sonraki on yıllarda giderek artacağı tahmin edilmektedir (4). 2017 yılında yapılan bir taramada, dünya çapındaki yetişkinlerin %34,9'unun hipertansiyon hastası olduğu saptanmıştır. Hipertansiyon tanı yaşı ise ortalama 44,9'dur (5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan değerlendirmelere göre dünya çapındaki tüm ölümlerin yaklaşık %12,8'inin hipertansiyondan kaynaklandığı belirlenmiştir (6). Dünya çapında yüksek kan basıncı ile ilgili yapılan demografik ve epidemiyolojik çalışmalar sonucu ortaya çıkan verilere göre, önümüzdeki yıllar içerisinde gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere daha da büyüyen bir problem olduğunu göstermektedir. 2000 yılında gelişmiş ülkelerde 333 milyon ve gelişmekte olan ülkelerde 639 milyon olmak üzere dünya çapında yetişkin nüfusun yaklaşık 972 milyonu hipertansiyon hastası olduğu tahmin edilmektedir. 2025'te bu sayının yaklaşık %60 artarak 1,56 milyara ulaşacağı varsayılmaktadır (7).

Amerika'daki yetişkinlerin 3 kişiden 1'inde hipertansiyon görülmekte olup, yaklaşık 70 milyon kişidir (8, 9). Kan basıncı seviyeleri siyah ırkta, erken yaşlarda bile, beyaz ırka göre daha yüksektir. Siyah ırkında ise kadınlardaki kan basıncı değeri, erkeklere göre daha yüksektir. Yüksek kan basıncı, 45 yaş altı yetişkinlerde erkekleri kadınlardan daha çok etkilemektedir fakat 65 yaş ve üstü yetişkinlerde ise kadınları erkeklere göre daha çok etkilemektedir (10).

Ülkemizde hipertansiyon hastalığının farkındalığı, tedavisi ve kontrolü ile ilgili olarak birden fazla çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların öncüsü sayılan TEKHARF çalışmasının verileri incelendiğinde ülkemizde yüksek kan basıncı tedavi oranının 1995 ve 2002 yılında, sırasıyla, %33 ve %48 olduğu ve de tedavi alanlar hastalarda kan basıncı kontrol oranının %18'den %28'e çıktığı görülmüştür (11, 12). Türkiye'de 2012 yılında yapılan hipertansiyon prevalans çalışması (PatenT2) verilerine göre erkeklerde hipertansiyon prevalansının %28,4, kadınlarda %32,3 ve toplamda ise %30,3 olduğu belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada tüm grupta hipertansiyon farkındalık oranı %54,7, antihipertansif ilaç kullanım oranı %47,5 olup, tüm hipertansif bireylerde kontrol oranı %28,7 olarak belirlenmiştir (13). Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve ölümler için en yaygın değiştirilebilir risk faktörüdür. Antihipertansif ilaçlar ile kan basıncının düşürülmesi hedef organ hasarını azaltmakta ve kardiyovasküler hastalık sonuçlarını engellemektedir (14).

Homosistein seviyesindeki artış olan hiperhomosisteinemi aterotromboz ile ilişkili olan morbidite ve ateroskleroz için bir risk faktörüdür (15). Hiperhomosisteineminin başlıca nedeni homosistein biyosentezi ile ilişkili enzim ve kofaktörlerin disfonksiyonudur (16). Diğer nedenler ise aşırı metionin alımı, birkaç hastalık ve bazı ilaçların yan etkileridir (17). Homosistein biyosentezi ile ilişkili enzimlerden biri olan metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimidir. MTHFR geninin iki önemli varyasyon MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmleri serumdaki homosistein konsantrasyonlarını etkileyebilmektedir. Bu iki polimorfizmin birden çok hastalıkla ilişkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (18-21).

Homosisteinin vasküler fonksiyon ve aterosklerozdaki önemi, 1969 yılında McCully tarafından, kalıtsal enzimatik eksiklikler nedeniyle ortaya çıkan homosistinürlü çocuklarda aterosklerotik plakların gözlenmesi ile keşfedilmiştir (22). Yüksek homosistein seviyeleri artmış karotid intima-media kalınlığı, ekstrakranial karotid arter stenozu ve koroner arterlerde daha ileri aterosklerotik değişimler ile ilişkilidir. Bu etkilerin olası mekanizmaları arasında arter duvarındaki düz kas hücre proliferasyonunun artması, endotel disfonksiyon, artan kollajen sentezi ve elastik materyalin bozulması vardır (23).

Bu bilgiler ışığında MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri ve homosistein serum düzeyleri incelenerek, bu polimorfizmlerin homosistein serum

düzeyine ve hipertansiyon patogenezi üzerine olan etkisi birlikte ele alınarak olası etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



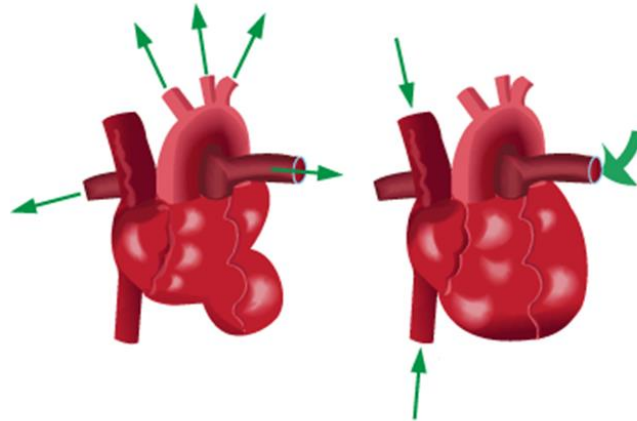
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon, kompleks ve birbirleriyle ilişkili etiyolojilerden kaynaklanan ve gelişmiş ülkelerde en yaygın ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalık (KVH) sendromudur (24, 25). Arteriyal kan basıncının normal kabul edilen sınırların üstüne çıkması durumu sonucu ortaya çıkan duruma hipertansiyon denir. Arteriyal kan basıncı (AKB), damar içinde dolaşan kanın damar çeperine yaptığı basınçtır (26).

Fizyolojide ve uygulamada kullanılan kan basıncı değerleri sistolik ve diastolik değer olmak üzere 2 bileşenden oluşur. Sistolik değer kalp kasılması esnasında kalbin sol ventrikülünden aort damarına doğru atılan kanın damar duvarında yaptığı basınç değeridir. Diastolik değer ise kalp gevşediğinde hala damar duvarında mevcut olan basınç değeridir (26).

Sağlıklı bir bireyde normal tansiyon değerleri; sistolik değer <120 mmHg ve diastolik değer <80 mmHg şeklindedir. Sistolik değer 120 mmHg üstüne ve diastolik değer 80 mmHg'in üzerine çıkması durumuna hipertansiyon denir. Kişiye hipertansiyon tanısı konulabilmesi için birçok kere yapılan ölçümler sonucu yüksek değerlerin bulunmuş olması gerekmektedir. Hipertansif hastalarda, kan basıncının sistolik değeri ve diastolik değerin ikisi birlikte veya herhangi biri de yükselmiş olabilir.



Şekil 2-1: a. Sistolik fazda kalp kasılır, kan basıncı artar ve kan damarlara atılır. b. Diastolik fazda kalp gevşer, kan basıncı düşer ve kan kalbe dolar.

2.1.1. Hipertansiyonun Tarihçesi

Arteriyal kan basıncı (tansiyon) ölçümü ilk kez İngiliz bir din adamı olan Stephen Hales tarafından 1735 yılında uygulanmıştır. 1879 yılında hastaların

birçoğunda kalp ve böbrek hastalıklarının asıl sebebinin hipertansiyon olduğu kanıtlanmıştır. 1896 yılında tansiyon ölçüm aleti olan sfigmomanometrenin ilk örneği geliştirilmiştir ve böylece hipertansiyonun 20.yüzyılda en önemli hastalık olduğu belirlenmiştir (27). Esansiyel hipertansiyon 1911’de tanımlanmıştır ve 1913’te ise hipertansiyonun kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve inme gibi hastalıkların prognozundaki önemi ilk kez vurgulanmıştır.

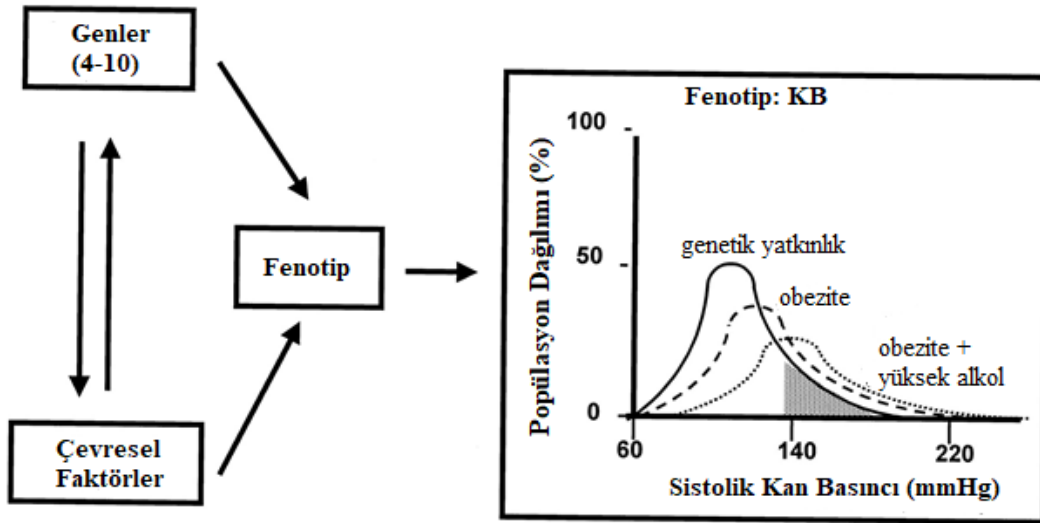
Hipertansiyon hastaları için tedavi 1950 yıllarında ortaya koyulmuştur. Günümüzdeki tedavi şekilleri olan vazodilatör ve ganglion blokerlar ilk kez kullanıma girmiştir. Özellikle 1970 yılından sonra günümüzde kullanılan antihipertansif ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır (28, 29).

2.1.2. Hipertansiyonun Etiyolojisi

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden biridir. Kan basıncı değeri ve koroner arter hastalıklar, inme gibi kardiyovasküler hastalıklar ve renal hastalıkların (30) gelişme riski arasında doğrudan bir bağlantı vardır. Antihipertansif tedavilerde artan gelişmeler sayesinde yüksek kan basıncı ilişkili morbidite ve mortalite oranı gittikçe azalmaktadır. Fakat hipertansiyon için daha etkili ve hedefli tedaviler gerekmektedir (31).

Esansiyel hipertansiyonun patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu sebeple yoğun deneysel araştırmalar devam etmektedir. Yüksek kan basıncını regüle eden fenotiplerin yanı sıra düşük eksprese veya yüksek eksprese olan genler hakkında edinilen bilgiler gittikçe artmaktadır (32).

Kan basıncını artıran faktörler; yaşlanma (33), insülin direnci (34), obezite (35), alkol (36), sigara (37), stres (38), fazla tuz alımı (39), sedanter hayat tarzı (40), düşük potasyum alımı (41) ve düşük kalsiyum alımı (42) gibi faktörlerden oluşmaktadır.



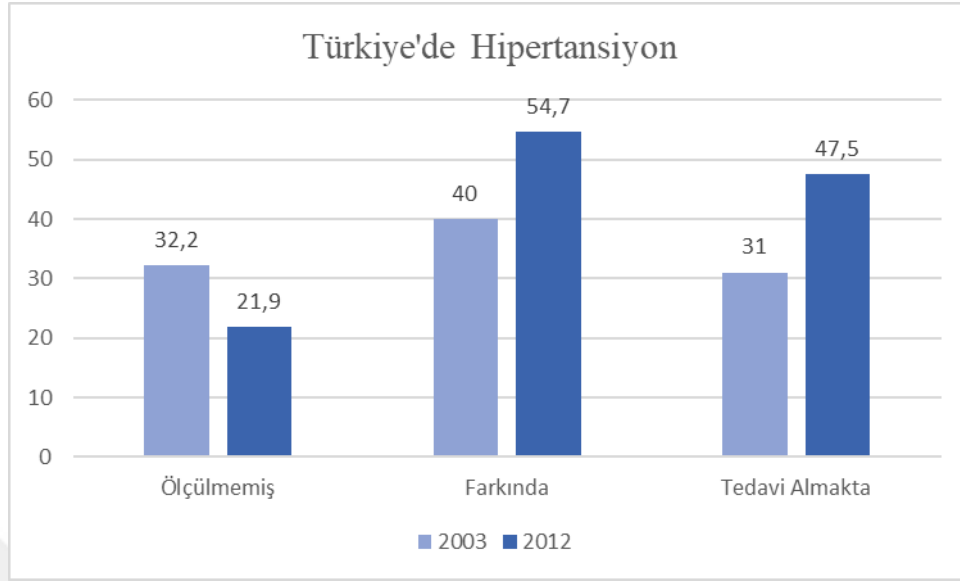
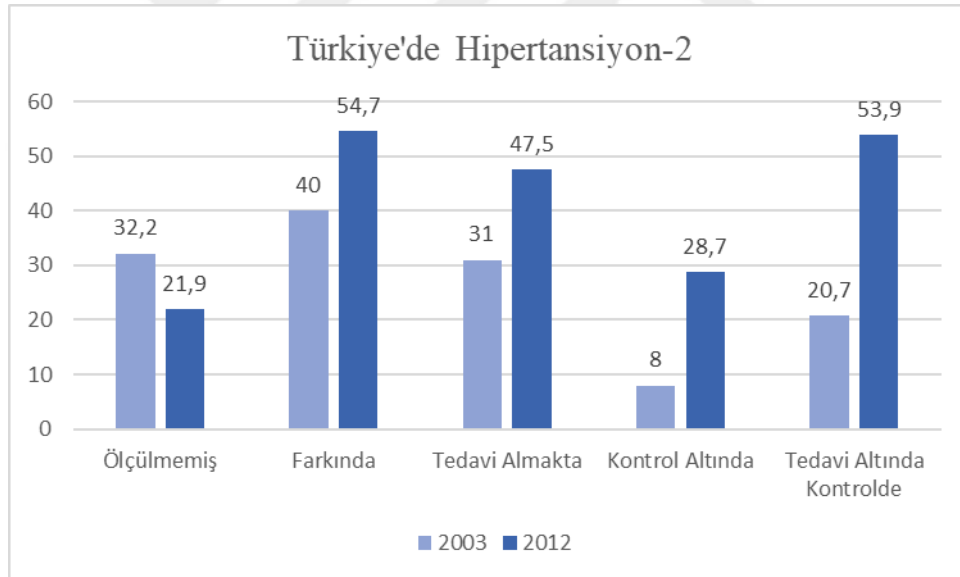
Şekil 2-2: Hipertansiyonun etiyolojisi

2.1.3. Hipertansiyon Epidemiyolojisi

2012’de yapılan bir çalışmaya göre Türkiye’de hipertansiyon görülme sıklığı 18 yaş üzerinde %30,3, erkeklerde %28,4 ve kadınlarda ise %32,3 olarak bulunmuştur. Hipertansiyonun en fazla görüldüğü yaş aralığı ise 70-79 yaş grubudur (43).

Hipertansiyon dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan bir risk faktörüdür. Hipertansiyon görülen ülkelerin çoğu, ekonomik olarak gelişmekte olan ülkeler arasındadır. Bu ülkelerde hipertansiyonun bu denli sık olması ve giderek artmasının nedeni epidemiyolojik geçiş sürecine bağlanmaktadır (44).

13 Kasım 2017’de Amerikan Kalp Derneği (AHA), Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve dokuz kuruluş tarafından yayınlanan yeni hipertansiyon kılavuzunda kan basıncı üst sınırı 140/90 mmHg’dan 130/80 mmHg’ye düşürülmüştür (45).

Tablo 2-1: Türkiye'de hipertansiyon**Tablo 2-2: Türkiye'de hipertansiyon**

2.1.4. Kan Basıncının Regülasyonu

Sistemik ve lokal kan basıncı olumsuz sonuçların engellenebilmesi için dar bir aralıkta tutulmalıdır (46). Vücutta normal kan basıncının sürdürülmesi kardiyak debi ve periferel vasküler direnç arasındaki dengeye bağlıdır (47).

$$\text{Periferel vasküler direnç} \times \text{Kardiyak debi} = \text{Kan basıncı}$$

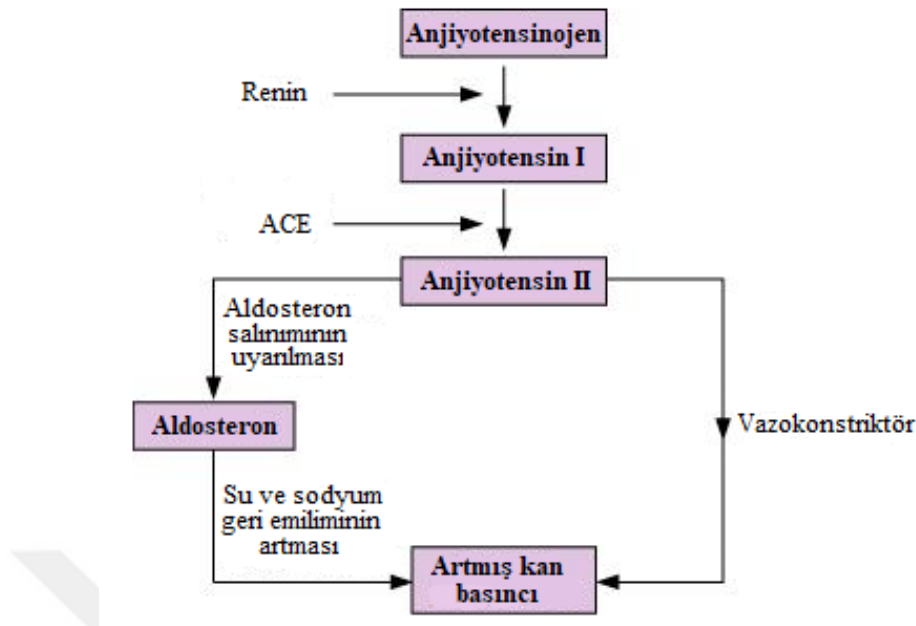
$$\text{Atım hacmi} \times \text{Kalp hızı} = \text{Kardiyak debi}$$

Periferal direnç ve kardiyak debinin her ikisi de çok sayıda genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Kan basıncının artması, ikisinden birinin artması veya her ikisinin artmasından kaynaklanabilir (48). Düşük kan basıncı (hipotansiyon) organ perfüzyon yetersizliği, organ işlev bozukluğu ve hatta doku ölümü ile sonuçlanabilirken, yüksek kan basıncı (hipertansiyon) damar ve hedef organ hasarına neden olabilir. Kardiyak debi, kalp atım hacmi ve kalp hızının bir fonksiyonudur (46). Periferal direnç sempatik sinir sistemi, hüморal faktörler ve lokal otoregülasyona bağlıdır (46, 49). Düz kas hücrelerinin kasılmasının intrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu durum kalsiyum kanallarını bloke eden ilaçların vazodilatör etkisini açıklayabilir. Uzun süreli düz kas daralmasının, anjiyotensin aracılı arteriolar damar duvarlarının kalınlaşması ile yapısal değişiklikleri indüklediği ve periferal dirençte geri dönüşümlü olmayan bir artışa neden olduğu düşünülmektedir (47).

Kan basıncının kısa süreli ve uzun süreli düzenlenmesi kardiyovasküler, renal, nöral, endokrin ve lokal doku kontrol sistemlerinin entegre işleyişiyle gerçekleşir (50). Bu düzenlenmeler arasında en önemli sistemlerden biri renin-anjiyotensin-aldosteron sistemidir (51-53).

Sempatik sinir sistemi uyarımı hem arteriolar daralma hemde arteriolar genişlemeye neden olduğundan, otonomik sinir sistemi normal kan basıncının sürdürülmesinde önemli role sahiptir. Aynı zamanda stres ve fiziksel egzersize cevapta kan basıncındaki kısa süreli değişikliklerin gerçekleştirilmesinde de önemlidir. Hipertansiyon sodyum dolaşım hacmi gibi diğer faktörlerle birlikte otonomik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sistemi arasındaki etkileşim ile ilişkilidir (47).

Böbrekler ve kalp, kan basıncı veya kan hacmindeki değişimleri algılayan hücreler bulundurlar. Bu hücreler kan basıncını normal değerlerde sürdürmek için beraber etki gösterirler. Renin, kan basıncının majör düzenleyicisi olarak, arteriollerdeki kan basıncının düşmesine yanıt olarak böbreklerden salgılanır. Renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürür ve sonrasında periferde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin I, anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II; damar düz kas hücrelerinde kasılmayı artırarak, adrenal bezden aldosteron salınımını uyararak ve tübüler sodyum geri emilimini artırarak kan basıncını artırır. Anjiyotensin II'nin vazopresör etkisinin dengelenmesi için böbrekler tarafından damarı genişletici bazı maddeler de salgılanır (46, 47).



Şekil 2-3: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

Hipertansiyona spesifik mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, hem böbreğin sodyumu işleme tarzındaki değişiklikler hem de vasküler direncin artışının esansiyel hipertansiyon oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (46).

2.1.5. Hipertansiyonun Sınıflandırılması

Hipertansiyon etiyolojisine, hedef organ hasarına ve kan basıncı derecesine göre sınıflandırılmaktadır (54).

2.1.5.1. Etiyolojisine Göre Sınıflandırma

Esansiyel Hipertansiyon: Hipertansiyonun ortaya çıkmasındaki sebepler saptanamaması durumunda esansiyel (primer, idiyopatik, birincil) hipertansiyon olarak sınıflandırılır. Hipertansiyon vakalarının %90-95'i bu sınıfı oluşturmaktadır.

Sekonder Hipertansiyon: Başka bir hastalık sonucu oluşan hipertansiyon sınıfı sekonder (ikincil) hipertansiyon olarak adlandırılır. Hipertansiyon vakalarının %5-10'u bu sınıfı oluşturmaktadır (54).

2.1.5.2. Hedef Organ Hasarına Göre Sınıflandırma

Hipertansiyon, spesifik organlarda kardiyak hastalık, serebrovasküler hastalık, vasküler demans, böbrek yetmezliği, aterosklerotik vasküler hastalık ve retinopatiye neden olmakta ve bu durum hedef organ hasarı olarak adlandırılmaktadır (55). Hipertansif hasta tanımlanırken, hastanın evresinin yanı sıra sahip olduğu diğer

kardiyovasküler risk faktörlerinin ve varsa hedef organ hasarlarının da belirtilmesi önerilmiştir. Yüksek kan basıncı olan hipertansiyon hastalığının tedavisindeki asıl amaç hipertansiyonla ilişkili ölümcül veya ölümcül olmayan kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal komplikasyonların morbidite ve mortalitesinin azaltılmasıdır (54, 56). Kardiyovasküler hastalıklar için risk yalnızca kan basıncı seviyesi ile ilgili değil, aynı zamanda hedef organ tutulumu ve risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu ile de ilgilidir. Son yıllarda yayımlanan hipertansiyon kılavuzları ve uzlaşi raporları hipertansiyonun tanımı, risk değerlendirmesi ve tedavi hedeflerinde önemli değişikliklere yol açmıştır. Bu yayınlarda hipertansiyon tedavisinde ilk hedef olarak her ne kadar eskiden olduğu gibi kan basıncı değerlerinin normal düzeylere düşürülmesi önerilse de, tek başına kan basıncı değerlerinin risk sınıflandırılması ve farmakolojik tedavi başlanması için yeterli kabul edilmeyip, hastanın kardiyovasküler risk faktörleri, hedef organ hasarı, diyabet ve hipertansiyon-ilişkili eşlik eden kardiyovasküler hastalık gibi parametreler ile birlikte değerlendirilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır (54).

Hipertansiyonun tedavi edilmemesi durumunda, uzun süre içerisinde ölümle sonuçlanabilecek kalp krizi, beyin kanaması, böbrek hasarı, inme ve görme kaybı oluşabilir (26). Tablo 2-2’de belirtilen normal değerler aşıldığında fetal ve nonfetal kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır ve kan basıncı değeri arttıkça, hastalık riski daha da artmaktadır. Hipertansiyonda ana hedef organlara ait olası klinik bulgular aşağıdaki tabloda verildiği gibidir (Tablo 2-1) (57).

Tablo 2-3: Hipertansiyonda hedef organ hasarlarına ilişkin klinik bulgular (57)

-
- Kalp Hastalığı
 - Sol ventrikül hipertrofisi
 - Kalp yetmezliği
 - Anjina veya daha önce geçirilmiş miyokard infarktüsü
 - Daha önce geçirilmiş koroner revaskülarizasyon
 - Geçici iskemik atak veya inme
 - Perifer arter hastalığı
 - Nefropati
 - Retinopati
-

2.1.5.3. Kan Basıncı Derecesine Göre Sınıflandırma

2014’te yayınlanan Ortak Ulusal Komitesi- JNC 8 raporuna göre 18 yaş ve üstü yetişkinler için kan basıncı derecesine göre sınıflandırılması tablodaki gibidir (39, 40).

Tablo 2-4: JNC-8 raporuna göre 18 yaş ve üstü yetişkinlerin kan basıncı derecesine göre sınıflandırılması (58, 59)

Kan Basıncı Derecesi	Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)	Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)
Normal	<120	<80
Pre-Hipertansiyon	120-139	80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥160	≥110

Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2013 hipertansiyon kılavuzu, ESH ve ESC kurumlarının birlikte yayımlamış olduğu bir kılavuzdur. Bu kılavuza göre 18 yaş ve üstü yetişkinler için kan basıncı derecesine göre sınıflandırılması ise aşağıdaki tablodaki gibidir (59, 60).

Tablo 2-5: 2013 ESC ve ESH hipertansiyon kılavuzuna göre 18 yaş ve üstü yetişkinlerin kan basıncı derecesine göre sınıflandırılması (59, 60)

Kan Basıncı Derecesi	Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)	Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)
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/veya <90

2.1.6. Kan Basıncının Ölçülmesi

Günümüzde hipertansiyon pratiğinde en yaygın kullanılan kan basıncı ölçüm tekniği, civalı sfingmomanometre ve bir stetoskop kullanımına dayanan Korotkoff tekniğidir (26, 57). Sfingmomanometrenin manşeti tansiyonu ölçülecek olan hastanın kolunun dirsek kısmından yaklaşık 2-2,5 cm yukarısında sabitleştirilip, manşetin altında brakial arter üzerine stetoskop yerleştirilir ve manşet pompa ile normal değerlerin biraz üstü değerlere kadar şişirilir. Pompa gevşetilerek ilk ve son ses kaydedilir. İlk duyulan ses sistolik tansiyonu, son duyulan ses ise diastolik tansiyonu belirtmektedir. Bu sesler manşetin şişirilmesi ile kesilen kan akışının pompanın gevşetilmesi sonucu damardan

hızla akmaya başlarken ortaya çıkan türbülansın dolaylı duyulan sestir. Bu şekilde sfingmomanometreden okunan değerler mmHg basıncı cinsindendir (26).

Günümüzde stetoskopa ihtiyaç duyulmayan dijital tansiyon aletleri kullanılarak tansiyon kolaylıkla ölçülebilmektedir. Fakat bu aletlerin pahalı olması ve stetoskoplulara göre daha çabuk bozulması, stetoskoplular daha çok tercih edilmektedir (26).

2.1.7. Hipertansiyon Tanısı

Hipertansiyon tanısı hastanın tıbbi öyküsü, fiziksel muayene ve laboratuvar testleri birlikte değerlendirilerek konulur. Bununla ilgili tablo aşağıda verildiği gibidir (30).

Tablo 2-6: Hipertansiyon tanısında kullanılan hastanın tıbbi öyküsü ve fiziksel muayene (30, 31)

Hastanın Tıbbi Öyküsü, Fiziksel Muayenesi ve Laboratuvar Testleri

- Tıbbi Öykü
 - Hipertansiyon süresi ve sınıflandırılması
 - Hastanın kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık, diyabet ve dislipidemi geçmişi
 - Aile öyküsü
 - Hipertansiyona neden olan risk faktörleri
 - Yaşam tarzı faktörleri
 - Kan basıncını geçici olarak yükseltebilecek veya olumsuz etkileyebilecek ilaçların kullanımı
 - Fiziksel Muayene
 - 2 veya daha fazla kan basıncının ölçülmesi
 - Ağırlık, boy, bel çevresi genişliği ve vücut kitle indeksi
 - Nörolojik değerlendirme
 - Hipertansif retinopati için funduskopik muayene
 - Hırıltılar için akciğerin incelenmesi ve bronkospazmın kanıtı
 - Kalpteki anormalliklerin incelenmesi (kalp atım hızı, kalp ritmi, artan boyut, prekordiyal ateş, üfürümler ve üçüncü ve dördüncü kalp sesleri)
 - Sırt, akciğer, abdomen ve hedef organ hasarı için ekstremitelerin muayenesi
-

-
- Laboratuvar Testleri
 - Elektrokardiyogram
 - İdrar analizi
 - Açlık kan şekeri
 - Serumda sodyum, potasyum, kreatinin, kalsiyum ve lipid profili (toplam kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserid)
-

2.1.8. Hipertansiyon Tedavi Stratejileri

Antihipertansif tedavinin halk sağlığı hedefi, kardiyovasküler ve renal morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır (61). SKB ve DKB değerlerinin <140/90 mmHg olması, kardiyovasküler hastalık komplikasyonlarının azalması ile ilişkilidir. Hipertansiyon, diyabet veya renal hastalığı olan hastalarda kan basıncı hedefi <130/80 mmHg olmalıdır (62-65).

Klinik denemelerde, antihipertansif tedavi inme insidansında yaklaşık %35-40, miyokard infarktüs insidansında %20-25 ve kalp yetmezliğinde ise >%50 oranında azalması ile ilişkili bulunmuştur (65). Hipertansiyon tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri tabloda belirtildiği gibidir:

Tablo 2-7: Hipertansiyon tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri (54, 57, 60).

Tuz kısıtlaması
Alkol tüketiminin azaltılması
Kilo verme
Diğer beslenme değişiklikleri (Sebze, meyve ve düşük yağlı süt ürünlerinin tüketiminin artırılması)
Sodyum kısıtlaması
Magnezyum, kalsiyum ve potasyum alımının artırılması
Düzenli fiziksel egzersiz
Sigarayı bırakma

Hipertansiyonda tedavi seçeneği olarak ilaç tedavisine başlama kararı kan basıncı derecesi, hedef organ tutulumu, kardiyovasküler hastalık veya diğer risk

faktörlerinin bulunup bulunmaması durumuna göre karar verilir. Bu faktörler tedavi seçimi ve tedavi hedeflerini belirleyen önemli faktörlerdir.

Hipertansiyon tedavisinde ilaç tedavisine ek olarak veya tek başına farmakolojik olmayan önlemlerin önemli bir yeri vardır. Bu önlemler bir çok defa ilaç tedavisi gerekliliğini ortadan kaldırabilir veya kullanılan ilaç dozunu azaltmaya yardımcı olabilir. Yaşam tarzı değişikliklerinden ilaç tedavisine geçişte hem sistolik hem de diastolik kan basıncı dereceleri dikkate alınmalı ve bu kan basıncı değerlerinin yanı sıra risk faktörleri ve organ hasarları da göz önünde bulundurularak ilaç seçimi yapılmalıdır.

Hipertansiyon ilişkili tüm kılavuzlarda ilk antihipertansif ilaç seçimi konusunda 5 grup ilaçtan herhangi birinin veya bunların ikili kombinasyonunun seçilebileceği önerilmektedir. Bu 5 grup ilaç, diüretikler (tiyazid grubu, klortalidon, indapamid), beta blokörler (60 yaşın altındaki hastalarda), kalsiyum kanal blokörleri (KKB) (nifedipin, amlodipine, verapamil, diltiazem vs.), anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri (kaptopril, enalapril, lizinopril, ramipril, zofenopril vs.) ve anjiotensin reseptör blokörlerinden (ARB) (losartan, valsartan, kandesartan, olmesartan vs.) oluşmaktadır (3, 54). Günümüzde tüm dünyada en yaygın tercih edilen ilaç grupları ACE inhibitörleri ve ARB'ler kullanılmaktadır (3, 66).

İlaç tedavisinin esasları aşağıda özetlendiği gibidir:

- Hipertansif ilaç tedavisine en düşük başlanmalı ve hipertansif bireyin toleransına göre ilaç dozu kan basıncı değeri normal seviyeye düşürülene kadar arttırılmalıdır.
- Olumsuz yan etkilerin azaltılması ve kan basıncını düşürücü etkisinin artırılması için uygun ilaç kombinasyonları oluşturulmalıdır.
- İlk hipertansif ilaca yeterli yanıt alınamaması veya yan etkiler nedeniyle kullanım zorluğu halinde dozu arttırma yerine başka bir ilaç grubundan seçim yapılmalı veya birinin diüretik grubu ilaç olmak üzere ikili ilaç kombinasyonu oluşturulmalıdır.
- Tek ilaç, kan basıncı seviyesini normal değerlere düşürmeye yetmediği takdirde ikinci bir ilaç, hastanın yaşı, risk faktörleri ve özel durum varlığına göre belirlenir

- Hasta uyumunun artırılması, kan basıncı değişikliğinin azaltılması ve 24 saatlik kan basıncı kontrolünün sağlanabilmesi amacıyla uzun etkili, günde bir kez verilebilen ilaçlar tercih edilmelidir. Kan basıncı seviyesinin 24 saat kontrol altında tutulması hedef organ hastalığına oluşumunu azaltan önemli bir etkidir.

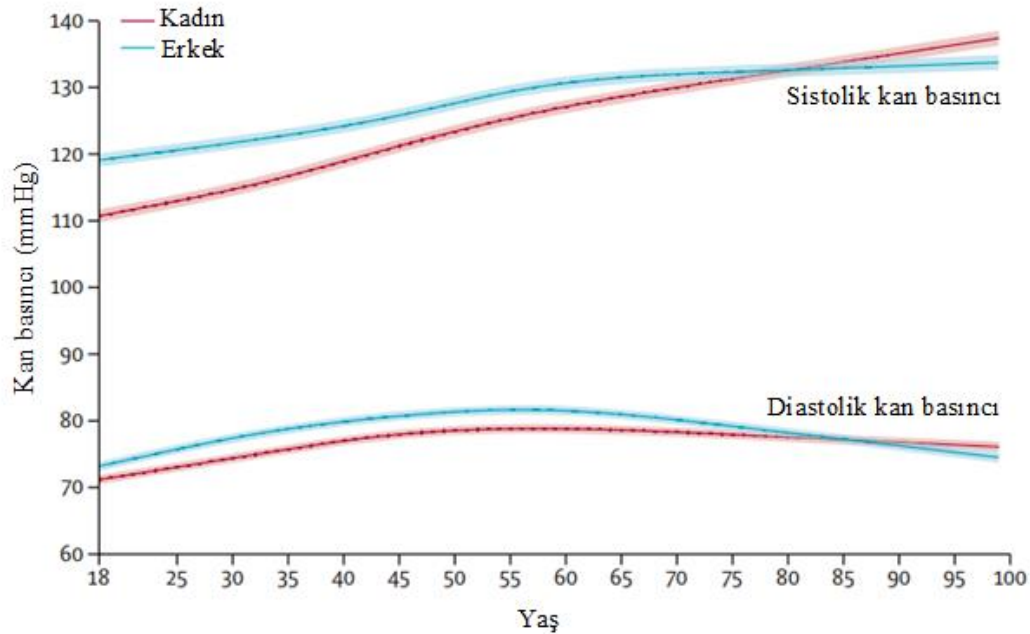
2.1.9. Hipertansiyon Risk Faktörleri

Hipertansiyon için risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak iki grup olarak incelenebilir.

2.1.9.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Cinsiyet

Premenopozal kadınlardaki hipertansiyon görülme sıklığı, aynı yaştaki erkeklere göre daha düşüktür. Postmenopozal dönemde kadınlarda hipertansiyon görülme sıklığı artmaktadır. Kadınlarda hipertansiyon farkındalığı ve tedavi oranları erkeklerden daha yüksek olmasına rağmen, kan basıncı kontrol oranı erkeklerden daha düşüktür (67, 68).



Şekil 2-4: Kan basıncının yaş ve cinsiyete göre değişimi (69).

Aile Öyküsü

Hipertansif bir hastanın çocuklarının, normotensif hastanın çocuklarına oranla daha yüksek kan basıncına sahip olduğu görülmüştür (70, 71).

İrk

Hipertansiyon ile ilgili yapılan ırksal farklılık çalışmasında, Afrikan-Amerikalıların Kafkasyalılara göre daha büyük risk altında olduğu görülmüştür (72). Yapılan bir araştırmaya göre, siyah ırklı bireylerde hipertansiyon prevalansı, beyaz ırka göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (72, 73).

Yaş

Yaşla birlikte normal kan basıncı daha da artmaktadır. Bunun nedeni ise yaşa bağlı olarak damarlarda, kalp kasında ve diğer organların yapısındaki değişiklik olmasıdır (74).

2.1.9.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Aşırı Tuz Tüketimi

Diyette tuzun yani sodyumun aşırı tüketimi (>2 gr/gün) yüksek kan basıncı ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. Tuzun fazla alınmasıyla vücuda fazla alınan sodyum, kan damarlarını daralttığından ve vücutta fazla su tutulumuna neden olduğundan kan basıncını yükseltmektedir (75). Diyet ile aşırı sodyum alımının kardiyovasküler sistem üzerindeki yan etkilerine karşı, majör organ sistemleri de hassastır. Aşırı diyetsel sodyum, yüksek kan basıncına yatkınlık sağlamaktadır (76-78).

Düşük Potasyum Alımı

Potasyum alım miktarı kan basıncı derecesiyle ilişkilidir. Düşük diyetsel potasyum alımı ($<1,5$ gr/gün) kan basıncında artış, inme riskinde artış (79-81) ve yanı sıra kronik böbrek hastalıklarında artış ile de ilişkilidir (82).

Sigara

Tütün tüketimi ve e-sigara kullanımı kan basıncını artırabilir ve endotel fonksiyon, inflamasyon, lipid ve tromboz üzerinde zararlı etkilerinden dolayı aterotrombotik süreçleri de hızlandırabilir. Sigara kullanımının kan basıncı üzerine etkileri komplekstir fakat sigara kullanımının hipertansiyon gelişimi üzerine kronik

etkileri tam olarak kesinleşmemiştir (83). Pasif içicilik de kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır (84).

Alkol Tüketimi

Yapılan epidemiyolojik, prelinik ve klinik çalışmalar yüksek alkol tüketimi ve hipertansiyon arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak, alkolün kan basıncını artırma mekanizması henüz belirlenememiştir. Santral sinir sistemindeki dengesizlik, baroreseptörlerin sayısındaki azalma, artan sempatik aktivite, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uyarılması, artan kortizol seviyeleri, artan vasküler reaktivite ve vazokonstriktörlerin uyarılması olası mekanizmalardan birkaçını oluşturmaktadır (85).

Egzersiz Eksikliği

Düzenli egzersizin sağlık üzerine yararlı etkileri iyi bir şekilde anlaşılmıştır. Düzenli egzersiz, yüksek kan basıncının düşürülmesi amacı için tavsiye edilmektedir (86, 87). JNC 8 ve ESC/ESH 2013 kılavuzlarına göre egzersiz hipertansiyon yönetimi için tavsiye edilmektedir (88). Yapılan metaanaliz çalışmaları düzenli aerobik egzersizin dinlenme ve strese karşı kan basıncı seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir (89-92).

Obezite

Kilo almak, kan basıncı değerlerini yükseltmektedir (93) . Hipertansiyon riskinin yanı sıra tüm kardiyovasküler riski ve tüm mortalite nedenlerini de artırmaktadır (94). Obezite ve hipertansiyon kombinasyonu, kardiyovasküler ve böbrek hastalıklarına yol açtığından yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hipertansiyon ve obezite bağlantılı potansiyel mekanizmalar diyet faktörleri, metabolik, endotelial ve vasküler disfonksiyon, nöroendokrin dengesizlikler, sodyum tutulumu, glomerüler hiperfiltrasyon, proteinüri ve uyumsuz immun ve inflamatuvar yanıtlardan oluşmaktadır (95). Hipertansif hastalarıyla yapılan bir çalışmada hipertansiflerin %60-70'inin obez ve aşırı kilolu olduğu bildirilmiştir (96, 97).

Diyabet

Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastalarında hipertansiyon yaygın bir problemdir. Tip 1 diyabetli hastalarda hipertansiyon insidansı 10'lu yaşlarda %5, 20'li yaşlarda %33 ve 40'lı yaşlarda ise %70 artmaktadır (98). Tip 2 diyabetli hastalarda bulgular farklıdır. 3500 üzerinde yeni teşhis koyulan diyabetli hastaların %39'unun hipertansif olduğu bildirilmiştir. Hipertansiyon, obezite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve hipertansif hastalar kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından yüksek riske sahiptirler (99).

2.2. Damarın Anatomisi

Kardiyovasküler sistemin merkezi kalp olmasına rağmen tüm vücut hücrelerine kanın dağıtılmasını damarlar sağlar. Kan damarlarını birincil görevleri yeterli kan akışını sağlamak ve sonrasında ise hücrelerden bu kanı uzaklaştırmaktır. Vücutta atardamarlar, toplardamarlar ve kapillerler olmak üzere üç tip damar vardır. Farklı damar gruplarının damar sisteminde bulundukları yerlere göre ilave görevleri de bulunmaktadır (26, 100, 101).

2.2.1. Atardamarlar

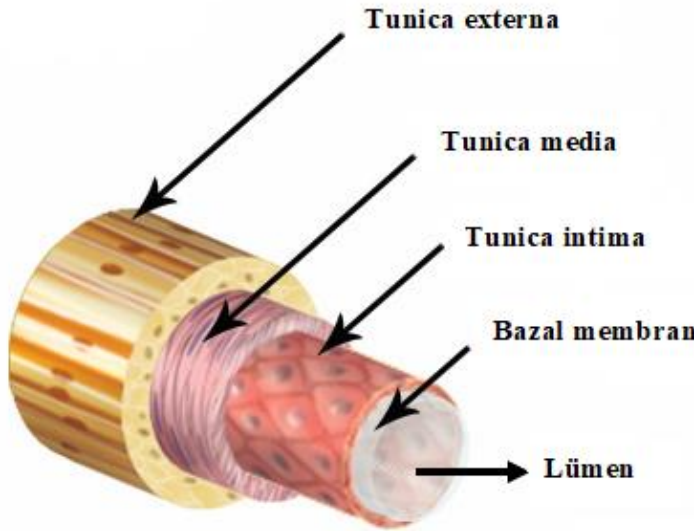
Kalp ventriküllerindeki kanı vücut organ ve dokularına taşıyan damarlar atardamar (arteria, A.) olarak adlandırılır (101). Tüm vücutta sadece pulmoner arter (A. pulmonalis) hariç hepsi oksijence zengin kan taşır. Vücut arterlerinin adlandırılmaları kan sağladığı organ veya anatomik yere yapılır. Kan damarlarında kanın aktığı boşluğa lümen adı verilir.

Arter duvarları 3 tabakalı yapıdan oluşmaktadır (26, 102):

1. Tunica externa: En dış tabakadır. Bu tabaka değişen oranda elastik ve kollajen fiberlerden oluşan bağ dokudur. Bu tabaka aynı zamanda sinir ve lenf damarlarını da bulundurur. Orta tabakadaki gevşeme daralma buradan yönetilir.
2. Tunica media: Arter duvarının en kalın tabakası olan orta tabakasıdır. Bu tabaka primer olarak düz kas hücrelerinden oluşmuştur ve düz kas hücrelerinin yanı sıra elastik fiber, kollajen fiber ve bağ dokusundan oluşmaktadır. Bu tabaka damar için yalnızca destek sağlamakla kalmaz, aynı zamanda kan akışını ve kan basıncını düzenlemek için damar çapını değiştirir (vazodilatasyon/vazokonstriksiyon).

3. Tunica intima: Bu tabaka en iç tabakadır. Elastik fiberleri içeren bağ doku bazal membran ile çevrelenmiş basit yassı epitelden meydana gelmektedir. Bu hücreler damar içi kayganlığı sağlar ve böylece pıhtılaşmayı önler.

Geniş arterler kalbe yakın damarlar olup, kalpten uzaklaştıkça daha küçük arterlere ve daha da küçük olan arteriyollere bölünür. Arteriyoller daha fazla düz kas hücrelerine sahip olduklarından daha kolay dilate (genişleme) veya konstrikte (daralma) olurlar (26).



Şekil 2-5: Atardamar tabakaları (102)

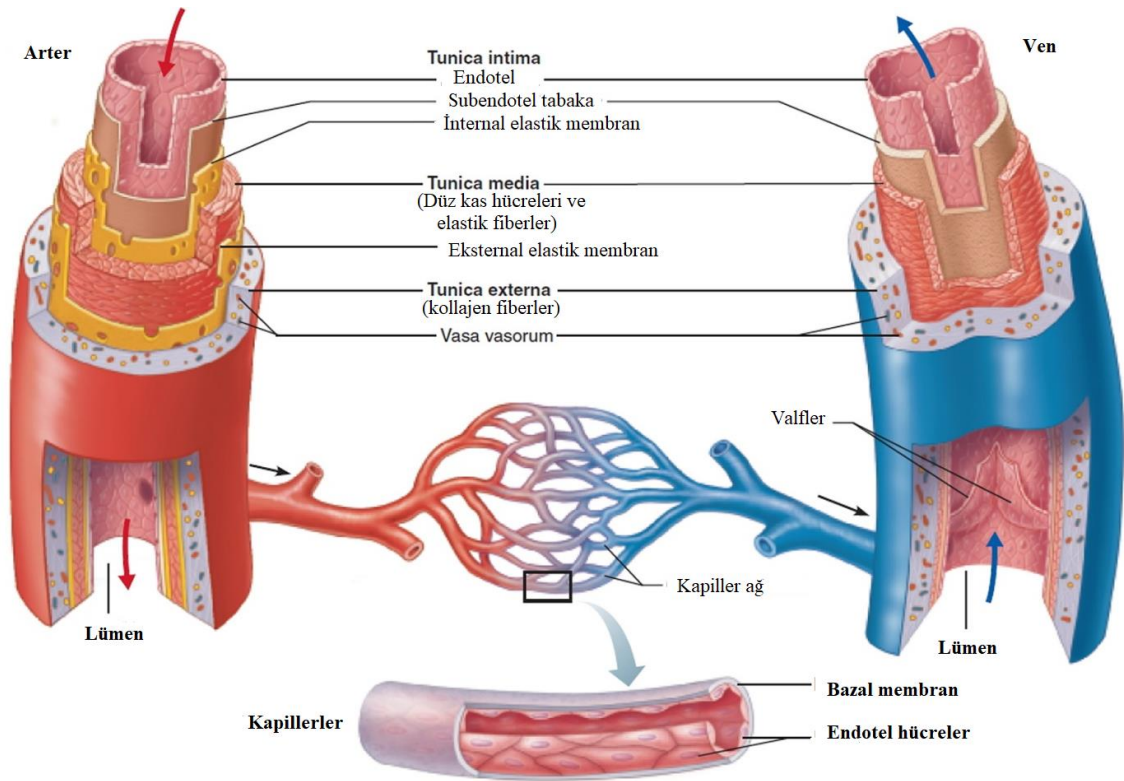
2.2.2. Kapillerler

Arterioller kalpten uzaklaştıkça kapiler denen dallanmalar yaparlar. Kapiler damarlar arter ve venöz damarları birbirine bağlayan ağlar oluştururlar. Kapiler damarlar genellikle sadece tunica intima olmak üzere tek tabakadan oluşmuşlardır. Dokular ile kan arasındaki gaz ve besin alışverişi kapiller damarlarda gerçekleşir. Kan, kapiler damarlardan venüllere doğru akar ve bu venüller birleşerek venleri oluşturur (26).

2.2.3. Toplardamarlar

Vücudun değişik organ ve dokuların kapilerinden aldıkları kanı kalbe taşıyan damarlara toplardamar (*Lat. vena, Gr. phlebos*) denir. Venler kalbe yaklaştıkça birleşerek, daha geniş çaplı venleri oluştururlar. Venlerin büyük bir kısmı deoksijenize (kirli) kanı kalbe taşırlar (102).

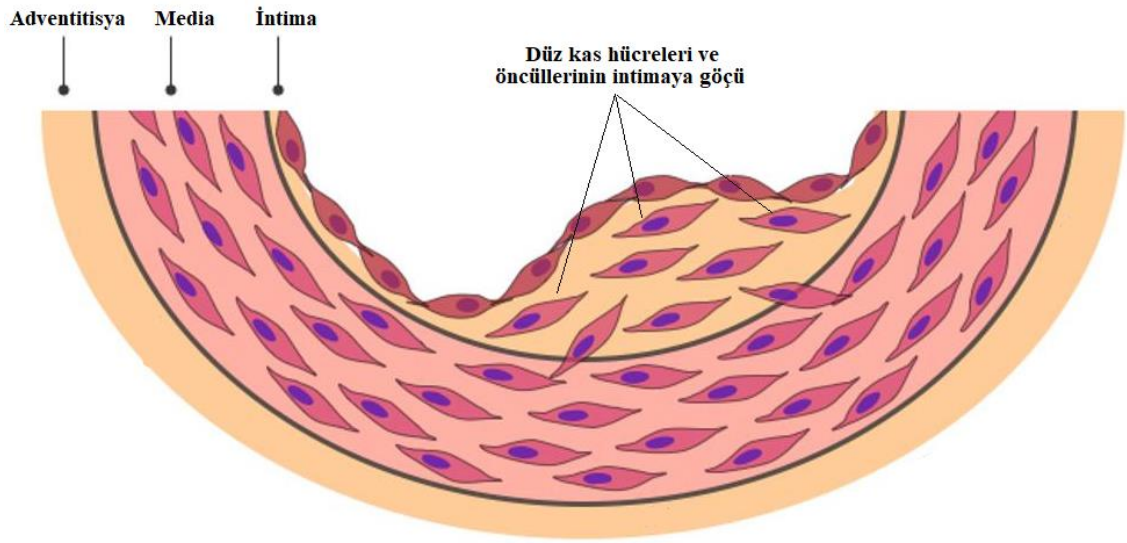
Ven duvarı da arter duvarı gibi 3 tabakadan oluşmaktadır. Farklı olarak tunica media tabakası daha ince, elastik ve kollajen fiberler ile düz kas hücresi miktarı daha azdır. Bu durum venlerin daha fazla genişlemesini ve daha fazla kan hacmini barındırabilme yeteneğini sağlar. Dinlenme halinde kan hacminin yaklaşık %65-70'i venlerde bulunur (26, 100). Çapı büyük olan venlerde, kanın tek yönlü ilerlemesine ve yer çekimine karşı kanın geri dönmesini engelleyen valfler (kapakçıklar) bulunur (102).



Şekil 2-6: Dolaşım sistemindeki kan damarları (103)

2.2.4. İntimal Kalınlaşma

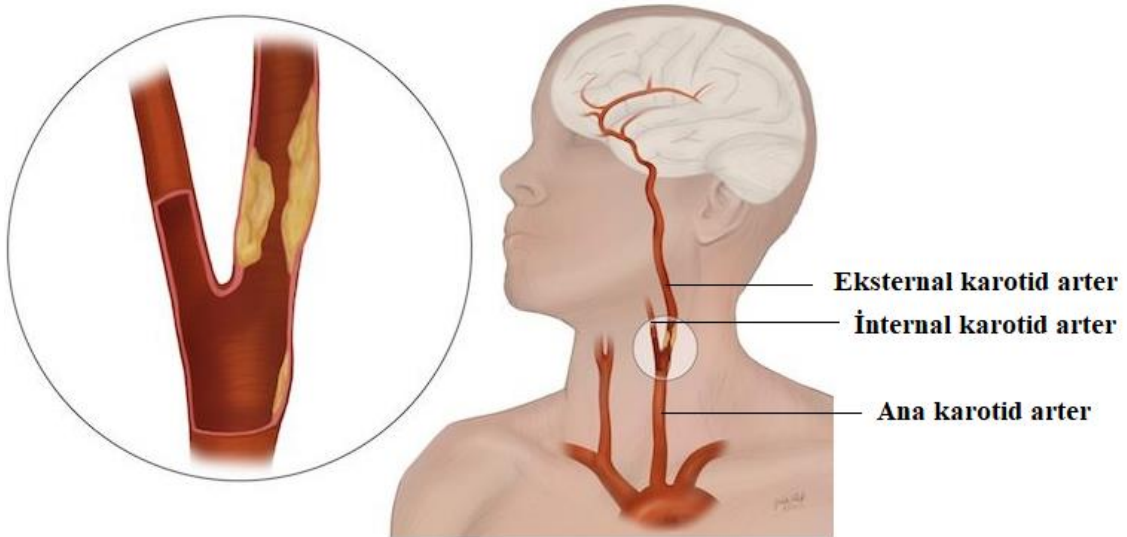
İntimal kalınlaşma, damar duvarının herhangi bir zedeleyici etkene karşı verdiği kalıplaşmış bir yanıttır. Endotel hücre kaybı ve disfonksiyonuna neden olan damar zedelenmesi, düz kas hücrelerinin çoğalması ve matriks sentezini uyarır. Zedelenmiş damarın iyileşmesi sürecinde düz kas hücreleri ve öncülleri intimaya göç eder. İntimaya göç eden düz kas hücreleri çoğalır ve ekstrasellüler matriksi (ESM) sentezleyerek endotel tabakası içeren neointima oluştururlar (46).



Şekil 2-7: Düz kas hücreleri ve öncüllerinin intimaya göçü

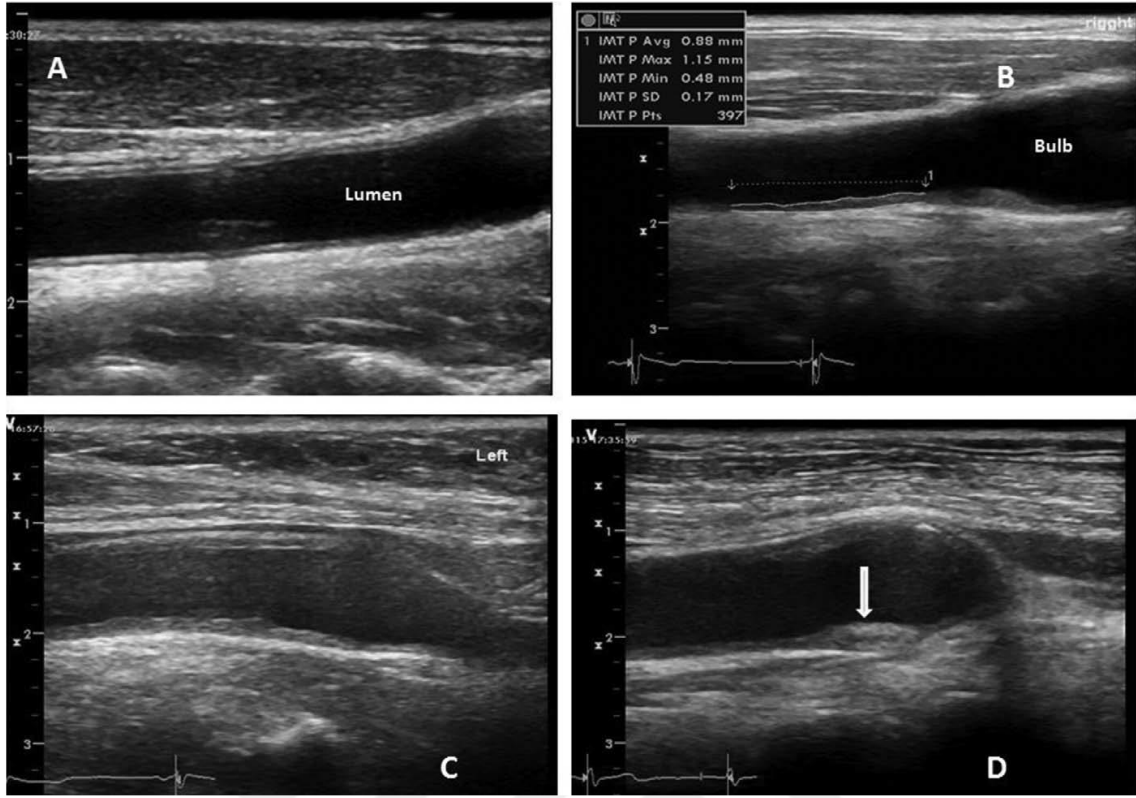
2.2.4.1. Karotid İntima-Media Kalınlaşması (KİMK)

Her bireyde, boynun iki yanında da olmak üzere toplam iki karotid arter bulunur. Bu arterlerin her biri eksternal ve internal karotid arter olmak üzere 2'ye bölünür. İnternal karotid arterler, beyni oksijence zengin kan ile beslerken, eksternal karotid arterler ise yüz, kafatası ve boynu besler (26, 101).



Şekil 2-8: Karotid arter damarları

Karotid intima-media kalınlaşması (KİMK), karotid arterlerin içinde yağ depozitlerinin (plak) birikip damarı tıkaması sonucu oluşur. Beyne giden kan akımı kesildiğinde, beyin hücreleri ölmeye başlar. İnme, beyin hasarı, felçler, uzun dönemli sakatlık ve ölümle sonuçlanabilir (104, 105).



Şekil 2-9: Karotid intima-media kalınlaşması. (A) normal KİMK; (B) KİMK ölçülmesi; (C) intima-media kalınlaşması ve (D) karotid arterde ateroma.

KİMK ve karotid plak, karotid aterosklerozun ultrason görüntüleme ölçümleri olup gelecekteki inme, miyokardiyal infarktüs ve vasküler ölümlerin güçlü bir belirleyicisidir. KİMK ve karotid plak, vasküler hastalıkların preklinal fenotipi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Karotid plak ateroskleroz için ayırıcı bir fenotip iken KİMK damar duvarının media tabakasının hipertrofisine neden olan hipertansiyon ile ilişkilidir (106). Geniş popülasyon bazlı çalışmalarda, KİMK'in kardiyovasküler hastalıkların artan riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (107). KİMK, erken ateroskleroz için ara bir fenotip olup ve gelecekteki vasküler olayların güçlü bir prediktörüdür (108). Yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi intimal ve medial duvarlarının kalınlığının ölçülmesinde kullanılan, invaziv olmayan, ucuz, güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir (109, 110).

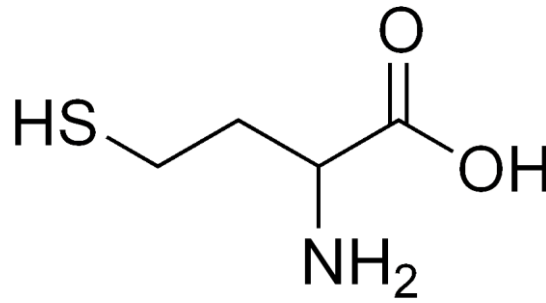
2.3. Homosistein

Metiyonin, organizmada esansiyel rol oynayan bir sülfür aminoasittir. Bir protein yapıtaşı olan metiyonin; sistein, glutatyon, S-adenozil metiyonin (SAM) ve birkaç poliaminlerin öncü maddesidir (111). Homosistein (2-amino-4-sülfanilbütanoik

asit) protein yapısında bulunmayan ve metiyonin ve sistein aminoasitlerinin biyosentezinde bir ara ürün olan sülfürlü bir aminoasittir (112-114).

Homosistein ilk olarak 1932 yılında Butz ve du Vigneaud tarafından metiyonin aminoasidinin sülfirik asit ile ısıtılması sonucu ortaya çıktığını bulmasıyla keşfedilmiştir. Yapılan bu keşif sonucu, du Vigneaud 1955 yılında kimya alanında Nobel Ödülü'nü kazanmıştır (114). Fakat homosistein 1962 yılına kadar herhangi bir hastalık ilişkilendirilememiştir (115). Carson ve Neil, mental retardasyonlu çocukların idrarında homosistein seviyelerinin yüksek olduğunu keşfetmişler ve bu durumu hipersistinüri olarak adlandırmışlardır (116). 1969 yılında ise metionin ve ateroskleroz hastalığı arasında bir bağlantı olduğu McCully tarafından keşfedilmiştir (111).

Aterosklerozda homosistein teorisi 1969 yılında, homosistinürisi olan çocuklar vasküler patolojisi çalışmaları ile keşfedilmiştir. Homosistinüri, sistationini homosisteine dönüştüren enzim olan sistationin sentaz eksikliğinde ortaya çıkar. Bu sebeple homosistein ve metiyonin doku ve vücut sıvılarında birikir (117). Homosistinüriye yol açan nadir konjenital defektli hastalarda homosistein konsantrasyonları ilginç bir şekilde yüksektir ve genel bir sağlık riski kabul edilmemektedir (111). Ancak, 1976 yılında, Wilcken ve Wilcken yaptıkları çalışmada homosistein-sistein disülfidinin metiyonin yük yoğunluğu hastaların %10'unda önemli derecede yüksek bulunmuştur (118).



Şekil 2-10: Homosisteinin kimyasal yapısı

Plazmada, total homosisteinin %70'i proteinlere bağlanarak, %25'i disülfid bağı ile birbirlerine bağlanarak (disülfid homosistein) ve %5'i de homosistein tiolakton halinde bulunur (119). Plazma homosistein düzeyi standardize edilememiş olmakla birlikte, genellikle 5-10 µmol/L düzeyi normal olarak kabul edilmekte ve 15 µmol/L üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (120).

Homosisteinin plazma seviyesinin önemli derecede yükseldiği durumlar, arteriyal ve venöz trombozis, inme, miyokardiyal infarkt ve kronik renal yetersizliği için önemli bir risk oluşturmaktadır (121).

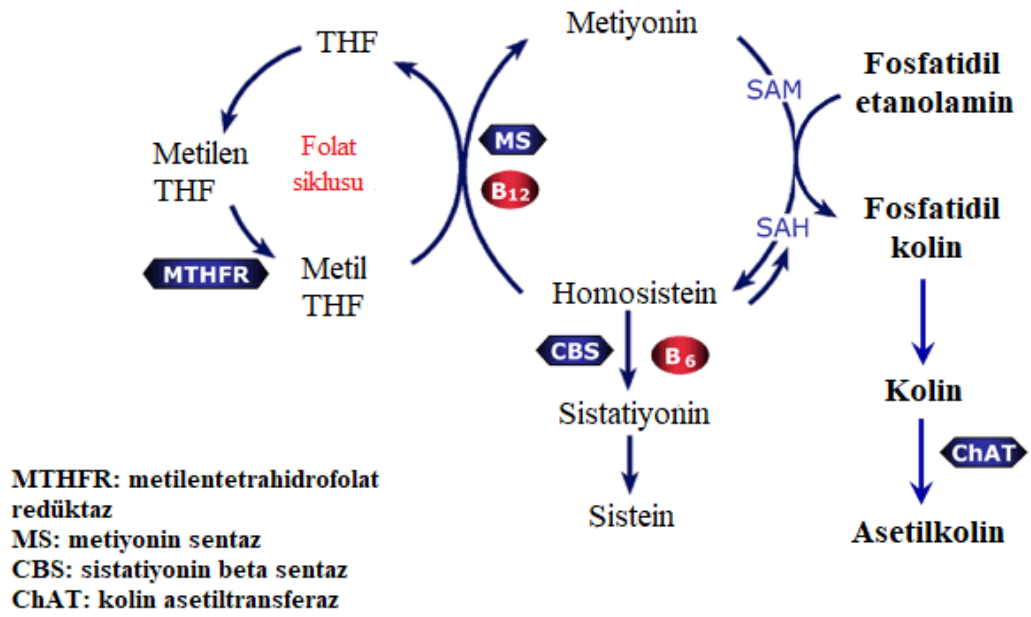
2.3.1. Homosistein Metabolizması

Homosistein, metil gruplarının çıkartılarak metiyonine ve sülfür gruplarının eklenmesi ile sisteine metabolize edilmektedir (113).

2.3.1.1. Metiyonin Homosistein Dönüşümü

Metioninin homosisteine metilasyonu transmetilasyon reaksiyonudur. Metiyonin, ATP varlığında metiyonin adenzil transferaz (MAT) enzimi aracılığı ile vücutta en önemli metil donörü olan S-adenozilmetiyonin (SAM)'e dönüştürülür (122). MAT enzimi, dokuya spesifik eksprese edilen iki gen tarafından kodlanmaktadır. *MAT1A*, *MAT1/III* 'ü kodlamaktadır ve yalnızca yetişkin karaciğerinde eksprese edilirken, *MAT2A* tarafından kodlanan *MAT2* hemen hemen tüm dokularda eksprese edilmektedir. Metil grubu akseptörü olması durumunda, metil grubunu aktaran SAM, S-adenozilhomosistein (SAH)'e dönüşür. Daha sonra, SAH molekülünün SAH hidrolaz enzimi tarafından katalizlenen reversibl bir reaksiyonla homosistein oluşur (112).

Homosistein, metiyonin aminoasidine remetilasyon reaksiyonu ile sentezlenebilmektedir. Bu reaksiyon, karaciğer ve böbrekte bulunan betain-homosistein metiltransferaz (BHMT) enzimi (EC 2.1.1.5) ve tüm dokularda bulunan 5-metiltetrahidrofolat-homosistein metil transferaz (metiyonin sentaz, MS) enzimi (EC 2.1.1.13) olmak üzere iki enzim tarafından katalizlenmektedir. Metiyonin sentaz enzimi tüm dokularda bulunmaktadır ve bu enzimin olmaması durumu embriyonik olarak letal bir durumdur (123). Homosisteinden metiyonin sentezi folat siklusu ile homosistein metabolizmasını birbirine bağlamaktadır (112).



Şekil 2-11: Homosistein metabolizması

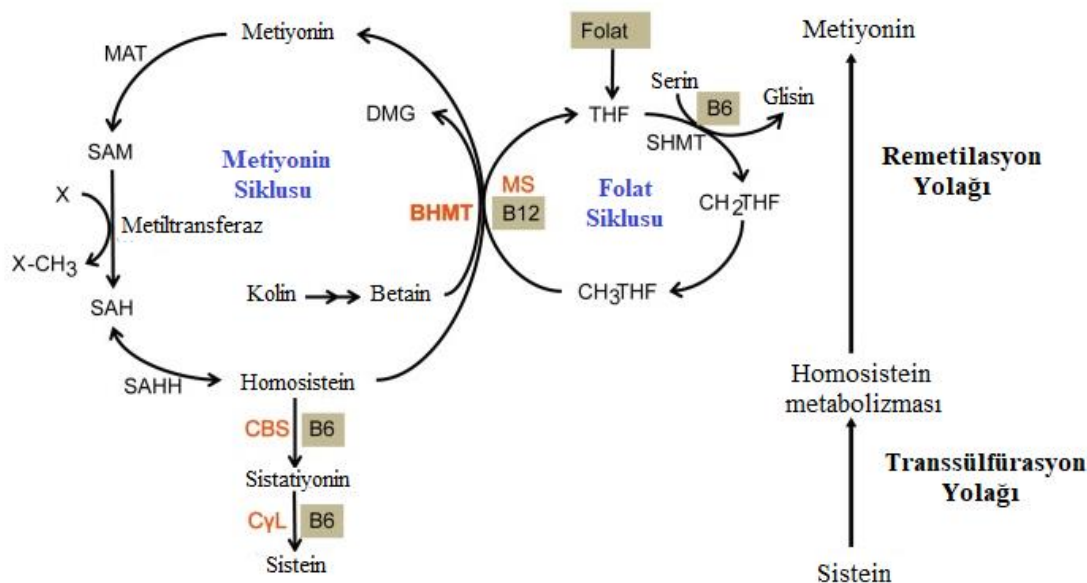
2.3.1.2. Homosisteinin Sisteine Transsülfürasyonu

Homosistein, remetile edilemezse transsülfürasyon olarak bilinen ikinci yolak ile katabolize edilir (124, 125). Homosistein molekülü remetilasyon ve transmetilasyon reaksiyonları süresince sabit tutulur, fakat transsülfürasyon yolağında homosistein geri dönüşümsüz olarak sisteine metabolize edilir. Transsülfürasyon B6-bağımlı iki enzime bağlıdır: sistationin β -sentaz (C β S) ve sistationin γ -liyaz (CTH) (112). Aşırı metiyonin varlığında, transsülfürasyon C β S yüksek seviyede olduğunda ve remetilasyonun düşük seviyede olması durumunda tercih edilmektedir (125). C β S homosistein ve serinin sistationine yoğunlaşmasını katalizler ve ardından CTH sistationinin sistein ve α -ketobütirata hidrolizini katalizlemektedir. İnsanlarda C β S karaciğer, böbrekler, kas, beyin ve overde ve aynı zamanda erken embriyogenez boyunca nöral ve kardiyak sistemlerde eksprese edilmektedir (126).

2.3.1.3. Folat Siklusu

Folat siklusunda, folik asit hücrelere taşınır ve tetrahidrofolata (THF) indirgenir. THF, serin hidroksimetil transferaz (SHMT) enzimi tarafından 5, 10-metilen-THF (me-THF)'ye dönüştürülür. Vitamin B6, bu reaksiyonu indirekt olarak etkilemektedir. Daha sonra, me-THF metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi tarafından 5-metiltetrahidrofolat (mTHF)'a indirgenir ya da bir dizi aşama sonucu 10-

formiltetrahidrofolat (F-THF)'a dönüştürülür. mTHF folat siklusunun tamamlanması için demetillenir. mTHF'nin demetilasyonu, karbon atomu homosisteinin metiyonin sentaz (MS) tarafından metilasyonu ile metionin siklusuna geçer. Metiyonin siklusu karbon atomu alan homosistein ile başlar (127, 128).



Şekil 2-12: Homosistein genel mekanizması ve rol olan enzim ve kofaktörler. Zhang Y (128)'den değiştirilerek alınmıştır.

2.3.2. Homosisteinin Etkileri

2.3.2.1. Tromboz

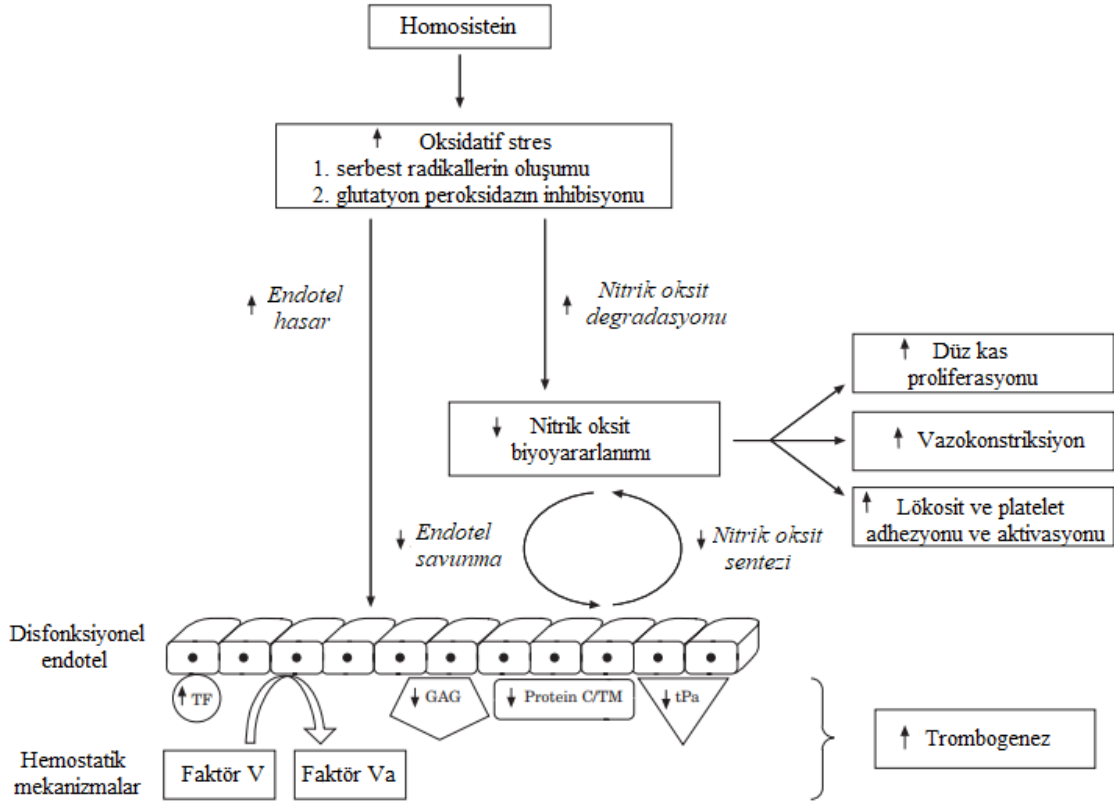
Homosistein çoklu mekanizmalar ile trombozu indüklemektedir. Homosistein, bir vazokonstriktör ve proagregant olan tromboksan A₂'nin trombosit oluşturmalarını uyarır. *İn vitro*da yüksek konsantrasyonda homosistein, koagülasyonu başlatıcı endotelial hücre doku faktörü ekspresyonu ve aktivitesini uyarır. Homosistein ayrıca, prokoagülant endotelial hücre faktör V'i aktive, antikoagülant maddeler olan protein C ve trombomodulini inaktive ederek pıhtı oluşumuna yardım eder. Homosistein aynı zamanda fibrinojen ve trombin oluşumunun fonksiyonunda anomalilere de neden olabilir (129-131). Yapılan çalışmalar, homosisteinin aneksin II'nin doku plazminojen aktivatör bağlayıcı domenini doğrudan bloke ettiğini göstermiştir (131, 132).

Homosistein indüklü endotel hasar hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir. Metiyonine zengin diyet ile beslenen farelerde homosistein konsantrasyonlarının artmış olduğu ve aortik intimada endotel hücre dejenerasyonu ve desküamoz gözlemlendi (133). Babunlarda yapılan başka bir çalışmada da homosisteinin kronik intravenöz

infüzyonunun vasküler endotel hasara ve intimal lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir (134).

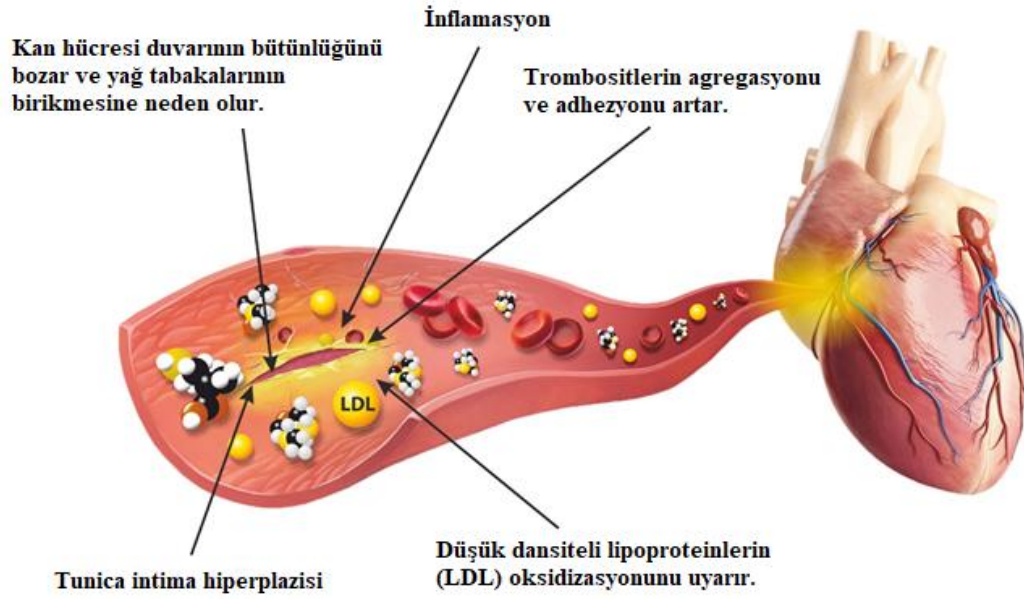
2.3.2.2. Aterogenez

Hiperhomosisteinemi ve aterosklerotik hastalıklar arasındaki korelasyon ilk kez 1969 yılında McCully tarafından tanımlanmıştır. Ateroskleroz, miyokardiyal infarktüs, kalp yetmezliği, inme ve klodikasyon (topallama) gibi kardiyovasküler hastalıklara yol açan en yaygın görülen patolojik süreçtir (114). Homosistein nötrofil ve endotelial hücreler arasındaki tutunmayı artırır (131). Hiperhomosisteineminin hem *in vitro* hem *in vivo*da endotel hücrelere doğrudan zarara neden olduğu gösterilmiştir. Homosisteinin vasküler hasara neden olduğu olası mekanizmalar endotel hasar, DNA disfonksiyonu, düz kas hücrelerinin proliferasyonu, oksidatif stresi artırması, glutatyon peroksidaz aktivitesini azaltması ve inflamasyonu teşvik etmesidir (129, 135). Hiperhomosisteinemi, aterosklerotik lezyonların progresyonunu ve stabilitesini artırır (131). Farelerde yapılan bir çalışmada hiperhomosisteinin sitokinin, vasküler hücre adhezyon moleküllerinin ve matriks metalloproteinazların ekspresyonunu ve bunun yanı sıra hiperkoagulabiliteyi artırdığı gösterilmiştir (136). Homosistein, ateroskleroz patogenezinde önemli olan düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'yi oksidize eder ve hidrojen peroksit ve süperoksit radikallerini oluşturur (131).



Şekil 2-13: Homosisteinin potansiyel olumsuz etkileri. GAG, Glikozaminoglikan-antitrombin III antikoagulant yolağı; Protein C/TM, protein C-trombomodulin antikoagulant yolağı; TF, doku faktörü; tPa, doku plazminojen aktivatör.
Thambyrajah J (137)'den değiştirilerek alınmıştır.

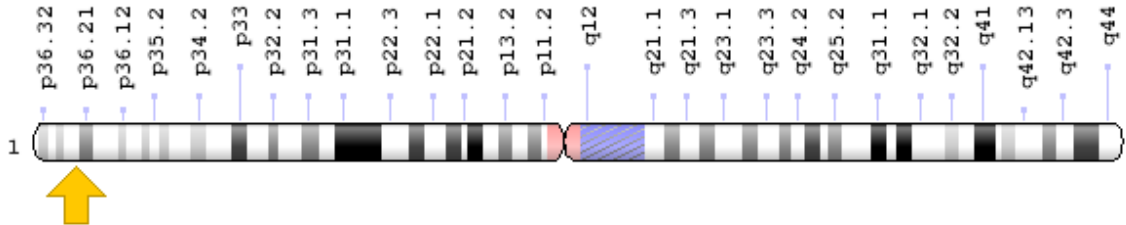
Rat karotid endarterektomi modellerinde, serum homosistein seviyesinin deneysel olarak artırılmasının intimal hiperplaziyi 4 kat artırdığı görülmüştür (138). Perth Karotid Ultrason Hastalıkları Değerlendirme Çalışması (CUDAS)'ta daha yüksek homosistein seviyesine sahip hastaların, daha düşük homosistein seviyesine sahip hastalara göre karotid arter intima-media duvar kalınlığının artması olasılığının 2,6 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (139). Homosistein aynı zamanda, kan basıncı artırarak ateroskleroza şiddetlendirebilir. Homosistein çeşitli mekanizmalar yoluyla plak oluşumunu teşvik edebilir fakat mekanizmalar tam olarak hala anlaşılamamıştır.



Şekil 2-14: Artmış homosistein seviyesinin *in vitro* etkileri

2.4. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Geni

Kromozom 1 üzerinde (1p36.22) lokalize olan MTHFR geni (Şekil 2-12), MTHFR adı verilen 77 kDa'lık bir protein kodlamaktadır. Bu MTHFR proteini metil siklusunda hız kısıtlayıcı bir enzimdir. (140, 141).



Şekil 2-15: MTHFR geninin kromozomdaki yerleşim yeri (140)

MTHFR geninin C677T ve A1298 olmak üzere iki yaygın tek nükleotid polimorfizmi bulunmaktadır. Bu polimorfizmler enzim fonksiyonunu etkilemekte ve klinik öneme sahiptirler (142, 143). MTHFR geni C677T polimorfizmi enzimin katalitik bölgesinde ortaya çıkarken, A1298C polimorfizmi ise enzimin regülatör bölgesinde ortaya çıkmaktadır (144). Ciddi MTHFR eksikliği en yaygın folat metabolizması hastalıklarıdır ve artmış homosistein seviyeleriyle ilişkilidir (145).

Aynı zamanda homosistein düzeyi, DNA metilasyon derecesi ile yakından ilişkilidir ve DNA metilasyon derecesini regule ederek ateroskleroz oluşumu ve gelişimini etkileyebilir (146).

2.4.1. MTHFR Geni C677T Polimorfizmi

MTHFR geninin C677T alleli, MTHFR enzimin kofaktörü olan flavin adenin dinükleotidin (FAD) bağlanma bölgesinde alanin aminoasidinin valin aminoasidine dönüşümüyle sonuçlanan, 677.pozisyondaki sitozinin timine dönüşümüdür. Bu allel genellikle labil olarak bilinmektedir. Bu kararsızlık enzimin kofaktöründen ayrılmasını kolaylaştırır ve $\geq 37^{\circ}\text{C}$ 'de enzim aktivitesini azaltır (147). Homozigot MTHFR C677T genotipi enzim aktivitesini azaltan termolabil özelliğe sahip olmasını sağlar. Bu genotip folat konsantrasyonunda azalma ve plazma homosistein seviyelerinin artmasına neden olur. Daha önce yapılan metaanaliz çalışmaları MTHFR C677T polimorfizminin koroner arter hastalığı ve diyabetik nefropatinin artan riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (148, 149). MTHFR 677 CT genotipi, enzim aktivitesinde %35'e kadar enzim fonksiyon kaybına neden olurken, TT genotipi enzim aktivitesinde %70'e kadar enzim fonksiyon kaybına yol açmaktadır (150).

2.4.2. MTHFR Geni A1298C Polimorfizmi

MTHFR geninin A1298C polimorfizmi C-terminal bölgesinde oluşur ve yalnızca S-adenozilmetiyonin (SAM) bağlayıcı bölge aracılığıyla allosterik enzim regülasyonunu etkiler. A1298C polimorfizminde 1298.konumda adeninin sitozine transversiyonu ile glutamik asit alanine dönüşmüştür. MTHFR A1298C mutasyonu enzimatik aktivitesini azaltmasına rağmen, artmış homosistein konsantrasyonu veya daha düşük folik asit konsantrasyonu ile ilişkili değildir (139, 148). MTHFR A1298C polimorfizmi CC genotipi enzim fonksiyonunda %30 kayba yol açarken, AC heterozigot genotipi enzim fonksiyonunda %15 kayba yol açmaktadır (150).

2.5. Ateroskleroz

Ateroskleroz, genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Ateroskleroz kolesterol birikmesi, makrofaj infiltrasyonu, düz kas hücrelerinin proliferasyonu, bağ doku bileşenlerinin birikmesi ve trombus oluşumu ile karakteriz edilmektedir (151).

Ateroskleroz orta ve büyük arterlerin lipidlerin birikmesi sonucu oluşan çok odaklı, sessiz, immuninflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalığın gelişiminde endotel hücreler, lökositler ve intimal düz kas hücreleri major rol oynamaktadır. Ateroskleroz koroner arter hastalığı, perifer arter hastalığı ve karotid arter hastalığının altında yatan en sık nedendir (152).

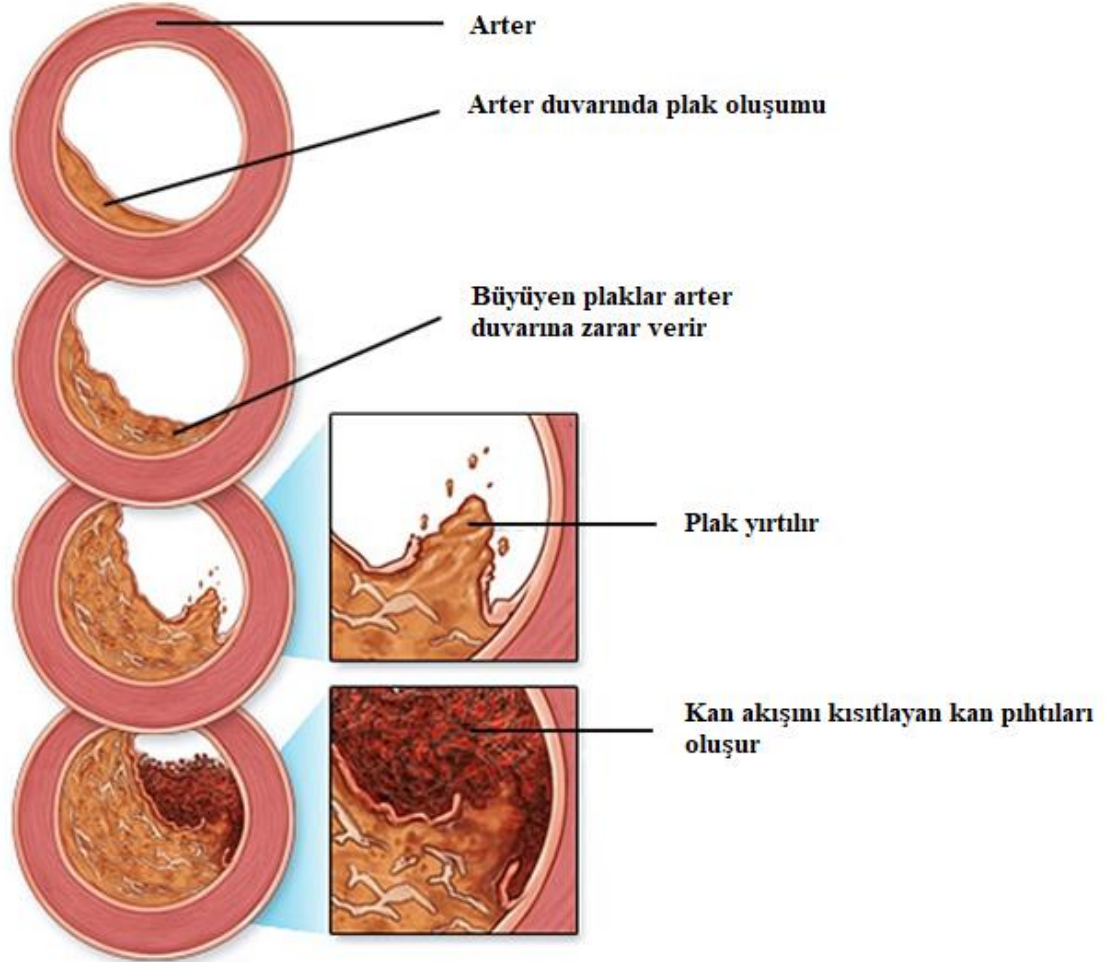
Ateroskleroz kolesterol depozitlerinin sürekli birikmesi ve sonrasında arterial duvar kenarında plak oluşumundan kaynaklanan arterial patolojik bir durumdur. Bu tür plak birikimi arterial duvarda çıkıntı oluşturarak arterial lümenin daralmasına yol açar, bu sebeple hedef organa giden kan desteğinde azalma olur. Kırılgan bir plağın yırtılması, hedef organlara kan akışını kritik derecede tıkayan pıhtı oluşumuna katkı sağlar; böylece inme, akut miyokardial infarktüs ve periferel vasküler hastalıklar gibi birçok kardiyovasküler hastalığın oluşmasına neden olur. Bu hastaların tamamı küresel mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerindendir (153, 154). Aterosklerozisin engellenmesinde bilgisayar tomografisi, anjiogramlar ve kırılgan plakları ölçen manyetik rezonans görüntüleme gibi teknikler; tedavide ise plak birikimi ve instabilite ile doğrudan ilişkili yükselen lipidlerin tersine çevrilmesi, stent takılarak kan akımı takviyesi ve trombektomi gibi ufuk açıcı gelişmeler vardır (155, 156). Bu ilerlemelere rağmen, aterosklerozis hala önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (154).

Ateroskleroz, önceden beri arterial duvarda kolesterol ve pıhtı birikmesi olarak incelendi. Ancak, 1858 yılında, Rudolf Virchow aterosklerozu yağ birikmesi gibi basit bir süreçten daha aktif olarak inflamatuvar doku reaksiyon süreci olarak tanımlamıştır (157). Ateroskleroz patolojisi erken yaşlarda ortaya çıkabilir ve aktif olarak değişen derecelerde şiddete dönüşebilir (154).

Ateroskleroz çalışmalarının ana odağı pasif lipid birikimi olması ve inflamatuvar yanıtta makrofajların yer almasının yüzyıldan fazladır biliniyor olmasına rağmen, aterosklerozun makrofaj ilişkili lipid işleme süreci ve ilerlemesinin altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Homosistein seviyesindeki artış olan hiperhomosisteinemi aterotromboz ile ilişkili olan morbidite ve ateroskleroz için bir risk faktörüdür (154).

Ateroskleroz kronik inflamasyonu teşvik eden lipid tutulumu, oksidasyonu ve modifikasyonu ile başlar. Aterosklerotik lezyonlar arterlerin iç tabakasında -intima- başlar ve media ve adventitiya tabakaları dahil olmak üzere tüm arter duvarını aşamalı olarak etkiler. Ateroskleroz, kalp, beyin, kollar, bacaklar, pelvis ve böbrekler olmak

üzere vücudun herhangi bir arterini etkileyebilmektedir. Sonuç olarak, arterleri etkileyen farklı hastalıklar gelişebilmektedir.



Şekil 2-16: Ateroskleroz oluşumunun temel aşamaları <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/arteriosclerosis-atherosclerosis/symptoms-causes/syc-20350569> (158)'den değiştirilerek alınmıştır.

Dört farklı antik coğrafik bölgelerdeki mumyalar üzerinde yapılan bir çalışmada aterosklerozun o zamanda da var olduğunu (4000 yıldan fazladır) ve modern zamanda aynı patolojik özellikleri gösteren bir hastalık olduğunu ortaya çıkarmıştır (159, 160).

2.6. Ateroskleroz ve Homosistein

Son 10 yıldır, homosistein kardiyovasküler hastalıklar için değiştirilebilir, bağımsız bir risk faktörü olarak anılmaktadır (161, 162). Hiperhomosisteinemi ve erken karotid arter aterosklerozlu metabolik sendrom arasındaki ilişki hala tam bilinmemektedir (161).

Hiperhomosisteinemi, vücutta çok fazla homosistein olma durumudur. Hiperhomosisteineminin başlıca nedeni homosistein biyosentezi ile ilişkili enzim ve kofaktörlerin disfonksiyonudur (163). Diğer nedenler ise aşırı metionin alımı, birkaç hastalık ve bazı ilaçların yan etkileridir. Tablo 6'da homosistein seviyesinin yükselmesinin nedenleri özetlenmiştir. Hiperhomosisteinemi ateroskleroz (164), konjektif kalp yetmezliği (165), yaş ilişkili maküler dejenerasyon (166), Alzheimer hastalığı (167) ve işitme kaybı (168) dahil olmak üzere bir çok hastalığı tetiklemektedir. Homosistein seviyesi ve çeşitli semptomlar arasında pozitif ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu sebeple homosisteinin yüksek olması çeşitli hastalıkların temel sebebi veya hastalığı kötüleştirici faktör olabilir (169-171). Fakat bu bağlantılar tamamen anlaşılamamıştır (162).

Tablo 2-8: Homosistein yüksekliği nedenleri (130, 172)

1. Kalıtsal nedenler

a) Transsülfürasyon anomalileri

Sistation sentaz eksikliği

b) Remetilasyon anomalileri

Kusurlu B₁₂ vitamini transportu

Kusurlu B₁₂ koenzimi sentezi

Kusurlu metiyonin sentaz

5, 10 metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliği veya kusuru

2. Edinsel nedenler

a) Yaşam tarzı faktörleri

Sigara kullanımı

Kahve tüketimi

b) Hastalıklar

Kronik böbrek yetmezliği

Akut lenfoblastik lösemi

Sedef hastalığı

Hipotiroidi

Diyabet

Anorexia nervosa

Solid organ transplantasyonları

c) Eksiklik durumları

Kobalamin (B₁₂) vitamini eksikliği

Folat eksikliği

Piridoksin (B₆) vitamini eksikliği

d) İlaçlar

Metotreksat (kemoterapötik ajan, dihidrofolat redüktaz inhibitörü)

Nitroz oksit (metiyonin sentaz inhibitörü)

6-azaüridin triasetat (bir B₆ vitamini antagonisti)

Doğum kontrol hapları, azarabine (B₁₂ vitamini antagonistleri)

Antikonvülsanlar, örn. Fenitoin ve karbamazepin (folat antagonistleri)

Hiperhomosisteinemi ve hipertansiyon ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar, her ikisinin de kardiyovasküler olayları artıran bir risk olduğunu göstermiştir (173). Yapılan geniş bir epidemiyolojik çalışmada (NHANES III), homosistein seviyelerindeki her bir 5µmol/L'lik artışın erkeklerde SKB'de 0.7 mmHg, DKB'de 0.5 mmHg'lik artışa; kadınlarda ise SKB'de 1.2 mmHg, DKB'de 0,7 mmHg'lik artışa neden olduğu ortaya çıkarılmıştır (174). Ancak, homosistein düşürücü müdahalelerin hipertensif popülasyondaki etkisi paradoks olarak gözükmemektedir (173).

Homosistein oksidatif stres durumunun bir belirteci olarak anılmaktadır ve homosisteinin vaskülatör üzerindeki etkisi patojeniktir (173, 175). Hiperhomosisteinemi süresince artan reaktif oksijen türleri (ROT), matriks metalloproteinaz (MMP) ve azalan endotelial nitrik oksit (NO) vasküler kasılma ve sertliğe neden olur (173). Reaktif oksijen türleri vasküler, renal, kardiyak fonksiyon ve yapısını hücre büyümesini, kasılma/gevşeme ve redoks-bağımlı sinyal yolağı aracılığıyla modüle ederek etkiler (174). Hiperhomosisteinemi kollajen sentezinin de artmasına ve elastin/kollajen oranında dengesizliğe neden olur. Daha da önemli olarak, hiperhomosisteinemi anjiyotensin II'nin upregulasyonuna ve daha sonra hipertansiyona yol açan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aktivitesini teşvik eder (177).

2.7. Homosistein ve Hipertansiyon

Artan homosistein seviyeleri ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik yapılan çok sayıda klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda karşıt, çelişkili

sonuçlara varılmıştır. Bu nedenle, hiperhomosisteinemi ve hipertansiyon arasındaki ilişki hala tartışmalıdır.

Hiperhomosisteinemi, serum homosistein seviyesinin $>10 \mu\text{mol/L}$ olması olarak tanımlanmaktadır. Hiperhomosisteineminin hipertansiyon ve kardiyovaskülelere yol açtığı önerilen ana mekanizma vasküler düz kas ve endotelial hücrelerin homosistein-aracılı oluşan hasardır. Bu hasar, sırayla, arteriyal vazodilasyon ve vasküler bütünlüğün kaybına yol açar ve böylece kan basıncı artar ve ateroskleroza hızlandırır.

Hiperhomosisteineminin neden olduğu hipertansiyonun altında yatan mekanizmalar artan arteriyal sertlik ve renal sodyum reabsorpsiyonu (178), nitrik oksit biyoyararlanımının ve vazodilatör kapasitesinin azalması, oksidatif stres, arteriyolar kasılma, insülin direnci ve aşırı genomik DNA metilasyonunun uyarılmasıdır (179).

Metiyonin yüklemesi ile uyarılan akut hiperhomosisteinemi, sağlıklı erkek bireylerde nabız sayısını 49-53 mmHg civarında artmasına neden olmuştur (180). Artmış homosisteineminin B_{12} ve B_6 vitamini verilerek düzeltilmesi, hipertansiyonun tedavisi için yararlı bir adjuvan terapi olabilir. Ancak bu potansiyel terapötik ajanların etkinliğinin ve tolere edilebilirliğinin kanıtlanması için daha ileri kontrollü randomize denemelere ihtiyaç vardır (181).

Çoklu organ hasarında homosisteinin fizyolojik bir rolü önerilmiş olmasına rağmen, bu olumsuz etkilere aracılık ettiği kesin mekanizmalar bilinmemektedir. Fakat zarar görmüş vasküler endotelial ve düz kas hücre fonksiyonu ile ilişkili olabilir. Bunun yanı sıra, hiperhomosisteinemi, hipertansiyonla ilişkili glomerular hasar gibi hedef organ hasarında önemli bir patojenik faktör olabilir (181). Şekil 2-15'te artan homosistein seviyelerine hipertansif cevaba aracılık eden faktörler özetlenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı

Tez projemizde hasta ve kontrol grubu olmak üzere iki grup üzerinde çalışılmıştır. İlk grup İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Kardiyoloji Anabilim Dalı poliklinikleri tarafından takip edilen hipertansiyon tanısı konmuş bireylerden oluşmaktadır. İkinci grup ise, 20-80 yaş aralığında herhangi bir kronik sağlık problemi olmayan ve risk faktörlerini taşımayan sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. Diğer klinik parametrelere ait ayırmalar yukarıda belirtilen klinik tarafından yapılmış ve kan örnekleri bu birim tarafından sınıflandırılarak anabilim dalımıza gönderilmiştir.

Hipertansiyon Hasta Grubu: 20-80 yaş aralığında yalnızca hipertansiyonu olan hasta bireyler çalışmaya dâhil edilmiştir.

Kontrol grubu: 20-80 yaş aralığında herhangi bir kardiyovasküler hastalık bulgusu, hipertansiyon, metabolik rahatsızlık (diyabet, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği vs.) ve lipid metabolizma bozukluğu olmayan sağlıklı bireyler kontrol grubuna alınmıştır.

Her iki gruptaki örnekler cinsiyet açısından eşlenik olarak tutulmuştur. İki grubun rutin kan tetkikleri esnasında halihazırda alınmış olan periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı.

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

3.2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Agaroz (GeneDirex, Tayvan)
- Etil Alkol (Merck, Almanya)
- Etilen Diamin Tetra Asetat (EDTA, dissodium salt) (Sigma, Amerika)
- 6X Yükleme Boyası (GeneDirex, Tayvan)
- Tris (Sigma, Amerika)
- Borik Asit (Sigma, Amerika)
- DNA İzolasyon Kiti (Jena Bioscience, Almanya)
- ELISA Kiti (YH Biosearch Laboratory, China)

3.2.2. Kullanılan Cihazlar

- +4 °C Buzdolabı (Profilo)
- -20 °C Buzdolabı (Profilo)
- -80 °C Derin Dondurucu (ESCO Lexicon II ULT Freezer, Singapur)
- Otoklav (Nüve, Türkiye)
- Soğutmalı Santrifüj (Beckman Coulter, Inc. Allegra X-30R)
- Mikrosantrifüj (Beckman Coulter, Inc. Allegra 16)
- Otomatik Mikropipet Seti (Axygen, Hindistan)
- PCR Cihazı (BioRad Thermal Cycler, Amerika)
- NanoDrop Cihazı (Thermo Scientific ND-2000, Amerika)
- Jel Görüntüleme Cihazı (GE Healthcare, İngiltere)

3.2.3. Kullanılan Çözelti ve Tamponlar

- **10x Tris-Borik Asit-Etilen Diamin Tetra Asetat (TBE)**

108 g Tris baz ve 5 g Borik asit, 7,5 g EDTA (disodyum tuzu) ve 800 ml ddH₂O manyetik karıştırıcıda çözündürüldükten sonra balon jojeye aktararak 1 litreye tamamlanır. Hazırlanan çözelti oda ısısında saklanır.

1x Tris-Borik Asit-Etilen Diamin Tetra Asetat (TBE)

100 ml 10x TBE balon jojeye konulur ve üzerine 1000 ml'ye tamamlanacak şekilde ddH₂O eklenerek çalkalanır ve oda ısısında saklanır.

- **%70'lik Etil Alkol**

70 ml %100 etil alkol steril distile su ile 100 ml'ye tamamlanarak hazırlanır.

3.3. Periferik Kandan Serum Ayrılması ve DNA İzolasyonu

Periferik kandan serum ayrılması için 5cc periferik kan örneği kuru tüpe alınarak oda sıcaklığında 15-20 dakika kadar bekletildi. Daha sonra 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek, santrifügasyon işleminden sonra tüpte üstte kalan serum sıvısı steril mikropipet uçları ile alınarak 0,5 ml'lik steril polipropilen ependorf tüplerine konuldu ve serum örnekleri ELISA yapıncaya kadar -80°C lik dolapta saklandı.

DNA izolasyonu için alınan 5cc EDTA'lı kan örneği Jena Bioscience DNA izolasyon kiti kullanılarak uygun prosedüre göre işleme tabi tutuldu ve genomik DNA izole edildi.

3.2.1. Kit İçeriği

Kan Lizis Solüsyonu, Lizis Solüsyonu, Bağlanma Solüsyonu, RNase A, Proteinaz K, Aktivasyon Solüsyonu, Yıkama Solüsyonu, Elüsyon Solüsyonu, Spin Kolonları ve 2ml Toplama Tüpü.

3.2.2. Kan Örneklerinden Lizat Hazırlanması

İlk olarak kuru ısıtıcı blok 10 dk süre ile 60 °C'ye ayarlandı ve strafor içine bir miktar buz koyuldu. Sonrasında 200 µl kan örneği 1,5 ml'lik steril ependorf tüpüne koyuldu ve üstüne 1 ml Kan Lizis Solüsyonu eklendi. Hazırlanan karışım buzda 10 dk inkübe edildi. İnkübasyon boyunca örnekler 2-3 kez vortekslendi. İnkübasyon sonunda beyaz kan hücrelerinin çöktürülmesi için örnekler 10,000 g'de 10 dk santrifüj edildi. Üst sıvı olan süpernatant tamamen dökülür.

3.2.3. Beyaz Kan Hücrelerinin Lizisi

Süpernatant döküldükten sonra 300 µl Lizis Buffer ve 2 µl RNase A ependorfa koyuldu ve 30-60 sn hızlıca vortekslendi. 8 µl Proteinaz K eklendi ve pipetaj yapılarak homojenize olması sağlandı. Örnekler 60 °C'de 10 dk inkübe edildi ve 5 dk soğuması için bekletildi. İnkübasyon sonrası 300 µl Bağlama Solüsyonu eklendi ve hızlıca vortekslendi. Tüp buz içinde 5 dk süreyle bekletildi ve 10,000 g'de 5 dk santrifüj edildi.

3.2.4. Lizatın Kolona Yüklenmesi

Süpernatant, kit içerisinde hazır olarak bulunan 2 ml'lik spin kolonun ortasına pipet ile aktarıldı. Kolon, 10,000 g'de 1 dk santrifüj edildi.

3.2.5. İlk Yıkama

Tüpün üst kısmında kalan süpernatant döküldü ve aynı kolona 500 µl Yıkama Buffer'ı eklendi. 10,000 g'de 30 sn santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant döküldü.

3.2.6. İkinci Yıkama

Kolona tekrardan 500 µl Yıkama Buffer'ı eklendi ve tekrar 10,000 g'de 30 sn santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant döküldükten sonra kolon, buffer kalıntılarını kaldırmak için boş olarak 10,000 g'de 1 dk tekrardan santrifüj edildi. 2 ml'lik yıkama ependorfu atıldı ve kolon elüsyon tüplerine yerleştirildi ve DNA'nın elüsyon aşamasına geçildi.

3.2.7. DNA'nın Elüsyonu

Elüsyon tüpü içine yerleştirilen kolonun tam ortasına 40-50 µl Elüsyon Buffer'ı eklendi. Oda sıcaklığında 1 dk boyunca inkübasyona bırakıldı ve ardından 10,000 g'de 2 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kolondan tüpe geçen DNA örnekleri ölçümleri yapıldıktan sonra daha sonraki deney aşamalarına kadar -20°C'de saklandı.

3.2.8. İzole Edilen DNA'nın Kalite ve Konsantrasyon Tayini

Spektrofotometrik olarak, 260nm ve 280nm dalga boylarında yapılan ölçümlerle DNA'nın saflığı ve konsantrasyonu ölçüldü. 50µg/ml çift iplikli DNA içeriğinin 260nm dalga boyunda 1 optik dansite (OD) verdiği kabul edilmektedir. 260 nm'deki ölçüm değeri aşağıdaki formüle uygulanarak DNA konsantrasyonu hesaplandı.

$$\text{DNA Konsantrasyonu: } OD_{260} \times 50\mu\text{g/ml}$$

DNA örneklerinin saflığı OD_{260}/OD_{280} oranı kullanılarak belirlendi. Yeterince iyi saflıkta kabul edilen DNA'nın OD_{260}/OD_{280} değeri yaklaşık 1,8'dir. Ortamda fenol veya protein mevcutsa bu oran 1,8'den küçük olacaktır. OD_{260}/OD_{280} değeri 2'den büyükse ortamda RNA bulunduğu anlamına gelmektedir.

3.4. MTHFR Gen Varyasyonlarının Belirlenmesi

İzole edilen DNA örnekleri MTHFR geni C677T ve A1298C varyasyonlarına uygun spesifik primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle uygun sıcaklık koşullarında çoğaltıldı ve Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) tekniği ile spesifik kesim enzimleri kullanılarak polimorfizmler belirlendi.

3.4.1. MTHFR C677T Tek Baz Polimorfizminin Belirlenmesi

MTHFR C677T bölgesinin amplifikasyonunda kullanılan spesifik primerlerin nükleotid dizisi aşağıdaki gibidir. Aşağıdaki primer dizileri 198 bç'lik bölgeyi çoğaltmaktadır.

Forward Primer: 5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3'

Reverse Primer: 5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3'

DNA örneklerinden ilgili bölgenin amplifikasyonu için son hacim 25 µl olacak şekilde PCR karışımı (ddH₂O, Taq polimeraz enzimi, 10x reaksiyon çözeltisi, özgün primer çifti, deoksinükleotid trifosfat karışımı (dNTP) Tablo 3-1'de verilen miktarlara göre hazırlandı ve DNA örnekleri 0,5-1 µg olacak şekilde PCR karışımlarına eklendi.

Tablo 3-1: MTHFR C677T bölgesi için PCR Karışım Bileşenleri

Karışım Bileşenleri	Miktar (µl)
MasterMix	21 µl
Primer (F) (10µM)	1 µl
Primer (R) (10µM)	1 µl
DNA	2 µl
Toplam	25 µl

0,2 ml'lik PCR ependorf tüplerinde hazırlanan örnekler Tablo 3-2'de verilen koşullara göre daha önceden hazırlanan BioRad Thermal Cycler cihazına koyularak amplifikasyon gerçekleştirildi.

Tablo 3-2: MTHFR C677T bölgesi için PCR koşulları

İşlem	Sıcaklık	Zaman	
Ön Denatürasyon	95 °C	5 dakika	
Denatürasyon	94 °C	45 saniye	} 40 döngü
Primer Bağlanması	58 °C	45 saniye	
Zincir Uzaması	72 °C	45 saniye	
Son Uzama	72 °C	5 dakika	

PCR işleminin tamamlanması ardından doğru bölgenin çoğaltıldığından emin olmak için %2'lik agaroz jel hazırlandı. Hazırlanacak jelin yoğunluğu DNA dizisinin uzunluğuna uygun olarak belirlendi. %2'lik jel hazırlanması için 4 gr toz agaroz 200 ml 1X TBE solüsyonuna eklenerek mikrodalga fırında kaynatıldı ve agaroz karışımı homojen olarak sağlandı.

Hazırlanan homojen karışıma çeker ocak altında yaklaşık 1,5-2 µl etidyum bromür eklenerek karıştırıldı ve homojen olarak dağılması sağlandı. Hazırlanan homojen karışım jel kabına hava kabarcığı kalmaması için kabın bir ucundan yavaş bir şekilde döküldü ve uygun kuyucuklu taraklar yerleştirildi ve jelin donması için beklendi. Jel donduktan sonra kuyucuklar zarar görmeyecek şekilde taraklar çıkartıldı ve jel içinde 1x TBE solüsyonu bulunan elektroforez tankına yerleştirildi.

İlk kuyucuğa 50 bç'lik marker yüklendi. Sonraki kuyucuklara ise 5 µl PCR örnekleri ile yaklaşık 1 µl loading dye (yükleme boyası) parafin üzerinde karıştırılarak yüklendi. Yürütme işlemi PCR örnekleri için 120 volt'da 20 dk süreyle yapıldı. Yürütme işleminin tamamlanmasının ardından bantların görüntülenip yorumlanabilmesi için ultraviyole ışık altında görüntüleme cihazı ile görüntülendi.

PCR işlemi ve ardından agaroz jel elektroforezinin tamamlanmasının ardından polimorfik bölgelerin saptanabilmesi için MTHFR C677T bölgesine spesifik kesim enzimi HinfI restriksiyon endonukleaz enzimi ile kesim işlemi gerçekleştirildi. Kesim protokolü için gerekli bileşenler ve miktarları Tablo 3-3'deki gibidir.

Tablo 3-3: MTHFR C677T bölgesi için kesim protokolü

Karışım Bileşenleri	Miktar (µl)
dH₂O	12 µl
Buffer	2,5 µl
HinfI Kesim Enzimi	0,5 µl
PCR ürünü	10 µl
Toplam	25 µl

Tablo 3-3'teki kesim protokolüne göre kesim örnekleri hazırlandıktan sonra 10 dakika 37°C'de, ardından enzim inaktivasyonu için 20 dakika 65°C'de inkübe edildi.

Kesim süreci tamamlandıktan sonra polimorfik bantların okunabilmesi ve varyantların saptanabilmesi için %3'lük agaroz jel hazırlandı. %3'lük jel hazırlanması için 6 gr toz agaroz 200 ml 1X TBE solüsyonuna eklenerek mikrodalga fırında kaynatıldı ve agaroz karışımı homojen olarak sağlandı.

Agaroz jel daha önce verildiği gibi hazırlandı. İlk kuyucuğa 50 bç'lik marker yüklendi. Sonraki kuyucuklara ise 5 µl kesim örnekleri ile yaklaşık 1 µl loading dye (yükleme boyası) parafin üzerinde karıştırılarak yüklendi. Yürütme işlemi kesim örnekleri için 100 volt'da 30 dk süreyle yapıldı. Yürütme işleminin tamamlanmasının ardından bantların görüntülenip yorumlanabilmesi için ultraviyole ışık altında görüntüleme cihazı ile görüntülendi.

3.4.2. MTHFR A1298C Tek Baz Polimorfizminin Belirlenmesi

MTHFR A1298C bölgesinin amplifikasyonunda kullanılan spesifik primerlerin nükleotid dizisi aşağıdaki gibidir. Aşağıdaki primer dizileri 241 bç'lik bölgeyi çoğaltmaktadır.

Forward Primer: 5'-ATGTGGGGGGAGGAGCTGAC-3'

Reverse Primer: 5'-GTCTCCCAACTTACCCTTCTCCC-3'

DNA örnekleri Tablo 3-4'te verilen uygun miktarda bileşenlerin karıştırılması ile PCR karışımı hazırlandı.

Tablo 3-4: MTHFR A1298C bölgesi için PCR bileşenleri

Karışım Bileşenleri	Miktar (µl)
MasterMix	21 µl
Primer (F) (10µM)	1 µl
Primer (R) (10µM)	1 µl
Taq Polimeraz	1 µl
DNA	2 µl
Toplam	25 µl

0,2 ml'lik PCR ependorf tüplerinde hazırlanan örnekler Tablo 3-5'te verilen koşullara göre daha önceden hazırlanan BioRad Thermal Cycler cihazına koyularak amplifikasyon gerçekleştirildi.

Tablo 3-5: MTHFR A1298C bölgesi için PCR koşulları

İşlem	Sıcaklık	Zaman	
Ön Denatürasyon	95 °C	8 dakika	
Denatürasyon	94 °C	1 dakika	} 40 döngü
Primer Bağlanması	63 °C	1 dakika	
Zincir Uzaması	72 °C	1 dakika	
Son Uzama	72 °C	10 dakika	

PCR işleminin tamamlanması ardından doğru bölgenin çoğaltıldığından emin olmak için %2'lik agaroz jel hazırlandı. Hazırlanacak jelin yoğunluğu DNA dizisinin uzunluğuna uygun olarak belirlendi. %2'lik jel hazırlanması için 4 gr toz agaroz 200 ml 1X TBE solüsyonuna eklenerek mikrodalga fırında kaynatıldı ve agaroz karışımı homojen olarak sağlandı.

Hazırlanan homojen karışıma çeker ocak altında yaklaşık 1,5-2 µl etidyum bromür eklenerek karıştırıldı ve homojen olarak dağılması sağlandı. Hazırlanan homojen karışım jel kabına hava kabarcığı kalmaması için kabın bir ucundan yavaş bir şekilde döküldü ve uygun kuyucuklu taraklar yerleştirildi ve jelin donması için beklendi. Jel donduktan sonra kuyucuklar zarar görmeyecek şekilde taraklar çıkartıldı ve jel içinde 1x TBE solüsyonu bulunan elektroforez tankına yerleştirildi.

İlk kuyucuğa 50 bç'lik marker yüklendi. Sonraki kuyucuklara ise 5 µl PCR örnekleri ile yaklaşık 1 µl loading dye (yükleme boyası) parafin üzerinde karıştırılarak yüklendi. Yürütme işlemi PCR örnekleri için 120 volt'da 20 dk süreyle yapıldı. Yürütme işleminin tamamlanmasının ardından bantların görüntülenip yorumlanabilmesi için ultraviyole ışık altında görüntüleme cihazı ile görüntülendi.

PCR işlemi ve ardından agaroz jel elektroforezinin tamamlanmasının ardından polimorfik bölgelerin saptanabilmesi için MTHFR A1298C bölgesine spesifik kesim enzimi MboII restriksiyon endonukleaz enzimi ile kesim işlemi gerçekleştirildi. Kesim protokolü için gerekli bileşenler ve miktarları Tablo 3-6'daki gibidir.

Tablo 3-6: MTHFR A1298C bölgesi için kesim protokolü

Karışım Bileşenleri	Miktar (µl)
dH ₂ O	12,6 µl
Buffer	2 µl
MboII Kesim Enzimi	0,4 µl
PCR ürünü	5 µl
Toplam	20 µl

Tablo 3-6'daki kesim protokolüne göre kesim örnekleri hazırlandıktan sonra 20 dakika 37°C'de, ardından enzim inaktivasyonu için 60 dakika 80°C'de inkübe edildi.

Kesim süreci tamamlandıktan sonra polimorfik bantların okunabilmesi ve varyantların saptanabilmesi için %3'lük agaroz jel hazırlandı. %3'lük jel hazırlanması için 6 gr toz agaroz 200 ml 1X TBE solüsyonuna eklenerek mikrodalga fırında kaynatıldı ve agaroz karışımı homojen olarak sağlandı.

Agaroz jel daha önce verildiği gibi hazırlandı. İlk kuyucuğa 50 bç'lik marker yüklendi. Sonraki kuyucuklara ise 5 µl kesim örnekleri ile yaklaşık 1 µl loading dye (yükleme boyası) parafin üzerinde karıştırılarak yüklendi. Yürütme işlemi kesim örnekleri için 100 volt'da 30 dk süreyle yapıldı. Yürütme işleminin tamamlanmasının ardından bantların görüntülenip yorumlanabilmesi için ultraviyole ışık altında görüntüleme cihazı ile görüntülendi.

3.5. Serumda Homosistein Seviyelerinin Belirlenmesi

Kuru tüplerde alınan periferik kan örneklerinden santrifüj ile ayrılan ve -80°C'de saklanan serum örneklerinde ELISA tekniği ile homosistein konsantrasyonlarına bakıldı.

3.5.1. Standart Solüsyonların Dilüsyonu

32 nmol/ml	Standart No.5	120 µl Orijinal Standart + 120 µl Standart Dilüent
16 nmol/ml	Standart No.4	120 µl Standart No.5 + 120 µl Standart Dilüent
8 nmol/ml	Standart No.3	120 µl Standart No.4 + 120 µl Standart Dilüent
4 nmol/ml	Standart No.2	120 µl Standart No.3 + 120 µl Standart Dilüent
2 nmol/ml	Standart No.1	120µl Standart No.2 + 120 µl Standart Dilüent

3.5.2. Örnek Enjeksiyonu:

- Blank kuyucuğu: **örnek ve biotin ve streptavidin-HRP ile işaretli anti-Hcy antikor eklenmez;** kromojen reagent A&B ve stop solüsyonu eklendi; her bir aşama aynı anda ilerletilmesine dikkat edildi.
- Standart solüsyon kuyucuğu: 50 µl standart ve 50 µl streptomisin-HRP eklendi.
- Test edilecek örnek kuyucukları: 40 µl örnek ve sonra 10 µl Hcy antikorları ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Seal plate membranı ile plate'in üstü kapatıldı ve hızlı bir şekilde çalkalandı. 37°C'de 60 dk inkübasyona bırakıldı.

3.5.3. Yıkama solüsyonlarının hazırlanması:

Yıkama konsantrasyonu (30X) distile su ile dilüte edildi.

3.5.4. Yıkama:

Seal plate membran dikkatlice kaldırılıp sıvı boşaltıldı ve kalan damlalar silkelendi. Her bir kuyucuğa yıkama solüsyonu eklenip, 30 sn bekletildi ve boşaltıldı. Bu işlem 5 kez tekrarlandı.

3.5.5. Renk Oluşumu:

İlk olarak her bir kuyucuğa 50 µl kromojen reagent A eklendi ve sonra her bir kuyucuğa 50 µl kromojen reagent B eklendi. Hızlı bir şekilde çalkalandı. Renk oluşumu için karanlık bir ortamda 37°C’de 10 dk inkübasyona bırakıldı.

3.5.6. Reaksiyonun Durdurulması:

Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa **50 µl** stop solüsyonu eklendi (Eklendiği anda renk maviden sarıya döndü).

3.5.7. Ölçüm:

Stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dk içinde, plate 450nm dalga boyu altında absorbans ölçümü yapıldı.

3.5.8. Standartların konsantrasyonları ve OD değerlerine göre, standart eğrinin linear regresyon denkliği hesaplandı. Daha sonra örneklerin OD değerlerine göre örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.

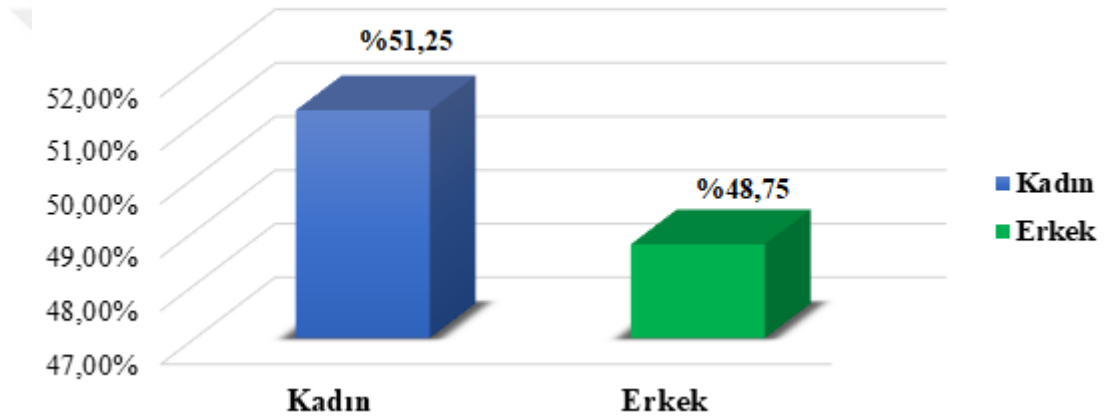
Standart konsantrasyonları apsis, OD değerleri ordinata yazılıp standart eğri çizildi. Örneklerin OD değerlerine göre karşılık gelen konsantrasyonlar yerleştirildi ve örneklerin OD değerlerine göre konsantrasyonları hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

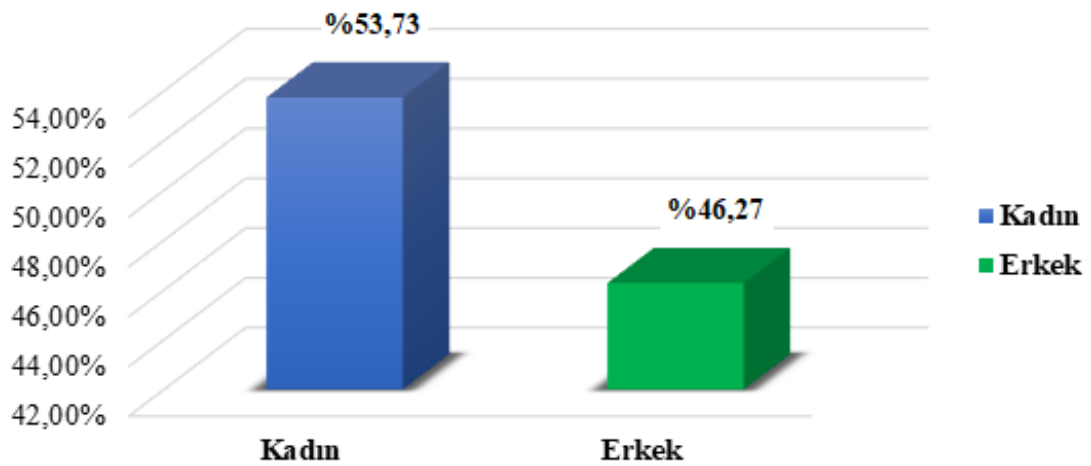
Elde edilen bulgu ve verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 programı ile yapıldı. Hasta ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalı verilerin gösterilmesinde ANOVA, Student’s t testi, ki-kare testi ve lojistik regresyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Tez projemizde toplam 147 örnek olmak üzere iki grup halinde çalışılmıştır. Hasta grubuna İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniklerinde takip edilen hipertansiyon tanısı almış 80 hasta birey (41 birey kadın %51,25; 39 birey erkek %48,75) dahil edilmiştir (Şekil 4-1). Kontrol grubuna ise herhangi bir patolojik bulgusu olmayan 67 sağlıklı birey (36 birey kadın %53,73; 31 birey erkek %46,27) dahil edilmiştir (Şekil 4-2). Yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksine (VKİ) dair verileri Tablo 4-1’de verildiği gibidir.



Şekil 4-1: Hasta grubu cinsiyet dağılımı



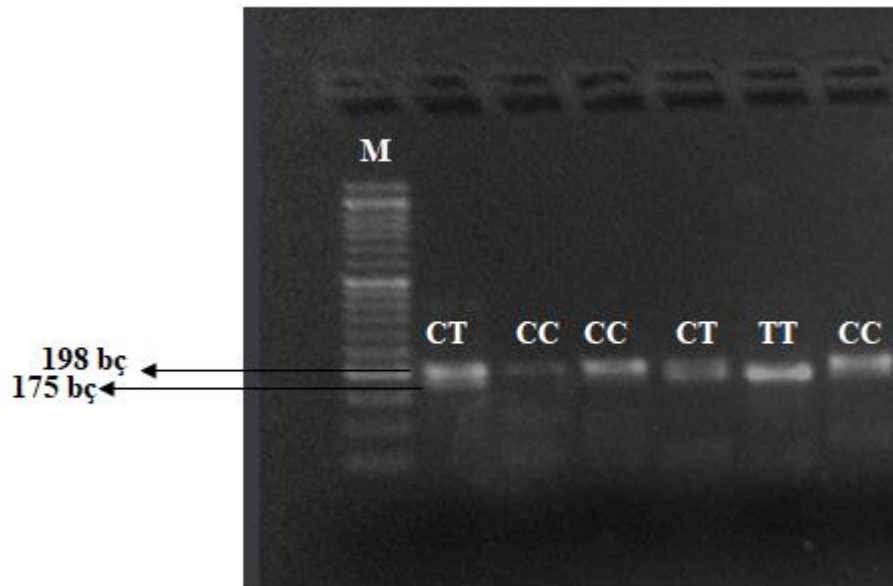
Şekil 4-2: Kontrol grubu cinsiyet dağılımı

Tablo 4-1: Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler

Parametreler	Kontrol (n=67)	Hasta (n=80)	p
Yaş	39,21 ± 1,19	62,14 ± 1,59	<0,001
Boy	168,39 ± 1,18	166,22 ± 0,83	0,125
Kilo	76,64 ± 1,92	72,24 ± 1,4	0,061
Vücut kitle indeksi (VKİ)	26,91 ± 0,54	26,08 ± 0,43	0,23

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki istatistiksel farklılık Student's t-testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan analizde yaşın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,001$), boy, kilo ve VKİ'nin anlamsız olduğu (sırasıyla 0,125, 0,061 ve 0,23) görülmüştür.

Her iki gruba ait kan örneklerinden PCR-RFLP yöntemi kullanılarak genotipleme yapıldı. Agaroz jel elektroforez görüntülerinde MTHFR C677T polimorfizmi için 198 bç'lik tek bant CC; 198 ve 175 bç'lik bant CT, 175 bç'lik bant da TT genotipini belirtmektedir (Şekil 4-3).

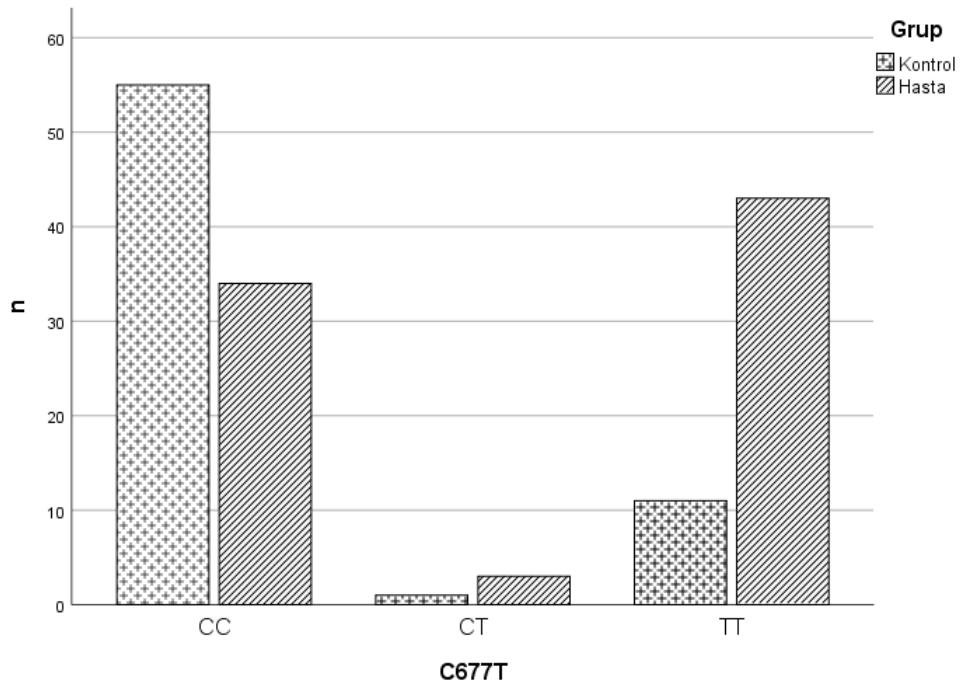
**Şekil 4-3: MTHFR C677T jel görüntüsü**

Hasta ve kontrol grupları arasında genotip frekansları arasında istatistiksel anlamlılık olup olmadığı ki-kare (χ^2) testi ile incelendi (Tablo 4-2).

Tablo 4-2: Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR C677T ve A1298C genotip frekanslar ve p değerleri

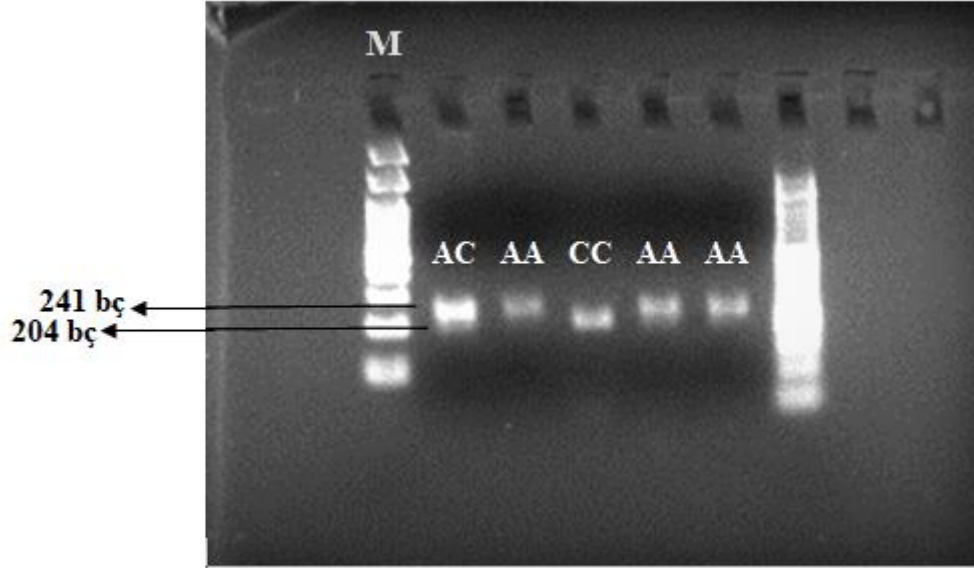
	Genotip	Kontrol		Hasta		P
		n	n %	n	n %	
C677T*	CC	55	61,80%	34	38,20%	<0,001
	CT	1	25,00%	3	75,00%	
	TT	11	20,40%	43	79,60%	
A1298C	AA	22	37,30%	37	62,70%	0,058
	AC	12	38,70%	19	61,30%	
	CC	33	57,90%	24	42,10%	

MTHFR C677T genotip dağılımı incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel bir anlamlılık gözlemlendi ($p < 0,001$) (Tablo 4-2, Şekil 4-4). Kontrol grubunda en fazla CC (%61,80) genotipi gözlenirken, hasta grubunda ise en fazla TT (%79,60) genotipi gözlenmiştir.



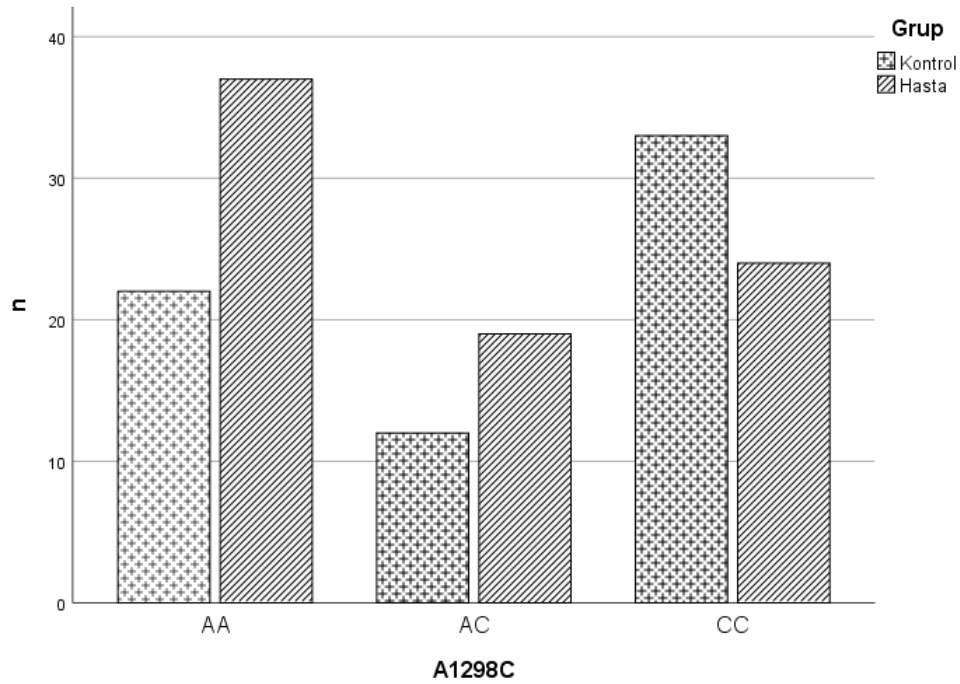
Şekil 4-4: Hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR C677T genotip dağılımı

Agaroz jel elektroforez görüntülerinde MTHFR A1298C polimorfizmi için 241 bç'lik tek bant AA, 241 ve 204 bç'lik bant AC, 204 bç'lik bant da CC genotipini belirtmektedir (Şekil 4-5).



Şekil 4-5: MTHFR A1298C jel görüntüsü

MTHFR A1298C genotip dağılımları incelendiğinde ise, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel bir anlamlılık gözlenmemiştir ($p=0,058$) (Tablo 4-2, Şekil 4-6). Hasta ve kontrol grupları genotip dağılımları incelendiğinde birbirine yakın oranlar olduğu görülmüştür.



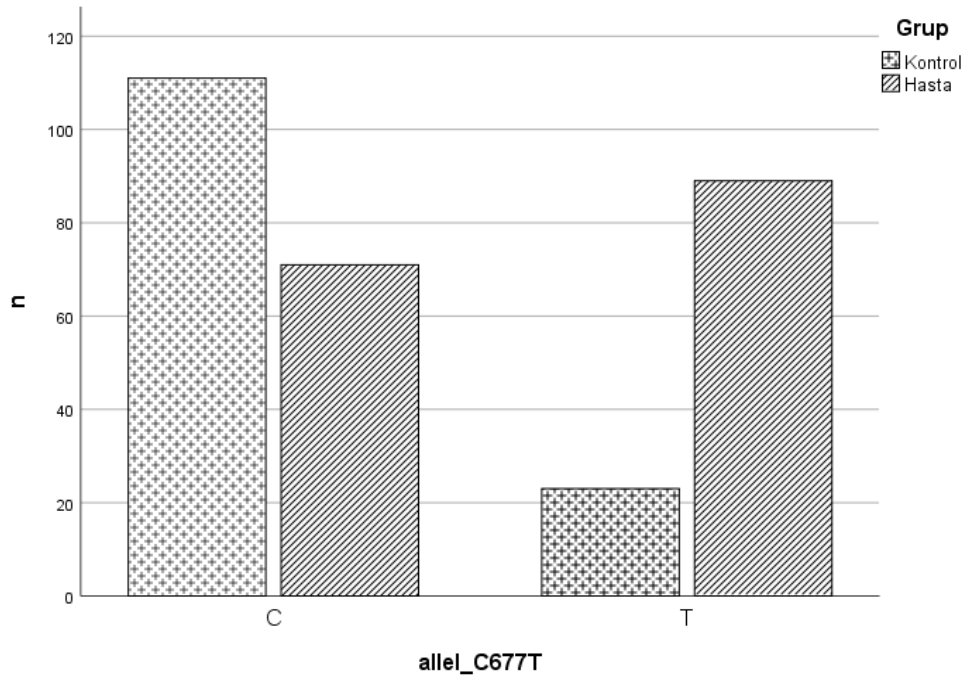
Şekil 4-6: Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR A1298C genotip dağılımı

Hasta ve kontrol grupları arasında allel frekans dağılımları incelendiğinde hem MTHFR C677T, hem de A1298C allel frekansı dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmiştir (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,005$) (Tablo 4-3).

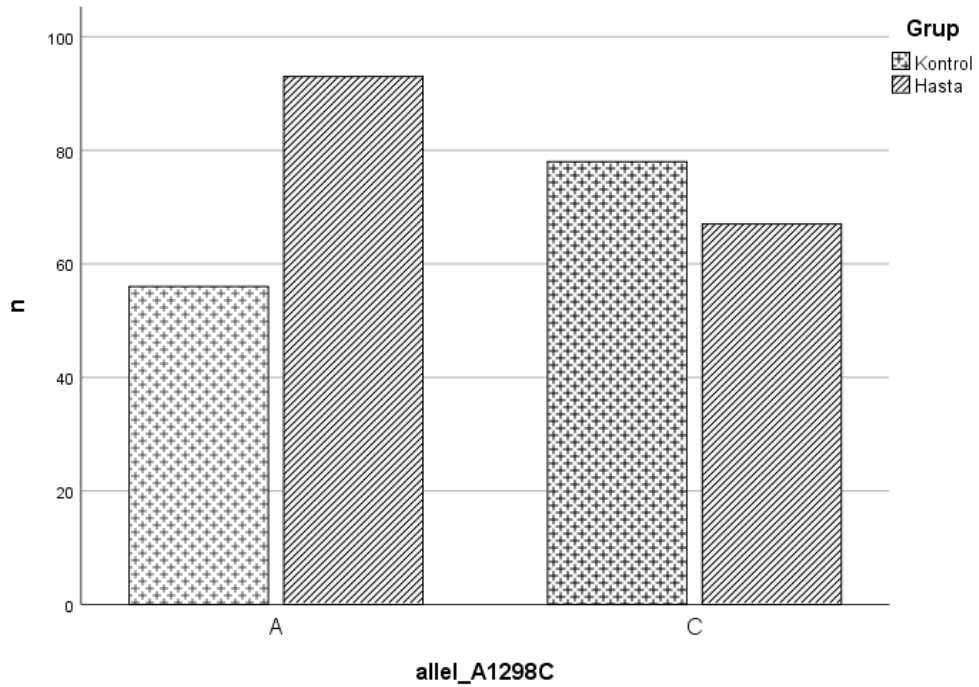
Tablo 4-3: Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR C677T ve A1298C allel frekanslarının dağılımı ve p değerleri

	Allel	Kontrol		Hasta		P
		n	n %	n	n %	
C677T*	C	111	61,00%	71	39,00%	<0,001
	T	23	20,50%	89	79,50%	
A1298C*	A	56	37,60%	93	62,40%	0,005
	C	78	53,80%	67	46,20%	

Hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR C677T ve A1298C allel frekans dağılımları her bir polimorfizm için de şekil olarak verilmiştir (sırasıyla, Şekil 4-7 ve 4-8). MTHFR C677T polimorfizmi için C alleli hasta grubunda %39, kontrol grubunda %61 oranında; T alleli ise hasta grubunda %79,50, kontrol grubunda %20,50 oranında saptanmıştır. MTHFR A1298 polimorfizmi için A alleli hasta grubunda %62,40, kontrol grubunda %37,60; C alleli ise hasta grubunda %46,20, kontrol grubunda %53,80 olarak saptanmıştır.



Şekil 4-7: Hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR C677T polimorfizmi allel frekans dağılımı



Şekil 4-8: Hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR 1298 A→C polimorfizmi allel frekans dağılımı

Hardy-Weinberg prensibine göre, gözlenen değerler beklenen değerler ile hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldı. Tablo 4-4'te verildiği gibi MTHFR C677T polimorfizmi için gözlenen ve beklenen değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Tablo 4-5'te ise MTHFR A1298C polimorfizmi için gözlenen ve beklenen değerler karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4-4: Hardy-Weinberg prensibine göre hasta ve kontrol gruplarında MTHFR C677T gözlenen ve beklenen değerlerin karşılaştırılması

	C677T				
	Genotip	Kontrol		Hasta	
		Gözlenen	Beklenen	Gözlenen	Beklenen
Homozigot referans:	CC	55	45,97	34	15,753125
Heterozigot:	CT	1	19,05	3	39,49375
Homozigot varyant:	TT	11	1,97	43	24,753125
Var allel frek:		0,1716		0,56	
	$\chi^2 =$	60,15		68,307	
	p	<0,001		<0,001	

Tablo 4-5: Hardy-Weinberg prensibine göre hasta ve kontrol gruplarında MTHFR A1298C gözlenen ve beklenen değerlerin karşılaştırılması

	A1298C				
	Genotip	Kontrol		Hasta	
		Gözlenen	Beklenen	Gözlenen	Beklenen
Homozigot referans:	AA	22	11,70	37	27,028125
Heterozigot:	AC	12	32,60	19	38,94375
Homozigot varyant:	CC	33	22,70	24	14,028125
Var allel frek:		0,5800		0,42	
	$\chi^2 =$	26,75		20,98	
	p	<0,001		<0,001	

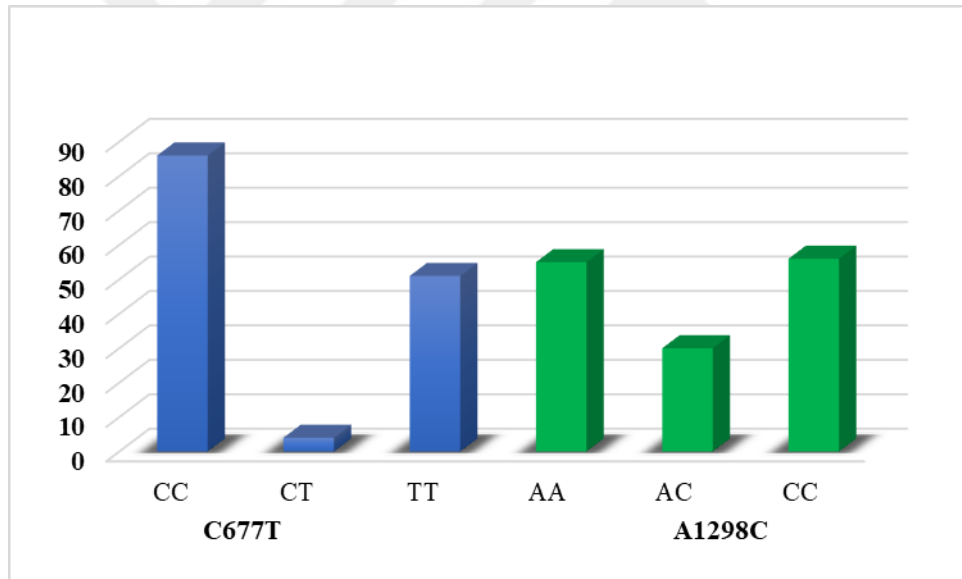
Serum homosistein (Hcy) seviyeleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,065$). Kontrol grubundaki homosistein seviyeleri $19,41\pm1,76$ $\mu\text{mol/L}$, hasta grubunda ise $24,63\pm2,18$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur (Tablo 4-6). Serum homosistein düzeyleri ve

cinsiyet arasındaki istatistiksel değerlendirme yapıldığında bir anlamlılık bulgusu görülmemiştir ($p=0,641$).

Tablo 4-6: Hasta ve kontrol grupları arasında serum homosistein seviyelerinin karşılaştırılması

		n	Aritmetik Ort.	Std. Hata	Std. Sapma	Medyan	Min	Max	P
Hcy	Kontrol	67	19,41	1,76	14,44	14,24	1,97	68	0,065
	Hasta	74	24,63	2,18	18,78	16,36	5,63	81,45	

Şekil 4-9'da hasta ve kontrol gruplarında MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmleri genotip frekanslarına göre serum homosistein seviyeleri gösterilmiştir. Yapılan ANOVA testinde C677T genotip frekansları ve homosistein seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmiştir ($p=0,027$). Fakat, A1298C genotip frekansları ve homosistein seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlenmemiştir ($p=0,996$).



Şekil 4-9: Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR C677T ve A1298C genotip frekansları ve homosistein seviyeleri

Pearson ki-kare testine göre hasta grubunda MTHFR C677T polimorfizmi minör alleli olan T alleli ile homosistein seviyeleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında bir anlamlılık bulgusu görülmemiştir ($p=0,192$). MTHFR A1298C polimorfizmi minör alleli olan C alleli ile homosistein seviyeleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında da bir anlamlılık görülmemiştir ($p=0,585$).

Kontrol grubunda; MTHFR C677T polimorfizmin minör alleli T alleli ile homosistein seviyeleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında bir anlamlılık bulgusu görülmemiştir ($p=0,753$). MTHFR A1298C polimorfizmi minör alleli olan C alleli ile homosistein seviyeleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında da bir anlamlılık görülmemiştir ($p=0,670$).

Hasta ve kontrol grupları arasındaki C677T ve A1298C genotiplerinin ve allellerinin ilişkileri odd oranları (odds ratio, OR) ve %95 güven aralığında tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinden yararlanılarak hesaplanmıştır (Tablo 4-7).

Tablo 4-7: Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR C677T ve A1298C genotip ve allel ilişkileri

	Genotip	Kontrol		Hasta		p	OR	%95 GA	
		n	n %	n	n %			AltSınır	ÜstSınır
C677T	CC	55	61,80%	34	38,20%	0,003*	4,64	1,68	12,85
	CT	1	25,00%	3	75,00%	0,899	1,21	0,65	22,35
	TT	11	20,40%	43	79,60%			<i>Referans</i>	
A1298C	AA	22	37,30%	37	62,70%	0,091	0,397	0,136	1,16
	AC	12	38,70%	19	61,30%	0,511	0,649	0,179	2,36
	CC	33	57,90%	24	42,10%			<i>Referans</i>	
Allel		n	n %	n	n %	P	OR	AltSınır	ÜstSınır
C677T	C	111	61,00%	71	39,00%	<0,001*	4,39	2,162	8,892
	T	23	20,50%	89	79,50%			<i>Referans</i>	
A1298C	A	56	37,60%	93	62,40%	0,034*	0,485	0,248	0,948
	C	78	53,80%	67	46,20%			<i>Referans</i>	

Hasta grubundaki bireylerin yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi ile sağ ve sol karotid arter kalınlıkları (İMK) ölçülmüştür (Tablo 4-8) fakat kontrol gruplarında ölçüm yapılamadığından istatistiksel olarak hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirme yapılamamıştır.

Tablo 4-8: Hasta grubundaki bireylerin sağ ve sol karotid arter kalınlıkları

	n	Aritmetik Ort.	Std. Hata	Std. Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Sağ İMK	78	0,99	0,05	0,41	0,9	0,3	3,7
Sol İMK	78	1,04	0,03	0,29	1	0,5	2,3

Hasta grubunda erkek ve kadın cinsiyet ile sağ İMK ve sol İMK arasında istatistiksel bir anlamlılık görülmemiştir (sırasıyla, $p=0,18$ ve $p=0,13$). MTHFR C677T

polimorfizminde minör allel olan T alleli ve sağ/sol İMK arasında istatistiksel bir anlamlılık görülmemiştir (sırasıyla, $p=0,28$ ve $p=0,60$). MTHFR A1298C polimorfizminde minör allel olan C alleli ve sağ/sol İMK arasında istatistiksel farklılık incelendiğinde ise bir anlamlılık görülmemiştir (sırasıyla, $p=0,30$ ve $p=0,89$).

Hasta grubunda KİMK ve homosistein düzeyleri arasında Mann-Whitney U-testi kullanılarak yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Sağ İMK ve homosistein düzeyleri arasındaki p değeri $0,818 (0,986 \pm 0,421)$ olarak bulunmuşken, sol İMK ve homosistein düzeyleri arasındaki p değeri $0,680 (1,036 \pm 0,301)$ olarak bulunmuştur.



5. TARTIŞMA

Hipertansiyon hem genetik hem de çevresel faktörlerden oluşan multifaktöriyel bir hastalıktır. Hipertansiyon böbrek ve kalp komplikasyonlar için yaygın bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Semptomatik vasküler hastalıklar arteriyal sistemdeki değişikliklerden önce olmakta ve damar oklüzyonu ve felce neden olan plak bozulması ve sekonder trombotik komplikasyonlar gibi tetikleyiciler ile sonuçlanır. Kan basıncı ile ilişkili belli genetik bileşenler, SKB'yi %15-40 aralığında etkilerken, DKB'yi ise %15-30 aralığında etkilemektedir (32). Bu sebeple kan basıncı ile ilişkili tüm genlerin belirlenmesi hipertansiyon tanı ve tedavisinde önemli katkılar sağlayacaktır. Yüksek kan basıncı majör halk sağlığı problemi ve inme, kardiyovasküler ve renal hastalıklar için en önemli önlenebilir risk faktörüdür. Yüksek kan basıncına katkı sağlayan hipertansiyonun global prevalansı ve hastalığın yükü önemli bir şekilde artmaktadır.

Sistematik bir veri tabanı taramasında, kan basıncı ve hipertansiyon riskine yatkınlık faktörleri ile homosistein ilişkisi üzerine yalnızca 3 insan epidemiyolojik çalışma bulunmuştur. Ancak bu üç çalışmada homosisteinin kan basıncını ne derecede etkileyebileceği belirlenememiştir (173, 174, 182).

Serum homosistein konsantrasyonu proteince zengin bir beslenme ile ve B vitamini eksikliği olan bireylerde artmıştır. Yapılan hayvan ve hücre kültürü çalışmalarında homosistein seviyelerindeki artışın kolesterol ve apolipoprotein B100 salınımını indükleyerek ve apolipoprotein A1 ve böylece yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL) inhibe ederek kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir (183). Homosistein indüklü aterogenez ve tromboz için olası mekanizmalar; endotel hücresel ve DNA hasarı, glutatyon peroksidaz aktivitesinin azalması, prokoagulant uyarılması ve antikoagulant ve fibrinolitik yolların bozulması, düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve endotel-lökosit etkileşimlerinin kurulmasıdır (137).

Benzer bir çalışmada, Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketi'nde (Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) homosistein seviyelerindeki her bir 5 $\mu\text{mol/L}$ 'lik artışın SKB'de 3,5 mmHg, DKB'de ise 1,3 mmHg'lik kan basıncı artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (173, 184). Çin toplumunda yapılan bir çalışmada, homosisteinin artan hipertansiyon riski ve artan arteriyal kan basıncı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (185, 186). Folik asit desteği gibi antihomosistein tedavinin kan basıncını ve kardiyovasküler hastalık riskini düşürücü etkili olduğunu

gösteren klinik denemeler mevcuttur. 12 randomize kontrollü klinik denemelere ait bir metaanalizde, en az 6 hafta süre olmak üzere folat desteğinin SKB'yi 2,03 mmHg kadar düşürdüğünü göstermiştir (187). Li ve arkadaşları tarafından yapılan, 30 randomize kontrollü çalışma bulgularını içeren bir metaanaliz çalışmasında folik asit desteğinin inme riskini %10, kardiyovasküler hastalık riskini ise %4 azalttığı bulunmuştur (188).

Bu bulguların aksine başka bir çalışmada, homosistein seviyelerinin hipertansiyon insidansı ve kan basıncı progresyonunun uzunluğu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (182). Benzer şekilde, Amerikan popülasyonunda yapılan bir çalışmada da ilişkili olmadığı gösterilmiştir (189). Wu ve ark tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında MTHFR C677T polimorfizminin esansiyel hipertansiyon gelişiminde önemli bir rol oynadığı desteklenmiştir. MTHFR A1298C polimorfizmi hipertansiyon riskinin artması ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. MTHFR C677T polimorfizminin, hipertansiyonun klinik değerlendirilmesi ve gen-hedefli terapisinde yeni bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (142). Kendi çalışmamızda da bu çalışmalar ile tutarlı olarak MTHFR C677T polimorfizminin hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı, yine tutarlı olarak MTHFR A1298C polimorfizminin ilişkili olmadığı bulunmuştur.

Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES III)'nde homosistein seviyesi en yüksek olan kişilerdeki hipertansiyon riskinin en düşük olan kişilere göre 2-3 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (190).

Yang ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, homosistein ve hipertansiyon riski arasında güçlü bir bağlantı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Aynı zamanda daha yüksek homosistein seviyelerinin artan SKB ve DKB ile ilişkili olduğu bulunmuştur (179). Hordaland Homosistein Çalışması'nda, Norveçlilerde homosisteinin kan basıncıyla pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (191).

MTHFR genindeki herediter genetik farklılıklar çelişkili sonuçlarla birden çok yazar tarafından tartışılmaktadır (192). Bu zamana kadar, farklı etnik gruplar arasında MTHFR C677T/A1298C polimorfizimleri ve hipertansiyon riski arasındaki ilişkinin araştırılmasına yönelik birden fazla çalışma yapılmıştır, ancak bu çalışmalarda bulgular tartışmalıdır. Yapılan bir çok insan epidemiyolojik çalışmasında farklı popülasyonlarda hipertansiyon ve kan basıncı ile homosistein ilişkisinin değerlendirilmiştir (173, 174, 182, 186, 191, 193). Bazı çalışmalarda negatif ve geçersiz bulgular rapor edilmesine rağmen, tüm kanıtlar homosistein ve hipertansiyon ve/veya kan basıncı arasındaki pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir (179).

Kan basıncı ve KİMK arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmaların bulguları tartışmalıdır. Adachi ve ark tarafından yapılan bir çalışmada sistolik kan basıncının KİMK ile önemli bir şekilde ilişkili olduğu gösterilirken (194), Tanaka ve ark KİMK'in sistolik kan basıncı yüksekliği olmayan sağlıklı bireylerde yaşla birlikte arttığını ortaya koymuştur (195). Takamura ve ark tarafından yapılan çalışmada homosistein konsantrasyonları ile KİMK arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (196). Kawamoto ve ark tarafından yapılan bir çalışmada KİMK ile MTHFR gen polimorfizmi arasında önemli bir pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (197). Wayne tarafından yapılan bir çalışmada, MTHFR C677T polimorfizminin venöz tromboz ve plazma homosistein seviyeleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (198). Lin ve ark tarafından yapılan bir çalışmada MTHFR C677T polimorfizmi TT genotip taşıyıcıların, CC genotipine göre daha yüksek ateroskleroz riskine sahip olduğu bulunmuştur (146). İlhan ve ark tarafından yapılan bir araştırmada, kendi çalışmamız bulguları ile tutarlı bir şekilde, MTHFR C677T CT ve TT genotiplerinin hipertansif hasta grubunda kontrol gruba göre daha fazla görüldüğü bulunmuştur (199). Liu ve ark MTHFR 677TT genotipi taşıyan bireylerin artan homosistein düzeyleri ile ilişkili olduğunu, fakat intimal media kalınlığı değerlendirildiğinde korelasyon bulunmamıştır (200). Kendi çalışmamızda homosistein seviyelerinin KİMK üzerine ve hipertansiyon gelişimi üzerine etkileri incelenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır. 14 vaka-kontrol çalışmasının değerlendirildiği metaanaliz çalışmasında, MTHFR 1298CC genotipinin koroner kalp hastalığı riskiyle ilişkili olmadığını fakat miyokardiyal infarktüs riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (201). Paternoster ve ark tarafından yapılan çalışmada MTHFR polimorfizmleri ve KİMK arasında güçlü bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (202).

Ntaios ve ark tarafından iskemik inme hastalarında yapılan bir çalışmada KİMK ve homosistein düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmamıştır (203). McQuillan ve ark, hiperhomosisteineminin KİMK için bağımsız bir risk faktörü olduğunu fakat MTHFR C677T mutasyonu ile ilişkisi olmadığını ortaya koymuşlardır (139). Kendi çalışmamızda hasta grubunda serum homosistein düzeyleri ve KİMK değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık olmadığı görülmüştür.

Kendi çalışmamızın bulgularının aksine sağlıklı bireylerde yapılan başka bir araştırmada yüksek homosistein düzeylerinin erken karotid arter duvar lezyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (204, 205). Catena ve ark tarafından, hipertansiyonlu

bireylerde homosistein ve karotid hasar arasındaki ilişkinin araştırılmasına yönelik yapılan çalışmada homosistein konsantrasyonun KİMK ile doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda hipertansif hastalardaki karotid plakların varlığı yüksek homosistein seviyeleri ve hiperhomosisteinemi prevalansından bağımsız olduğu bulunmuştur (206).

McNulty ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, MTHFR genotipinin önceden belirlenerek riboflavinin kan basıncı üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Antihipertansif ilaçların aşırı kullanılmasına rağmen, MTHFR 677TT genotipli hipertansif hastaların, CC veya CT genotipli bireylere göre daha yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncına sahip olduğu bulunmuştur. Randomize çalışmalar riboflavinin kan basıncının düşürülmesinde yeni ve genotip-spesifik rolü olduğunu göstermektedir. MTHFR 677TT genotipine sahip bireylerde antihipertansif ilaçların yanı sıra riboflavinin kullanılarak hedef kan basıncı değerine ulaşmayı daha da hızlandırmaktadır (207).

Tez projemizde ortaya çıkan bulgular bazı çalışmalar tarafından desteklenirken, bazı çalışmalar ile çelişkili olduğu görülmüştür. Ateroskleroz için potansiyel biyobelirteç olarak görülen hiperhomosisteineminin, tez projemizde ortaya çıkan bulgular göze alındığında KİMK'i etkilemediği görülmüştür. Potansiyel biyobelirteç olan hiperhomosisteineminin KİMK üzerindeki etkisinin çalışmamızda istatistiksel açıdan anlamsız olarak görülmesinin nedeni örnek sayısının kısıtlı olması olabilir. Çalışmamız MTHFR genine ait iki polimorfizmin (MTHFR C677T ve MTHFR A1298C), serum homosistein düzeylerinin ve KİMK değerinin birlikte değerlendirildiği sayılı araştırmalardan biridir. Çalışmamızda MTHFR 677TT genotipinin hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda MTHFR 677TT genotipinin, hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiş olup gelecekte hipertansiyonun klinik değerlendirilmesi ve gen-hedefli terapisinde yeni bir belirteç olarak kullanılabilir. Aynı zamanda bu genotipin homosistein seviyesinde artışa neden olduğu da gösterilmiş olup, homosistein seviyesini düşürücü tedavilerin belirlenerek hipertansiyon insidansı ve hipertansiyon kaynaklı mortalitede de azalma olacağı tahmin edilmektedir. KİMK ve homosistein düzeylerinin hipertansiyon patogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi ve daha güvenilir sonuçlara ulaşılabilmesi için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. MTHFR A1298C polimorfizmi ile hipertansiyon ve homosistein düzeyleri arasında bir anlamlılık bulunmamıştır. Böylece

MTHFR A1298C polimorfizminin hipertansiyon patogenezinde rol oynamadığı ve enzim aktivitesini çok değiştirmediği gösterilmiştir.

MTHFR enzim aktivitesinin azalması, folat ve metionin miktarında azalmaya yol açar. Böylece DNA metilasyonu ve nükleik asit sentezinde aksaklıklar meydana gelir. Folik asit desteği ile hem sistolik kan basıncı hem de diastolik kan basıncının dşrldğne dair kanıtlar mevcut olup, folik asit yetersizliğinden kaynaklı MTHFR enzim aktivitesinin azalmasının hipertansiyon patogeneziyle ilişkili olduğunu da kanıtlamaktadır.

Sonuç olarak hipertansiyon tedavisinde ve genetik alanında birçok yenilik mevcut iken gelecekte gen tedavisinde, polimorfizm ile ilgili yapılan çalışmaların faydalı olacağı ve bu çalışmada elde ettiğimiz verilerin geniş katılımlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/symptoms-causes/syc-20373410>.
2. Muntner P, Carey RM, Gidding S, Jones DW, Taler SJ, Wright JT, Whelton PK. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation*. 2018;137:109–118.
3. Türk Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon Çalışma Grubu. Güncel Kılavuzlar Işığında Hipertansiyon Tanı ve Tedavisi. *Hipertansiyon Haber Bülteni* 2014;1:1.
4. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet* 2015. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61468-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61468-9).
5. Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M, Arifi C, Burrell LM, Castillo RR, Charchar FJ, Damasceno A, Kruger R, Lackland DT, Nilsson PM, Prabhakaran D, Ramirez AJ, Schlaich MP, Wang J, Weber MA, Poulter NR, on behalf of the MMM Investigators. May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide. *Lancet Glob Health*. 2018;6: e736–43.
6. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/
7. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK and He J. Global Burden of Hypertension: Analysis of Worldwide Data. *Lancet*, 365, 2005;5:217-223.
8. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the US: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012. *NCHS Data Brief*, No. 133.
9. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, US Dept of Health and Human Services, 2013.
10. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;e29-322.
11. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ, Çetinkaya A, Aksu H ve ark. Erişkinlerimizde kan basıncı: 8 yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile ve bazı etkenlerle ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27:136-43.

12. Onat A, Doğan Y, Uyarel H, Ceyhan K, Uzunlar B, Yazıcı, M ve ark. Erişkinlerimizde kan basıncı ve kontrol altında tutulması yönünde gelişme. Türk Kardiyol Dern Arş 2002;30:749-57.
13. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması. http://www.turkhipertansiyon.org/prevelans_calismasi_2.php. Erişim tarihi: 22.09.2017.
14. Suzanne Oparil, Roland E. Schmieder. New Approaches in the Treatment of Hypertension. Circ Res. 2015;116:1074-1095.
15. Chernyavskiy I, Veeranki S, Sen U, and Tyagi SC. Atherogenesis: hyperhomocysteinemia interactions with LDL, macrophage function, paraoxonase 1, and exercise. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1363 2016;138–154. doi: 10.1111/nyas.13009
16. Chwatko G, Boers GH, Strauss KA, Shih DM, Jakubowski H. Mutations in methylenetetrahydrofolate reductase or cystathionine β -syntase gene, or a high-methionine diet, increase homocysteine thiolactone levels in humans and mice. FASEB J 2007;21:1707–1713.
17. Kim J, Kim H, Roh H, Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. Arch. Pharm. Res. 2018;41:72.
18. Maa CH, Chiua YC, Wua CH, Joua M, Tua YK, Hung CH, Hsiehe PL, Tsaic KL. Homocysteine causes dysfunction of chondrocytes and oxidative stress through repression of SIRT1/AMPK pathway: A possible link between hyperhomocysteinemia and osteoarthritis. Redox Biology 2018;15:504–512.
19. Zhang D, Lou J, Zhang X, Zhang L, Wang F, Xu D, Niu N, Wang Y, Wu Y, Cui W. Hyperhomocysteinemia results from and promotes hepatocellular carcinoma via CYP450 metabolism by CYP2J2 DNA methylation. Oncotarget. 2017; 28;8(9):15377-15392.
20. Sharma M, Tiwari M, Tiwari RK. Hyperhomocysteinemia: Impact on Neurodegenerative Diseases. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015;117(5):287-96.
21. Keshteli AH, Baracos VE, Madsen KL. Hyperhomocysteinemia as a potential contributor of colorectal cancer development in inflammatory bowel diseases: A review. World J Gastroenterol 2015; 21(4): 1081-1090.

22. Kilmer S, McCully. Homocysteine Metabolism, Atherosclerosis, and Diseases of Aging. *Compr Physiol* 2016;6:471-505.
23. Vyssoulis G, Karpanou E, Kyvelou SM, Adamopoulos D, Gialernios T, Gymnopoulou E, Cokkinos D and Stefanadis C. Associations between plasma homocysteine levels, aortic stiffness and wave reflection in patients with arterial hypertension, isolated office hypertension and normotensive controls. *Journal of Human Hypertension* 2010;24:183–189.
24. Giles TD, Materson BJ, Cohn JN, Kostis JB. Definition and classification of hypertension: an update. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(11):611-4
25. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289(18):2363-2369. doi:10.1001/jama.289.18.2363.
26. Aktümsek A. Anatomi ve Fiziyojisi-İnsan Biyolojisi. Nobel Akademik Yayıncılık, 2015
27. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robin's Temel Patoloji. Elsevier Inc. 2014.
28. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001;322:912-6
29. Mayet J, Hughes A. Cardiac and Vascular Pathophysiology in Hypertension. *Heart* 2003;89:1104–1109.
30. DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension*. 2013;3:556-60.
31. Hall JE ve ark. Hypertension: Physiology and Pathophysiology. *Compr Physiol* 2012;2:2393-2442.
32. DPhil PF and Sear JW. Hypertension: pathophysiology and treatment. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2004;4:3.
33. Pablo Nakagawa, Curt D. Sigmund. How Is the Brain Renin–Angiotensin System Regulated?. *Hypertension*. 2017;70:10-18.
34. Te Riet, L.; van Esch, J.H.; Roks, A.J.; van den Meiracker, A.H.; Danser, A.H. Hypertension: Renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ. Res*. 2015;116:960–975
35. Türk Kardiyoloji Derneği. Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu, 2010.

36. Rubattu S, Pagliaro B, Pierelli G, Santolamazza C, Castro SD, Mennuni S and Volpe M. Pathogenesis of Target Organ Damage in Hypertension: Role of Mitochondrial Oxidative Stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:823-839
37. Pehlivanoglu S, Şahin T. Hipertansiyon ve Hedef Organ Hasarı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(33):16-25
38. Arık N., Korkmaz M. Hipertansiyon. Format Matbaacılık, İstanbul 1999.
39. Ukpabi OJ, Ewelike ID. The eighth Joint National Committee on the prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (Joint National Committee-8) report: Matters arising. *Nigerian Journal of Cardiology.* 2017;14:1
40. Dönmez İ., Memioğlu T., Erdem F. Yeni Kılavuzların Işığında Hipertansiyon Tanı ve Tedavisi. *Eur J Health Sci* 2015;1(1):49-53
41. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, Backer GD, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Arteriyel Hipertansiyon Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2014;4.
42. Sokolow M, Cheitlin MD, McIlroy MB: Systemic hypertension. *Clinical Cardiology: Prentice-Hall International Inc. a Lange medical book.* 1981.
43. Dustan HP: History of Clinical Hypertension: From 1827 to 1970.
44. Oparil S and Weber MA. Hypertension: A Companion to Brenner and rector's The Kidney. W. B. Saunders Company., 2000. P 1-4.
45. Oscar A. Carretero MD, Suzanne Oparil MD. Essential Hypertension. Part I: Definition and Etiology. *Circulation*, 2000;101:329-335.
46. Kenning I, Kerandi H, Luehr D, Margolis K, O'Connor P, Pereira C, Schlichte A, Woolley T. Institute for Clinical Systems Improvement. Hypertension Diagnosis and Treatment. Updated November 2014.
47. Delles C and Padmanabhan S. Genetics and Hypertension: Is It Time to Change My Practice? *Canadian Journal of Cardiology* 2012;28:296-304.
48. Mongeau JG, Biron P, Sing CF. The influence of genetics and household environment upon the variability of normal blood pressure: the Montreal Adoption Survey. *Clin Exp Hypertens A* 1986;8:653-60

49. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23
50. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual BP to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360: 1903-13.
51. Perkovic V, Huxley R, Wu Y, Prabhakaran D, MacMahon S. The burden of blood pressure-related disease: a neglected priority for global health. *Hypertension* 2007;50:991-7.
52. Jatoi NA, Al-Baker WI, Al-Muhanna A, Al-Muhanna F, Kyvelou SM, Sharif F. Associations between smoking and alcohol use and arterial elasticity in patients with newly diagnosed essential hypertension: A cross-sectional study. *Artery Research* 2017;20:12e18.
53. Caulfield M, Munroe P, Pembroke J, et al. Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension. *Lancet* 2003;361:2118-23
54. Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, et al. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results. *Am J Epidemiol* 1977;106:284-5
55. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. *Lancet* 2003;361:1629-41.
56. Padmanabhan S, Delles C, Dominiczak AF. Genetic factors in hypertension. *Arch Med Sci* 2009;5(2A):S212-9
57. Jeemon P, Pettigrew K, Sainsbury C, Prabhakaran D, Padmanabhan S. Implications of discoveries from genome-wide association studies in current cardiovascular practice. *World J Cardiol* 2011;3:230-47
58. Türk Hipertansiyon Ve Böbrek Hastalıkları Derneği. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması patenT2, 2012.
59. Arıcı M, Altun B, Erdem Y, Derici Ü, Nergizoğlu G, Turgan Ç, Sindel Ş, Erbay B, Karatan O, Hasanoğlu E, Çağlar Ş. ve Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması, 2008.
60. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA, Williamson JD and Wright JT.

ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA

Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2017 DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006

61. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure Hypertension. 2003 Dec;42(6):1206-52.
62. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755-62
63. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care 2003;26:S80-2.
64. National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002;39:S1-246
65. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000;356:1955-64.
66. Arıcı M, Birdane A, Güler K, Yıldız BO, Altun B, Ertürk Ş, Aydoğdu S, Özbakkaloğlu M, Ersöz HÖ, Süleymanlar G, Tükek T, Tokgözoğlu L, Erdem Y, Türk Kardiyoloji Derneği (TKD), Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği (TİHUD), Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), Türk Nefroloji Derneği (TND), Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. Türk Hipertansiyon Uzlaşısı Raporu. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2015;43(4):402–409

67. Kwok Leung Ong, Bernard M.Y. Cheung, Yu Bun Man, Chu Pak Lau, Karen S.L. Lam. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among United States Adults 1999 –2004. *Hypertension*. 2007; 49:69-75.
68. Margaret A. Zimmerman and Jennifer C. Sullivan. Hypertension: What's Sex Got to do With It? *Physiology (Bethesda)*. 2013;28(4): 234–244.
69. Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M, Ariti C, Burrell LM, Castillo RR, Charchar FJ, Damasceno A, Kruger R, Lackland DT, Nilsson PM, Prabhakaran D, Ramirez AJ, Schlaich MP, Wang J, Weber MA, Poulter NR, on behalf of the MMM Investigators, May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide, *Lancet Glob Health* 2018; 6: e736–43
70. Youssef G, Tebi IE, Osama D, Shehahta A, Baligh E, Ashour Z, Gamal H. Familial history of hypertension as a predictor of increased arterial stiffness in normotensive offspring. *The Egyptian Heart Journal* 2017;69:37–44.
71. Daniel A. Duprez, MD, PHD, FACC Cardiac Autonomic Imbalance in Pre-Hypertension and in a Family History of Hypertension *JACC* 2008;51:19.
72. Lackland DT. Racial Differences in Hypertension: Implications for High Blood Pressure Management. *Am J Med Sci*. 2014;348(2):135–138
73. Brown MJ. Hypertension and ethnic group. *BMJ* 2006;332:8.
74. Wen W, Luo R, Tang X, Tang L, Huang HX, Wen X, Hu S, Peng B. Age-related progression of arterial stiffness and its elevated positive association with blood pressure in healthy people. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):147-52.
75. <https://www.webmd.com/hypertension-high-blood-pressure/guide/what-can-raise-blood-pressure#1>
76. Sung Kyu Ha. Dietary Salt Intake and Hypertension. *Electrolyte Blood Press* 2014;12:7-18.
77. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA: Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev* 2005;85:679-715.
78. He FJ, MacGregor GA: Salt, blood pressure and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:298-305
79. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1378.

80. D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(10):1210-9.
81. Green DM, Ropper AH, Kronmal RA, Psaty BM, Burke GL, Cardiovascular Health Study. Serum potassium level and dietary potassium intake as risk factors for stroke. *Neurology*. 2002;59(3):314.
82. Araki S, Haneda M, Koya D, Kondo K, Tanaka S, Arima H, Kume S, Nakazawa J, Chin-Kanasaki M, Ugi S, Kawai H, Araki H, Uzu T, Maegawa H. Urinary Potassium Excretion and Renal and Cardiovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes and Normal Renal Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2152-8.
83. Virdis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des*. 2010;16(23):2518
84. Yarlioglues M, Kaya MG, Ardic I, Calapkorur B, Dogdu O, Akpek M, Ozdogru M, Kalay N, Dogan A, Ozdogru I, Oguzhan A. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. *Blood Press Monit*. 2010;15(5):251.
85. Husain K, Ansari RA, Ferder L. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. *World J Cardiol* 2014; 6(5): 245-252.
86. Diaz KM, Shimbo D. Physical activity and the prevention of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(6):659.
87. Kokkinos PF, Giannelou A, Manolis A, Pittaras A. Physical Activity in the Prevention and Management of High Blood Pressure. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50: 52-59.
88. Pescatello LS, MacDonald HV, Ash GI, Lamberti LM, Farquhar WB, Arena R, Johnson BT. Assessing the Existing Professional Exercise Recommendations for Hypertension: A Review and Recommendations for Future Research Priorities. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(6):801.
89. Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(1):12-7

90. Lee LL, Watson MC, Mulvaney CA, Tsai CC, Lo SF. The effect of walking intervention on blood pressure control: a systematic review. *Int J Nurs Stud* 2010;47(12):1545-61.
91. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31(4):639-48.
92. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2(1):e004473.
93. Tu W, Eckert GJ, DiMeglio LA, Yu Z, Jung J, Pratt JH. Intensified effect of adiposity on blood pressure in overweight and obese children. *Hypertension*. 2011;58(5):818-24. Epub 2011 Oct 3.
94. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211.
95. Vincent G. DeMarco, Annayya R. Aroor, and James R. Sowers. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6): 364–376.
96. Al-Khaldi YM. Quality of hypertension care in the family practice center, Aseer Region, Saudi Arabia. *J Family Community Med*. 2011;18(2): 45-48.
97. Theodore A. Kotchen Obesity-Related Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management *American Journal of Hypertension*, 2010;23(11):1170–1178.
98. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*. 1992;19(5):403.
99. No authors listed. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens*. 1993;11(3):309.

100. Preston RR, Wilson TE. Lippincott Görsel Anlatımlı Çalışma Kitapları-Fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, 2014.
101. Yıldırım M. Çekirdek Eğitim Programı Çerçevesinde Temel İnsan Anatomisi. Nobel Tıp Kitabevleri, 2016.
102. <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/cardiovascular/blood/classification.html>
103. <https://healthjade.com/blood-vessels/>
104. Hall HA and Bassiouny HS. Pathophysiology of Carotid Atherosclerosis. Ultrasound and Carotid Bifurcation Atherosclerosis. Springer-Verlag London Limited 2012.
105. Kim SA, Park SH, Jo SH, Park KH, Kim HS, Han SJ, Park WJ, Ha JW. Alterations of carotid arterial mechanics preceding the wall thickening in patients with hypertension. Atherosclerosis. 2016;248:84-90.
106. Bartels S, Franco AR, Rundek T. Carotid intima-media thickness (cIMT) and plaque from risk assessment and clinical use to genetic discoveries. Perspectives in Medicine 2012;1:139—145
107. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T, et al. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. Stroke 2002;33(12):2916—22
108. Paternoster L, Martinez-Gonzalez NA, Charleton R, Chung M, Lewia S, Sudlow CLM. Genetic Effects on Carotid Intima-Media Thickness. Circ Cardiovasc Genet. 2010;3:15-21.
109. Durga J, Verhoef P, Bots ML, Schouten E. Homocysteine and carotid intima-media thickness: a critical appraisal of the evidence. Atherosclerosis 2004;176:1-19
110. Ferreira JP, Girerd N, Bozec E, Machu JL, Boivin JM, London GM, Zannad F, Rossignol P. Intima-Media Thickness Is Linearly and Continuously Associated With Systolic Blood Pressure in a Population-Based Cohort (STANISLAS Cohort Study). J Am Heart Assoc. 2016 Jun 16;5(6)
111. Selhub J, Troen AM. Sulfur amino acids and atherosclerosis: a role for excess dietary methionine. Ann N Y Acad Sci. 2016;1363:18-25.

112. Blom HJ and Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:75–81
113. Selhub J. Homocysteine metabolism. [Annu Rev Nutr.](#) 1999;19:217-46
114. Ganguly P and Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal* 2015;14:6.
115. <http://www.homocysteine.co.uk/the-history/>
116. Carson NA. Homocystinuria. *Proc R Soc Med.* 1970;63(1):41-3.
117. Kilmer S McCully. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* Early online, 2015;1-9.
118. [Wilcken DE](#) and [Wilcken B](#). The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest.* 1976; 57(4): 1079–1082.
119. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Ar_* 2001;29:181-90.).
120. Utku U, Çelik Y. Serebrovasküler hastalıklar. In: Balkan S, ed. Ankara: Güne_ Kitapevi Ltd Şti; 2002.
121. Dikmen M. Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla İlişkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24:645-652.
122. Alan L. Miller, ND. The Methionine-Homocysteine Cycle and Its Effects on Cognitive Diseases. *Altern Med Rev* 2003;8(1):7-19
123. Swanson DA, Liu ML, Baker PJ, Garrett L, Michael Stitzel, Jianmin Wu, Michelle Harris, Ruma Banerjee, Barry Shane, and Lawrence C. Brody. Targeted Disruption of the Methionine Synthase Gene in Mice. *Mol. Cell. Biol.* 21: 1058-1065.
124. Hecke MVV, Dekker JM, Nijpels G, Teerlink T, Jakobs C, Stolk RP, Heine RJ, Bouter LM, Polak BCP, Stehouwer CDA. Homocysteine, S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine are associated with retinal microvascular abnormalities: the Hoorn Study. *Clinical Science* 2008;114(7):479-487.
125. Sbodio JI, Snyder SH, Paul BD. Regulators of the Transsulfuration Pathway. *Br J Pharmacol.* 2018 doi: 10.1111/bph.14446.

126. Zhu H, Blake S, Chan KT, Pearson RB and Kang J. Cystathionine β -Synthase in Physiology and Cancer. *Biomed Res Int*. 2018; 2018
127. Locasale JW. [Serine, glycine and one-carbon units: cancer metabolism in full circle](#). *Nature Reviews Cancer* **13**, 572–583 (2013). doi:10.1038/nrc3557.
128. Zhang Y, Zhu T, Wang L, Pan Y-H, Zhang S (2013) Homocysteine Homeostasis and Betaine-Homocysteine S-Methyltransferase Expression in the Brain of Hibernating Bats. *PLoS ONE* 2013;8(12): e85632.
129. Vyssoulis G, Karpanou E, Kyvelou SM, Adamopoulos D, Gialernios T, Gymnopoulou E, Cokkinos D and Stefanadis C. Associations between plasma homocysteine levels, aortic stiffness and wave reflection in patients with arterial hypertension, isolated office hypertension and normotensive controls. *Journal of Human Hypertension* 2010;24:183–189.
130. Alsulaimani S, Gardener H, Elkin MSV, Cheung M, Sacco RL and Rundek T. Elevated Homocysteine and Carotid Plaque Area and Densitometry in the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke*. 2013; 44(2): 457–461.
131. Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine: Role and Implications in Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports* 2006;8:100-106.
132. Hajjar KA, Mauri L, Jacovina AT, et al. Tissue plasminogen activator binding to the annexin II tail domain. Direct modulation by homocysteine. *J Biol Chem* 1998;273:9987-9993.
133. Matthias D, Becker CH, Riezler R, Kindling PH. Homocysteine induced arteriosclerosis-like alterations of the aorta in normotensive and hypertensive rats following the application of high doses of methionine. *Atherosclerosis* 1996; 122: 201– 16.
134. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocysteine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976; 58: 731–41.
135. Pushpakumar S, Kundu S and Sen U. Endothelial Dysfunction: The Link Between Homocysteine and Hydrogen Sulfide. *Curr Med Chem*. 2014;21(32): 3662–3672
136. Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest* 2001;107:675-683.

137. Thambyrajah J and Townend JN. Homocysteine and atherothrombosis-mechanisms for injury. *European Heart Journal* 2000;21:967-974.
138. Southern FN, Cruz N, Fink LM, et al. Hyperhomocysteinemia increases intimal hyperplasia in a rat carotid endarterectomy model. *J Vasc Surg.* 1998;28:909-918.
139. McQuillan MB, Beibly JP, Nidrof M, Thompson PL, Hung J. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylene tetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of wall thickening: The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Circulation.* 1999; 99:2383–2388.
140. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MTHFR>
141. Meta-analysis study to evaluate the association of MTHFR C677T polymorphism with risk of ischemic stroke P.A. Abhinand, M. Manikandan, R. Mahalakshmi, P.K. Ragunath. *Bioinformation* 2017;13(6): 214-219.
142. Wu YL, Hua CY, Lua SS, Gong FF, Feng F, Qiana ZZ, Dingb XX, Yang HY, Suna YH. Association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism Clinical And Experimental* 2014;63:1503–1511.
143. Chen YY, Wang BN and Yu XP. Correlation between the 677C>T polymorphism in the methylene tetrahydrofolate reductase gene and serum homocysteine levels in coronary heart disease. *Genetics and Molecular Research* 2016;15(1):1-6
144. Shpichinetsky V, Raz I, Friedlander Y, et al. The association between two common mutations C677T and A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk for diabetic nephropathy in type II diabetic patients. *J Nutr,* 2000;130: 2493-7.
145. Burda P, Suormala T, Heuberger D, Schafer A, Fowler B, Froese DS, Baumgartner MR. Functional characterization of missense mutations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency using a human expression system. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(2):297-306.

146. Lin X, Zhang W, Lu Q, Lei X, Wang T, Han X and Ma A. Effect of MTHFR Gene Polymorphism Impact on Atherosclerosis via Genome-Wide Methylation. *Med Sci Monit* 2016;22:341-345.
147. Hmimech W, Idrissi HH, Diakite B, Baghdadi D, Korchi F, Habbal R and Nadifi S. Association of C677T MTHFR and G20210A FII prothrombin polymorphisms with susceptibility to myocardial infarction. *Biomedical Reports* 2016;5:361-366
148. Li YY. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and coronary artery disease in a Chinese Han population: a meta-analysis. *Metabolism* 2012;61:846–52.
149. Yang S, Zhang J, Feng C, Huang G. MTHFR 677 T variant contributes to diabetic nephropathy risk in Caucasian individuals with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism* 2013;62:586–94.
150. Shiao SPK and Yu CH. Meta-Prediction of MTHFR Gene Polymorphism Mutations and Associated Risk for Colorectal Cancer. *Biological Research for Nursing* 2016;1-13.
151. Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Ameja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp Clin Cardiol* 2002;7(1):40-53.
152. Ekim M, Ekim H, Yılmaz YK. The prevalence of Factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T and MTHFR A1298C mutations in healthy Turkish population. *Hippokratia* 2015;19(4):309-313.
153. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *JACC Vol. 47, No. 8 Suppl C* Falk C9 April 18, 2006:C7–12.
154. Chernyavskiy I, Veeranki S, Sen U, and Tyagi SC. Atherogenesis: hyperhomocysteinemia interactions with LDL, macrophage function, paraoxonase 1, and exercise. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2016;1363:138–154.
155. Wang W, Lee Y, Lee CH. Review: the physiological and computational approaches for atherosclerosis treatment. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1664
156. Barner HB. Operative treatment of coronary atherosclerosis. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(4):1473-82.
157. Peter Libby. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(9): 2045–2051.

158. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/arteriosclerosis-atherosclerosis/symptoms-causes/syc-20350569>
159. Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, Wann LS, Sutherland ML, Sutherland JD, Soliman MA, Frohlich B, Mininberg DT, Monge JM, Vallodolid CM, Cox SL, Abd el-Maksoud G, Badr I, Miyamoto MI, el-Halim Nur el-Din A, Narula J, Finch CE, Thomas GS. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet*. 2013 Apr 6; 381(9873):1211-22.
160. Hajar R. Coronary Heart Disease: From Mummies to 21st Century. *Heart Views*. 2017 Apr-Jun; 18(2): 68–74.).
161. Liu C, Sun X, Lin H, Zheng R, Ruan L, Sun Z, Zhu Y. Association between hyperhomocysteinemia and metabolic syndrome with early carotid artery atherosclerosis: A cross-sectional study in middle-aged Chinese population. *Nutrition* 2015;53:115–119.
162. Kim J, Kim H, Roh H, Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Archives of Pharmacal Research* 2018;41(4):372–383.
163. Chwatko G, Boers GH, Strauss KA, Shih DM, Jakubowski H. Mutations in methylenetetrahydrofolate reductase or cystathionine β -syntase gene, or a high-methionine diet, increase homocysteine thiolactone levels in humans and mice. *FASEB J* 2007;21:1707–1713.
164. Sreckovic B, Sreckovic VD, Soldatovic I, Colak E, Sumarac-Dumanovic M, Janeski H, Janeski N, Gacic J, Mrdovic I. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis. *Diabetes Metab Syndr* 2016;4021(16):30200–30204.
165. Cooke GE, Eaton GM, Whitby G, Kennedy RA, Binkley PF, Moeschberger ML, Leier CV. Plasma atherogenic markers in congestive heart failure and post transplant (heart) patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:509–516.
166. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM, Manson JE. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the women's antioxidant and folic acid cardiovascular study. *Arch Intern Med* 2009;169:335–341.

167. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998;55:1449–1455.
168. Fasano T, Pertinhez TA, Tribi L, Lasagni D, Pilia A, Vecchia L, Baricchi R, Bianchin G. Laboratory assessment of sudden sensorineural hearing loss: a case-control study. *Laryngoscope* 2017;127(10):2375–2381.
169. Almadori G, Bussu F, Galli J, Cadoni G, Zappacosta B, Persichilli S, Minucci A, Giardina B. Serum folate and homocysteine levels in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2002;94:1006–1011.
170. Bamashmoos SA, Al-Nuzaily MA, Al-Meer AM, Ali FH. Relationship between total homocysteine, total cholesterol and creatinine levels in overt hypothyroid patients. *SpringerPlus* 2013;2:423.
171. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Vadez C, Moatti N, Safar ME, London GM. Association between plasma homocysteine concentrations and cardiac hypertrophy in end-stage renal disease. *J Nephrol* 1999;12:248–255.
172. Kim J, Kim H, Roh, Youngjoo Kwon. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Archives of Pharmacal Research* April 2018, Volume 41, Issue 4, pp 372–383
173. Eroğlu Altınova A, Yetkin İ. Homocysteine and Atherosclerosis. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2002;4:137-140.
174. Wang Y, Chen S, Yao T, Li D, Wang Y, et al. Homocysteine as a Risk Factor for Hypertension: A 2-Year Follow-Up Study. *PLoS ONE* 2014;9(10):e108223.
175. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol* 2002;156: 1105–1113.
176. Tyagi N, Moshal KS, Lominadze D, Ovechkin AV, Tyagi SC. Homocysteine-dependent cardiac remodeling and endothelial-myocyte coupling in a 2 kidney, 1 clip goldblatt hypertension mouse model. *Can J Physiol Pharmacol* 2005;83: 583–594.
177. Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension: current concepts. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:135–42

178. Sen U, Mishra PK, Tyagi N, et al. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension. *Cell Biochem Biophys* 2010;57(2-3):49–58.
179. Stehouwer CDA and Guldener C. Does Homocysteine Cause Hypertension? *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(11):1408–1411.
180. Yang B, Fan S, Zhi X, et al. Interactions of homocysteine and conventional predisposing factors on hypertension in Chinese adults. *J Clin Hypertens.* 2017;19:1162–1170.
181. Davis KR, Pearson H, Moat S, Bonham JR, Donnelly R. Acute hyperhomocysteinaemia affects pulse pressure but not microvascular vasodilator function. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:327–32.
182. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M and Rivera G. Homocysteine and Essential Hypertension. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1299-1306.
183. Sundström J, Sullivan L, D’Agostino RB, et al. Plasma homocysteine, hypertension incidence, and blood pressure tracking: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2003;42:1100-1105
184. Lupton JR, Quispe R, Kulkarni K, Martin SS, Jones SR. Serum homocysteine is not independently associated with an atherogenic lipid profile: The Very Large Database of Lipids (VLDL-21) study. *Atherosclerosis* 2016;249:59-64.
185. Skeete J, DiPette DJ. Relationship between homocysteine and hypertension: New data add to the debate. *J Clin Hypertens.* 2017;19:1171–1172.
186. Sengwayo D, Moraba M, Motaung S. Association of homocysteinaemia with hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and obesity. *Cardiovasc J Afr.* 2013;24:265-269.
187. Li Z, Guo X, Chen S. Hyperhomocysteinemia independently associated with the risk of hypertension: a cross-sectional study from rural China. *J Hum Hypertens.* 2016;30:508-512
188. McRae MP. High-dose folic acid supplementation effects on endothelial function and blood pressure in hypertensive patients: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Chiropr Med.* 2009;8:15-24.

189. Li Y, Huang T, Zheng Y, Muka T, Troup J, Hu FB. Folic acid supplementation and the risk of cardiovascular diseases: a meta- analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003768.
190. Bowman TS, Gaziano JM, Stampfer MJ, Sesso HD. Homocysteine and risk of developing hypertension in men. *J Hum Hypertens.* 2006;20:631-634.
191. Ghassibe-Sabbagh, M., Platt, D.E., Youhanna, S., Abchee, A.B., Stewart, K., Badro, D.A. et al, Genetic and environmental influences on total plasma homocysteine and its role in coronary artery disease risk. *Atherosclerosis.* 2012;222:180–186.
192. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA.* 1995;274:1526-1533
193. Nassereddine S, Kassogue Y, Korchi F, Habbal R and Nadifi s. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) with the risk of hypertension in Morocco. *BMC Res Notes* 2015;8:775.
194. Kennedy BP, Farag NH, Ziegler MG, Mills PJ. Relationship of systolic blood pressure with plasma homocysteine: importance of smoking status. *J Hypertens.* 2003;21:1307-1312.
195. Adachi H, Hirai Y, Fujiura Y, Matsuoka H, Satoh A, Imaizumi T. Plasma homocysteine levels and atherosclerosis in Japan – epidemiological study by use of carotid ultrasonography. *Stroke.* 2002;33:2177-81
196. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, DeSouza CA, Seals DR. Carotid artery wall hypertrophy with age is related to local systolic blood pressure in healthy men. *Artheroscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:82-7.
197. Takamura N, Abe Y, Nakazato M, Maeda T, Wada M, Nakashima K, Kusano Y and Aoyagi K. Determinants of plasma homocysteine levels and carotid intima-media thickness in Japanese. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16 (4):698-703
198. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T, Doi T, Tokunaga H, Konishi I. An association of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism and common carotid atherosclerosis. *J Hum Genet* 2001;46:506-510.

199. Whayne TF. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T Polymorphism, Venous Thrombosis, Cardiovascular Risk and Other Effects. *Angiology* 2015;66(5):401-404.
200. Ilhan M, Kucuk M, Kaman D, Ilhan N and Ozbay Y. The 677 C/T MTHFR Polymorphism is Associated with Essential Hypertension, Coronary Artery Disease and Higher Homocysteine Levels. *Archives of Medical Research* 2008;39:125-130.
201. Liu CS, Chen CH, Chiang HC, Kuo CL, Huang CS, Cheng WL, Wei YH and Chen HW. B-group vitamins, MTHFR C677T polymorphism and carotid intima-media thickness in clinically healthy subjects. *European Journal of Clinical Nutrition* 2007;61:996-1003
202. Chen L, Liu L, Hong K, Hu J and Cheng X. Three Genetic Polymorphisms of Homocysteine-Metabolizing Enzymes and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis Based on 23 Case-Control Studies. *DNA and Cell Biology* 2012;31(2):238-249.
203. Paternoster L, Martinez-Gonzalez NA, Charleton R, Chung M, Lewia S, Sudlow CLM. Genetic Effects on Carotid Intima-Media Thickness. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3:15-21
204. Ntaios G, Savopoulos C, Hatzitolios A, Ekonomou I, Destanis E, Chrysogonidis I, Chatzinikolaou A, Pidonia I and Karamitsos D. Homocysteine and carotid intima-media thickness in ischemic stroke patients are not correlated. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2008;4(2) 477–479.
205. Willinek WA, Ludwig M, Lennarz M, Höller T and Stumpe KO. High-normal serum homocysteine concentrations are associated with an increased risk of early atherosclerotic carotid artery wall lesions in healthy subjects. *J Hypertens* 2000;18:425-430
206. Catena C, Colussi GL, Url-Michitsch M, Nait F and Sechi LA. Subclinical carotid artery disease and plasma homocysteine levels in patients with hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2015;9(3):167-175.
207. McNulty H, Strain JJ, Hughes CF and Ward M. Riboflavin, MTHFR genotype and blood pressure: a personalized approach to prevention and treatment of hypertension. *Molecular Aspects of Medicine* 2016, <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.mam.2016.10.002>.

FORMLAR

HASTA TAKİP FORMU

Protokol:

Tarih:

Hasta no:

HT ☐

Ad-Soyad:

Cinsiyet:

Tel:

Yaş:

Boy:

Kg:

BSA (M²):

Sigara:

Alkol:

Risk faktörleri:**Evet****Hayır:**

Yaş

()

()

Cinsiyet

()

()

Sigara

()

()

Hiperkolesterolemi

()

()

Düşük HDL

()

()

Hipertansiyon

()

()

Gut hastalığı

()

()

Diabetes Mellitus

()

()

BİYOKİMYASAL TETKİKLER:

Açlık kan şekeri:

HbA1c:

Total kolesterol

Trigliserid

HDL-kolesterol:

EKO:

Tansiyon:

HDL-kolesterol:

LDL-kolesterol:

Karotid-intima-media Kalınlığı: Sağ:

Sol:

Aile Öyküsü:

ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1130

Tarih : 08.06.2015

Konu : Prof. Dr. Sadrettin PENÇE

Sayın Prof. Dr. Sadrettin PENÇE
Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü

İlgili :Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsünün 29/05/2015 gün ve 267 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Mol. Bio. Sibel ŞABANÇELEBİ' nin yürüteceği 2015/1102 dosya numaralı "Karotid-intima-media Kalınlaşması Olan Hastalarda Homosistein Düzeyleri ve MTHFR Gen Varyasyonlarının Etkisinin İncelenmesi" başlıklı çalışma kurumumuzun 05/06/2015 tarih ve 11 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

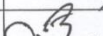
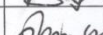
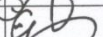
BAŞVURU BİLGİLERİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Karotid-intima-media Kalınlaşması Olan Hastalarda Homosistein Düzeyleri ve MTHFR Gen Varyasyonlarının Etkisinin İncelenmesi"			
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sadrettin PENÇE			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü			
DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
	Yüksek Doz Araştırması	☐		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Karotid-intima-media Kalınlaşması Olan Hastalarda Homosistein Düzeyleri ve MTHFR Gen Varyasyonlarının Etkisinin İncelenmesi"
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	29/05/2015		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☒		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	☐	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:11	Tarih: 05/06/2015				
	İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde görevli Prof. Dr. Sadrettin PENCE' nin sorumluluğunda ve Mol. Bio. Sibel ŞABANÇELEBİ' nin yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU											
ÇALIŞMA ESASI			19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik								
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN								
Unvanı/Adı/Soyadı		Uzmanlık Alanı	Kurumu		Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN		Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)		E ■ K □		E □ H ■		E ■ H □		
Prof. Dr. Berrin UMMAN		Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)		E □ K ■		E □ H ■		E ■ H □		
Prof. Dr. Ahmet GÜL		Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi		E ■ K □		E □ H ■		E ■ H □		
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN		Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi		E ■ K □		E □ H ■		E ■ H □		
Dr. Sevda ÖZEL YILDIZ		Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik		E □ K ■		E □ H ■		E ■ H □		

* :Araştırma ile ilişki
 ** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

HİPERTANSİYON HASTALARINDA MTHFR GEN VARYASYONLARI VE HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN KAROTİD-İNTİMA-MEDİA KALINLAŞMASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 10	% 6	% 2	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 2
2	www.tahev.org İnternet Kaynağı	% 1
3	dbkardiyoloji.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	% 1
4	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
7	EMİROĞULARI, Elif Funda, SAATÇİ, Çetin, ÜNAL, Aydın and ÖZKUL, Yusuf. "Arteriyovenöz fistül trombozu gelişen ve gelişmeyen	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	SİBEL	Soyadı	KURAŞ
Doğ.Yeri	PENDİK	Doğ.Tar.	29/09/1991
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	
Email	sibel.kuras@gmail.com	Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	SBÜ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA AD	
Yük.Lis.	İÜ AZİZ SANCAR DETAE MOLEKÜLER TIP AD	2018
Lisans	İÜ MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK	2013
Lise	GÜLİZAR ZEKİ OBDAN LİSESİ	2009

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	ARŞ. GÖR.	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ	2016-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İNGİLİZCE	İYİ	ORTA	ORTA		86,25 (YÖKDİL)

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	90,19014		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri:

Kuraş S, Pençe HH, Yıldız A. SR-BI rs5888 ve rs4238001 Varyasyonlarının Hipertansiyon Üzerine Etkisi (sözlü sunum). 16. Ulusal Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar Kongresi. Muğla, 2018.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):