



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPERTANSİF HASTALARDA ENDOTEL HÜCRESİNE
SPESİFİK MOLEKÜL-1 (ENDOKAN) DÜZEYİ İLE
ASEMPTOMATİK ORGAN HASARI, VİSERAL YAĞLANMA VE
DİYASTOLİK DİSFONKSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Behlül KAHYAOĞLU

OCAK-2018

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPERTANSİF HASTALARDA ENDOTEL HÜCRESİNE
SPESİFİK MOLEKÜL-1 (ENDOKAN) DÜZEYİ İLE
ASEMPTOMATİK ORGAN HASARI, VİSERAL YAĞLANMA
VE DİYASTOLİK DİSFONKSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Behlül KAHYAOĞLU**

OCAK-2018

Danışman: Doç. Dr. Mustafa Tarık AĞAÇ

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 30/03/2016 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamada etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

27.01.2018

Adı-

Soyadı

İmza



ŞEKİLLER

Şekil 1. Hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki

Şekil 2. Hastaların cinsiyet dağılımı

Şekil 3: Hipertansiyon evreleri

Şekil 4. Hepatosteatoz dereceleri

Şekil 5. Asemptomatik organ hasarı yükü ile hepatosteatoz derecesi ilişkisi

TABLolar

Tablo 1. Asemptomatik organ hasarı bulguları

Tablo 2. Sistolik ve diastolik kan basıncı değerleriyle risk faktörleri arasındaki ilişkiye göre hastaların kardiovasküler risk belirlemesi

Tablo 3. Çalışmaya alınma kriterleri

Tablo 4. Dışlanma kriterleri

Tablo 5. Çalışmamızda kullanılan asemptomatik organ hasarı parametreleri

Tablo 6. Asemptomatik organ hasarı parametreleri

Tablo 7. Hastaların asemptomatik hasar yüküne göre dağılımı

Tablo 8. Asemptomatik organ hasarı olan ve olmayan hastaların demografik, biyokimyasal ve görüntüleme özellikleri

Tablo 9. Spesifik organ hasarı bulgusunun var olma ve olmama durumuna göre serum endokan seviyesinin değişimi

Tablo 10. Endokan değerinin asemptomatik organ hasarı ile ilişkili sürekli değişkenlerle korelasyonu

Tablo 11. Diğer sürekli değişkenler ile serum endokan düzeyi arasındaki ilişki

KISALTMALAR VE SİMGELER

AKBE: AYAK BİLEĞİ-KOL ENDEKSİ

CAVI: CARDIO ANKLE VASCULAR INDEX, KARDİYO AYAK BİLEĞİ VASKÜLER ENDEKS

cm: SANTİMETRE

DKB: DİYASTOLİK KAN BASINCI

dL: DESİLİTRE

DM: DİYABET

EYK: EPİKARDİAL YAĞ KALINLIĞI

EKG: ELEKTROKARDİYOĞRAFI

ESC: EUROPEAN SOCIETY OF CARDİOLOGY, AVRUPA KARDİYOLOJİ CEMİYETİ

fQRS: FRAGMENTE QRS

GAG: GLİKOZAMİNOGLİKAN

GFH: GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI

GLS: GLOBAL LONGİTUDİNAL STRAİN

GRS: GLOBAL RADYAL STRAİNHT: HİPERTANSİYON

ICAM-1: INTERCELLULAR ADHESİON MOLECULE-1

KAH: KORONER ARTER HASTALIĞI

KBH: KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

KBY: KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

KİMK: KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI

KVH: KARDİYO VASKÜLER HASTALIK

LFA-1: L-LEUKOCYTE FUNCTION-ASSOCIATED ANTİGEN 1

MI: MYOKARD ENFARKTÜSÜ

OH: ORGAN HASARI

PWV: PULSE WAVE VELOCITY, NABİZ DALGA HIZI

PAH: PERİFERİK ARTER HASTALIĞI

PG: PROTEOGLİKAN

SKB: SİSTOLİK KAN BASINCI

RF: RİSK FAKTÖRÜ

TNF: TUMOR NECROSİNG FACTOR

SVH: SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ
SVK: SOL VENTRİKÜL KÜTLESİ
SVKE: SOL VENTRİKÜL KÜTLE ENDEKSİ
ÜAA: ÜRİNER ALBÜMİN ATILIMI



İÇİNDEKİLER

BEYAN

KISALTMALAR VE SİMGELER

1.GİRİŞ	9
1.1. HİPERTANSİYON TANIMI VE ETİYOLOJİ	9
1.2. HİPERTANSİYON VE ENDOTEL DİSFONKSİYONU	10
1.3.HİPERTANSİYON VE ASEPTOMATİK ORGAN HASARI	11
1.3.1.Aseptomatik Kardiak Hasar	13
1.3.2 Aseptomatik Renal Hasar	15
1.3.3 Aseptomatik Vasküler Hasar	17
1.4.ENDOKAN MOLEKÜLÜ VE ÖZELLİKLERİ	20
1.4.1 Endokanın Fizyolojik Fonksiyonları ve Bağlanma Özellikleri	21
1.4.2.Endokan ve Endotel Aktivasyonu	21
1.4.3.Endokan ve Tümör Anjiogenezi, Progresyonu ve İnvazyonu	22
1.4.4.Endokan ve İnflamasyon	22
1.4.5.Endokan ve Kardiyovasküler Olaylar	23
2. AMAÇ	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU	25
3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ	26
3.3. EKOKARDİOGRAFİK DEĞERLENDİRME	27
3.4. ELEKTROKARDİOGRAFİK DEĞERLENDİRME	28
3.5. HEPATOSTEATOZ VE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIK ÖLÇÜMÜ	29
3.5. DAMAR SERTLİĞİ VE AYAK-BİLEĞİ KOL ENDEKSİ ÖLÇÜMÜ	29
3.6.ASEPTOMATİK ORGAN HASARI PARAMETRELERİ VE TANIMLAMALAR	30
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
3.8. ÖZGÜN DEĞER	32
4. GENEL BİLGİLER	32
5. BULGULAR	34
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	44
7. ÖZET	48
KAYNAKLAR	
ÖZGEÇMİŞ	
EKLER	

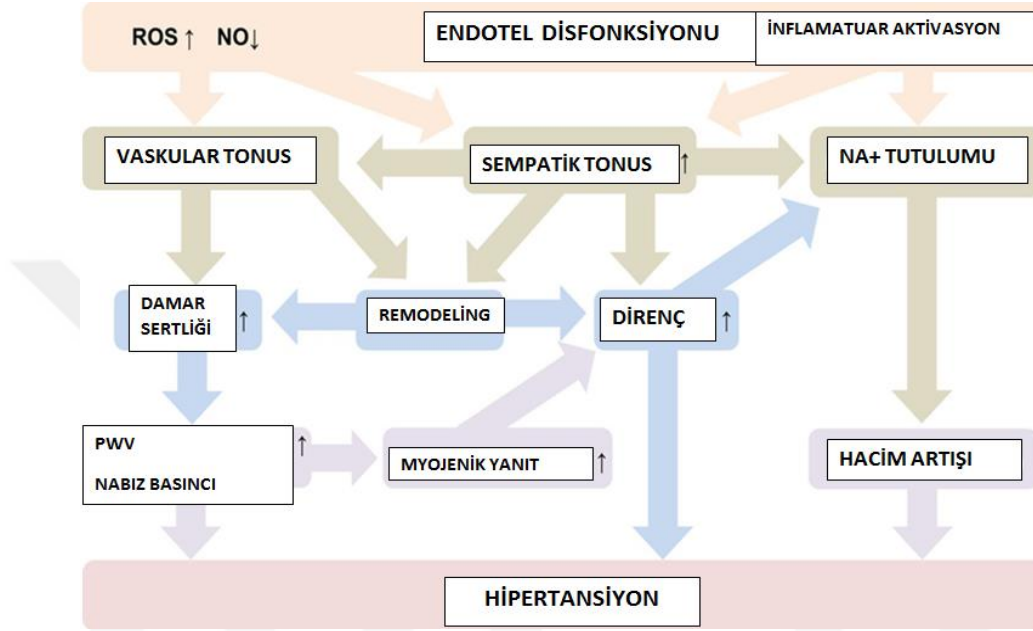
1. GİRİŞ

1.1. HİPERTANSİYON TANIMI VE ETİYOLOJİ

Hipertansiyon yüksek prevalansı ve ilişkili yüksek morbidite ve mortalitesi ile evrensel bir sağlık sorunudur [1]. ESC (Ayrupa Kardiyoloji Cemiyeti) Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzuna göre sistolik kan basıncının 140mmHg, diastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Sistolik kan basıncının 140-159 mmHg, diastolik kan basıncının 90-99 mmHg üzeri olması Evre 1 Hipertansiyon; sistolik kan basıncının 160-179 mmHg, diastolik kan basıncının 100-109mmHg üzeri olması Evre 2 Hipertansiyon ve sistolik kan basıncının 180 mmHg diastolik kan basıncının 110 mmHg üzeri olması Evre 3 Hipertansiyon olarak tanımlanmıştır [2]. Hipertansiyon kardiovasküler morbidite ve ölüm, son dönem böbrek hastalığı ve inmenin birincil sorumlusudur [3]. Dünya çapında her sene yaklaşık 7.1 milyon ölümün kötü kontrol edilmiş hipertansiyona bağlı olduğu düşünülmektedir [4]. Geçtiğimiz yıllarda yapılan 21 farklı meta analize göre hipertansiyonun Avrupadaki prevalansı %30-45 arasındadır ve yaşla birlikte artış göstermektedir [5]. Hipertansiyon prevalansı Batı Avrupa ülkelerinde düşme eğiliminde iken Doğu Avrupa ülkelerinde artış göstermektedir. Tüm dünyada önlenebilir ölüm sebepleri arasında bulunan hipertansiyonun, ülkemizdeki prevalansı konusunda yapılan PATENT çalışmasının verilerine göre, hipertansiyonun ülkemizdeki prevalansı %31.8 civarındadır [6]. Myokardial infarktüs, inme, ani ölüm, kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı ile son dönem böbrek yetmezliği gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olan hipertansiyonun tanınması ve tedavisinde toplumsal düzeyde eksiklikler bulunmaktadır. Yapılan çalışmalara göre kontrolsüz hipertansiyon hastalarının yalnızca %20 ile %38'i bu durumun farkındadır. Çoğu son muayene zamanındaki kan basıncı değerlerini bilmemekte ve hedef kan basıncı değerlerinden de habersizdir [7][8]. JNC (Joint National Committee) Hipertansiyonun Önlenmesi ve Tedavisi raporlarına göre tüm hipertansiyon hastalarının %55-60'ı bir çeşit tedavi almaktayken, bunların ancak %30'unda tedavi hedefine ulaşmaktadır [9]. Mevcut veriler, hipertansiyon ve ilişkili komplikasyonların engellenmesi için, toplumsal tanınırlığının artırılması ve tedavisine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır

1.2. HİPERTANSİYON VE ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Sağlıklı damar endoteli kan akışına yanıt olarak sürekli bir şekilde potent vazodilatörler salgılar. Endotel disfonksiyonu ise yalnızca bu vazodilatör aracılı yanıtın bozulması değil, aynı zamanda endotelin inflamatuvar aktivasyonunu da kapsar [10]. Lokal vazodilatör yanıtın bozulması ve endotelin inflamatuvar aktivasyonu ile salınan sitokinler, periferik vasküler direnci artırarak, hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur.



Şekil 1. Hipertansiyon ve Endotel Disfonksiyonu arasındaki ilişki

Hipertansiyon gelişimine endotelin katkısı yalnızca periferik vasküler direncin artmasıyla sınırlı değildir. Endotel yapısını bozan insulin direnci ve adipokinlerin aşırı üretimi erken ve hızla gerçekleşen kardiyovasküler yaşlanma ile ilişkilidir. Prematüre yaşlanma olarak bilinen progeria hastalığında, erken damar sertliği ve vasküler endotel bozukluğu tespit edilmiştir [11]. Doğrudan endotel tarafından module edilen bir parametre olan damar sertliği (*vasküler stiffness*); yaşlanma ile ilişkilidir ve nabız basıncı ile nabız dalga hızı (*pulse wave velocity*) aracılığıyla değerlendirilir.

Endotelin inflamatuvar aktivasyonunun hipertansiyon gelişimini tetiklediği ile ilgili bazı kanıtlar vardır. Hipertansiyonun inflamatuvar bir reaksiyon sonucu geliştiği hipotezi ile uyumlu olarak birçok çalışmada, hipertansiyon gelişiminde inflamatuvar hücrelere ihtiyaç

duyulduğunu göstermiştir. Chan et al 2012 yılında hipertansif farelerde yaptığı çalışmaya göre monosit aktivasyonu yapan CC2 reseptörü antagonisti INCB3344; vasküler makrofaj geçişini azaltmış ve hipertansiyon gelişimini %50 düşürmüştür. Benzer şekilde, endotelin ve angiotensin-2 molekülleri de etkinliklerini makrofaj aracılı gerçekleştirirler. Makrofajların iatrojenik deplesyonu ya da konjenital makrofaj yoksunu farelerde; hipertansiyon gelişimi, endotel disfonksiyonu ve vasküler oksidatif stress ciddi düzeyde azalmıştır [12]. Rossi et al yaptığı bir çalışmada, endotel disfonksiyonuna sahip postmenapozal kadınlarda hipertansiyon gelişme ihtimalinin 6 kat yüksek olduğunu gösterilmiştir [13]. Ayrıca endotel disfonksiyonuna yol açtığı bilinen dislipidemisi olan ya da sigara içen popülasyonda, hipertansiyon gelişimi siktir [14].

Hipertansiyonun kendisi de vasküler endotel disfonksiyonu gelişimi ve advers kardiyovasküler olaylar ile ilişkilidir [15]. Başkaca bir hastalığı olmayan genç yetişkinlerde akut ve büyük bir kan basıncı artışı yine akut şekilde endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır [16]. Başka bir çalışmada, adolesan dönemdeki yüksek tansiyonun yetişkinlikte artmış endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [17]. Kardiyovasküler riski azaltmaya yönelik antihipertansif tedaviler, endotel disfonksiyonunu düzelttiklerinde, etkinlikleri daha da artmaktadır [18]. İyi bilinen Framingham kohortundan elde edilen bilgilere göre hipertansiyonun ciddiyeti, endotel hasarının yaygınlığıyla pozitif koreledir [19].

Endotel disfonksiyonunun, hipertansiyonun sonucu mu yoksa sebebi mi olduğu halen tartışmalı konu olarak önümüzde durmaktadır. Mevcut bilgiler ışığında; hipertansiyon ile endotel disfonksiyonu arasında oldukça kompleks ve muhtemelen çift yönlü bir ilişki vardır. Hipertansiyon ve endotel hasarı birbirlerini tetiklemektedir. Açık bir şekilde görülmektedir ki hipertansiyon; oksidatif stresin, lokal vaskular ve sistemik inflamasyonun aşırı arttığı bir durumdur ve buna yol açan mekanizma ve patofizyolojik yollar ile genomik ve proteomik bilgiler tam olarak aydınlatılamamıştır.

1.3.HİPERTANSİYON VE ASEPTOMATİK ORGAN HASARI

Birçok hastalıkla ilişkisi olan hipertansiyon klinik semptomlara yol açmadan yıllar önce kendini asemptomatik olarak gösterir. Klinik olarak sessiz olan bu dönem hipertansiyonun asemptomatik organ hasarına yol açtığı dönem olarak bilinir. Bu dönem çeşitli tetkikler ile

saptanabilmektedir. Asemptomatik organ hasarını gösteren belirteçler; nabız basıncının 60mmHg'dan yüksek olması, elektrokardiografik ve/veya ekokardiografik olarak sol ventrikül hipertrofisi (SVH) bulgularının varlığı, karotis intima-media kalınlığının (KİMT) 0.9 mm den fazla olması, ayak bileği-kol endeksinin (ABKE)<0.9 olması, karotis-femoral arter nabız dalga hızının >10 m/sn olması, glomerüler filtrasyon hızının (GFH)'nin 30-60 ml/min/1.73 m² arasında olduğu kronik böbrek yetmezliği ve mikroalbuminürinin varlığıdır (Tablo 1) [5]. Hipertansif hastalarda asemptomatik organ hasarının tespiti, hastaların risk tabakalandırılması katkı sağlamakta, bu sayede hipertansiyon evresi ile birlikte spesifik tedavi seçimi ve yoğunluğunu konusunda karar alınması mümkün olmaktadır(Tablo 2). Mevcut girdiler eşliğinde hipertansiyon rasyonel yönetimi sayesinde myokardial infarktüs, inme, ani ölüm, kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı ile son dönem böbrek yetmezliği gibi aşikar klinik son noktaların engellenmesini mümkün kılacaktır.

Tablo 1. Asemptomatik Organ Hasarı Bulguları

Nabız basıncı \geq 60 mmHg
Elektrokardiografik sol ventrikül hipertrofisi bulguları (Sokolow-Lyon endeksi >3.5 mV; RaVL >1.1 mV; Cornell voltaj-süre çarpımı >244 mV*ms)
Ekokardiografik sol ventrikül hipertrofisi bulguları (Sol ventrikül kütle indeksi erkek >115 gr/m ² kadın >95 gr/m ²)
Karotidintima-media kalınlığı (KİMK) >0.9 mm ya da plak olması
Karotid-femoral nabız dalga hızı (PWV) >10 m/s
Ayak bileği-kol bileği indeksi (ABKE) <0.9
KBY ve eGFH 30-60 mL/dk/1.73 m ²
Mikroalbuminüri (30-300 mg/24h)

Tablo 2. Sistolik ve diastolik kan basıncı değerleriyle risk faktörleri arasındaki ilişkiye göre hastaların kardiovasküler risk belirlemesi

	SKB 130-139 ya da DKB 85- 89	SKB 140-159 ya da DKB 90- 99	SKB 160-179 ya da DKB 100-109	SKB ≥ 180 ya da DKB ≥ 110
--	------------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------	--

Başka RF yok		Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
1-2 RF	Düşük risk	Orta risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
≥3	Düşük-orta risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk
OH, KBY evre 3 ya da Diabetes	Orta-yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek-çok yüksek risk
Semptomatik KVH, KBY evre 4 ya da diabetes ve OH/RF	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk

SKB: Sistolik kan basıncı DKB: Diastolik kan basıncı RF: Risk faktörü OH: Organ hasarı
KVH: Kardiyovasküler hastalık KBY: Kronik böbrek yetmezliği

1.3.1.ASEMPTOMATİK KARDİAK HASAR

Hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisi (SVH)'nin prevalansı oldukça yüksektir. Sol ventrikül hipertrofisi artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir [20]. Hipertansif hastalarda SVK'nın elektrokardiografik bulguları kardiyovasküler komplikasyonların prognostik göstergesidir [21]. Sol ventrikül hipertrofisi; basit, ucuz ve yaygın olan ancak duyarlılığı düşük EKG ile tespit edilebileceği gibi; daha doğru bir şekilde transtorasik ekokardiografi ve altın standard olarak da kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi ile tespit edilebilir. Ekokardiografi ile, EKG'ye kıyasla, sol ventrikül kütlesi (SVK), sol ventrikül diastolik fonksiyonları ve geometrik paternleri gibi ek bilgiler ayrıca elde edilebilir. Elde edilen bu verilerin prognostik önemi daha önce gösterilmiştir [22]. Yakın zamanda yapılan bir meta-analize göre SVK ya da SVH'in ekokardiografi ya da kardiyak MRI ile tespiti, güvenilir bir kardiyovasküler risk prediktörüdür [23].

LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) çalışmasında sekonder sonlanım noktası olarak KV ölüm, miyokard enfarktüsü (MI) ya da inme, EKG'de SVH bulgularıyla kıyaslanmıştır. Tedavi ile gerileyen SVK bulguları, birleşik sonlanım noktalarından KV ölüm, MI ve inmede anlamlı şekilde düşüş ile ilişkilendirilmiştir [24].

Daha sonra yapılan LIFE çalışmasının altgrup analizi sonucunda, EKG parametrelerinde gerçekleşen her 1 standard sapmalık gerileme için, ani kardiyak ölüm %1 azalmıştır [25]. Yine aynı popülasyonda gösterildiği üzere; tedavi sırasında EKG’de spesifik SVH gerilemesinin yokluğu, artmış koroner ve periferik revaskülarizasyon ile ilişkilidir. Ayrıca, LIFE çalışmasının yakın zamanda yapılan bir alt analizinde, EKG’de SVH bulgusunun gerilemesinin, yeni başlayan kalp yetmezliği ve mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir [26].

Sol ventrikül kütleindeki azalmanın KV olumlu etkilerine ilişkin çoğu veri, SVH’ nin tanınması ve gerilemesinin tespitinde EKG’nin kullanıldığı LIFE çalışmasından gelmektedir. EKG, SVK tahmini için yeterince duyarlı değildir. Çok az çalışma ekokardiografik olarak SVK’nde gerilemenin KV olaylar üzerine etkisini irdelemiştir. Verdecchio et al yaptığı küçük bir çalışmada, daha önce tedavi almamış 880 hipertansif hastaya bazal ve 3.5 yıl sonra ekokardiografi ve 24 saat tansiyon holter uygulanmıştır. Buna göre; yeni SVH gelişen ya da SVH’inde gerileme olmayanlarda, SVH’nda gerileme olan ya da SVK persistan olarak sabit kalan hastalara göre 2.8 kat fazla KV mortalite izlenmiştir [27]. Bu çalışma ile ilgili başka bir önemli not da, hastalardaki seri EKG değişikliklerinin, popülasyonları farklı bir risk grubunda tanımlamada anlamlı bir sonuç ulaşılamamasıdır. 1064 hasta içeren 4 çalışmanın meta-analizinde; tedavi öncesi ve sonrası ölçülen ekokardiografik SVK ile KV olaylar incelenmiştir. Buna göre; SVH gerileme göstermeyen ya da yeni SVH gelişen hastalarda KV olaylar, SVH gerileme gösteren hastalara kıyasla %59 artmıştır [28]. Ayrıca Pierdomenico et al yaptığı 5 çalışma ve 3149 hasta içeren meta-analize göre; ekokardiografik olarak gerileyen SVH, azalmış KV olaylar ile ilişkilidir [29]. Ancak, Costanzo et al yaptığı ve 14 çalışma ve 12809 hasta içeren büyük bir meta-analize göre; SVH değişiklikleri ile KV olaylar arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır [30]. Ayrıca, TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease) çalışmasında, telmisartan ile tedavi edilen grupta plaseboya kıyasla 2 ve 5. yılda SVH’nde ciddi gerileme ve yeni gelişen SVH’da azalma tespit edilmiştir. Ancak, SVH’daki gerileme KV olaylarda düşmeye yol açmamıştır ve telmisartan grubu ile plasebo grubunda KV olay gelişimi açısından fark yoktur [31]. Bu farklı sonuçların çeşitli açıklamaları olabilese de; kompleks karıştırıcı faktörler ve istatistiksel olarak tam olarak giderilemeyen farklar sebebiyle klinik araştırmalarda %100 tutarlılığa ulaşmak zordur. Bu bağlamda hipertansiyonun yol açtığı

SVH'nın güvenilir bir teröpatik hedef olarak ortaya konması gelecek çalışmalara bağlıdır.

1.3.2 ASEPTOMATİK RENAL HASAR

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hipertansif hastalarda üriner albümin atılımının, KV risk için prognostik bir belirteç olabileceğine ilişkin önemli kanıtlar toplanmıştır [32]. Yakın zamanda yayınlanan bir meta analize göre; albuminürik hastalar koroner arter hastalığı için artmış riske sahiptir[33].

Üriner albümin atılımı (ÜAA) ile KV olaylar arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. PREVENT-IT (Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease Intervention Trial) çalışmasında fosinopril tedavisi ÜAA'nı ciddi şekilde azaltmış ve primer sonlanım noktasında olaylarda %40 azalmaya yol açmıştır [34]. Benzer şekilde, IRMA-2 (Irbesartan in Patients With Type-2 Diabetes and Microalbuminuria) çalışmasında irbesartan ile tedavi edilen hastalarda, plaseboya kıyasla, ÜAA'da doz bağımlı azalma meydana gelmiş ve KV olaylarda azalma trendi oluşmuştur [35]. RENAAL (Reduction in Endpoint in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan) çalışmasının post-hoc analizinde ÜAA'da %50 azalma ile KV riskte %18 azalma gözlenmiştir [36]. Ayrıca, LIFE çalışmasının alt analizinde; antihipertansif tedavinin ilk yılındaki hastalarda ÜAA'daki yükselme KV riskte artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgu, kan basıncı değişikliğinin olası etkisinden bağımsızdır [37]. Resistan hipertansiyona sahip 531 hastadan oluşan prospektif bir kohortta, bazal ve seri ÜAA'daki değişikliklerin prognostik önemi gösterilmiştir. Buna göre, bazal ÜAA'da her 10 kat artış ile KV mortalite ve morbidite %50 artmaktadır. ÜAA'da gerileme olan hastaların KV mortalitesi persistan ÜAA'na kıyasla %27 azalmıştır. Yeni gelişen ÜAA'na sahip hastalarda, persistan normoalbuminürik hastalara kıyasla KV olay riski %65 artmıştır [38].

ÜAA'nın KV olaylarla pozitif korelasyonu için birçok kanıt olmakla beraber, ÜAA'nın gerilemesi ile KV riskteki azalmaya ilişkin karşıt veriler de vardır. ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial) çalışmasında ACE ve ARB kombinasyonu ile ÜAA daha az yükselme izlenmesine rağmen, KV sonlanım noktalarında artış ve daha çok renal olay ve ölüm gözlenmiştir [39]. Benzer sonuçlar aliskiren kolunda ciddi artan KV olaylar nedeniyle erken sonlandırılan ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease

Endpoints) çalışmasında da tespit edilmiştir [40]. Bu çalışmalar yüksek riskli hasta gruplarında yapılmıştır ve ÜAA'da gerilemenin bu hasta grubunda daha sonra oluşacak olayları engellemede güçlü bir etkisi olmayabilir.

Kronik böbrek hastalığına (KBH) sahip hastalar KV olaylar açısından yüksek riske sahiptir. Bu risk; KBH sahip hastalarda diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi gibi koroner arter hastalığına yol açan risk faktörlerinin daha sık görülmesine bağlı olabileceği gibi, KBH'na sahip hastalarda görülen artmış oksidatif stres ve inflamasyondan da kaynaklanabilir [41]. KBH sahip hastalar iskemi, enfeksiyon ya da üremik ortam gibi pek çok proinflamatuvar stimulanlara maruz kalır. Genel populasyonda inflamasyon, KV olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür [42]. Weiner et al tarafından yapılan bir çalışmaya göre hem inflamasyon hem de KBH, gelecekte KV olay geçirme riskini ciddi şekilde artırmaktadır [43]. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) çalışmasında hipertansif hastalarda glomerular filtrasyon hızında (GFH) hafif azalmalar bile artmış KV olay riski ve EKG'de SVH ile uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmaya göre GFH'ında her 10 mL/dk/1.73m² azalma KV olaylarda %6 artış ve EKG'de SVH saptanmasında %14 risk artışı ile ilişkilidir [44]. Van Biesen et al tarafından yapılan ve rastgele seçilmiş görünürde sağlıklı 8913 kişilik popülasyonun 10 yıllık takibi sonucu diğer KV risk faktörleri eşitlendikten sonra hafif renal yetmezlik bile artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. GFH'nin mortalite üzerine etkisi neredeyse normal sayılan 90 mL/dk/1.73 m² değerinde başlamakta ve değer düştükçe risk artmaktadır[45]. Culeton et al tarafından hafif böbrek yetmezliğine (kreatinin değeri 1.5-3.0 mg/dl) sahip hastalarda yapılan çalışmada hafif böbrek yetmezliğinin tüm nedenlerden bağlı ölüm riskinde artışa sebep olduğunu belirtmiştir [46]. Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) çalışmasının bir post-hoc analizinde hafif böbrek yetmezliğine (kreatin değeri 1.4-2.3 mg/dl arasında) sahip 980 hasta ile normal böbrek fonksiyonuna sahip 8307 hasta kıyaslanmıştır. Buna göre, hafif böbrek yetmezliği gelecekteki KV olay riskini ciddi şekilde artırmaktadır [47].

Bununla birlikte bazı çalışmalarda GFH ile KV mortalite arasında net bir ilişki tespit edememiştir. NHANES I (First National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında bazalda KV hastalığı olmayan ve GFH'si 30 ile 60 mL/dk/1.73 m² arasında olan 2352 yetişkin hasta 18 yıl boyunca takip edilmiştir. Sonuçta orta düzey KBH'nın tek

başına bağımsız bir KV risk faktörü olmadığı belirtilmiştir [48]. Bu farklı sonuçların sebebi; GFR hesaplanırken kullanılan farklı metodolojiler kullanılıyor olması (kreatin değerinden ya da sistatin C üzerinden hesaplama, ioheksanol kullanılarak hesaplama gibi), böbrek yetmezliği hastalarında sıklıkla bulunan dislipidemi, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı gibi geleneksel KV risk faktörlerinin istatistiksel olarak karıştırıcı faktör olması gibi etkenler olabilir.

1.3.3 ASEPTOMATİK VASKÜLER HASAR

Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) değerleri, hem koroner hem de serebrovasküler artmış KV olay insidansı ile ilişkilidir [49]. ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) çalışmasında, tüm KV olay insidansı bazal KİMK değerleri ile ilişkili bulunmuş ve lasidipin tedavisinin atenolol tedavisine kıyasla KİMK gerilemesinde etkin olduğu tespit edilmiştir. Aseptomatik hasar belirteci olarak KİMK yüksek riskli KV olayların predikte edilmesinde dikkat çekici bir değere sahiptir. Bazal KİMK değerleri KV olay riskini predikte etmekte güçlü kanıtlara sahip iken, KİMK’te olan değişikliklerin KV olaylarla ilişkisi net değildir. Örneğin, ELSA çalışmasında bazal KİMK değerlerinin KV olaylar için prediktif değeri varken, tedavi sırasındaki KİMK değişiklikleri, herhangi bir KV sonuç için prediktif role sahip olamamıştır [50]. KİMK gerilemesinin KV olayları predikte etme potansiyelini irdeleyen ve 41 randomize çalışma ile 18307 hastadan oluşan bir meta analize göre; KİMK gerilemesi ile koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalite arasında ilişki bulunamamıştır [51]. Sekiz farklı popülasyon-bazlı kohortu içeren bir meta analize göre; KİMK’te her 0.1 mm artış, MI riskinde %10-15 ve inme riskinde %13-18 artış ile ilişkilidir [52].

Esansiyel hipertansiyon, diabetes mellitus ve son dönem böbrek hastalarında, artmış arteriyel damar sertliğinin, KV mortalite ve morbiditenin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir. Damar sertliği, indirekt olarak, nabız dalga hızı (pulse wave velocity-PWV), nabız basıncı, kardio-ayak bileği vasküler indeks (CAVI) gibi araçlarla ölçülür. Nabız dalga hızı artmış KV olay riski ile ilişkilidir [53]. Nabız dalga hızı aynı zamanda koroner olayların güçlü bir prediktörüdür ve SVH, KİMK, ÜAA ve glomerular filtrasyon hızı gibi diğer aseptomatik organ hasarı belirteçleriyle koreledir [54].

Kardio-Ayak bileği Vasküler İndeks (CAVI), damar sertliğini predikte etmekte kullanılan farklı bir belirteçtir. Nabız dalga hızına (PWV)olan en önemli üstünlüğü, ölçüldüğü sıradaki kan basıncından sonucun etkilenmemesidir. Shriai et al CAVI değerlerinin ölçülen kan basıncı değeriyle değişmediğini bir deneyle göstermiştir. Buna göre, önce bir beta blokör olan metoprolol ile kan basıncı düşürülmüş ve CAVI ölçülmüştür. Sonra bir alfa blokör olan dokzasosin ile kan basıncı düşürülmüş ve CAVI ölçülmüştür. Beta blokörler kan basıncını kalp kontraksiyonunu azaltarak düşürdükleri için damar sertliğinde bir değişme yapmaları beklenmemiş ve neticede CAVI değişmemiştir. Alfa blokörler ise düz kas relaksasyonuna yol açtıklarından CAVI değerini, yani damar sertliği değerini değiştirmişlerdir. Bu sonuç göstermiştir ki, CAVI vasküler düz kas kontraksiyonundan oluşan damar sertliği ile kollojen, elastin ve kalsifikasyondan kaynaklanan damar organik sertliğini yansıtmaktadır [55]. KV mortalite ve morbidite ile CAVI değeri arasındaki ilişki ile ilgili birçok kanıt mevcuttur. Kubota et al bildirdiğine göre CAVI değeri 10'dan büyük olan hastaların 3 yıllık MI ve inme geçirme riski artmıştır [56]. Laucevicius et al metabolik sendromlu hastalarda yaptığı çalışmada CAVI ile KV olaylar arasında pozitif korelasyon bulmuştur. Buna göre, CAVI değeri yüksek hastalarda MI ve toplam KV olay riski artmışken, serebrovasküler olay riskinde bir ilişki yoktur [57]. Sato et al diabetes mellitus, dislipidemi ve esansiyel hipertansiyon gibi metabolik bozukluklara sahip 1080 hastada yaptığı çalışmada CAVI değerinin gelecekteki KV olaylar için bağımsız bir prediktör olduğunu belirtmiştir. Buna göre, CAVI değerindeki her 1 puan artış, gelecekteki KV olaylar için artmış risk ile ilişkilidir[58]. Otsuka et al bildirdiğine göre, persistan şekilde bozuk CAVI değerleri, gelecekteki KV olaylar için bağımsız bir prediktördür, ayrıca CAVI değerinde düzelme meydana gelen hastalarda, CAVI değeri persistan bozuk hastalara kıyasla KV olay insidansında azalma meydana gelmiştir [59]. Bu sonuç CAVI değerindeki değişimin de gelecekteki KV olayları tahmin etme gücünü göstermesi açısından önemlidir. Bu çalışmalardan anlaşıldığı üzere, CAVI damar sertliğini yansıtmada ve KV advers olayları predikte etmekte güvenilir bir belirteçtir.

Periferik arter hastalığına sahip yetişkinlerde MI ya da inme gibi KV olay görülme riskinin arttığı konusunda güçlü kanıtlar vardır. Ayak bileği-kol indeksi (ABKE) ölçümü, 50 yaş üzeri asemptomatik ve sigara içiciliği ya da diabetes mellitusu olan hastalar, herhangi bir alt ekstremité dolaşım sorunu olduğu düşünülen hastalar ve 70 yaş üzeri tüm hastalarda periferik arter hastalığı komplikasyonlarını önlemek ve erken tedaviye başlama amacıyla

önerilmektedir [60]. ABKE, periferik arter hastalığı tanısında önemli role sahip ucuz ve basit bir diagnostik testtir. Sekiz çalışma ve 2043 hastayı içeren geniş bir meta analize göre; ABKE<0.9 değerinin anijografik olarak %50'den fazla stenozu tespit etmekte özgüllüğü %83-96, duyarlılığı ise %65-72 dir. Yüksek özgüllüğe rağmen testinduyarlılığı, özellikle yaşlı ve diabetik hastalarda düşüktür. Sonuç olarak ABKE>0.9 değeri, klinik pratikte PAH riski olan hastaların taramasında kullanılabilir basit ve yararlı bir testtir[61]. Diagnostik değerinin yanında ABKE prognostik olarak da KV riski tahmin etmekte önemli bir role sahiptir. Diğer tanısal testlere kıyasla ABKE, non-invazif olması ve tekrarlanabilir olması nedeniyle yaygın olarak kullanılabilen bir araçtır. Onsekiz çalışmanın içerdiği bir meta-analize göre; ABKE değeri <0.9 olan hastalarda KV morbidite ve mortalite diğer KV risk faktörlerinden bağımsız olarak artmıştır. Yüksek ABKE değerinin ise KV olayları predikte etmekle ilişkisi tespit edilememiştir [62].

Anormal ABKE değeri (<0.9) KV riskin güçlü bir belirteçidir. Ölümcül olmayan KV olaylar (MI, inme ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesi) ve mortalite ile ABKE değeri arasında ters orantı vardır. Bu ilişki logaritmik bir şekilde artar; öyle ki ABKE<0.3 olanlarda KV risk ek olarak ciddi bir şekilde artmıştır [63].

ABKE değeri genellikle erkeklerde, yaşlılarda, sigara içicilerinde ve böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda düşüktür. Periferik arter hastalığı (PAH) için risk faktörleri arasında en çok HT ve DM daha düşük ABKE değerleri ile güçlü korelasyon gösterir. DM hastalarında düşük ABKE değerine sahip olanlarda KV risk, DM olmayanlara kıyasla ek olarak daha fazla artmıştır [64]. ABKE değeri, HT hastalarında hedef organ hasarını göstermesi açısından prediktif değer taşır ve çoğunlukla yaygın koroner arter hastalığı, inme hikayesi, sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarla ilişkilidir. Hipertansiyon hastası ve geçirilmiş akut koroner sendrom öyküsü olan hastalar asemptomatik PAH için ciddi risk altındadır ve bu hastalarda 0.9'dan düşük ABKE değeri; artmış kalp yetmezliği gelişimi, anjina ve hastane içi ve dışı mortalite ile ilişkili bulunmuştur [65].

1.4.ENDOKAN MOLEKÜLÜ VE ÖZELLİKLERİ

Endokan endotelden türeyen çözünür bir dermatan sülfat proteoglikandır. İlk kez 1996 yılında Lassalle ve arkadaşları tarafından insan umbilikal veninden klonlanmıştır. İlk çalışmalar bu molekülün özellikle vasküler endotel hücreleriyle ilişkili olduğunu

göstermekteydi. Daha sonra yapılan çalışmalarla endokan molekülünün akciğer hücreleri, cilt mikrovasküler dokusunda, koroner arterlerde ve pulmoner arterlerde de bulunduğunu gösterdi [66].

Proteoglikan ailesinin diğer üyeleri gibi, endokanın da protein bir çekirdeğe kovalent bağlanmış sakkarit bileşiklerinden bir yapısı vardır [67]. Protein çekirdek 165 aminoasitten oluşur. Endokan posttranslasyonel modifikasyonla protein çekirdeğine bağlanacak bir dermatan sülfatı alır. Endokanın protein çekirdeği, sisteinden zengin ve 110 aminoasitten oluşan N-terminal ucu ile sistein içermeyen 55 aminoasitten oluşan C-terminal ucu olmak üzere iki farklı bölgeden oluşur. Endokan bazı özellikleriyle insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteine, beta 2 integrine, fibrillin-1'e, laminin beta 2'ye ve prokollojen alfa 2'ye benzer [68].

Endokan birçok özelliğiyle diğer proteoglikan (PG) ailesi üyesinden farklıdır. Endokan ekstrasellüler PG'larla benzerlik göstermez. Proteoglikanlar birçok glikozaminoglikan (GAG) zinciri içeren büyük moleküller olmalarına rağmen endokan yalnızca 20 kda büyüklüğündedir ve yalnızca bir dermatan sülfat zinciri içerir [68]. Ayrıca, diğer PG'ların aksine endokan, ekstrasellüler destek proteininden ziyade salgılanan bir moleküldür [69]. Endokanın dermatan sülfat kısmı 32 disakkarit ünitesinden oluşur. Diğer dermatan sülfat PG moleküllere kıyasla endokanda sülfatlanmamış ve disülfid üniteler daha yüksek bir oranda bulunmaktadır [70].

1.4.1 ENDOKANIN FİZYOLOJİK FONKSİYONLARI VE BAĞLANMA ÖZELLİKLERİ

Endokan hücre adhezyonu, migrasyonu, proliferasyonu ve neovaskülarizasyonun regülasyonu olmak üzere birçok moleküler etkileşimde görev alır [66].

Akut enfeksiyon sırasında, enfeksiyon bölgesine lökosit migrasyonunu sağlayan adhezyonu molekülleri vasküler endotel ve lökosit hücrelerinden salınır [71]. Makrofajlardan salınan TNF ve interlökin-1 inflamasyona yakın bölgedeki hücrelerin yüzeylerinden E ve P selektin ve ICAM-1 gibi moleküllerin açığa çıkmasını sağlar. Lökositler E ve P selektinlere bağlanacak ligandları oluştururlar. Ligandların selektinlere bağlanması sırasında lökositler bu bölgede dolaşmaya başlar ve LFA-1'in ICAM-1'e

bağlanması sonucu lökositlerin transmigrasyonu başlar ve lökositler inflamasyonun olduğu perifer dokusuna geçerler. Endokan LFA-1'e bağlanarak onun ICAM-1'e bağlanmasını engeller. Yani endokan, lökositlerin migrasyonunu ve perifere geçişini engellemektedir [72].

Endokan hem sağlıklı dokuda hem de hastalıklı dokuda yeni vasküler dokunun gelişiminde rol almaktadır. Büyüyen damar duvarında bulunan ve Tip hücreleri adı verilen özelleşmiş bir grup hücre, yeni damar gelişiminde sensor görevi görür ve yeni damar gelişimi stimule eder. Damar duvarında yer alan diğer hücrelere Stalk hücreleri adı verilir ve bu hücrelerin damar gelişiminde bir rolü yoktur. Endokan molekülün Tip hücrelerinde Stalk hücrelerine kıyasla çok daha fazla bulunduğu gösterilmiştir [73]. Yakın zamanda yayınlanan araştırmalara göre, endokan ekspresyonu tümörün neovaskülarizasyonu, kök hücrelerin anjiogenik aktivasyonu ve arteriyel yeniden biçimlenmede artmıştır [74][75].

Endokanın mitojenik rolünü irdeleyen bir dizi çalışma mevcuttur. Birçok malign hastalıkta, VEGF ya da FGF gibi pro-anjiogenik faktörlerin artmış düzeyde endokan molekülünü stimule ettikleri gözlenmiştir [76]. In vitro çalışmalarda endokanın, VEGF'nin endotel hücreleri üzerine mitojenik etkisini ve embriyonik böbrek hücreleri üzerine hepatit büyüme faktörünün etkilerini artırdığı gösterilmiştir [77] Bu çalışmalardan anlaşıldığı üzere, endokan diğer mediatörler ile birlikte hücre proliferasyonu, neovaskülarizasyon ve yara iyileşmesinde önemli role sahiptir.

1.4.2.ENDOKAN VE ENDOTEL AKTİVASYONU

In vitro kültürlerde çoğu insan endotel hücrelerinin endokan molekülü eksprese ettiği gösterilmiştir [78]. İnflamasyon ya da tümör progresyonu sonucu aktive edilen endotel, endokan mRNA'sında birkaç kat artışa yol açar [79]. Glioblastoma ya liposarkoma gibi yüksek dereceli vasküler tümörler endokan mRNA'sında yaklaşık 30 kat artış ile ilişkilidir [80]. Yakın zamanda mikrodizilim analizi ile gösterildiği üzere; anjiogenez sırasında Tip hücreleri anjiogenezin olduğu bölgede vücudun diğer damar yapılarına kıyasla çok daha fazla endokan geni eksprese etmektedir [81]. Bu bulgular endokanın, dinlenme halindeki endotel hücrelerinin yerleşik vasküler yapılarında az bulunmasını destekler niteliktedir. Böylece, endokan ekspresyonu aktive endotel ile dormant endotel ayırımında kullanılabilir. Bu da, neovaskülarizasyon ile giden hastalıkların tanısında potansiyel bir kullanım alanı

olduğunu göstermektedir.

1.4.3. ENDOKAN VE TÜMÖR ANJİOGENEZİ, İNVAZYONU VE PROGRESYONU

Tümör progresyonu; hızlı büyüme, anjiogenez, invaziflik ve tümör hücrelerinin yayılımı ile karakterize olan bir süreçtir. Hızla büyüyen hücreler oksijen ve beslenme ihtiyaçları için anjiogenez ihtiyacı duyarlar. Tümör gelişimi sırasında tümör hücreleri kaynakları hızla tüketerek nihayetinde hipoksik kalırlar. Hipoksi, hem tümör hücrelerinden hem de tümörle ilişkili stromal hücrelerden VEGF salınımını tetikler, bu da anjiogenez uyararak tümör hücresinin ihtiyaçlarına yetişmeye çalışır [82]. VEGF'nin bu anjiogenetik etkisi endokan aracılığı ile yapılır. Birçok çalışma akciğer, böbrek, kolon, beyin gibi yüksek vaskülariteye sahip tümörlerde endokan ekspresyonunun arttığını göstermiştir [83] [84]. In vitro hücre kültürlerinde yapılan karsinogenez araştırmalarına göre endokan temel olarak iki olayda rol alır: anjiogenik aktifleşme ve tümör hücrelerinin vasküler taklitçiliği [85]. Anjiogenik aktifleşmede, tümör hücreleri yeni kan damarları oluşumu için ortama sinyaller gönderirler ve tümör dormant halden agresif hale geçerek yayılır. Glioblastoma ve liposarkoma gibi endokan eksprese eden tümörler genellikle yüksek derecede vaskülarize, hızlı gelişen, agresif ve kötü prognozludur. Glioblastomanın aksine düşük dereceli gliomalar ise zayıf vaskülarizedir, fazla invazif değildir ve endokan eksprese etmezler [86].

Tümör hücrelerinin bazıları kendilerini kan hücresi, plazma ve çeşitli moleküller taşıyacak şekilde tubüler ağı yapılar şeklinde organize edebilirler. Endotel yapısı olmayan bu organizasyona vasküler taklitçilik denir ve ilk kez Maniotis et al tarafından tanımlanmıştır [87]. Melanom, prostat, over, beyin ve mesane ile ilişkili kanserlerde tanımlanan bu fenomen farklı yazarlar tarafından bildirilmiştir [88]. Bu agresif kanserlerin tümünde endokan ekspresyonu artmıştır.

1.4.4. ENDOKAN VE İNFLAMASYON

İnflamasyon vazodilatasyon, koagulopati, ödem, iskemi ve organ yetmezliği ile birlikte bulunabilen ve endotel disfonksiyonunun olduğu bir durumdur. TNF alfa, IL-1 gibi inflamatuvar sitokinler endokan ekspresyonunu tetiklediklerinden, serum endokan düzeyi inflamasyonun mevcudiyeti ve tedaviye yanıtını gösterebilir. De Freitas Caires et al sepsis

hastalarında endokan düzeyinin arttığını göstermiştir. Endokanın 14 kDa fragmentinin tespit edildiği bir immunoassay kullanılarak yapılan çalışmaya alınan 55 septik hastanın 20'sinde 14 kDa endokan fragment düzeyi artmışken, kontrol grubunda bu molekül tespit edilememiştir [89]. Başka bir çalışmada, dolaşımdaki serum endokan düzeylerinin sepsisin ciddiyeti ile ilişkili olduğu ve ayrıca hastanın prognozu ile ilgili prediktif değere sahip olduğu belirtilmiştir [90].

Endokan pulmoner hastalıklarda da tanısal ve prognostik role sahiptir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre toplumdan edinilmiş pnömoni hastalarında hastalığın ciddiyetini yansıtmakta plazma endokan düzeyi, CRP ve WBC'ye üstündür. Ayrıca CURB-65 ve APACHE-2 gibi risk skorlarıyla daha iyi koreledir [91]. 24 hasta ve 24 kontrol grubunu içeren tek merkezli, prospektif bir vaka-kontrol çalışmasında; major travma hastalarında hastaneye kabülde düşük serum endokan düzeyi yatış sırasında oluşabilecek akut akciğer hasarının bağımsız bir prediktörüdür [92]. Güzel ve ark pulmoner tromboembolizm ile serum endokan düzeyi arasındaki ilişkiyi irdeledikleri çalışmalarında; masif ve submasif pulmoner tromboembolik olay geçiren hastalarda kontrol grubuna göre serum endokan düzeyinin anlamlı şekilde artmış olduğunu tespit etmişlerdir [93].

1.4.5.ENDOKAN VE KARDİYOVASKÜLER OLAYLAR

Endotelin inflamatuvar aktivasyonu koroner arter hastalığının major tetikleyicilerinden biridir. İnme, myokard enfaktüsü, akut koroner sendrom gibi advers kardiyovasküler olayların başlangıcında rol oynayan aterosklerozun temelinde endotel disfonksiyonun bulunduğu düşünülmektedir [94].Xiong et al 2015 yılında yaptıkları araştırmada hipertansif hastalarda serum endokan düzeyinin koroner arter hastalığının ciddiyeti ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmiştir [95]. Köse ve ark 2015 yılında yaptıkları çalışmada 53 akut koroner sendrom hastasıyla, 30 kişilik kontrol grubunu serum endokan düzeyi açısından karşılaştırmıştır. Buna göre akut koroner sendrom hastalarında kontrol grubuna kıyasla serum endokan düzeyinde ciddi artış vardır. Ancak, Gensini ve SYNTAX koroner arter hastalığı skorlarıyla serum endokan düzeyleri arasında ilişki tespit edilmemiştir [96]. Çimen ve ark 2016 yılında serum endokan düzeyi ile tıkaçıcı koroner arter hastalığı ve mikrovasküler anjinanın (MVA) karşılaştırıldığı çalışmalarına 53 sağlıklı kişiyi kontrol grubu olarak, 40 MVA hastası ve 120 obstruktif KAH hastasını dahil etmiştir.

Buna göre, serum endokan düzeyi hem KAH grubunda hem de MVA grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksektir. KAH ve MVA grubu arasında anlamlı fark yoktur. Sonuç olarak, endokanın endotel ilişkili inflamatuvar süreçler için spesifik risk faktörlerinden ziyade ortak bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir [97]. Kronik böbrek hastalarında yapılan bir çalışmada serum endokan düzeyi ile hsCRP gibi diğer inflamatuvar belirteçler arasında pozitif korelasyon bulunmuş ve serum endokan düzeyinin bu hasta grubunda gelecekteki KV olaylar için prediktif değeri olduğu belirtilmiştir [98]. Balta ve ark 2013 yılında 33 psoriasis vulgaris hastasının 35 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmada; serum endokan düzeyinin hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek olduğu ayrıca bu yüksekliğin hastaların KV risk durumlarıyla pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir [99]. Balta ve ark (2015), 18 kişilik pilot çalışmalarında esansiyel hipertansiyon hastalarında endokanın düzeyinin arttığını göstererek endokanın esansiyel hipertansiyon için yeni bir marker olabileceğini göstermişlerdir [100]. Fıçıcı ve ark 2013 yılında yeni tanı hipertansiyon hastalarında yaptıkları çalışmaya göre; amlodipin ve valsartan ile tedaviden sonra hipertansif hastalarda serum endokan düzeyi ciddi şekilde düşmektedir [101].

Literatürde bulunan bu çalışmalar da göz önüne alındığında, şimdiye kadar daha çok kanser ile ilişkili endotel kökenli inflamatuvar bir belirteç özelliği gösteren endokanın, patofizyolojisinde endotel hasarının olduğu hipertansiyonda, asemptomatik organ hasarının biyokimyasal bir belirteci olarak kullanılabilirliği akla yatkın gelmektedir.

2. AMAÇ

Hipertansiyonun semptomatik ve asemptomatik organ hasarına yol açtığı bilinen bir gerçektir [102]. Tüm dünyada önlenebilir ölüm sebepleri arasında bulunan ve sebep olduğu myokardial infarktüs, inme, ani ölüm, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı veson dönem böbrek yetmezliği ile ciddi maddi ve iş gücü kaybına yol açan hipertansiyonun tedavisinde, erken tanı ve risk değerlendirmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmamızda temel amacımız; hipertansif hastalarda asemptomatik organ hasarı bulgularının yaygınlığının araştırılması ve bu hasar bulgularıyla serum endokan düzeyi arasındaki muhtemel ilişkisinin ortaya çıkarılmasıdır. Hipotezimiz, hipertansif hastalarda serum endokan seviyesi ile asemptomatik organ hasarı varlığı ve şiddeti arasında ilişki olduğu yönünde olup, muhtemel bir ilişkinin saptanması durumunda endokan molekülünün hipertansiyon

hastalarının risk değerlendirmesine katkı sağlayacak potansiyel bir biyomarker olduğu savunulacaktır.

Endotel hasarının immuno-inflamatuar bir belirteci olarak kabul edilen endokan molekülünün serum düzeyinin, esansiyel hipertansiyonda ve vasküler inflamasyonla seyreden diğer patofizyolojik süreçlerde arttığı bilinmektedir [99].Bununla birlikte, hipertansif hastalarda asemptomatik organ hasarı varlığı ve yaygınlığı ile serum endokan düzeyini araştıran bir çalışma henüz yoktur.Temel amacımızın yanı sıra mevcut çalışmamızda, serum endokan düzeyinin sol ventrikül diastolik fonksiyon parametreleri, epikardiyal yağ kalınlığı, fragmente QRS ve karaciğer yağlanması ile ilişkisinde ayrıca araştırılacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu açık etiketli, prospektif çalışma Helsinki Deklarasyonu (1975) dikkate alınarak planlanmıştır ve Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır(Etik Kurul belge sayı no:11/04/2016 tarih ve E5038 sayı).Tüm hastalara çalışmanın amacı, protokolü, potansiyel faydaları anlatılmış ve hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır(Ek 1).

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Haziran 2016-Ekim 2017 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine hipertansiyon tanısı ile başvuran,bilinen semptomatik kardiyovasküler hastalığı olmayan 153 hasta Tablo 3 ve 4'te belirtilen alınma ve dışlanma kriterleri gözetilerek, prospektif bir şekilde dahil edilmiştir.Antihipertansif ilaç kullanımı ya da ölçülen istirahat kan basıncının 140/90 mmHg'den yüksek olması hipertansiyon olarak değerlendirilmiştir. Hastaların rutin kardiyovasküler muayeneleri, antropometrik ölçümleri, tansiyon ve nabız basıncı ölçümleri yapıp, kardiyovasküler risk durumları ve ilaç kullanımları kayıt altına alınmıştır.

Tablo 3. Çalışmaya alınma kriterleri

ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ
1) Yaşın, 30-75 aralığında olması
2) İstirahat kan basıncının 140/90 mmHg olması ya da antihipertansif ilaç kullanımı

Tablo 4. Dışlanma kriterleri

DIŞLANMA KRİTERLERİ;
1) Gebe hastalar
2) Semptomatik kardiyovasküler hastalığı olanlar (Klinik hikayesinde serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı ve aort anevrizması varlığı veya bu hastalıkları kuvvetle düşündürecek semptomların varlığı)
3) Sekonder hipertansiyonu olanlar
4) Evre 3 ve üzeri kronik böbrek yetersizliği olanlar
5) Diyabetik hastalar
6) Konjestif kalp yetersizliği olan hastalar
7) Semptomatik valvüler kalp hastalığı olanlar

3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ

12 saat açlığı takiben; açlık kan şekeri, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, ALT, AST, Total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL ölçümleri için bir tüp kan ve endokan ölçümü için ayrı bir tüp kan alındı. Serumlarda aspartataminotransferaz (AST) ve alaninaminotransferaz (ALT) değerleri enzimatik-kinetik olarak Abbott marka kit kullanılarak otoanalizörde tayin edildi. Rutin biyokimyasal testler merkezi laboratuarda ticari bir cihaz (Beckman Coulter AU5800, USA) kullanılarak çalışıldı. Hastaların serum endokan düzeyleri ölçümü

için, periferik kan örnekleri toplandıktan sonra örnekler 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum -80 derecede analiz edilene kadar korundu. Daha sonra üreticinin talimatlarına uygun şekilde ELİSA yöntemi ile örnekler değerlendirildi. Buna göre konjuge endokan 450 nm dalgaboyunda ayarlanan bir mikropate okuyucu ile renk yoğunluğuna bağlı olarak tespit edilmiştir. Sonuçlar lineer regresyon metodu kullanılarak çizilen standart eğrisinden hesaplanmıştır.

3.3. EKOKARDİOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Hastaların transtorasik ekokardiografi incelemesi ticari bir kardiovasküler ultrason cihazı (Philips EPIQ 7) ile Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerileri doğrultusunda yapıldı [103]. Hastalardan EKG monitörizasyonu ile eşzamanlı (EKG gated) şekilde parasternal uzun ve kısa aks, apikal iki, dört ve beş boşluk görüntü kayıtları alındı. Daha sonra bu görüntü kayıtları üzerinden rutin kalp boşluk boyut ölçümü, sol ventrikül kitle endeksi ölçümü, sol ve sağ ventrikül sistolik fonksiyon değerlendirmesine ek olarak, SV diyastolik fonksiyonları, konvansiyonel yöntemlerle ve doku Doppler yöntemleri ile değerlendirildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu apikal biplan görüntüsünden Modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı. Doppler ölçümlerinde zirve erken mitral dolum hızı (E dalgası), zirve geç mitral dolum hızı (A dalgası) ve bunların oranı (E/A) hesaplandı. Doku doppler ölçümleri apikal 4 boşluk görüntüde sol ventrikül lateral/septal duvarının mitral annulus ile birleştiği noktadan olacak şekilde, septal ve lateral erken diastolik myokardial relaksasyon hızları (Es ve El) ölçüldü. Ayrıca zirve erken mitral dolum hızının erken diastolik myokardial relaksasyon hızlarına oranı (E/Es-1) belirlenmiştir. Epikardiyal yağ kalınlığı (EYK); myokardın dış duvarı ile viseral perikardın arasında kalan eko vermeyen alan olarak tanımlandı. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYK) sistol sonunda sağ ventrikül serbest duvarına dik olacak şekilde üç kardiyak siklusta ölçüldü. Maksimum EYK sağ ventrikül serbest duvar ucundan başlanıp, aort kapağa paralel olacak şekilde ultrason huzmesi ile kesilen M-mode üzerinden hesaplandı. Üç ölçüm alındı ve bunların ortalaması not alındı [104].

Noktaların takibi (*speckle tracking*) ekokardiografi ile apikal 2 boşluk, 3 boşluk ve 4 boşluk ile parasternal kısa aks bazal, mid ve apikal kesim görüntüleri alındı. Sistol sonunda

ilgilenilen alan (*region of interest* (ROI)) otomatik fonksiyon ile tespit edildi. Araştırmacı tespit edilen ROI'yi değerlendirdi ve gerekirse manuel olarak gerekli modifikasyonları uyguladı. İzleme (*tracking*) tüm endokardial kardiak duvarı kapladığında ve noktaların görünür hareketi endo-myokardial sınırın hareketi ile uyumlu olduğunda yeterli kabul edildi. GLS (global longitudinal strain) apikal görüntülerden elde edilen 3 zirve bozulma (strain) değerinin ortalaması alınarak hesaplandı. GRS (global radial strain) parasternal kısa aks görüntülerden elde edilen 3 zirve bozulma değerinin ortalaması alınarak hesaplandı. Eğer herhangi bir pencerenin görüntü kalitesi noktaların izlemi için yeterli değilse, geriye kalan diğer pencerelerin ortalaması alınarak GLS ve GRS hesaplandı.

3.4. ELEKTROKARDİOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Standard 12 derivasyonlu EKG, duyarlılığı artırmak amacıyla, 50mm/s hızında ve 1 mV/cm genliğinde uygulandı. R ve S dalgası ölçümleri en yakın 0.1 mV seviyesine yuvarlandı. Sol ventrikül hipertrofisi Sokolow-Lyon endeksi ve Cornell voltaj-süre endeksleri ile değerlendirildi. Sokolow-Lyon kriterine göre V1 derivasyonundaki S dalgası genliği ile V5 ya da V6 derivasyonundaki R dalgası genliği toplamının >3.5 mV olması SVH olarak değerlendirildi. Benzer şekilde Cornell voltaj-süre çarpımı, Cornell voltaj toplamı ile (V3 derivasyonundaki S dalgası+ aVL derivasyonundaki R dalgası mV cinsinden) QRS kompleksinin ms cinsinden süresinin çarpımı ile hesaplandı. Cornell voltaj-süre endeksinin >244 mV.ms olması SVH olarak değerlendirildi. Ayrıca hastalar fragmente QRS varlığı yönünden tarandı. Fragmente QRS, ardışık iki derivasyonda ek R dalgası (R'), R ya da S dalgasında çentiklenme ve multipl fragmentasyon (birden fazla R' dalgası) olarak tanımlandı. Tipik sağ ve sol dal bloğu (QRS > 120 ms) veya inkomplet sağ dal bloğu olan EKG'ler dışlandı. EKG'ler 2 bağımsız ve tecrübeli kardiyolog tarafından hastaların klinik bilgilerinden habersiz şekilde değerlendirildi.

3.5. HEPATOSTEATOZ VE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIK ÖLÇÜMÜ

Ultrasonografik ölçümler hastaların klinik ve laboratuvar bilgilerinden habersiz bir radyolog tarafından ticari bir ultrason cihazı (Philips Affinity 50) ile değerlendirildi. Tüm

hastaların ölçümleri aynı radyolog tarafından yapıldı. Karaciğer yağlanması, 0'dan 3'e (0=yağlanma yok, 1=hafif yağlanma, 2=orta dereceli yağlanma, 3=ciddi yağlanma olmak üzere) doğru skorlandı. Steatoz derecesi Saverymattu et al tarafından tanımlandığı şekliyle hepatik parenkimden yansıyan anormal yoğunlukta ve yüksek dereceli ekolara, karaciğer-böbrek arasındaki eko genliğindeki farka, karaciğerin derin kısımlarına eko dalgası penetrasyonuna ve karaciğer vasküler yapısının netliğine göre derecelendirildi [105]. Karotis arter B-Mod ultrason incelemeleri ve KİMK ölçümleri 5-12 MHz yüzeyel prob ile yapıldı. Karotis arter görüntüleme hasta supin pozisyonda yatarken boynuna karşı tarafa doğru yaklaşık 20° açı verilerek yapıldı. Sağ ve sol ana karotis arter, bifurkasyon ve internal karotis arter ilk 2 cm'i olmak üzere 3 farklı noktadan ölçüm yapıldı ve yalnızca arka (uzak) duvarı değerlendirilerek ve KİMK ölçümleri yapıldı. KİMK ölçümleri B-Mod inceleme ile damar lümeni ekojenitesi ile media/adventisya ekojenitesi arası olarak tanımlanan mesafeden uzunlamasına incelemede yapıldı. Ortalama KİMK her iki karotis arterden üçer kez yapılan ölçümlerin ortalamasından hesaplandı.

3.5. DAMAR SERTLİĞİ VE AYAK-BİLEĞİ KOL ENDEKSİ ÖLÇÜMÜ

CAVI ve ABKE değerleri VaSera VS-2000 ticari bir CAVI cihazı ile yapıldı (Fukuda Denshi Co. Ltd., Tokyo, Japan). Ölçümler 12 saatlik açlık sonrası alındı. Tansiyon manşonları her iki kol ve ayak bileğine uygulandı. Hasta yatış pozisyonunda ve kafa orta hatta olacak şekilde hasta 10 dakika dinlendirildi. Kol ve ayak bileği arterlerinden basınç ve dalgaboyu ölçümleri ile fonokardiografi ölçümleri alındı. Kardiyo-ayak bileği nabız basınç hızı (ca-PWV), CAVI ve ABKE değerleri cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Üretici firma önerilerine uygun şekilde CAVI değeri <8 normal, 8 ile 9 arası sınırdaki ve >9 olması anormal olarak kabul edildi. Ayak-bileği kol endeksi (ABKE) değerinin 0.9 altında olması anormal olarak kabul edildi.

3.6. ASEPTOMATİK ORGAN HASARI PARAMETRELERİ VE TANIMLAMALAR

Çalışmamızda kullanılan asemptomatik organ hasarı parametreleri ve sınır değerler Tablo 5'te belirtilmiştir. Nabız basıncı sistolik kan basıncı ile diastolik kan basıncının farkı olarak tanımlanmış olup bu değeren 60 mmHg üzeri olması pozitif olarak değerlendirildi.

Sol ventrikül hipertrofisi elektrokardiyografik ve ekokardiyografik yöntemlerle değerlendirildi. Elektrokardiyografik olarak Skolov-Lyon endeksi, aVL' deki R dalga yüksekliği ve Cornell voltaj-süre çarpımı kullanıldı. Sokolow-Lyon endeksi, mV cinsinden V1'deki S dalga derinliği ile V5 veya V6'daki R yüksekliğinin toplanması ile hesaplandı. Cornell voltaj-süre çarpımı, Cornell voltaj toplamı ile (mV cinsinden V3' deki S dalga derinliği ile aVL' deki R dalga yüksekliğinin toplamı) msn cinsinden QRS genişliğinin çarpımı olarak hesaplandı. Sırası ile bu değerlerin 3.5 mV ve 244 mV*msn' nin üzerinde olması ve izole olarak aVL' deki R dalga yüksekliğinin 1.1 mV' un üzerinde olması elektrokardiyografik olarak SVH olarak değerlendirildi. Ekokardiyografik olarak diyastol sonu ölçülen sol ventrikül kavite çapı ve duvar kalınlığı ile hesaplanan sol ventrikül kitlesinin, vücut yüzey alanına oranı ile elde edilen sol ventrikül kitle endeksinin, kadınlarda 95 g/m² erkeklerde ise 115 g/m² değerlerinin üzerinde olması sol ventrikül hipertrofisi olarak değerlendirildi. Elektrokardiyografik ya da ekokardiyografik SVH kriterlerinden en az bir tanesinin varlığı çalışma protokolümüz gereği kategorik olarak SVH varlığı olarak değerlendirildi. Karotis intima-media kalınlığının 0.9 mm' nin üzerinde olması ya da karotislere plak izlenmesi ve ayak bileği-kol endeksinin 0.9' un altında olması, periferik arterleri ilgilendiren asemptomatik organ hasarı kanıtı olarak değerlendirildi. Damar sertliği, elde bulunan teknik imkanlar gözetilerek CAVI parametresinin hesaplanması ile değerlendirildi. CAVI değerinin 8 ve üzerinde olması damar sertliği açısından pozitif olarak değerlendirildi. Tahmini GFH' değerinin 30-60 ml/dk/m² arasında olması asemptomatik böbrek hasarı varlığı olarak değerlendirildi. Çalışmamızda asemptomatik böbrek hasarının bir diğer kanıtı olan mikroalbuminüri, teknik ve finansal kısıtlılıklar nedeni ile değerlendirilmemiştir.

Tablo 5. Çalışmamızda kullanılan asemptomatik organ hasarı parametreleri

1	Nabız Basıncı > 60 mmHg
2	Elekokardiyografik SVH (Sokolow-Lyon Endeks >3.5 mV; RaVL >1.1 mV; Cornell Voltaj-Süre Çarpımı > 244 mV*msn veya
	Ekokardiyografik SVH (SVKE > 115 g/m ² erkek için; 95 g/m ² kadın için)
3	Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı >0.9 mm veya karotis arterde plak varlığı
4	Ayak Bileği-Kol Endeksi (ABKE) <0.9
5	Kardiyo Ayak Bileği Vasküler Endeks (CAVI) ≥8
6	Tahmini GFR 30-60 mL/dak/m ²

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnow testi ile değerlendirildi. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama ± SD, normal dağılıma uygun olmayanlar ise 25/50 ve 75. persantil değerlerine göre gösterildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve % değerlerine göre ifade edildi. En az bir asemptomatik organ hasarının

bulgusunun varlığı, asemptomatik organ hasarı yönünden müspet olarak kabul edildi ve bu hastalar Grup 1 olarak sınıflandırıldı. Asemptomatik organ hasarı kanıtı bulunmayan hastalar ise Grup 2 olarak kabul edildi. Her iki grup demografik, antropometrik, biyokimyasal ve görüntüleme tetkiki sonuçlarına göre karşılaştırıldı. Normal dağılan sürekli değişkenlerin karşılaştırması bağımsız örneklem t-testi, normal dağılmayanların ki ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Chi-kare testi ile yapıldı. Spesifik bir organ hasarı var olan ve olmayan hastalarda kan endokan seviyesi karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kan endokan değerinin, asemptomatik organ hasarı ile ilişkili sürekli değişkenler ve ekokardiyografik sürekli değişkenlerle ilişkisi Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. Benzer şekilde hepatosteatoz derecesinin asemptomatik organ hasarı yükü ile ilişkisi Spearmann korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiki analizler SPSS 15.0' in Windows işletim sistemi ile uyumlu versiyonu kullanılarak yapıldı.

3.8. ÖZGÜN DEĞER

Araştırmamızda amaçlanan serum endokan düzeyi ile asemptomatik organ hasarı arasında ilişki kurulması halinde hipertansiyon hastalarının risk düzeylerinin daha erken ve doğru şekilde belirlenebilmesi mümkün olacak ve uygun tedavi başlanabilecektir. Uygun tedavi ile hipertansiyonun yol açabileceği myokardial infarktüs, inme, böbrek yetmezliği gibi yüksek maliyetli ve iş gücü kaybına yol açan hastalıkların önlenmesi mümkün olacaktır. Ayrıca çalışmamız, hipertansif hastalarda asemptomatik organ hasarını öngören potansiyel bir biyokimyasal belirteç önermesiyönüyle özgündür.

4. GENEL BİLGİLER

Endotel disfonksiyonu koroner arter gelişiminde öncül lezyondur [106]. Aterosklerozun progresyonunda inflamatuvar ve endotel disfonksiyonunu gösteren belirteçlerin rolü birçok çalışmada incelenmiştir [107]. İnflamatuvar hücreler, proteinler ve endotel hücrelerinin bunlara yanıtları başta atherom gelişimi ve plak instabilitesi olmak üzere aterosklerozda önemli bir role sahiptir. Artmış sistemik inflamatuvar belirteçlerin üretimi kardiovasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkilidir. Endotel vasküler tonusu kontrol eder ve vasküler homeostasda etkili çeşitli vazoaktif moleküller salgılar. Endotelin bu fonksiyonları sistemik inflamasyon tarafından olumsuz olarak etkilenir. Endotel disfonksiyonu terimi

daha çok endotel fonksiyonları arasında bulununan vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki dengesizliği ifade etmek için kullanılmakla beraber, endotelin fonksiyonlar bununla sınırlı değildir. Çeşitli inflamatuvar hastalıklar, sepsis, akut akciğer hasarı ve anafilaksi gibi inflamatuvar süreçlerde olduğu gibi endotel disfonksiyonu ile hücreler koruyucu bariyerlerini kaybeder ve dış etkenlere karşı geçirgenlikleri artar.

Vasküler endotelin reseptör/ligand etkileşimleri ve çeşitli moleküller salgılayarak inflamasyon, koagülasyon, anjiogenez ve tümör invazyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Endokan damar hücresinin gelişiminde hem sağlık hem de hastalık durumlarında rol alır. Endokan insan vasküler endotel hücrelerinden salgılanan ve inflamasyon ve tümör progresyonunda rolü olan bir dermatan sülfat proteoglikandır [108][109]. LFA-1' e (leukocyte function-associated antigen 1) bağlanmak için ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) ile kompetisyona girer ve hücre adezyonunda işlev görür. Endokan dolaşımında tespit edilebilir ve anjiogenez ve endotel hücre aktivasyonunun indikatörüdür. Endotel hücreleri hipertansiyon, dislipidemi, kanser, böbrek hastalıkları gibi stres faktörlerinin tetiklemeyle ve VEGF etkisiyle endokan eksprese ederler ve endokan daha birçok mediatör ile beraber aktive edilmiş endotel üzerinden lökositlerin çağırılması, adezyonu, migrasyonunda kilit rol oynar [100]. Endokan endotel disfonksiyonunun immunoinflamatuvar bir belirteçidir ve kardiovasküler hastalıkların predikte edilmesinde yararlı olabileceği düşünülmektedir. Hipertansiyon kardiovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Hipertansiyonun gelişiminde endotel disfonksiyonunun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması ve endotelin inflamatuvar aktivasyonunun hipertansiyonun (HT) patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir [110]. HT hastalarında artmış koroner arter hastalığı ihtimali muhtemelen bu iki ortak yola bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [111]. Hipertansif hastalarda hedef organ hasarı ile plazma inflamatuvar belirteçler ve apoptoz molekülleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, serum inflamatuvar markerları ile hedef organ hasarı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur [112]. Tadzic et al kan basıncındaki azalmanın serum endokan düzeylerine etkisini araştırmıştır. Buna göre kan basıncındaki düşme ile beraber endokan düzeylerinde de azalma meydana gelmesi, endotelin deaktivasyonu ile dolaşımdaki lökositlerin endotele adezyonunun azalması ve dolayısı ile ateroskleroz riskinin daha düşük olduğu ileri sürülmüştür [113].

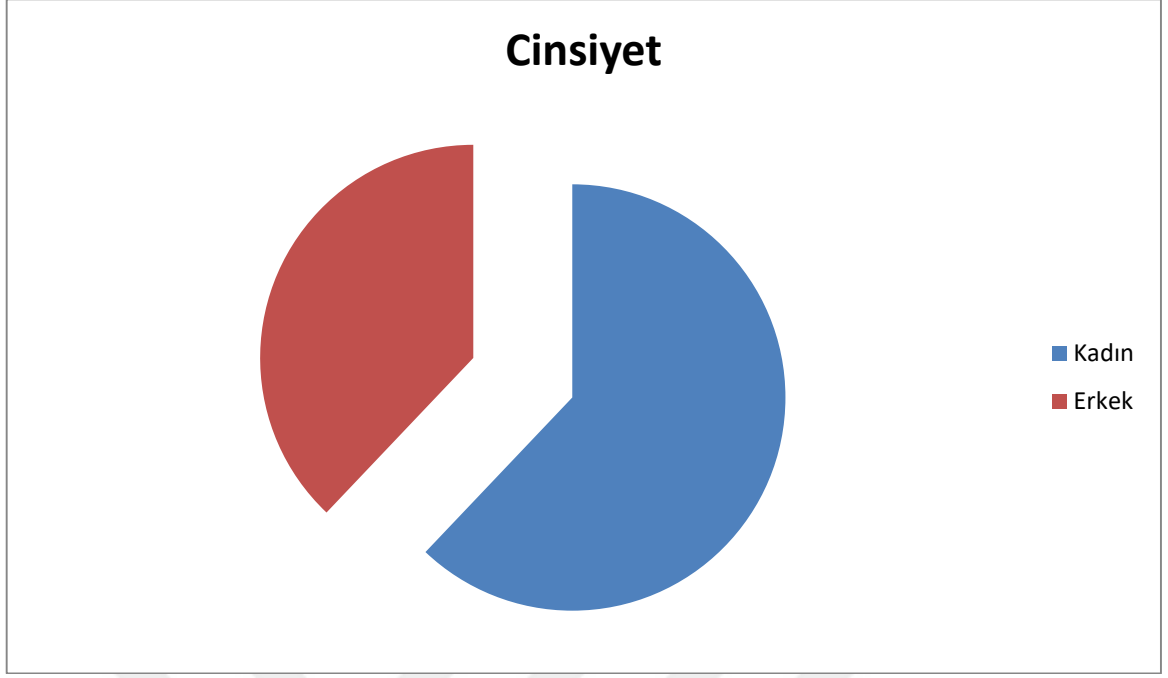
Hipertansif koroner arter hastalarında serum endokan düzeylerinin artmış olduğu bilinmektedir [114]. Ayrıca serum endokan düzeyleri hipertansiflerde koroner arter hastalığının (KAH) mevcudiyeti ve ciddiyeti ile pozitif şekilde koreledir [115].

Dislipidemi önemli bir kardivasküler risk faktörüdür ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Dislipidemi ile serum endokan düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma yoktur. Ancak artmış vasküler riske sahip hastalarda lipid düşürücü tedavinin endotel fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir [116].

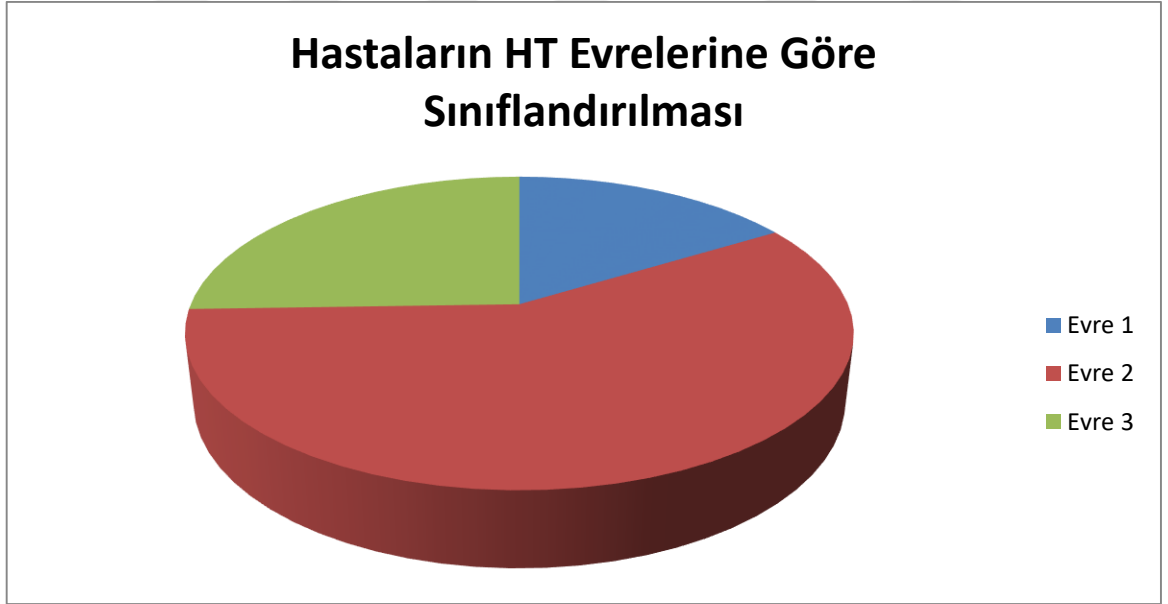
Karaciğer yağlanması en sık görülen kronik karaciğer hastalıklarından biridir [118]. Birçok çalışma karaciğer yağlanması ile insulin resistansı, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve obezite ile patofizyolojik etkileşim göstermiştir [119]. Son zamanlarda, insulin direncinden bağımsız olarak karaciğer yağlanmasının endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğine ilişkin kanıtlar mevcuttur [120]. Dallio et al tarafından 2017 de yayımlanan bir çalışmada diabetes mellitus'dan bağımsız şekilde karaciğer yağlanmasında serum endokan düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu artış, steatohepatitli hastalarda steatozlu hastalara göre daha belirgindir. [117]

5. BULGULAR

Çalışmaya 153 hasta katılmıştır. Katılanların %62.1'i kadın (n=95), %37.9'u (n=58) erkekti (Şekil 2). Populasyonun ortalama yaşı 50±9, boyu 166±9 cm, kilosu 83±15 kg, vücut kitle endeksi 30±5 ve bel çevresi 99±13 cm idi. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Hipertansiyon Yönetimi kılavuzuna göre tanımlanan evrelemeye göre çalışmaya katılan hastaların %16.3'ü Evre 1 (n=25), %58.2'si Evre 2 (n=89) ve %25.5'i Evre 3 (n=39) hipertansiyona sahipti (Şekil 3). Hastaların önemli bir çoğunluğu (%86,3 n=132) antihipertansif ilaç kullanmaktaydı.



Şekil 2. Hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 3:Hipertansiyon Evreleri

Aseptomatik organ hasarı bulguları yönünden, hastaların 48'inde (%31.3) nabız basıncı 60 mmHg'nin üzerinde idi. Atmış sekiz hastada (%44.4) en az bir EKG kriterine göre SVH bulguları, 11 hastada (%7.1) ise sol ventrikül kitle endeksine göre SVH bulgusu pozitif. EKG ya da sol ventrikül kitle endeksine göre SVH tanısı konulan hasta sayısı 74'tü (%48.3). Karotis intima-media kalınlığı 0.9 mm üzeri olan hasta sayısı 38 (%24.8), ABKE' i 0.9 altı olan hasta sayısı 5' idi (%3.2). CAVI ile ölçülen damar sertlik derecesi ≥ 8 olan hasta sayısı 58' idi (%37.9). Hastaların hiçbirinde tahmini GFH, 60 mL/dak/m²'nin altında değil idi (Tablo 6)

Tablo 6. Aseptomatik organ hasarı parametreleri

	Aseptomatik Organ Hasarı Parametreleri	N	%
1	Nabız Basıncı > 60 mmHg	48	%31.3
2	Elektrokardiyografik SVH (Sokolow-Lyon Endeks >3.5 mV; RaVL >1.1 mV; Cornell Voltaj-Süre Çarpımı > 244 mV*msn veya	68	%44.4
	Ekokardiyografik SVH (SVKE > 115 g/m ² erkek için; 95 g/m ² kadın için)	11	%7.1
3	Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı >0.9 mm veya karotis arterde plak varlığı	38	%24.8
4	Ayak Bileği-Kol Endeksi <0.9	5	%3.2
5	Kardiyo Ayak Bileği Vasküler Endeks >8	58	%37.9
6	Tahmini GFH 30-60 mL/dak/m ²	0	%0

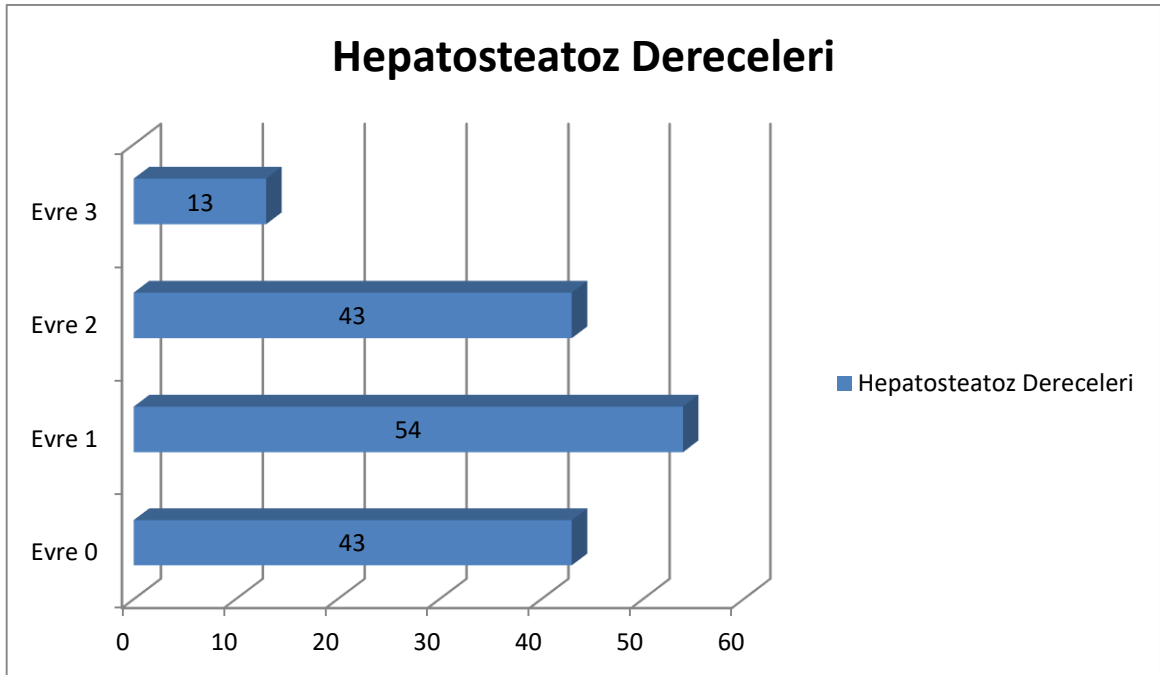
Hastalar aseptomatik organ hasarı yükü yönünden derecelendirildi (Tablo 7). Buna göre hastaların 35 inde (%22.8) hiçbir organ hasarı gözlenmezken, 118 hastada (%77.2) en az 1 tane aseptomatik organ hasarı bulgusu izlendi. Dört hastada (%2.6), 4 adet farklı organ hasarı bulguları bulunmakta idi. Protokol gereği çalışılan organ hasarı bulgularınının 5 ya da 6' sının birden pozitif olduğu hasta izlenmedi.

Tablo 7. Hastaların asemptomatik hasar yüküne göre dağılımı

HASAR YÜKÜ	SAYI	YÜZDE
0	35	22,9
1	49	32
2	37	24,2
3	28	18,3
4	4	2,6
5	0	0
6	0	0
TOPLAM	153	100

Hastaların %28,1'inde (n=43) hiç karaciğer yağlanması yok iken; %35,3'ünde Evre 1 (n=54), %28,1'inde Evre 2 (n=43) ve %8,5'inde Evre 3 (n=13) hepatosteatoz tespit edildi.(Bkz. Şekil 4)

Bir myokardial skar belirteci olarak fragmente QRS (fQRS) varlığı hastaların %58,2'sinde (n=89) tespit edildi.



Şekil 4. Hepatosteatoz Dereceleri

Katılan hastalar asemptomatik organ hasarı varlığına ve yokluğuna göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 de en az 1 tane asemptomatik organ hasarı bulgusu var iken Grup 2' de asemptomatik organ hasarı bulgusu yoktu. Her iki grubun demografik, biyokimyasal ve görüntüleme bulguları Tablo 8'de gösterimiştir. Buna göre asemptomatik organ hasarı olan grupta; erkek cinsiyeti daha fazla (E/K, 52/66 vs 6/29 p=0.005) , bel çevresi daha geniş (100.8±13.1 cm vs 95.1±11.4 cm p=0.02) idi. Elektrokardiyografik parametrelerden, bu grupta, Sokolov-Lyon endeksi daha yüksek (1.9/4.0/4.9 vs 1.3/1.8/2.4 p=0.0001), Cornell Voltaj-Süre çarpımı daha fazla (117.2±58.6 vs 92.5±44.2 p=0.02), fQRS sıklığı daha fazla (74 vs 15 p=0.02) idi. Ekokardiyografik parametrelerden ise, SVEF (60.5±3.9 vs 62.4±3.5 p=0.01), E dalgası hızı (69.4±16.6 vs 76.7±15.3 p=0.02) ve E/A oranı (0.69/0.84/1.25 vs 0.79/1.21/1.41 p=0.03), septal e' dalgası (6.7±1.6 vs 7.9±1.8 p=0.0001), globallongitudinal strain (GLS) (18.7±4.1 vs 22.5±3.7 p=0.0001), global radial strain (GRS) (22.3±7.1 vs 26.2±6.9 p=0.02) daha düşük saptandı. Mevcut ekokardiyografi bulguları, asemptomatik organ hasarı olan grupta SV sistolik ve diastolik fonksiyonların, olmayan gruba göre daha kötü olduğunu telkin etmekte idi. Benzer şekilde bu grupta SVKI (80.9±18.2 vs 67.8±14.2 p=0.0001) ve epikardiyel yağ kalınlığı (0.56±0.18 vs 0.46±0.17 p=0.007) daha fazla idi. Biyokimyasal parametrelerden ise kreatinin (0.76±0.16 vs 0.66±0.12 p=0.001), ALT (17/24/32 vs 16/19/22 p=0.009), AST (19/21/26 vs 13/17/28 p=0.02) daha yüksek iken, GFH (93/97/101 vs 97/100/107 p=0.03) anlamlı olarak düşük saptandı. Çalışmamızın temel biyokimyasal parametresi olan endokan seviyesi (3.5/3.9/4.4 vs 3.4/3.9/4.7 p=0.89) ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiyordu. Ayrıca asemptomatik organ hasarı olan grupta; KİMK (0.5/0.8/1 vs 0.4/0.6/0.7 p=0.0001), sistolik kan basıncı (145.2±11.9 vs 131.1±8.2 p=0.0001), diastolik kan basıncı (80/88/92 vs 73/80/86 p=0.0001) ve nabız basıncı (52/58/65 vs 49/51/54 p=0.0001) daha fazla olarak saptandı.

Tablo 8. Asemptomatik organ hasarı olan ve olmayan hastaların demografik, biyokimyasal ve görüntüleme özellikleri

	Asemptomatik Organ Hasarı + (N=118) Grup 1	Asemptomatik Organ Hasarı – (N=35) Grup 2	Tüm Popülasyon (N=153)	P değeri ¶
<i>Demografik ve Antropometrik Değişkenler</i>				
Cinsiyet (E/K)	52/66	6/29	58/95	0.005
Yaş, yıl	51.1±9.3	48.2±7.7	50.4±9.1	0.10
Boy, cm	166.1±8.8	165.6±7.6	165.7±8.5	0.37
Kilo, kg	83.9±14.9	81.3±13.0	83.3±14.5	0.36
BMI, kg/m ²	30.4±5.5	30.0±4.4	30.3±5.3	0.70
Bel Çevresi, cm	100.8±13.1	95.1±11.4	99.5±12.9	0.02
<i>Risk Faktörleri</i>				
Aile Hikayesi, n (%)	14 (%9.1)	3 (%1.9)	17 (%11.1)	0.76
Sigara, n (%)	39 (%25.4)	7 (%4.5)	46 (%30.0)	0.27
Antihipertansif İlaç Kullanımı n (%)	105 (%68.6)	27 (%17.6)	132 (%86.2)	0.09
<i>EKG Parametreleri</i>				
Skolow-Lyon Endeksi*, mV	1.9/4.0/4.9	1.3/1.8/2.4	1.7/3.4/4.8	0.000
RaVL*, mV	0.3/0.45/0.6	0.3/0.4/0.7	0.3/0.4/0.6	0.63
Cornell Voltaj-Süre Çarpımı, mV*msn	117.2±58.6	92.5±44.2	111.5±56.5	0.02
Elektrokardiyografi k SVH, n (%)	68 (%44.4)	0 (%0)	68 (%44.4)	0.000

fQRS, n (%)	74 (%48.3)	15 (%9.8)	89 (%58.1)	0.04
<i>Ekokardiyografik Parametreler</i>				
SVEF, %	60.5±3.9	62.4±3.5	60.9±3.9	0.01
E dalgası, cm/s	69.4±16.6	76.7±15.3	71.0±16.5	0.02
A dalgası, cm/s	75.6±20.2	72.7±20.7	74.9±20.3	0.46
E/A oranı	0.69/0.84/1.25	0.79/1.21/1.41	0.73/0.84/1.29	0.03
Septal e' dalgası, cm/s	6.7±1.6	7.9±1.8	6.9±1.7	0.000
Lateral e' dalgası, cm/s	9.7±2.5	10.3±1.8	9.8±2.4	0.17
E/e' oranı*	8.7/10.4/11.9	8.4/10.2/11.6	8.6/10.3/11.6	0.48
Sol Atriyum Alanı, cm ²	15.7±2.4	15.4±3.0	15.6±2.5	0.72
GLS	18.7±4.1	22.5±3.7	19.6±4.3	0.000
GRS	22.3±7.1	26.2±6.9	23.4±7.2	0.02
SVKE, gr/m ²	80.9±18.2	67.8±14.2	77.9±18.2	0.000
Ekokardiyografik SVH, mm	11	0	11	0.07
Epikardiyel Yağ Kalınlığı, cm	0.56±0.18	0.46±0.17	0.53±0.18	0.007
<i>Biyokimyasal Parametreler</i>				
Açlık Kan Glikozu, mg/dL	101.9±12.4	99.5±12.8	101.3±12.5	0.32
Kreatinin, mg/dL	0.76±0.16	0.66±0.12	0.74±0.16	0.001
GFH*	93/97/101	97/100/107	93/98/102	0.003
ALT*, u/L	17/24/32	16/19/22	16/22/32	0.009
AST*, u/L	19/21/26	13/17/28	18/20/25	0.02
Total Kolesterol, mg/dL	208.6±38.8	206.2±45.3	208.1±40.2	0.76

Trigliserit*, mg/dL	94.0/152.5/194. 5	95.0/133.0/222. 0	94.5/146.0/200. 0	0.84
HDL, mg/dL	45.6±13.4	47.3±11.8	45.9±13.0	0.49
LDL, mg/dL	138.5±31.4	138.6±40.8	138.5±33.6	0.98
Endokan*	3.5/3.9/4.4	3.4/3.9/4.7	3.4/3.9/4.7	0.89
KİMK*, mm	0.5/0.8/1	0.4/0.6/0.7	0.5/0.7/0.95	0.000
ABKE	1.03±0.09	1.02±0.08	1.03±0.09	0.74
CAVI	7.8±1.3	7.1±0.7	7.6±1.2	0.002
Sistolik Kan Basıncı	145.2±11.9	131.1±8.2	142.0±12.7	0.000
Diastolik Kan Basıncı*	80/88/92	73/80/86	77/86/91	0.000
Nabız Basıncı*	52/58/65	49/51/54	51/55/63	0.000
Hepatosteatoz, n (%)	89 (%58.1)	21 (%13.7)	110 (%71.8)	0.09

*Normal dağılmayan sürekli değişkenleri 25/50/75 persantil değerleri ile gösterilmiştir.

¶P değeri Grup 1 ile Grup 2' nin karşılaştırmasını yansıtmaktadır.

Protokol gereği çalışılan 6 asemptomatik organ hasarı parametresinin 5 tanesi -tahmini GFH 30-60 ml/dak/1.73 m² arası olma durumuna haiz hasta olmadığı için bu parametrenin analizi yapılamadı- için ayrı ayrı müsbet olma durumunun endokan değeri ile ilişkisi ayrıca değerlendirildi. Buna göre her parametre için müsbet olan ve olmayan hastalarda serum endokan değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 9)

Tablo 9. Spesifik organ hasarı bulgusunun var olma ve olmama durumuna göre serum endokan seviyesinin değişimi

Asemptomatik Organ Hasarı Parametreleri	Var	Yok	
	Endokan seviyesi*		p değeri
Nabız Basıncı > 60 mmHg	3.4/4.0/5.2	3.4/3.9/4.4	0.31
Elektrokardiyografik SVH (Sokolow-Lyon			

Endeks >3.5 mV; RaVL >1.1 mV; Cornell Voltaj-Süre Çarpımı > 244 mV*msn veya Ekokardiyografik SVH (SVKE)> 115 g/m2 erkek için; 95 g/m2 kadın için)	3.3/3.9/4.5	3.5/4.0/4.7	0.32
Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı (KİMK)>0.9 mm veya karotis arterde plak varlığı	3.3/3.9/4.6	3.4/3.9/4.7	0.89
Ayak Bileği-Kol Endeksi (ABKE)<0.9	2.9/3.9/4.4.	3.4/3.9/4.7	0.50
Kardiyo Ayak Bileği Vasküler Endeks(CAVI)> 8	3.4/4.0/4.6	3.4/3.9/4.7	0.89
Tahmini GFH 30-60 mL/dak/m2	-	3.4/3.9/4.7	

*Normal dağılmayan sürekli değişken 25/50/75. persantil değerleri ile belirtilmiştir.

Sürekli değişken olan serum endokan değerinin, organ hasarı ile ilişkili diğer sürekli değişkenler olan KİMK, CAVI, ABKE, SVKE, Skolow-Lyon Endeksi, Cornell Voltaj-Süre Çarpımı, RaVL ile ilişkisi korelasyon analizi ile değerlendirildi. Buna göre serum endokan değerinin hiçbir asemptomatik organ hasarı belirteci ile korele olmadığı gösterildi (Tablo 10).

Tablo 10. Endokan değerinin asemptomatik organ hasarı ile ilişkili sürekli değişkenlerle korelasyonu

	Endokan Düzeyi	p değeri
Nabız Basıncı	r=0.120	0.14
KİMK	r=-0.080	0.32
CAVI	r=0.021	0.78
ABKE	r=-0.001	0.98
SVKE	r=-0.003	0.97
Skolow-Lyon Endeksi	r=-0.077	0.34
Cornell Voltaj-Süre Çarpımı	r=-0.067	0.41
RaVL	r=-0.090	0.27
GFH	r=-0.025	0.75

KİMK: Karotis İntima Medya Kalınlığı, ABKE: Ayak Bileği-KolEndeksi, SVKE: Sol Ventrikül Kitle Endeksi RaVL: aVL derivasyonundaki R dalgası genliği GFH: Glomerular Filtrasyon Hızı

Çalışmamızda değerlendirilen ekokardiyografik sürekli değişkenlerin serum endokan düzeyi ile ilişkisinin kıyaslanmasında; yalnızca sol atrium alanı ile serum endokan düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulundu ($r=0,18$ p değeri: 0,026). Diğer ekokardiyografik sürekli değişkenler ile serum endokan düzeyi arasındaki anlamlı ilişki izlenmedi (Tablo 11).

Tablo 11. Diğer sürekli değişkenler ile serum endokan düzeyi arasındaki ilişki

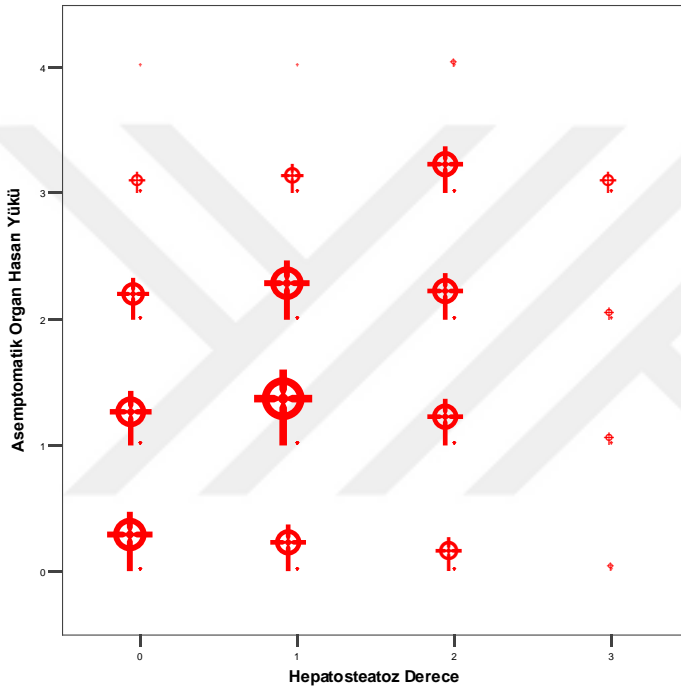
	Endokan Düzeyi	p değeri
LVEF	$r=0,083$	0,311
GRS	$r=0,149$	0,157
GLS	$r=0,008$	0,919
A	$r=0$	0,998
E	$r=0,102$	0,210
E/A	$r=0,073$	0,372
Septale	$r=0,042$	0,602
Laterale	$r=0,092$	0,256
E/e'	$r=0,108$	0,185
SAA	$r=0,180$	0,026

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu GRS: Global Radyal Strain, GLS: Global Longitudinal Strain A: Mitral A velositesi E: Mitral E velositesi SAA: Sol Atriyum Alanı

Fragmente QRS olan hastalar ile olmayanlar arasında serum endokan düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilmezken, fQRS olan hastalarda olmayanlara kıyasla Epikardial Yağ Kalınlığı anlamlı olarak daha kalın olarak bulundu ($0,56\pm0,18$ vs $0,50\pm0,19$ mm, P değeri: 0,04).

Hepatosteatoz derecesinin asemptomatik organ hasarı yükü ile ilişkisi ve hepatosteatoz

varlığının endokan seviyesi ile ilişkisi ayrıca analiz edildi. Buna göre hepatosteatoz derecesi arttıkça hastalarda asemptomatik organ hasarı yükü anlamlı derecede artmaktaydı (Şekil 5) ($r=0.201$, P değeri: 0,01) Serum endokan düzeyi ise hepatosteatozu olmayan grupta, olan gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (3.7/4.3/5.2 vs 3.4/3.9/4.4, P değeri: 0,03)



Şekil 5. Asemptomatik organ hasarı yükü ile hepatosteatoz derecesi ilişkisi

*Daire çapları hasta sayısı ile orantılıdır.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmamızdan anlaşıldığı üzere hipertansif hastalarda serum endokan düzeyini asemptomatik organ hasarı belirteci olarak kullanmak yararlı değildir. Serum endokan düzeyi incelenen hiçbir asemptomatik organ hasarı markerında anlamlı farklılık göstermemiştir. Serum endokan düzeyinin bu amaçla kullanımı yersizdir.

Wang et al 2015 yılında koroner arter hastalığı (KAH) ciddiyeti ile serum endokan düzeyi arasında pozitif ilişki bulmuştur [115]. Yine 2016 yılında Çimen ve ark mikrovasküler angina ve koroner SYNTAX skoru ile serum endokan düzeyi arasında pozitif korelasyon bulmuştur [97]. Bizim çalışmamızda dökümanente KAH ve angina pectoris dışlanma kriteri olduğundan hastalarda bulunmamaktadır. Ancak damar sertliği (arterial stiffness) göstergesi olan CAVI değeri ve periferik arter hastalığı açısından tarama testi olarak kullanılan ayak bileği-kol indeksi (ABI) değerleri ile serum endokan düzeyi arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Ateroskleroz endotel düzeyinde artmış oksidatif stress ve inflamasyonun sonucu gelişir [121]. Bu süreçte rol alan birçok inflamatuvar sitokin ve oksidatif stress göstergesi molekül kanda artar. Bizim çalışmamızda serum endokan düzeyinin CAVI ve ABI değerleriyle ilişkisiz çıkmasının birkaç sebebi olabilir. Hasta grubumuzun aşikar organ hasarı bulgusu olmadığından endotel düzeyinde aktif inflamatuvar sürecin daha az olduğu varsayımında bulunabiliriz. Endokanın inflamasyon sırasındaki görevi lökositlerin damar endotelinden transmigrasyonunu engellemek olduğundan dormant endotelde dolaşıma yüksek miktarlarda karışmamaktadır [72]. Bunun aksine akut koroner sendrom, tıkaçıcı KAH ve mikrovasküler angina gibi endoteli aktive edici patolojilerde dolaşımdaki endokan düzeyi ciddi artmaktadır [96][97]. Bu bulgu, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz asemptomatik organ hasarı ile serum endokan düzeyi arasında ilişki olmaması sonucunu destekler niteliktedir.

Yılmaz ve ark 251 kronik böbrek hastasında serum endokan düzeyi ile tahmini glomerular filtrasyon hızı (tGFH) arasındaki ilişkiyi incelemiştir [98]. Buna göre eGFR düzeyi ile serum endokan düzeyi arasında negatif ilişki tespit edilmiştir. Bizim araştırmamızda serum eGFR düzeyi ile serum endokan düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Bunun sebebi araştırmamızın asemptomatik organ hasarı bulgularını kıyaslaması sebebiyle aşikar böbrek hastalığının dışlanma kriteri olması olabilir. Bu yüzden hastalar arasındaki tGFH değerleri birbirine yakındı ve böbrek hastalığı tanısı alabilecek bir hasta yoktu. Ayrıca tGFH değeri dinamik bir değer olduğundan hastanın o anki beslenmesine, dehidratasyonuna, kullandığı ilaçlara bağlı değişebilir ve bu da nispeten daha uzun bir zamanda yükseldiği düşünülen serum endokan düzeyi ile arasında bir ilişki kurulmasını zorlaştırabilir.

Dallio et al tarafından 2017 de yayınlanan bir çalışmada diabetes mellitus'dan bağımsız şekilde karaciğer yağlanması serum endokan düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu artış, steatohepatitli hastalarda steatozlu hastalara göre daha belirgindir [117]. Bizim çalışmamızda steatozu olmayan hastalarda serum endokan düzeyi steatozu olan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Steatozu olan hastalar daha yüksek oranda metabolik sendroma, insulin direncine ve dislipidemiye sahip olma eğilimindedir [118] ve bu nedenle bu hastalarda çoklu ilaç kullanımını özellikle antihipertansif ve dislipidemi tedavisi için ilaç kullanımını steatoz bulunmayan gruba göre daha yüksek olabilir. Balta ve ark ile Çelik ark 2014 yılında yaptığı iki farklı çalışmada antihipertansif ilaçlardan valsartan ve amlodipinin serum endokan düzeyinin düşürdüğü, bu etkinin özellikle amlodipin grubunda daha etkin olduğu gözlenmiştir [100][101]. Tziomalos et al (2012) lipid düşürücü tedavi ile yüksek vasküler riskli hastalarda endotel fonksiyonlarında ciddi düzelme olduğunu göstermiştir [116]. Bu etki sebebiyle lipid düşürücü tedavi alan hastalarda serum endokan düzeyi daha düşük saptanabilir.

Diabetes mellitus (DM) endotel hasarına yol açan bir hastalıktır. Köse ve ark 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada serum endokan düzeyi ile DM arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre akut koroner sendrom (AKS) ile prezente olan 11 DM hastasının serum endokan düzeyleri ; yine AKS ile prezente olan 42 DM hastasına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur [96]. Yazarlar bu sonucu DM ile görülen yaygın damar hasarına bağlamıştır. Bizim çalışmamızda DM'li hastalar dışlanmıştır. DM tanı sınırını geçmeyen (<126 mg/dl) açlık kan glukoz değerleri ile serum endokan düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bunun sebebi aşikar DM ortaya çıkmadan ve damar yatağı üzerinde hasar yaratacak belli bir zaman geçmeden serum endokan düzeylerinin yükselmemesi olabilir. Birçok çalışma kontrolsüz DM geçen süre ile komplikasyonların şiddeti arasında pozitif korelasyon göstermiştir [122].

Kardiyovasküler riskleri predikte edebilecek bir biomarkerın ideal olarak yüksek sensitivite ve yüksek spesifiteye sahip olması gerekir [123]. Endokan molekülü malignitelerle birlikte semptomatik KV hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, sistemik inflamatuvar hastalıklar (behçet, psoriasis vb.) ve hipertansiyonda da artmaktadır [96][97][98][99][100]. Bu da serum endokan düzeyinin tek bir risk faktöründen ziyade, endoteli aktive eden bozuklukların kümülatif bir sonucu olarak arttığını düşündürmektedir.

Endokanın daha önce bahsedilen birçok çalışmada aşikar semptomatik kardiyovasküler hastalıklarla pozitif korelasyon göstermektedir [94][95][96]. Hastalıkları ortaya çıktıktan sonra tedavi etmek yüksek maliyete sahiptir. Bu yüzden hastalıkların henüz ortaya çıkmadan tespit edilmesine yardım edebilecek bir belirtecin varlığı önem taşımaktadır. Endokan molekülün asemptomatik hasar ile olabilecek potansiyel bir ilişkini varlığı güncel bir sorundur. Bu bağlamda araştırmamız endokan molekülünün kardiyovasküler hastalıklardan primer korunmada kullanılması ve daha aşikar semptomatik hastalık ortaya çıkmadan önlenmesi konusundaki rolü ile ilgili literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmamızın ana kısıtlılığı; hastaların kullandığı ilaçların serum endokan düzeylerine olabilecek etkisidir. Tadzic et al tarafından gösterildiği üzere HT hastalarının kan basıncı regülasyonu sağlandıktan sonra endokan düzeyleri düşmektedir [113]. Buna göre hastaların serum endokan düzeyi için kan alındığı sırada tansiyonlarının regüle olup olmadığı, ilaç rejimlerine ve dietlerine uyumları, tansiyon regülasyonunun ne kadar süre önce sağlandığı gibi karıştırıcı faktörler de araştırmamızdaki serum endokan düzeyini etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak, biz bu çalışmamızda hipertansif hastalarda serum endokan düzeyi ile asemptomatik organ hasarı arasında bir ilişki olmadığını gözlemledik. Bu çalışmadan anlaşıldığı kadarıyla serum endokan düzeyinin klinikte asemptomatik organ hasarını predikte etmekte kullanımı yersiz görünse de, serum endokan düzeyini etkileme potansiyeli olan diğer faktörlerin de hesaba katılarak daha geniş örneklem hacminde bu sonucun teyit edilmesi makul olabilir.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç

Hipertansiyon yol açtığı yüksek morbidite ve mortalite ile evrensel olarak büyük bir sağlık sorunudur. Bu yüksek mortalite ve morbiditenin önlenmesinde hastalığın henüz asemptomatik olduğu dönemde erken endotel disfonksiyonunu tespit etmek önem taşımaktadır. Son yıllarda, endokan molekülü endotel disfonksiyonu olan hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Çalışmamız hipertansif hastalarda asemptomatik organ hasarı bulguları, karaciğer yağlanması ve diastolik disfonksiyon ile serum endokan düzeyi arasındaki potansiyel bir ilişkiyi ortaya koymayı hedeflemiştir.

Yöntem

153 hipertansiyon hastası prospektif bir şekilde çalışmaya dahil edildi. Endokan serum düzeyleri ELİSA yöntemiyle belirlendi. Hastalara asemptomatik organ hasarı taraması amacıyla EKG, rutin biokimya, karotis intima medya kalınlığı, steatoz derecesi, CAVI ve ABI değerleri belirlendi. Ayrıca hastalar, transtorasik ekokardiografi ile diastolik disfonksiyon açısından incelendi.

Bulgular

118 hastada (%77.1) asemptomatik organ hasarı bulgusu varken, 35 hastada (%22.9) asemptomatik organ hasarı bulgusu yoktu. Asemptomatik organ hasarı olan grupta, olmayan gruba kıyasla; Sol ventrikül kütle indeksi (80.9 ± 18.2 vs 67.8 ± 14.2 $p=0.0001$), epikardiyel yağ kalınlığı (0.56 ± 0.18 vs 0.46 ± 0.17 $p=0.007$), karotis intima media kalınlığı ($0.5/0.8/1$ vs $0.4/0.6/0.7$ $p=0.0001$), sistolik kan basıncı (145.2 ± 11.9 vs 131.1 ± 8.2 $p=0.0001$), diastolik kan basıncı ($80/88/92$ vs $73/80/86$ $p=0.0001$) ve nabız basıncı ($52/58/65$ vs $49/51/54$ $p=0.0001$) daha yüksek bulundu. İki grup arasında serum endokan seviyesi ($3.5/3.9/4.4$ vs $3.4/3.9/4.7$ $p=0.89$) açısından ise anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tartışma

Çalışmamızda hipertansif hastalarda serum endokan düzeyi ile asemptomatik organ hasarı arasında bir ilişki olmadığını gözlemledik. Bu çalışmadan anlaşıldığı kadarıyla serum endokan düzeyinin klinikte asemptomatik organ hasarını predikte etmekte kullanımı yersizdir.

Anahtar kelimeler: Aseptomatik organ hasarı, Endokan, Endotel disfonksiyonu, Hipertansiyon, Kardiyovasküler risk

2. ABSTRACT

Evaluation of Relationship Between Serum Endocan Concentration and Asymptomatic Vascular Damage, Hepatosteatosıs and Diastolic Dysfunction in Hypertensive Patients

Introduction and Aims

Hypertension is a universal health problem with its high morbidity and mortality. In order to prevent this high morbidity and mortality, it is of outmost importance to detect endothelial dysfunction when the disease is at its asymptomatic phase. Recently, endocan has been found to be related to diseases with endothelial dysfunction. Our study aims to reveal whether a potential relationship with serum endocan concentration and asymptomatic organ damage, hepatosteatosıs and diastolic dysfunction exists.

Method

153 hypertension patients were enrolled in the study prospectively. Endocan serum concentration was measured using an ELIZA assay. In order to detect asymptomatic target organ damage in patients; ECG, routine biochemistry, carotid intima media thickness, hepatosteatosıs grading, CAVI and ABI measurements were performed. Furthermore, diastolic dysfunction was evaluated in patients using transthoracic echocardiogram.

Results

Asymptomatic target organ damage was detected in 118 patients (%77.1) whereas 35 (%22.9) had no such finding. Group with asymptomatic target organ damage had increased left ventricular mass index (80.9 ± 18.2 vs 67.8 ± 14.2 $p=0.0001$), carotid intima media thickness ($0.5/0.8/1$ vs $0.4/0.6/0.7$ $p=0.0001$), epicardial fat tissue thickness (0.56 ± 0.18 vs 0.46 ± 0.17 $p=0.007$), systolic blood pressure (145.2 ± 11.9 vs 131.1 ± 8.2 $p=0.0001$), diastolic blood pressure ($80/88/92$ vs $73/80/86$ $p=0.0001$) and pulse pressure ($52/58/65$ vs $49/51/54$ $p=0.0001$) in comparison to the group with no asymptomatic target organ damage. Among the two group, serum endocan concentration ($3.5/3.9/4.4$ vs $3.4/3.9/4.7$ $p=0.89$) was not found to be significantly different.

Conclusions

In our study, we didn't observe any relationship between asymptomatic target organ

damage and serum endocan concentration. As per the study findings, it is futile to use serum endocan concentration to predict asymptomatic target organ damage in clinical practise.

Key words:Asymptomatic target organ damage,Cardiovascular risk, Endothelial dysfunction,Endocan, Hypertension



KAYNAKLAR

- 1-Nature Reviews Cardiology 8, 456-465, 2016
- 2-ESC 2013 Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu
- 3-Global burden of blood-pressure-related disease Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of Hypertension. Lancet. 2008 May 3; 371(9623):1513-8
- 4-The FASEB Journal vol. 30 no. 1 Supplement 941.1, 2015
- 5- European Heart Journal: 34;2159–2219, 2015
- 6-[www.turkhipertansiyon.org/pdf/Turk Hipertansiyon Prevalans Calismasi Ozeti.pdf](http://www.turkhipertansiyon.org/pdf/Turk_Hipertansiyon_Prevalans_Calismasi_Ozeti.pdf)
Erişim tarihi: 6 Kasım 2017
- 7-Arterial hypertension: lessons from patient education. Grueninger UJ. Patient Educ Couns. 1995 Sep;26 (1-3):37-55.
- 8-Hypertensive patients' knowledge of high blood pressure. Kjellgren KI, Svensson S, Ahlner J, Säljö R. Scand J Prim Health Care. 1997 Dec;15 (4):188-92.
- 9-The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 6)
- 10-Watson T, Goon PK, Lip GY. Endothelial progenitor cells, endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in hypertension. Antioxid Redox Signal. 2008;10:1079–1088
- 11-Mechanisms of premature vascular aging in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Gerhard-Herman M, Smoot LB, Wake N, Kieran MW, Kleinman ME, Miller DT, Schwartzman A, Giobbie-Hurder A, Neuberger D, Gordon LB Hypertension. 2012 Jan; 59(1):92-7
- 12-De Ciuceis C, Amiri F, Brassard P, Endemann DH, Touyz RM, Schiffrin EL. Reduced vascular remodeling, endothelial dysfunction, and oxidative stress in resistance arteries of angiotensin II-infused macrophage colony-stimulating factor-deficient mice: evidence for a role in inflammation in angiotensin-induced vascular injury. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:2106–2113
- 13-Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. Rossi R1, Chiurlia E, Nuzzo A, Cioni E, Origliani G, Modena MG. J Am Coll Cardiol. 2004 Oct 19;44(8):1636-40.
- 14-LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension. Jamshed J. Dalal, T. N. C. Padmanabhan, Piyush Jain, Shiva Patil, Hardik Vasawala, and Ashish Gulati Indian

J Endocrinol Metab. 2012 Mar-Apr; 16(2): 240–245.

15-Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1149–1160

16-(Jurva JW, Phillips SA, Syed AQ, et al. The effect of exertional hypertension evoked by weight lifting on vascular endothelial function. J Am Coll Cardiol. 2006;48(3):588–589)

17-Juonala M, Viikari JS, Ronnema T, et al. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Hypertension. 2006;48:424–430

18-Modena MG, Bonetti L, Coppi F, et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. J Am Coll Cardiol. 2002;40:505–510

19-Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. Circulation. 2004;109:613–619

20-Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation. 1994;90:1786–1793

21-Havranek EP, Emsermann CD, Froshaug DN, et al. Thresholds in the relationship between mortality and left ventricular hypertrophy defined by electrocardiography. J Electrocardiol. 2008;41:342–350

22-Zanchetti A, Cuspidi C, Comarella L, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in elderly hypertensives: results of the APROS-diadys study. J Hypertens. 2007;25:2158–2167

23-Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, et al. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5:837–848

24-Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. JAMA. 2004;292:2343–2349

25-Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. Circulation. 2007;116:700–705

- 26-Larstorp AC, Okin PM, Devereux RB, et al. Regression of ECG-LVH is associated with lower risk of new-onset heart failure and mortality in patients with isolated systolic hypertension: the LIFE study. *Am J Hypertens.* 2012;25:1101–1109
- 27-Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 2006;19:493–499
- 28-Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a metaanalysis. *Am J Hypertens.* 2003;16:895–899
- 29-Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Risk reduction after regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2010;23:876–881
- 30-Costanzo P, Savarese G, Rosano G, et al. Left ventricular hypertrophy reduction and clinical events. A meta-regression analysis of 14 studies in 12809 hypertensive patients. *Int J Cardiol.* 2012;Jul 12
- 31-Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1174–1183
- 32-Microalbuminuria in hypertension. Palatini P, *Curr Hypertens Rep.* 2003 Jun;5(3):208–14
- 33- Currie G, Delles C. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014; 7: 13–24.
- 34- Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation.* 2004;110:2809–2816
- 35-Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.*2001;345:870–878
- 36- de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation.* 2004;110:921–927
- 37- Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension.* 2005;45:198–202

- 38-Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic importance of baseline and serial changes in microalbuminuria in patients with resistant hypertension. *Atherosclerosis*. 2011;216:199–204
- 39-Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547–1559
- 40-Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204–2213
- 41-Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. Weiner DE, Tabatabai S, Tighiouart H, Elsayed E, Bansal N, Griffith J, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ *Am J Kidney Dis*. 2006 Sep; 48(3):392-401
- 42-Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N *JAMA*. 2001 May 16; 285(19):2481-5
- 43-Daniel E Weiner, MD MS, Hocine Tighiouart, MS, Essam F Elsayed, MD MS. Inflammation and Cardiovascular Events in Individuals with and without Chronic Kidney Disease, *Kidney Int*. 2008 Jun; 73(12): 1406–1412
- 44-Rahman M, Brown CD, Coresh J, et al. The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:969-976
- 45-Van Biesen W, De Bacquer D, Verbeke F, Delanghe J, Lameire N, The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years, *Eur Heart J*. 2007 Feb;28(4):478-83
- 46-Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. 1999 Dec; 56(6):2214-9
- 47- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial, *Ann Intern Med*. 2001 Apr 17;134(8):629-36
- 48-Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. Garg AX, Clark WF, *Kidney Int*. 2002 Apr; 61(4):1486-94

- 49-Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2011;365:213–221
- 50-Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, et al. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation.* 2009;120:1084–1090
- 51-Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:2006–2020
- 52-O’Leary Daniel H, Bots Michiel L. Imaging of atherosclerosis: carotid intima–media Thickness. *European Heart Journal.* 2010;31:1682–1689
- 53-Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? *J Hypertens.* 2009;27(6):1165–1171
- 54-Garcia Garcia A, Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, et al. Relationship between ambulatory arterial stiffness index and subclinical target organ damage in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2011;34:180–186
- 55-Shirai K, Song M, Suzuki J, Kurosu T, Oyama T, Nagayama D, Miyashita Y, Yamamura S, Takahashi M: Contradictory effects of b1- and a1-aderenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI):the independency of CAVI from blood pressure. *J Atheroscler Thromb,* 2011; 18: 49-55
- 56-Kubota Y, Maebuchim D, Takei M, Inui Y, Sudo Y, Ikegami Y, Fuse J, Sakamoto M, Momiyama Y: Cardio-Ankle Vascular Index is a predictor of cardiovascular events. *Artery Res,* 2011; 5: 91-96
- 57-Aleksandras Laucevičius, Association of cardio-ankle vascular index with cardiovascular risk factors and cardiovascular events in metabolic syndrome patients. *Medicina,* 2015; 51(3):152-158
- 58-Y Sato, D Nagayama, A Saiki, R Watanabe, Y Watanabe, H Imamura, T Yamaguchi, N Ban, H Kawana, A Nagumo, M Ohira, K Endo, T Kurosu, T Tomaru, K Shirai, I Tatsuno: Cardio-ankle vascular index is independently associated with future cardiovascular events in out-patients with metabolic disorders. *J Atheroscler Thromb,* 2015
- 59-Otsuka T, Fukuda S, Shimada K, Suzoshikawa J: Serial assessment of arterial

stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res*, 2014; 37: 1014-1020

60-ACC/AHA Periferik Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu. 2016. 17-20

61-Dachun et al, Sensitivity and specificity of the ankle--brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med*. 2010

62-The Ankle Brachial Index for Peripheral Artery Disease Screening and Cardiovascular Disease Prediction in Asymptomatic Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force

63-Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV *BMJ*. 1996 Dec 7; 313(7070):1440-4

64-Morillas P, Cordero A, Bertomeu V, et al. Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome (PAMISCA) Investigators. *Arch Intern Med*. 2006;166:529–35

65-Qu B, Liu Q, Li J. Systematic Review of Association Between Low Ankle-Brachial Index and All-Cause Cardiovascular, or Non-cardiovascular Mortality. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Nov;73(2):571-575

66-Tsai JC, Zhang J, Minami T, Voland C, Zhao S, Yi X, Lassalle P, Oettgen P, Aird WC. Cloning and characterization of the human lung endothelial-cell-specific molecule-1 promoter. *J Vasc Res*. 2002 Mar-Apr; 39(2):148-59

67- Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, Vivès RR Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol*. 2013; 2013:705027

68- Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, Devos R, Tonnel AB ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem*. 1996 Aug 23; 271(34):20458-64

69. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tsicopoulos A, Gentina T, Jourdain M, Pugin J, Tonnel AB, Lassalle. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *P Crit Care Med*. 2006 Feb; 34(2):532-7

70-Sarrazin S, Lyon M, Deakin JA, Guerrini M, Lassalle P, Delehedde M, Lortat-Jacob H. Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan. *Glycobiology*. 2010 Nov; 20(11):1380-8

71- Abbas AK, Lichtman AH. Philadelphia: Saunders/Elsevier; Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System, 2010.

- 72-Béchar d, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsicopoulos A, Aumercier M, Pestel J, Dessaint JP, Tonnel AB, Lassalle. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *P J Immunol.* 2001 Sep 15; 167(6):3099-106
- 73-del Toro R, Prahst C, Mathivet T, Siegfried G, Kaminker JS, Larrivee B, Breant C, Duarte A, Takakura N, Fukamizu A, Penninger J, Eichmann A Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes. *Blood.* 2010 Nov 11; 116(19):4025-33
- 74-Maurage CA, Adam E, Minéo JF, Sarrazin S, Debunne M, Siminski RM, Baroncini M, Lassalle P, Blond S, Delehedde M Endocan expression and localization in human glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009 Jun; 68(6):633-41,
- 75-Béchar d, Gentina T, Delehedde M, Scherpereel A, Lyon M, Aumercier M, Vazeux R, Richet C, Degand P, Jude B, Janin A, Fernig DG, Tonnel AB, Lassalle P Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *J Biol Chem.* 2001 Dec 21; 276(51):48341-9
- 76-Zuo L, Zhang SM, Hu RL, Zhu HQ, Zhou Q, Gui SY, Wu Q, Wang Y Correlation between expression and differentiation of endocan in colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2008 Jul 28; 14(28):4562-8
- 77-Roudnicky F, Poyet C, Wild P, Krampitz S, Negrini F, Huggenberger R, Rogler A, Stöhr R, Hartmann A, Provenzano M, Otto VI, Detmar M Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis. *Cancer Res.* 2013 Feb 1; 73(3):1097-106
- 78-Aitkenhead M, Wang SJ, Nakatsu MN, Mestas J, Heard C, Hughes CC -Identification of endothelial cell genes expressed in an in vitro model of angiogenesis: induction of ESM-1, (beta)ig-h3, and NrCAM. *Microvasc Res.* 2002 Mar; 63(2):159-71
- 79-Sarrazin S, Maurage CA, Delmas D, Lassalle P, Delehedde M. Endocan as a biomarker of endothelial dysfunction in cancer. *J Cancer Sci Ther.* 2010;2:47-52
- 80-Almog N, Ma L, Raychowdhury R, Schwager C, Erber R, Short S, Hlatky L, Vajkoczy P, Huber PE, Folkman J, Abdollahi A Transcriptional switch of dormant tumors to fast-growing angiogenic phenotype. *Cancer Res.* 2009 Feb 1; 69(3):836-44
- 81-Microarray analysis of retinal endothelial tip cells identifies CXCR4 as a mediator of tip cell morphology and branching. Strasser GA, Kaminker JS, Tessier-Lavigne M *Blood.* 2010 Jun 17; 115(24):5102-10

- 82- Yokota J. Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis*. 2000 Mar; 21(3):497-503
- 83-Scherpereel A, Gentina T, Grigoriu B, Sénéchal S, Janin A, Tscopoulos A, Plénat F, Bécharde D, Tonnel AB, Lassalle P Overexpression of endocan induces tumor formation. *Cancer Res*. 2003 Sep 15; 63(18):6084-9
- 84-Kang YH, Ji NY, Lee CI, Lee HG, Kim JW, Yeom YI, Kim DG, Yoon SK, Kim JW, Park PJ, Song EY. ESM-1 silencing decreased cell survival, migration, and invasion and modulated cell cycle progression in hepatocellular carcinoma. *Amino Acids*. 2011 Mar; 40(3):1003-13
- 85-Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, Vivès RR Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol*. 2013; 2013():705027
- 86-Maurage CA, Adam E, Minéo JF, Sarrazin S, Debunne M, Siminski RM, Baroncini M, Lassalle P, Blond S, Delehedde M Endocan expression and localization in human glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009 Jun; 68(6):633-41
- 87-Maniotis AJ, Folberg R, Hess A, Seftor EA, Gardner LM, Pe'er J, Trent JM, Meltzer PS, Hendrix MJ Am Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. *J Pathol*. 1999 Sep; 155(3):739-52
- 88-Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, Vivès RR. Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol*. 2013; 2013():705027
- 89-De Freitas Caires N, Legendre B, Parmentier E, Scherpereel A, Tscopoulos A, Mathieu D, Lassalle P Identification of a 14 kDa endocan fragment generated by cathepsin G, a novel circulating biomarker in patients with sepsis. *J Pharm Biomed Anal*. 2013 May 5; 78-79():45-51
- 90-Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tscopoulos A, Gentina T, Jourdain M, Pugin J, Tonnel AB, Lassalle P Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med*. 2006 Feb; 34(2):532-7
- 91-Kao SJ, Chuang CY, Tang CH, Lin CH, Bien MY, Yu MC, Bai KJ, Yang SF, Chien MH. Plasma endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in management of community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Mar; 52(3):445-51
- 92-Mikkelsen ME, Shah CV, Scherpereel A, Lanken PN, Lassalle P, Bellamy SL, Localio AR, Albelda SM, Meyer NJ, Christie JD Lower serum endocan levels are associated with the development of acute lung injury after major trauma. *J Crit Care*. 2012 Oct; 27(5):522.e11-7

- 93-Güzel A, Duran L, Köksal N, Torun AC, Alaçam H, Ekiz BC, Murat N. Evaluation of serum endothelial cell specific molecule-1 (endocan) levels as a biomarker in patients with pulmonary thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Apr; 25(3):272-6
- 94-Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:168–175
- 95-Xiong C, Zhao ZW, Chen ZY, Wu LZ, Luo YK, Hu FD, Lin CG, Chen LL Elevated Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 Level and Its Association With Coronary Artery Disease in Patients With Hypertension. *J Investig Med*. 2015 Oct;63(7):867-70
- 96-Kose M, Emet S, Akpınar TS, Kocaaga M, Cakmak R, Akarsu M, Yuruyen G, Arman Y, Tukek T. Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study, *Angiology*. 2015 Sep;66(8):727-31
- 97-Çimen T, Efe TH, Akyel A, Sunman H, Algül E, Şahan HF, Erden G, Özdemir Ş, Alay EF, Doğan M, Yeter E, Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 (Endocan) and Coronary Artery Disease and Microvascular Angina, *Angiology*. 2016 Oct;67(9):846-53)
- 98-Yılmaz MI, Sırıopol D, Sağlam M, et al. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;86(6):1213-1220
- 99-Balta I, Balta S, Koryurek OM, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *Jam Acad Dermatol*. 2014;70(2):291-296
- 100- Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Kurtoglu E, Demir M, Celik T, Turker T, Iyisoy A. Endocan--a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study. *Angiology*. 2014 Oct;65(9):773-7. doi: 10.1177/0003319713513492. Epub 2014 Jan 8.
- 101- Fici F, Celik T, Balta S, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62(4):388-393
- 102- Altun B, Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Ecder T, Camsarı T, Serdengeçti K. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in adults with chronic kidney disease in Turkey: results from the CREDIT study. *Kidney Blood Press Res*. 2012;36(1):36-46
- 103- Guidelines for the Use of Echocardiography as a Monitor for Therapeutic Intervention in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography, JASE, January 2015

- 104- Angela Gallina Bertaso, Daniela Bertol, Bruce Bartholow Duncan, and Murilo Foppa. Epicardial Fat: Definition, Measurements and Systematic Review of Main Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2013 Jul; 101(1): e18–e28.
- 105- Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Jan 4;292(6512):13-5.
- 106-Lane HA, Smith JC, Davies JS. Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(1): 19-30
- 107-Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation.* 2003;108(17): 2054-2059
- 108-Becharad D, Scherpereel A, Hammad H, et al. Human endothelial cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/ CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol.* 2001;167(6):3099-3106
- 109-Grigoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A, et al. Endocan expression and relationship with survival in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12(15):4575-4582
- 110-Brandes RP. Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension.* 2014;64(5):924-928.
- 111-Hoff JA, Daviglius ML, Chomka EV, Krainik AJ, Sevrukov A, Kondos GT. Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals. *Ann Epidemiol.* 2003;13(3):163-169.
- 112-Karaman M, Balta S, Ay SA, et al. The comparative effects of valsartan and amlodipine on vWf levels and N/L ratio in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2013;35(7):516-522
- 113- R. Tadzic, M. Mihalj, A. Vcev, J. Ennen, A. Tadzic, I. Drenjancevic, The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expression in hypertensive patients on Ca-channel blocker therapy, *Kidney Blood Press Res.* 37 (2013)-103e115
- 114-Xiong C, Zhao ZW, Chen ZY, et al. Elevated Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 Level and Its Association With Coronary Artery Disease in Patients With Hypertension. *J Investig Med.* 2015;63(7):867-870

- 115-Wang XS, Yang W, Luo T, Wang JM, Jing YY. Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015;19(3):124-127.
- 116-K. Tziomalos, V.G. Athyros, A. Karagiannis, D.P. Mikhailidis, Lipid lowering agents and the endothelium: an update after 4 years, *Curr. Vasc. Pharmacol*. 10 (2012) 33e41
- 117- Marcello Dallio, Mario Masarone, Giuseppe Gerardo Caprio, Rosa Di Sarno, Concetta Tuccillo, Ferdinando Carlo Sasso, Marcello Persico, Carmela Loguercio, Alessandro Federico. Endocan Serum Levels in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with or without Type 2 Diabetes Mellitus: A Pilot Study. *J of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2017
- 118-Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials* 2014;9:126-133.
- 119-Abenavoli L, Peta V. Role of adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Recent Clin Trials* 2014;9:134-140.
- 120- Targher G, Bertolini L, Scala L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in nondiabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med* 2005;22:1354-1358.
- 121- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420(6917):868-874
- 122- Buehler, AM; Cavalcanti, AB; Berwanger, O; et al. (Jun 2013). "Effect of tight blood glucose control versus conventional control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials". *Cardiovascular therapeutics*. 31 (3): 147–60.
- 123- Sahu P, Pinkalwar N, Dubey RD, Paroha S, Chatterjee S, Chatterjee T. Biomarkers: An Emerging Tool for Diagnosis of a Disease and Drug Development. *Asian J Res Pharm Sci* 1: 9-16, 2011.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı: BEHLÜL KAHYAOĞLU
A.2.	Doğum tarihi ve yeri: 07.09.1988-ADİYAMAN
A.3.	Yabancı dil bilgisi: İNGİLİZCE
A.4.	Görev yeri: SAKARYA ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
A.5.	İletişim bilgileri (e-posta adresi / telefon): behlulkahyaoglu@hotmail.com 05393985822

A. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz: MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak): 2012
B.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: YOK

B. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz: ÜSKÜDAR TOPLUM SAĞLIĞI MERKEZİ(2012-2013) SAKARYA ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ(2013-...)
------	--

C. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

D.1.	İyi Klinik Uygulamalar (İKU) konusunda eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz: YOK
D.2.	Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: YOK
D.3.	Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: YOK
D.4.	Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: YOK
D.5.	Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: YOK

EK-1 ONAM FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

ÇALIŞMANIN ADI :Hipertansif Hastalarda Endotel Hücrelerine Spesifik Molekül-1 (Endocan) Seviyeleri ile Asemptomatik Organ Hasarı, Viserel yağlanma ve Diastolik Disfonksiyon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirseniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Hipertansiyon hastalarında bilindiği üzere böbrek, göz, beyin ve kalp gibi organlarda hasarlar meydana gelebilmektedir. Bazen bu organlardaki hasarlar, herhangi bir şikâyetle neden olmadan gizli bir şekilde gelişebilmektedir. Çalışmamızın amacı; kanda bakılan ve damarın iç yüzünü döşeyen hücrelerin (endotel) fonksiyon bozukluğunu gösteren bir molekül olan endocan seviyesi ile bu gizli organ hasarı gelişmesi arasında bir ilişki var mıdır onu ortaya koymaktır. Ayrıca bu ilişkinin gelişme biçimini aydınlatmak için kanda başka moleküllere de bakılacaktır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Çalışmamız, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine hipertansiyon tanısı ile başvuran hastalar üzerinde yapılacaktır. Yaklaşık 100 hastanın, bir yıllık süre zarfında çalışmaya dâhil edilmesi planlanmaktadır. Çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, poliklinikte yapılan kalp muayeneye ek olarak gizli organ hasarınız var mı diye kalbinizin ultrason incelemesi, karaciğerinizde yağlanma var mı diye karaciğer ultrason incelemesi yapılacaktır. Daha sonra sizden bir tüp kan örneği alınacak ve bu kan

numunesinden endocan, asimetrik dimetil arjinin, İnterlökin 4,8,10, TNF α , apelin adı verilen bazı moleküllerin seviyesine bakılacak. Kan örneği, tercihen ön kol toplardamarınızdan alınacak ve sonradan incelenmek üzere saklanacaktır. Bu işlemlerden sonra damar sertlik derecenizin ölçümü ve kol basıncınız ile ayak-bileği basıncınızın karşılaştırılması amacı ile ABI diye adlandırılan ölçüm yapılacaktır. Bu iki ölçüm CAVI cihazı olarak adlandırılan cihaz aracılığı ile herhangi bir girişimsel işlem yapılmadan cilt üzerinden ölçülerek kaydedilecektir. Bu işlemlerle ilgili olarak sizlerden herhangi bir maddi yükümlülük istenmeyecektir. Bu durum, çalışmadan gönüllü olarak ayrılmak istemeniz halinde de geçerlidir. Çalışmamız bir kerelik bir çalışma olup, yukarıda belirtilen işlemler yapıldıktan sonra herhangi bir zamanda tekrar ek bir inceleme için çağrılmayacaksınız.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI RİSKLERİ NELERDİR?

Yukarıda anlatılan tetkikler genel olarak bilinen bir riski olmayan tetkikler olup sadece kan örneği alma sırasında iğne ile örnekleme yapılacağından giriş damarında lokal problemler ve cilt altına küçük çaplı kanamalar olabilmekle beraber bu durumlar özel bir tedavi gerektirmeyip 3-4 gün içinde kendiliğinden iyileşebilmektedir. Bunların dışında kalp muayenesinin, kalp ve karaciğer ultrasonografisinin ve damar sertlik ölçümü işleminin herhangi bilinen riski bulunmamaktadır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak araştırmaya katılım için onay vermiş olacaksınız. Bununla birlikte kimlik bilgileriniz çalışmanın herhangi bir aşamasında açıkça kullanılmayacaktır. Doldurduğunuz anketlere verdiğiniz cevaplar ve araştırma süresince görsel/işitsel cihaz kullanılarak edinilen her türlü bilgi yalnızca bilimsel amaçlar için kullanılacaktır. Bilgileriniz ancak istenildiği takdirde etik kurul, veri izleme komitesi ve ya sağlık otoriteleri ile paylaşılacaktır. Bilgileriniz, yukarıda belirtilen kurumların dışında hiçbir kurum ile paylaşılmayacaktır. Çalışmamızın yayınlanması durumunda dahi kimlik bilgileriniz yayınlanmayacak ve kamuoyu ile paylaşılmayacaktır.

Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında, şimdi veya sonra daha fazla

bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya Şimdi sorabilir veya aŐađıda yer alan iletişim adreslerinden ulaŐabilirsiniz.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŐVURULACAK KİŐİLER :

DR. MUSTAFA TARIK AĞAÇ 0533 6544688

DR. B. KAHYAOĞLU 0532 7020071

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm aÇıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü aÇıklama aŐađıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araŐtırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Tanıkl Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

1: Gönüllünün bilgilendirilme iŐlemine baŐından sonuna dek tanıklık eden kiŐi

2:Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kiŐi

