

TC.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MASKELİ HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ**

Kamile YÜCEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ali ÜNLÜ

KONYA- 2010

TC.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MASKELİ HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ**

Kamile YÜCEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ali ÜNLÜ

Bu proje Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 09202067 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA- 2010

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Kamile YÜCEL tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Biyokimya (TIP) Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Doç.Dr. Hasan Serdar GERGERLİOĞLU
Selçuk Üniversitesi

Danışman: Prof. Dr. Ali ÜNLÜ
Selçuk Üniversitesi

Üye: Yrd. Doç. Dr. Said Sami ERDEM
Selçuk Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Orhan ÇETİN
Enstitü Müdürü

ii. ÖNSÖZ

Maskeli hipertansiyonun bilinmesi, teşhis edilebilmesi ve tedavi edilmesi hastalarda gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Bu hem hasta yaşam kalitesinde iyileşmeleri beraberinde getirecek, hem de milli ekonomiye katkı sağlayacaktır. Biz bu nedenlerden yola çıkarak klinik olarak genelde bulgu vermeyen ama uzun vadede hipertansiyon gelişimine yol açan maskeli hipertansiyon hastalarında homosistein düzeylerini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla fizik muayenede normotansif olan hastalara 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı holteri takılarak maskeli hipertansiyon olgularını tespit etmeyi ve bu hastaların serum homosistein düzeylerini gerçekten normotansif hastalarla karşılaştırmayı planladık.

Tez çalışmam süresince araştırmanın her aşamasında katkıları bulunan ve desteğini esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

Kamile YÜCEL

iii. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
1.GİRİŞ	1
1.1.Homosistein Tanımı ve Metabolizması	2
1.1.1.Homosistein Düzeyini Etkileyen Faktörler	3
1.1.2.Hiperhomosisteinemi Nedenleri.....	7
Kalıtsal	7
Edinsel.....	7
Kronik hastalıklar.....	7
İlaçlar.....	8
1.1.3.Homosistein Metabolizmasındaki Edinsel Bozukluklar	8
1.1.4.Homosistein Metabolizmasındaki Genetik Bozukluklar	9
1.2.Yüksek Homosistein Düzeylerinin Aterojenik Etkileri	9
1.2.1.Homosistein aracılı vasküler hasarda etkili olduğu düşünülen potansiyel faktörler	11
Endotel disfonksiyonu.....	11
Vasküler düz kas hücreleri disfonksiyonu	11
Koagülasyon yolu	11
Oksidatif stres	12
1.2.2.Hiperhomosisteinemi ve Hipertansiyon.....	13
1.3.Maskeli Hipertansiyon	13
1.3.1.Genel Bilgiler	13
1.3.2.Esansiyel Hipertansiyonun Tanımı	13
1.3.3.Hipertansiyonda Tanı Yöntemleri.....	14
1.3.4.Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonunun Önemi.....	14

Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonunun yararlı olabileceği durumlar	15
Ambulatuvar kan basıncı takibinin kısıtlılıkları.....	16
1.3.5.Beyaz Önlük Hipertansiyonu	17
1.4.Maskeli Hipertansiyonun Tanımı.....	18
1.4.1.Maskeli Hipertansiyonun Sebepleri	18
Sigara.....	18
Alkol.....	19
Fiziksel aktivite	19
Diğer faktörler	19
1.4.2.Maskeli Hipertansiyonun Görülme Sıklığı	19
1.4.3.Maskeli Hipertansiyonda Organ Hasarı ve Prognoz.....	20
2.GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
2.1.Grupların Oluşturulması.....	21
2.2.Örnek Toplanması	21
2.3.Homosistein ve Diğer Kan Parametrelerinin Analizi.....	21
2.4.İstatistiksel Analiz	22
3.BULGULAR	23
4.TARTIŞMA	26
5.ÖZET	29
6.SUMMARY	31
7.KAYNAKLAR	32
8.EKLER.....	35
EK- A: Etik kurul raporu.....	35
EK- B: Onam formu.....	36
9.ÖZGEÇMİŞ.....	37

iv. KISALTMALAR

- ABPM : Ambulatuvar kan basıncı takibi
- DM : Diabetes mellitus
- CBS : Sistatyon β sentaz
- HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
- HPLC : Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
- KAH : Koroner arter hastalığı
- LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
- MS : Metiyonin sentaz
- MTHFR : N5, N10-Metilentetrahidrofolat redüktaz
- NS : Non Significant
- SBPM : Kişisel kan basıncı takibi
- TCA : Trichloroacetic acid

1.GİRİŞ

Klinik olarak genelde bulgu vermeyen ama uzun vadede hipertansiyon gelişimine yol açan maskeli hipertansiyon hastalarında homosistein düzeylerini araştırmayı amaçladık. Literatürde yüksek homosistein düzeylerinin yüksek kan basıncı ile birlikte olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu amaçla fizik muayenede normotansif olan hastalara 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı holteri takılarak maskeli hipertansiyon olgularını tespit etmeyi ve bu hastaların serum homosistein düzeylerini normotansif hastalarla karşılaştırmayı planladık.

Homosistein metiyonin'den sentezlenen bir aminoasit olup, kofaktör olarak vitamin B12 ve folik asite ihtiyaç duyar ve iki yol ile metabolize edilir. B6 vitaminine bağlı Sistatyon β Sentaz enzimi ile sisteine katabolize olur. B12 enzimine bağlı Metiyonin Sentaz ve folik asit ile metiyonin veya betain homosistein metiltransferaz ile yeniden metillendirilir. Homosistein'in kan düzeyleri genetik enzim çeşitliliğiyle ya da diyetle alınan vitaminden etkilenebilir (Jacques ve ark 1996, Selhub ve ark 1993).

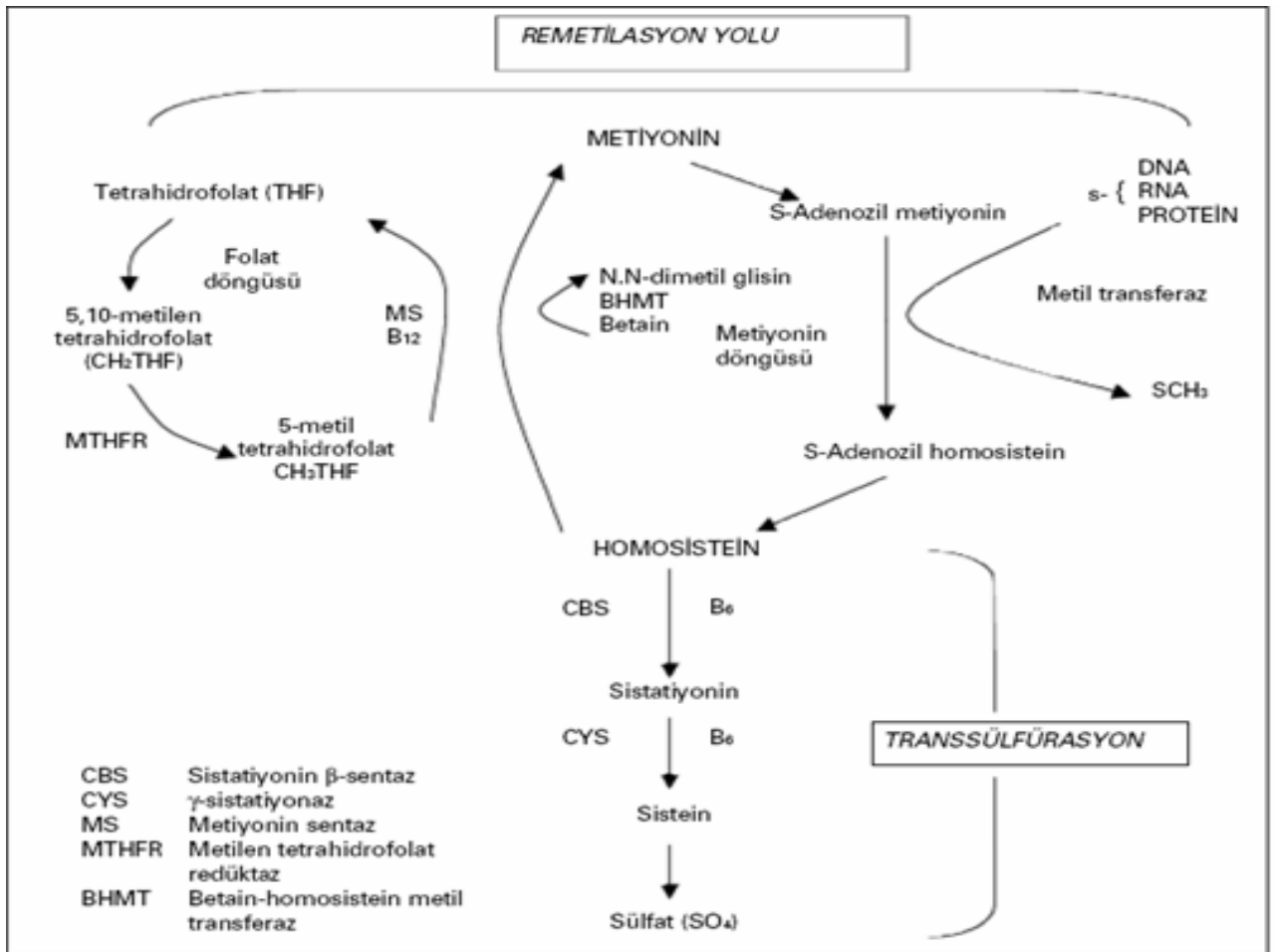
Maskeli hipertansiyon normal ya da kontrol altında tutulan muayene sırasında kan basıncı değerleri saptanan hastaların önemli bir bölümünde muayene dışı ölçümlerde kan basınçlarının yükseldiği hipertansiyon şeklindedir.

Kesitsel çalışmalarda, maskelenmiş hipertansiyonu olan hastalar, klinik ve ambulatuvar kan basıncı normal hastalarla karşılaştırıldığında hedef organ hasarı prevalansının çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Celis ve ark 2005, Mancia ve ark 2009, Parati ve Valentini 2007).

1.1. Homosistein Tanımı ve Metabolizması

Homosistein proteinlerin yapısına katılmayan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Diyetle alınmaz ve vücuttaki tek kaynağı esansiyel bir aminoasit olan metiyonindir (Bozkurt 2006, Dal ve ark 2006, Kılıççı 2004, Yavuz ve ark 2008). Plazmada total homosisteinin % 70'i proteine bağlıdır. Dörtte biri birbiri ile bağ yapıp disülfid homosistein olarak bulunurken, geri kalanı da sistein-homosistein veya homosistein tiyolakton olarak bulunur (Günaydın 2008).

Yüksek plazma homosistein düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir ve çalışmalar genellikle homosisteinin kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde bir risk faktörü olabileceğini ve bunu nasıl bir mekanizma ile oluşturabileceğini göstermeye yöneliktir (Aliyev ve ark 2005, Aksoy ve ark 2006, Battaloğlu ve ark 2001, Dal ve ark 2006).



Şekil 1.1. Homosistein transsülfürasyon ve remetilasyon yolları (Aydoğdu ve ark 2007).

Homosisteinin, Remetilasyon döngüsü ve Transsülfürasyon yolu ile metabolize olur.

Remetilasyon ve transsülfürasyon yolunun herbiri homosistein metabolizmasında % 50'şer paya sahiptir. Sisteinden farklı olarak, homosistein protein sentezi sırasında polipeptidlerle birleşmez (Bozkurt 2006).

Homosistein metabolizmasında 3 enzim ve 3 vitamin rol oynar. B6 vitamini varlığında Sistatyon β Sentaz (CBS) enzimi ile transsülfürasyon reaksiyonu sonucunda sisteine, B12 ve folik asit varlığında remetilasyon reaksiyonu ile Metionin Sentaz (MS) enzimi ile metiyonine dönüştürülür. Remetilasyon döngüsü için gerekli metil kaynağı ise folik asittir (Kılıççı 2004).

Remetilasyon döngüsü: Homosistein bu döngüde, genellikle Metiyonin Sentaz (5-metiltetrahydrofolat: homosistein metiltransferaz) tarafından katalizlenen bir reaksiyonla bir metil grubu alarak metiyonini oluşturur, MS, B12 vitaminine bağımlı bir enzimdir ve bu enzim kofaktör görevi yapmaktadır. Bu reaksiyonda N5-Metil-Tetrahydrofolat metil donörüdür ve N5, N10-Metilentetrahydrofolat Redüktaz (MTHFR) katalizör görevi görür. Bir kısım homosistein ise, karaciğerde alternatif bir yol ile remetilasyona uğrar. Bu reaksiyonda metil donörü betain'dir (Baykal ve ark 1999, Bozkurt 2006, Kocabalkan ve ark 2000).

Transsülfürasyon yolu: Fazla miktarda metiyonin varlığında veya sistein sentezi gerektiğinde, homosistein transsülfürasyon yoluna girer. Transsülfürasyon yolunda, B6 vitaminine bağımlı SBS enzimi homosisteini bir başka aminoasit olan serine irreversibl olarak bağlar ve bu sülfokonjugasyon olayıyla sistatyon oluşur. Sistatyon sonunda başka bir B6 bağımlı enzim olan γ -Sistatyonaz ile sisteine ve α -ketobütirata metabolize olur. Yeni oluşan sistein ya hücreler tarafından sentezlenen proteinlerin yapısına girer, glutatyon yapısına katılır ya da sülfata dönüşerek glikozaminoglikanların (kondroitin sülfat, heparan sülfat gibi) sentezinde kullanılır veya idrarla atılır. Sistein aynı zamanda homosistein ile birleşerek miks disülfid sistein-homosistein formunu oluşturur (Bozkurt 2006).

1.1.1.Homosistein Düzeyini Etkileyen Faktörler

Normal total plazma homosistein düzeyi 5-12 $\mu\text{mol/L}$ ' dir (Bozkurt 2006). Bu değerler kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde kadınlardan % 10 kadar daha yüksektir ve homosistein konsantrasyonları her iki cinsten yaşla birlikte giderek artar. Genel olarak yükselmiş plazma total homosistein konsantrasyonunun en sık edinsel sebepleri folat, B vitaminlerinin tam veya relatif eksikliği ve böbrek yetmezliğidir (Aksoy ve ark 2006, Kocabalkan ve ark 2000).

Kardiyovasküler hastalıklarla birlikte olan ya da olmayan yaşlı popülasyonda plazma homosistein seviyeleri artar. Sağlıklı orta yaş ve yaşlı kişilerde plazma vitamin B12 ve folat düzeyi, plazma homosistein konsantrasyonunun majör belirleyicisidir. Çoklu vitamin kullananlarda homosistein seviyelerinin, vitamin kullanmayanlara oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir (Kocabalkan ve ark 2000).

Yaşlı kişilerdeki vitamin B12 eksikliğinin sebepleri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Pernisiyöz aneminin az da olsa etkili olabileceği düşünülmektedir. Buna ek olarak yaşlılardaki B12 eksikliğinin muhtemel mekanizmaları; diyetle eksik alım, barsaktaki bakterilerin artması ve besinlerdeki vitamin B12'nin serbest kalmasındaki bozukluk, azalmış asit ve pepsin sekresyonuyla birlikte olan gastrik atrofidir. Yaşlı kişilerde, CBS'nin yaşa bağlı azalması ve homosistein mekanizmasındaki diğer enzimlerdeki bozukluklar plazma homosisteininin artmasına neden olur. Böbrek fonksiyonlarının yaşla birlikte giderek bozulması da, yaş ve yüksek plazma homosistein seviyeleri arasındaki ilişkiyi göstermede yararlı olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu ile yüksek plazma homosistein arasındaki ilişkide rol oynayan mekanizmalar ise henüz tam olarak aydınlatılmış değildir (Aksoy ve ark 2006, Kocabalkan ve ark 2000).

İlerleyen yaşla birlikte nitrik oksidin üretiminde azalma veya inaktivasyonunda artış olduğu, damar endotelinin asetilkoline olan yanıtının azaldığı ve endotelin reseptörlerinde azalma ortaya çıktığına dair veriler mevcuttur (Saka ve ark 2008).

Shirasaki ve ark (1986)'ı yaptıkları çalışmada damar endotelinin, vasküler düz kasın nitrovazodilatatörlere olan cevabını azaltan etkilerinin olduğunu rapor etmişler ve bu negatif etkinin ileri yaşla birlikte daha belirgin hale geldiğini ortaya koymuşlardır.

Slunga ve ark (1993)'ı ileri yaş ile serum lipoprotein düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon tespit etmişler, fakat bu ilişkide asıl payın postmenopozal kadınlara ait olduğunu fark etmişlerdir. Postmenopozal kadınlarda plazma homosistein seviyeleri, premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında genellikle yüksektir. Postmenopozal kadınlardaki yüksek homosistein seviyeleri, menopozdan sonra görülen istenmeyen kardiyovasküler olayların sıklığındaki artışı da izah edebilir (Aksoy ve ark 2006, Kocabalkan ve ark 2000).

Diyabetik hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlardır. Diabetes mellitusun (DM) seyri esnasında gelişen vaskülopatinin sadece diyabetle ilgili metabolik olaylara bağlı olmadığı bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, diyabette ateroskleroz gelişiminin hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), kolesteroldeki düşüklük ve sigara gibi risk faktörlerine de bağlı olduğunu göstermiştir. Son yıllarda üzerinde durulan bir diğer risk faktörü ise homosisteindir. Hem klinik hem de deneysel olarak yapılan çalışmalar plazma homosistein seviyesindeki artışın vasküler hastalıklar için önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Homosistein düzeyindeki her 5 $\mu\text{mol/L}$ 'lik artışın, kardiyovasküler hastalık riskini normal bireylerde 1.38 kat, glikoz intoleransı olanlarda 1.55 kat ve diyabetik olgularda da 2.33 kat arttırdığı ortaya konmuştur. Homosistein düzeyi yüksek olan diyabetik hastalarda hipertansiyon ve diyabetik nefropati daha sık gelişmektedir (Dal ve ark 2006).

Diyabetik hastalarda geleneksel risk faktörlerinde olduğu gibi yeni risk faktörleri varlığının da kardiyovasküler hastalık gelişimine sinerjistik bir katkı sağlaması olasıdır. Prospektif çalışmalar, hiperhomosisteinemi ile tüm sebeplere bağlı mortalite oranları arasındaki nedensel ilişkinin diyabetik olgularda, diyabetik olmayan olgulara göre daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, tip II diyabetik hastalarda artmış plazma homosistein seviyeleri ile koroner olayların gelişme riski arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki bildirilmektedir (Aliyev ve ark 2005).

Diyabetik hastalarda uzamış hiperglisemi teması, ekstrasellüler matriks proteinlerinde glikozilasyona yol açmaktadır. Bunun sonucu olarak, arteriyel damar duvarları da dahil olmak üzere pek çok dokuda kollajenin ve ekstrasellüler matriks

proteinlerinin çapraz bağlanmasına neden olan ileri derecede glikozillenmiş son ürünler meydana gelmektedir. Bu durum reaktif oksijen türlerinin oluşumunu da hızlandırmakta ve oksidatif stresi arttırmaktadır. Homosisteinin, ilerlemiş glikolizasyon son ürünleri ile uzun süre temas eden damar duvarında endotel hücre hasarına yol açtığı hipotezi Hofmann ve ark tarafından öne sürülmüştür. Yüksek plazma homosistein düzeyi, glikozun doğrudan sitotoksik etkilerini ve/veya endotel hücrelerine olan oksidatif stresini hızlandırıyor olabilir (Aliyev ve ark 2005, Güldiken ve ark 2007).

Looker ve ark (2003)'ı yaptıkları bir çalışmada Tip 2 diyabetik hastalarda mikroalbuminüri varlığında serum homosistein konsantrasyonlarının yüksek olduğunu ve mikroalbuminüri insidansının da bazal homosistein konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Buysschaert ve ark (2000)'ı tip II diyabetik hastalarda artmış plazma homosistein seviyelerinin yüksek bir makroanjyopati prevalansı ile ilişkili ancak insülin rezistansı ile ilgili herhangi bir iliksisinin olmadığını bildirmişlerdir (Booth 2000).

Serum homosistein düzeyleri yapılan bir çalışmada;

- Hafif hiperhomosisteinemi (15-30 $\mu\text{mol/L}$),

- Orta hiperhomosisteinemi (31-100 $\mu\text{mol/L}$),

-Ağır hiperhomosisteinemi (>100 $\mu\text{mol/L}$) olarak 3 grupta değerlendirilmiştir (Bozkurt 2006, Demirel 2007, Gezici ve ark 2008, Kocabalkan ve ark 2000, Lindgren ve ark 1995).

Şiddetli hiperhomosisteineminin arteriyoskleroz ve serebral tromboemboli nedeni, orta hiperhomosisteineminin ise vasküler risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (Gezici ve ark 2008, Kocabalkan ve ark 2000, Turgut ve ark 2004). Hafif hiperhomosisteineminin ise kontrol altında tutulması ilerki dönemlerde hipertansiyon ve koroner hastalıkların gelişiminin önlenmesi açısından önemlidir. Hiperhomosisteineminin genel popülasyondaki prevalansı % 5-30 arasındadır (Dal ve ark 2006).

1.1.2.Hiperhomosisteinemi Nedenleri

Kalıtsal

Transsülfürasyon bozuklukları

Sistasyon β -Sentaz eksikliği

Remetilasyon bozuklukları

Vitamin B12 transport bozukluğu (nadir)

Vitamin B12 koenzim sentez bozukluğu (nadir)

Metiyonin sentaz bozukluğu (nadir)

5, 10 MTHF eksikliği veya bozukluğu (nadir)

Edinsel

Vitamin eksiklikleri

Vitamin B12

Vitamin B6

Folik asit

Kronik Hastalıklar

Renal yetmezlik

Hipotiroidi

Akut lenfoblastik lösemi

Psöriyazis

Sistemik lupus eritematozus

İlaçlar

Metotreksat (dihidrofolat reduktaz inhibitörü)

Fenitoin veya karbamezepin (Folat antagonisti)

Nitrik oksit (metiyonin sentaz inaktivatörü)

Metilksantin (Vitamin B6 inhibitorü)

Nikotinik asit (Bozkurt 2006, Kocabalkan ve ark 2000).

1.1.3.Homosistein Metabolizmasındaki Edinsel Bozukluklar

Bu bozukluklar en sık rastlanan ve kolaylıkla tedavi edilebilen bozukluklardır. Edinsel nutrisyonel hiperhomosisteinemi nedenlerinden, folat ve kobalaminin yetersiz alınması en yaygın görülen nedenlerdir.

Serum homosistein düzeyi beslenme, günlük protein alımı, serum albümin düzeyi, folik asit, B kompleks vitaminleri kreatinin, kobalamin ile yakın ilişkilidir. Diyet alışkanlıkları ve yaşam şekilleri de etkili olur. Akut enflamatuar reaksiyonlarda oksidatif stresin artması, serum albumin düzeylerinde azalma oluşması serum homosistein düzeylerinde artışa neden olur (Aksoy ve ark 2006, Atasoyu ve ark 2005, Kocabalkan ve ark 2000, Turgut ve ark 2004).

Edinsel hiperhomosisteinemi nedenlerinden bir diğer grubu ise hastalık durumları oluşturmaktadır. Serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanlarda serum homosistein düzeyleri ortalama 15-25 $\mu\text{mol/L}$ olduğu, % 23-47 oranında artış gösterdiği bildirilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin artışı ile birlikte kan homosistein düzeyi artarak normalin 4 katına kadar çıkabilmektedir. Bununla beraber böbrek fonksiyon bozukluğunun terminal döneminde ise total homosistein konsantrasyonu 25-50 $\mu\text{mol/L}$ ye ulaşır (Bozkurt 2006, Turgut ve ark 2004).

Pek çok ilaç kullanımı özellikle de karbamazepin, fenitoin gibi B vitaminleri ve folat metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımı hiperhomosisteinemiye neden olmaktadır. Yüksek homosistein seviyesi; hipotiroidi, SLE, nikotinik asit, teofilin ve

L-dopa gibi ilaçların kullanımı sırasında da görülebilir (Bozkurt 2006, Kocabalkan ve ark 2000).

1.1.4.Homosistein Metabolizmasındaki Genetik Bozukluklar

Genetik bozukluklara bağlı olarak görülen eksiklikler genel populasyonda veya vasküler hastalıklı kişilerde görülen yüksek seviyelerin muhtemelen sadece bir kısmının sebebi olarak düşünülmektedir. Homosisteinüriye en sık sebep olan genetik durum, yüksek homosistein seviyeleri ve prematüre kardiyovasküler hastalıklarla karakterize CBS eksikliğidir. Artmış homosisteinin diğer genetik sebepleri; MS ve MTHFR eksikliği ve bozukluğudur (Kocabalkan ve ark 2000).

Homozigot MTHFR eksikliği homosisteinemiye neden olan enzim yetersizlikleri arasında ağır tablosuyla tanınır. Bu enzim defektine sahip olan hastaların prognozu etkili bir tedavinin olmamasından dolayı, diğer bir enzim olan CBS eksikliğine göre daha ağırdır. Otozomal resesif geçişlidir. Tedavi seçeneklerinin pek olmaması CBS eksikliğine göre daha kötü prognoza sahip olmasına neden olmaktadır. Enzim aktivitesi % 0-20 arasındadır ve hiperhomosisteinemi yanı sıra, klinik tabloda nörolojik fonksiyon bozukluğu, psikomotor retardasyon, inme ve periferik nöropati mevcuttur. Vakaların % 70' inde arteriyel ve venöz tromboz gelişir (Bozkurt 2006, Demirel 2007).

1.2.Yüksek Homosistein Düzeylerinin Aterojenik Etkileri

Hiperhomosisteinemiye bağlı damar hasarının mekanizmaları tümü ile aydınlatılamamıştır. Hali hazırdaki çalışmaların ana odağı; vasküler hasarın başladığı yerler olan endotel, daha az oranda ise platelet ve pıhtılaşma faktörleri ile ilişkilidir. *In vitro* çalışmalarda, homosisteinin normalden yüksek seviyelerinin endotelin antikoagülan etkisini değiştirdiği ve doğrudan endotel sitotoksitesine neden olduğu gösterilmiştir (Battaloğlu ve ark 2001, Kocabalkan ve ark 2000, Turgut ve ark 2004).

Patogeneze yönelik yapılan çalışmaların çoğu vasküler endoteliumdaki fonksiyonel anormallikler ve oksidan stres olmak üzere iki alanda yoğunlaşmaktadır (Bozkurt 2006).

Aterosklerozisin gelişinde enflamatuar sürecin destekleyici rolü hakkında son yıllarda birçok sağlam kanıtlar toplanmıştır. Enflamasyon aterosklerozisin bütün

safhalarında meydana gelebilir ve arteriyel duvarda lipidlerin birikmesiyle karakterize edilir. Kliniksel bulgular enflamasyonun aterosklerotik rolüne uygunluk gösterir. Çalışmalar enflamasyon risk markerları ile koroner bulgular arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu hipotezlerden her biri LDL oksidasyonunun kardiyovasküler hastalıkla enflamasyonun bağlantılı olduğunu öne sürmektedir. Araştırmalar intimal ateroskleroz için makrofajlarca LDL partiküllerinin alımı dahil aterosklerozin hazırlık aşamaları için LDL'nin oksidatif modifikasyonunun zorunlu olduğunu öne sürmektedir (Sutton ve ark 2008).

Homosisteinin damar toksisitesi birbirinden farklı birçok etmenin katılımıyla ortaya çıkar. Oksijen radikalleri oluşumunu artırarak LDL oksitlenmesine, dolayısıyla trombosit aktivasyonuna ve kümelenmesine yol açar. Damar düz kas hücrelerinin büyümesini artırdığı gibi, düz kas hücresindeki kalsiyum salınımını, damar reaktivitesini artırır ve endotelin antitrombotik özelliğini trombotik yönde değiştirir (Ergüven ve ark 2007).

Homosisteinin oksidasyonu hidrojen peroksit oluşumuna yol açarak endotel hücre hasarına yol açabilir. Tromboza sebep olabilen diğer mekanizmalar; prostasiklin sentezinin inhibisyonu, platelet ömrünün azalması, artmış faktör V ekspresyonu, protein C inaktivasyonu, von Willebrand faktör oluşum ve salgısındaki bozukluğu içermektedir (Kocabalkan ve ark 2000).

Hiperhomosisteinemiye karşı bir oksidan stresin koruma mekanizması, hidrojen peroksidin ve lipit peroksidlerin redüksiyonunu katalizleyen antioksidan enzim, glutatyon peroksidazdır ve bu enzim homosisteinin oksidasyon ürünlerine karşı endoteli korumaktadır. Çünkü homosisteinden peroksit üretimi ile *in vitro* endotel hücre toksisitesi arasında korelasyon vardır ve glutatyon peroksidaz nitrik oksidin oksidatif inaktivasyonunu engellemektedir. Endotelyal glutatyon peroksidaz aktivitesi, homosistein maruziyetinden sonra azalmaktadır ki, bu antioksidan mekanizmanın kronik hiperhomosisteinemi esnasında azaldığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda homosisteinin endotelde glutatyon peroksidaz ekspresyonunu suprese ettiği ve bu olayın lipit peroksidasyonunu arttırdığı gözlenmiştir (Bozkurt 2006).

1.2.1.Homosistein aracılı vasküler hasarda etkili olduğu düşünölen potansiyel faktörler:

Endotel disfonksiyonu

- NO üretiminde hasarlanma
- Reaktif oksijen kaynaklı maddelerin aşırı üretimi
- Von Willebrand faktör ve trombomodulin artışı
- Doku faktörlerinin üretiminde artış
- Antitrombin III üretiminde azalma

Vasküler düz kas hücreleri

- Proliferasyon artışı
- Köpük hücre formasyonunda artış

Koagölasyon yolu

- Trombosit yaşam süresinde hasarlanma
- Trombositlerden tromboksan A2 üretiminde artma
- Faktör V ve X aktivasyonunda artma
- Fibrinojen düzeyinde artma
- Serum antitrombin aktivitesinde azalma

Oksidatif stres

- Reaktif oksijen kaynaklı maddelerin sistemik artışı
- Plazma antioksidan aktivitesinde azalma
- Lipid peroksidasyonunda artma

Hiperhomosisteinemi; periferik, serebral ve koroner arter hastalıklarında ve venöz trombus durumlarında ortaya çıkan bir laboratuvar bulgudur ve aterosklerotik ve tromboembolik hastalıklar, venöz tromboz için yaygın, bağımsız ve modifiye edilebilir bir risk faktörüdür (Battaloğlu ve ark 2001, Ergüven ve ark 2007, Gezici ve ark 2008). Çeşitli çalışmalarda hiperhomosisteineminin vasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu ve yüksek homosistein seviyelerine sahip bireylerde koroner kalp hastalığı riskinin arttığı gösterilmiştir (Ergüven ve ark 2007).

Koroner kalp hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar Amerika ve Avrupa'da en çok ölüme neden olan hastalıkların başında gelir. Sigara, hipertansiyon, diyabet gibi geleneksel risk faktörlerinin koroner kalp hastalığını arttıran sebepler olarak düşünülmesine rağmen % 15 ve % 20 koroner kalp hastalığı olanların bu risk faktörlerinden hiçbirisine sahip olmadığı tespit edilmiştir. Bu sebeple epidemiyologlar ve biyologlar diğer risk faktörlerini bulmaya çalışmışlardır. Bu yeni risk faktörlerinin başında erken teşhis imkanı sağlayan plazma homosistein seviyesi büyük önem taşımaktadır (Humphrey ve ark 2008).

Homosistein vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olarak endotelin antikoagülan etkisini değiştirdiği ve düz kas hücrelerinde proliferasyon neden olabileceği belirlenmiştir (Gezici ve ark 2008, Turgut ve ark 2004). Bu yüzden son yıllarda yapılan çalışmalar homosistein ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin önemini vurgulamaktadır.

Graham ve ark (1997)'ı KAH için geleneksel risk faktörleri bulunan olgularda hiperhomosisteineminin riski katlayıcı etkisi olduğunu göstermişlerdir. McCully(1969) yaptığı bir seri çalışmalar ile homosisteineminin aterotrombik vasküler hastalıkların patogeneğinde bir rol oynayabileceğini belirtmiştir.

Clarke ve Collins (1998) yaptıkları metiyonin yüklemesi çalışmasında, serebrovasküler hastalığı olanların % 42'sinde, periferik vasküler hastalığı olanların % 28'inde, koroner arter hastalığı olanların % 30' unda hiperhomosisteinemi saptamışlardır. Homosistein düzeyi normal üst sınırdan % 12 fazla olan erkek vakalarda yapılan bir çalışmada, bu hastalarda diğer risk faktörleri ortadan kaldırılmış olmasına rağmen, kontrollerle karşılaştırıldığında myokard enfarktüsü riskinin 3 kat arttığı saptanmıştır (Bozkurt 2006).

1.2.2.Hiperhomosisteinemi ve Hipertansiyon

Yüksek homosistein konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olabileceğinin gösterilmesi halk sağlığı açısından bu aminoasidin kandaki düzeyini belirleyen etkenlerin belirlenmesini önemli kılar. Homosisteinle ilgili yapılan çalışmalar genellikle bu aminoasidin kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde bir risk faktörü olabileceğini ve bunu nasıl bir mekanizma ile oluşturabileceğini göstermeye yöneliktir (Aksoy ve ark 2006, Aliyev ve ark 2005, Somay ve ark 2005).

Graham ve ark (1997)'ı son zamanlarda yaptıkları bir çalışmada 750 aterosklerozlu hastada ve 800 normal şahısta plazma homosistein konsantrasyonlarına bakmıştır. Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (11,25 $\mu\text{mol/L}$ 'ye karşın 9,73 $\mu\text{mol/L}$, $p<0,001$) ve metiyonin yüklenmesiyle 27 hastada daha hiperhomosisteinemi tespit edilmiştir. İlginçtir ki hiperhomosisteineminin vasküler hastalık için sigara ve arterial hipertansiyon gibi bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuş ve sigara içen ve hipertansif hastalarda risk katlanmasına yol açmıştır. Yazarlar bu yüzden hiperhomosisteinemi hastalarda sigarayı bırakmanın ve arteriyel hipertansiyonu kontrol etmenin önemini vurgulamışlardır (Yapıcı 2004).

1.3.Maskeli Hipertansiyon

1.3.1.Genel Bilgiler

1.3.2.Esansiyel Hipertansiyonun Tanımı

Sistemik arter basıncının 140/90 mmHg'nın üstünde olduğu ve buna neden olabilecek herhangi bir patolojinin saptanamadığı durumlar esansiyel (primer, idiyopatik) hipertansiyon diye adlandırılır.

Günümüzde gelişmiş ülkelerde hastayı hekime götüren sebeplerin başında sistemik arter kan basıncındaki artış gelmektedir (Öngen 1997).

1.3.3.Hipertansiyonda Tanı Yöntemleri

Kan basınçlarında yükselmelerin olduğundan şüphelenilen ya da hipertansiyon gelişmiş hastaların güvenilir bir şekilde değerlendirilebilmeleri, bir başka deyişle hastaya doğru bir tanı konulabilmesi ve yüksek kan basıncı durumunun

doğru bir Şekilde tedavi edilebilmesi için hastaların kan basınçlarının doğru bir Şekilde ölçülebilmesi önemlidir (Parati ve Valentini 2007, Yüksel 2005).

Kan basıncının civalı manometre ile ölçümü uzun yıllar hipertansiyonun tanısında ve tedavisinin düzenlenmesinde kabul gören yöntem olmuŐtur. Fakat bu klasik yöntemle kan basıncının 24 saatlik seyri hakkında fikir edinmek mümkün olmamaktadır (zduran ve Cemri 2001).

1.3.4.Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonunun nemi

Hipertansiyon tanısının, kan basıncı yükselmesinin prognostik etkilerinin değerlendirilmesinin ve antihipertansif tedavinin uygulanmasıyla kan basıncında elde edilen azalmanın faydalarının gösterilmesinin geleneksel olarak muayene sırasındaki kan basıncı ölçümlerine dayandığı gerçeğine rağmen, giderek artan sayıdaki çalışmada muayene sırasındaki kan basıncı ölçümlerini tamamlayıcı olarak muayene dışı kan basıncı ölçümlerinin de rutin bir Şekilde kullanılmasının hastanın tedavisine önemli katkılar sağlayacağı ne sürülmektedir (Parati ve Valentini 2007).

Günlük yaşamdaki kan basıncının seyrini etkileyen i ve dıŐ faktörlerin aydınlatılması ve muayene sırasındaki ölçümlerini etkileyen kısıtlılıklardan giderek daha fazla haberdar olunması, muayene dışı kan basıncı konusunda bilgi almaya olanak sağlayan yaklaŐımların kullanımının giderek artmasına yol açmıştır ve bunlar arasında, kan basıncının 24 saat içerisindeki deđiŐkenliđinin niceliğinin belirlenmesi ve bir gözlem dönemi içerisindeki toplam kan basıncı yükünün bir değerlendirilmesinin yapılması sayılabilir. Bu amaca yönelik olarak kullanılabilcek teknikler arasında kullanıcı dostu ve nispeten doğru ölçüm yapan otomatik araçlar yardımıyla hastanın kendi kan basıncını evde ölçmesi (kişisel kan basıncı takibi) (SBPM) ve hareket halinde günlük aktivitelerini yerine getiren hastalarda belirli aralıklarla kan basıncı ölçümü yaparak takip sağlayan ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu (ABPM) yer almaktadır (zduran ve Cemri 2001, Parati ve Valentini 2007, Sega ve ark 2005, Yüksel 2005).

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü için kullanılan sistemlerin geliŐtirilmesi son 30 yılda olmuŐtur. Son yıllarda küçük, taŐınabilir, otomatik, tekrarlanan ölçümlerle 24 saatlik kan basıncının gözlemlenmesine olanak tanıyan cihazların geliŐtirilmesiyle klinik hipertansiyonun değerlendirilmesi kolaylaŐmıŐtır. Bu monitörler, hasta günlük

aktivitesini sürdürürken belli aralıklarla otomatik olarak şişirilen manşon ile oskültasyona dayalı veya osilometrik yöntemlerle kan basıncını ölçerler. Ambulatuvar kan basıncı monitörü ile ölçümler tipik olarak 24 saat süre için ve 15 ile 30 dakika aralıklarla alınır. Elde edilen sonuçlar genellikle gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama kan basıncı şeklinde değerlendirilirler (Özduran ve Cemri 2001).

Muayene sırasındaki kan basıncı yüksek olan, fakat hedef organ hasarı olmayan hastalarda (beyaz önlük hipertansiyon şüphelisi) ya da muayenede normal kan basıncına sahip fakat tanı konulamamış hedef organ hasarı olanlarda (gizli hipertansiyon şüphelisi) ABPM yönteminin, teşhisi doğrulamak için kullanılması önerilmektedir (Celis ve ark 2005). Bu yöntemin son yıllarda kullanımının giderek artması hem maskeli hipertansiyon hem de beyaz önlük hipertansiyon hastalarına erken teşhis ve tedavi imkanı sağlamaktadır.

Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonunun Yararlı Olabileceği Durumlar

- Yeni tanı almış ve hedef organ hasarı gelişmemiş hipertansif hastaların değerlendirilmesi
- Antihipertansif tedaviye dirençli hipertansiyon
- Hedef organ hasarı bulunan, sınırda hipertansiyon
- Antihipertansif tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi
- Beyaz önlük hipertansiyonu
- Epizodik hipertansiyon
- 24 saatlik ortalama kan basıncının tekrarlanabilirliğinin yüksek olması
- Antihipertansif ilaç tedavisi sırasında görülen hipotansiyona ilişkin semptomların gelişmesi
- Otonomik disfonksiyon, ortostatik hipotansiyon/otonomik nöropati (Öngen 1997, Özduran ve Cemri 2001, Parati ve Valentini 2007, Yüksel 2005).

Ambulatuvar Kan Basıncı Takibinin Kısıtlılıkları

- Özellikle gerçek ambulatuvar koşullar altında, otomatik kan basıncı okumalarının doğruluğunun bozulması olasılığı
- Hastanın günlük aktivitelerini engellemesi
- Uyku kalitesinin kısmen etkilenmesi
- Saatlik kan basıncı değerlerinin tekrarlanabilirliğinin sınırlı olması
- Referans “normal” ABPM değerleri konusundaki tartışmaların hala devam ediyor olması
- ABPM'nin prognostik değeri konusunda hala daha fazla kanıta gerek duyulması
- İncelemenin maliyetinin yüksek olması (Parati ve Valentini 2007).

Muayene sırasındaki ya da muayene dışındaki kan basıncı ölçümlerini birleştiren kan basıncı değerlendirmeleri bize hastaları yalnızca muayene sırasındaki ölçümlere dayanan geleneksel değerlendirme yönteminden çok daha doğru bir şekilde sınıflandırma olanağı sağlamaktadır. Muayene sırasında ($\geq 140/90$ mmHg) ve ev içi ya da gün içi ambulatuvar ($\geq 135/85$ mmHg) hipertansiyon için eşik kan basıncı değerlerinin uygulanması, hipertansiyonu olduğundan kuşkulanan ya da bilinen hipertansiyonu olan hastaların dört farklı kategori içerisinde sınıflandırılmasına yol açmaktadır. Bu dört kategori aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

1. Normotansif, ya da hem muayene sırasındaki ölçümlerinde, hem de ABPM (ya da SBPM) sırasında normal değerlerin elde edildiği, kontrol altındaki, tedavi edilen hipertansiyon;

2. Sürekli hipertansiyon ya da hem muayene sırasındaki kan basıncı ölçümlerinde hem de ABPM (ya da SBPM) değerlerinde bir yükselmenin olduğu, kontrolsüz hipertansiyon;

3. Beyaz önlük hipertansiyonu, ofis kan basıncı ölçümü değerlerinin belirlenen sınır değerden yüksek olduğu (beyaz önlük ya da izole ofis

hipertansiyonu) ancak muayenehane dışı kan basıncı değerlerinin normal olduğu hipertansiyon;

4. Maskelenmiş hipertansiyon, muayene sırasındaki kan basıncı ölçümlerinin normal, ancak ABPM (ya da SBPM) ile elde edilen ölçüm değerlerinin yüksek olduğu hipertansiyon.

Son zamanlarda, ABPM ve SBPM'nin klinik pratikte giderek daha sık bir şekilde kullanılmaya başlanması bize beyaz önlük hipertansiyonu ve maskelenmiş hipertansiyonun ana epidemiyolojik ve prognostik özelliklerini çok daha iyi bir şekilde tanımlama olanağını sağlamıştır (Celis ve ark 2005, Parati ve Valentini 2007, Pickering ve ark 2007).

1.3.5.Beyaz Önlük Hipertansiyonu

Beyaz önlük hipertansiyonu terimi, muayenehanede veya klinik ölçümlerde hastanın tıbbi personelle karşılaşmasının kan basıncını yükseltmesine karşın, günün diğer saatlerinde evde veya klinik dışında ölçülen kan basıncının normal bulunduğu hastaları tanımlamak için kullanılır. Primer hipertansiyonlu olgularda muayenehanede kan basıncı ölçümlerinin günlük yaşamdaki ölçümlerden daha yüksek olması ise 'Beyaz Önlük Etkisi' olarak bilinmektedir (Balal ve ark 2004, Lurbe ve ark 2005, Mancia ve ark 2009, Özduran ve Cemri 2001, Parati ve Valentini 2007, Yüksel 2005).

Beyaz önlük etkisi, beyaz önlük hipertansiyonundan farklı bir kavramdır, beyaz önlük etkisi normotansif bireylerde görülebileceği gibi önemli derecede klinik hipertansif hastalarda da saptanabilir (Özduran ve Cemri 2001).

Beyaz önlük hipertansiyon sıklığının yeni tanımlanmış olgularda %10- 60 arasında olduğuna ve beyaz önlük hipertansiyonunun yaşla birlikte arttığına, kadınlarda daha sık görüldüğüne dair bulgular vardır. Sigara, alkol kullanımı, obezite ve sedanter yaşam da etyopatogenezinde önemli rol oynar (Balal ve ark 2004).

Klinik dışında kan basıncının normal olduğunun gösterilebilmesi için ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu büyük kolaylık sağlamaktadır. Klinikte yüksek kan basıncı olan kişinin gündüz ambulatuvar sistolik ve diyastolik kan

basıncının normal kabul edilen sınırın altında olması beyaz önlük hipertansiyonunu gösterir (Balal ve ark 2004).

Beyaz önlük hipertansiyonunun tanımlanması potansiyel olarak kötü bir prognoz göstergesidir ve bu durumun gözlemlendiği hastalarda kalıcı hipertansiyon gelişme riski iki kat artmaktadır (Parati ve Valentini 2007). Beyaz önlük hipertansiyonunun prevelansındaki artış hedef organ hasarındaki prevelansı da arttırmaktadır (Balal ve ark 2004, Mancia ve ark 2009, Özduran ve Cemri 2001).

1.4.Maskeli Hipertansiyon Tanımı

“Beyaz gömlek hipertansiyonu” nun tersi olarak tarif edilmiş olan maskeli hipertansiyon; bireylerde muayenedeki kan basıncı değerleri normal (<140/90 mmHg) olmasına rağmen, ambulatuvar veya evdeki kan basıncı değerleri yükselmiş olabilir (>135/85 mmHg) ve bu duruma “izole ambulatuvar hipertansiyon” veya “maskeli hipertansiyon” adı verilir (Bobrie 2004, Konstantopoulou ve ark 2006, Mancia ve ark 1993, Ohkubo ve ark 2005, Pickering ve ark 2007, Sega ve ark 2001, Verdecchia ve ark 2009).

Genel popülasyonun % 10 unda bu durum görülebilir ve önemlidir. Çünkü rutin muayenelerle teşhis konulamaz. Hastada ise artmış hedef organ hasarı ve kardiyovasküler hasarla sonuçlanan etkileri olan önemli bir hastalıktır (Mancia ve ark 2006).

1.4.1.Maskeli Hipertansiyonun Sebepleri

Sigara:

Yapılan çalışmalar sigara içenlerin günlük kan basıncının yüksek olma eğilimi gösterdiğini kanıtlamıştır (Pickering ve ark 2007, Selenta ve ark 2000). Uzun yıllardır sigara içen 319 gönüllü hasta üzerinde yaptığı çalışmada bunların % 23’ünün maskeli hipertansiyonlu olma eğiliminde olduğunu bulmuştur.

Alkol:

Maskeli hipertansiyonda kan basıncının yükselmesine katkıda bulunan bir diğer faktör de alkoldür. Cornell Worksite çalışmalarında kullanılan deneklerden alkol alanların kan basıncının yüksek olduğunu göstermiştir (Ishikawa 2006).

Fiziksel Aktivite:

Gün içinde fazla aktivite yapan deneklerin günlük kan basınçları daha yüksektir. Fiziksel aktivitenin risk ve tehditler açısından önlemler alındıktan sonra düzenli olarak yapılmasının sağlık üzerine özellikle de tansiyon üzerine olumlu etkileri ortaya çıkabilir.

Diğer Faktörler:

Bunlar cinsiyet ve yaş gibi faktörlerdir (Pickering ve ark 2007). Sheaf çalışmalarında, 60 yaş üzerindeki hipertansif hastalarla yaptığı çalışmasında onların oldukça yüksek bir risk grubu olduğunu bulmuştur (Bobrie ve ark 2001).

1.4.2.Maskeli Hipertansiyonun Görülme Sıklığı

Maskeli hipertansiyonun yaygınlığının tespiti önemli bir sorundur. Nüfusa dayalı çalışmalardaki mevcut bilgilerin belirli verilerinin olmayışı büyük sorundur.

Toplumdaki prevalansı, yaklaşık olarak izole muayenehane hipertansiyonununki kadardır (Mancia ve ark 2006, Ohkuba ve ark 2005) ve muayenehane kan basıncı değerleri normal olan her 7 veya 8 bireyden yaklaşık birinin bu kategoriye girebileceği hesaplanmıştır (Mancia ve ark 1993). Bu durumun zaman içindeki sürekliliğine ilişkin bilgiler sınırlı olmakla birlikte, gerçekten normal kan basıncı olan bireylerle karşılaştırıldığında, bu tür bireylerde metabolik risk faktörü prevalansında artışla (Mancia ve ark 2006) birlikte organ hasarı prevalansının daha yüksek (Sega ve ark 2001) olduğu gösterilmiştir.

Japonya'da yapılan bir çalışmada normal kan basınçlı deneklerin % 10,4'ünde maskeli hipertansiyon oldukları rapor edilmiştir (Parati ve Valentini 2007, Pickering ve ark 2007).

Maskeli hipertansiyon çocuklarda da tanımlanmıştır. Lurbe ve ark (2005)'ı tarafından raporlanan 592 çocukla olan bir çalışmada (yaş 10,2)maskeli hipertansiyon tespit edilmiştir. Normal çocuklarla karşılaştırıldıklarında maskeli hipertansiyon tespit edilen çocuklardaki obesite ve ailesel hipertansiyon hikayeleri daha fazla bulunmuştur.

Sonuç olarak, son birkaç yılda yapılan çalışmalar, muayenehane dışı kan basıncı ölçümleri hipertansiyonun şiddetini daha iyi tanımladığından ve görünürde normotansif bazı bireylerde daha yüksek bir risk profilini ortaya çıkardığından, ABPM yönteminin önemine ilişkin giderek artan sayıda kanıt sağlamıştır. Yeni bir uzun süreli gözlemsel çalışmada 12 yıllık ölüm riski; muayenehane, ev ve 24 saatlik tanımlara göre normotansiflik halinden bir, iki ve her üç kan basıncı ölçümünde hipertansif bulunma durumlarına doğru giderek arttığı gösterilmiştir (Mancia ve ark 2006).

1.4.3.Maskeli Hipertansiyonda Organ Hasarı ve Prognoz

Kesitsel çalışmalarda, maskelenmiş hipertansiyonu olan hastalar, klinik ve ambulatuvar kan basıncı normal hastalarla karşılaştırıldığında hedef organ hasarı prevalansının çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Parati ve Valentini 2007).

Yapılan bir Japon çalışmasında, karotis intima-media kalınlığı diğer normal tansiyonlu hastalara olanla daha yüksek bulunmuştur (Pickering ve ark 2007).

Osahama popülasyonunun geniş bir örnekleminde maskeli hipertansiyon tespit edilen gruplarda hem kardiyovasküler mortalite hem de inme morbiditesi riskinin önemli derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (Parati ve Valentini 2007).

2.GEREÇ ve YÖNTEM

2.1.Grupların Oluşturulması

Sunulan çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniği'ne ve Meram Eğitim Araştırma Hastanesi Uyku Polikliniği'ne başvuran 67 normotansif ve 30 hipertansif olmak üzere toplam 97 katılımcı üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışmaya alınmadı. Çalışma öncesi S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alınmış ve çalışma süresince etik değerlere bağlı kalmıştır.

Kontrol ve çalışma grupları şu şekilde oluşturulmuştur; Kontrol grubu normal kan basıncına sahip 37 kişiden oluşturulmuştur. Aşırı hipertansiyonu olan 30 kişi de çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubu ise fizik muayenede normotansif olan 67 hastaya 24 saatlik ambulatuar kan basıncı holteri takılarak tespit edilmiş olan 30 maskeli hipertansiyonlu hastadan oluşmaktadır.

2.2.Örnek Toplanması

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireyler bilgilendirilip onayları alındıktan sonra her birinin demografik özellikleri (yaş, cinsiyet boy, vücut ağırlığı, aldıkları medikasyon vs.) kaydedildi. Daha sonra bireylerden 8 saatlik açlığı takiben sabah venöz kan örnekleri alındı ve bu örneklerden elde edilen serum örnekleri biyokimyasal analizler gerçekleştirilinceye kadar -80°C' de saklandı. Bu ölçümler için gerekli olan kimyasal madde, ticari kit ve kolonlar ile her türlü sarf malzemesinin temin edilebilmesi için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' ne başvuruldu.

2.3 Homosistein ve Diğer Kan Parametrelerinin Analizi

Hasta ve kontrol gruplarında serum homosistein düzeyleri HPLC yöntemi ile ölçüldü. Bu çalışmada total Hcy düzeyleri HP1100 cihazında Chromsystems kitleri kullanılarak ölçüldü. Chromsystems kitleri Hewlett Packard 1100 İsookratik pompası, HP 1100 floresan dedektörlü kromatografik parça içeren HPLC cihazında değerlendirildi. Bu kitlerde modifiye silikondioksit kartilaj içeren 4.6X125 mm ters faz kolunu (Munchen, Germany) bulunmaktadır. Bu çalışma sırasında kullanılan

ticari kitler Betamed Tıbbi Malzeme Limited Şirketine aittir. Sistemin plazma homosistein ölçüm işlemi aşağıda açıklandığı şekilde idi;

100µL plazma, 25 µL iç standart ve 25 µL indirgeyici solüsyon [tris(2 carboxyethyl) phosphine (TCEP)] ile karıştırıldı ve 5 dakika oda ısısında inkübe edildi. Ardından proteinlerin çökmesi için 100 µL çöktürücü solüsyon [trichloroacetic acid (TCA)] eklendi. 30 saniye vortekslenerek 9000xg'de 5-7 dakika santrifüj edildi. Aynı bir eppendorf içinde 100 µL thiol'e özel floresan boya içeren türevlendirici çözeltiliye, oluşturulan süpernatandan 50 µL eklendi ve 50-55 ° C'de 15 dakika beklendi. İnkübasyon sonrası örneklerin soğutulmasını takiben 25 µl HPLC sistemine enjekte edildi. Mobil faz akım hızı 1,5 ml/dk olarak ayarlandı. Floresan detektörde eksitasyon 385 nm emisyon 515 nm dalga boyu kullanılarak homosistein analizleri gerçekleştirildi.

Açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid analizleri rutin laboratuvarında otoanalizörler kullanılarak gerçekleştirildi.

2.4.İstatistiksel Analiz

Numunelerden elde edilen veriler, İstatistik Paket Programı SPSS 15 (2007) aracılığıyla bilgisayar ortamına aktarılmış ve her bir değişken için ilgili analizler yapılmıştır. Gruplar arası farkın anlamlılık araştırması için t testi kullanıldı. Gruplararası ortalama kan basıncı, açlık kan şekeri, HDL, LDL, trigliserit, homosistein değerleri arası farkın anlamlılık analizi t testi ile yapıldı. Non parametrik dağılım gösteren testlerin analizi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışmamızda gruplara ait sonuçlar $X \pm SD$ olarak verildi ve $p < 0.05$ olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya katılan başlangıçta normal kan basıncına sahip bireylerden (n: 67) 24 saatlik kan basıncını takiben 30 katılımcıda maskeli hipertansiyon saptandı. Maskeli hipertansiyon için kriter olarak ilk ölçümde normal kan basıncı ölçülen bireylerde 24 saatlik takibinde ortalama kan basıncı 135/85 mmHg ve üzerinde olan hastalar maskeli hipertansiyon olarak kabul edildi. 30 başlangıç normal kan basıncına sahip bireyin 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibinde günlük ortalama sistolik kan basıncı 135 mmHg veya diyastolik kan basıncı 85 mmHg üzerinde belirlendi. Çalışmaya katılan normotansif bireylerde maskeli hipertansiyon sıklığı % 46,7 olarak bulundu. Çalışma katılımcılarımızdan aşikar hipertansiyonu olanların tespitinde ABPM kullanılmadığı için hipertansiyon hastalarımıza ait kan basıncı değerlerini elde edemedik. Kontrol ve maskeli hipertansiyon hasta gruplarımızın belirlenmesinde ABPM yönteminden faydalanılmıştır. Bu bulgular ışığında katılımcıların sayısı, cinsiyet, ortalama kan basıncı ve cinsiyete göre ortalama kan basıncı değerleri Tablo 3. 1 de verilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışma katılımcılarının sayısı ve ortalama kan basıncı değerleri.

	Kontrol (%)	Hipertansiyon (%)	Maskeli Hipertansiyon (%)	p
Sayı	37	30	30	ns
Cinsiyet (E/K)	23/14 (%62,1-37,9)	14/16(46,7-53,3)	14/16(46,7-53,3)	ns
Ortalama Günlük Sistolik KB.	116,1±8,2	-	134,2±7,1	ns
Erkek Ort KB.	117,9±7,8	-	133,4±1,3	ns
Kadın Ort KB.	112,8±8	-	134,9±5,1	ns

- Aşikar hipertansiyonu bulunan ve tedavi alan hastaların 24 saatlik kan basıncı takibi yapılmamıştır.

Çalışmamıza dahil olan kontrol, hipertansiyon ve maskeli hipertansiyon hastalarına ait demografik veriler Tablo 3.2’de verilmiştir. Gruplar arasında yaş, boy, VKI açısından herhangi bir farklılık bulunmazken, kilo, sigara ve diyabet varlığı açısından fark anlamlı bulunmuştur. Diyabet açısından farkı, maskeli hipertansiyon hasta grubumuzun 19 tanesini diyabetli hastaların oluşturması ile açıklayabiliriz.

Tablo 3.2. Çalışma katılımcılarının demografik özellikleri.

	Kontrol (n:37)	Hipertansiyon (n:30)	Maskeli Hipertansiyon (n:30)	p
Yaş	46,2±12,1	57,7±14,1	50,1±8,7	ns
Boy	165,9±15,8	165,4±8,7	164,5±10,1	ns
Kilo	81,3±17,8 (a)(b)	77,3±6,4 (a)	80,2±10,4 (b)	a: 0.001 b: 0.037
VKI	27,8	28,4	27,5	ns
Sigara	11 (a)(b)	15 (a)(c)	3 (b)(c)	a: 0.02 b: 0.000 c:0.000
DM Varlığı	-	-	19	

a: kontrol ile hipertansiyon kıyaslandığında, b: kontrol ile maskeli hipertansiyon kıyaslandığında, c: hipertansiyon ile maskeli hipertansiyon kıyaslandığında.

Çalışmamıza dahil olan kontrol, hipertansiyon ve maskeli hipertansiyon hastalarına ait açlık kan şekeri ve kan lipid parametrelerine ait veriler Tablo 3.3’de verilmiştir. Maskeli hipertansiyon grubunda diyabetik hastaların varlığı nedeni ile açlık kan glikoz değerlerinde önemli farklılık saptanmıştır. Hipertansif grupta trigliserid düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Maskeli hipertansiyon grubunda da trigliserid düzeyleri hipertansiyon grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Total kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılığa rastlanılmamıştır.

Tablo 3.3. Çalışma katılımcılarının kan lipid ve açlık kan glikoz değerleri.

	Kontrol (n:37)	Hipertansiyon (n:30)	Maskeli Hipertansiyon (n:30)	P
Açlık kan şekeri	83,1±20,5 (b)	105,6±26,3 (c)	149,9±62,8 (b)(c)	b: 0.000 c: 0.000
Total kolesterol	199,2±40,4	201,1±38,8	205,9±37,9	ns
HDL	43,4±9,1	42,5±9,8	40,4±7,9	ns
LDL	124,1±22,8	126,2±38,2 (c)	122,9±22,6 (c)	c: 0,044
Trigliserid	188,9±110,7 (a)	144,3±54,7 (a)(c)	191,6±124,1 (c)	a: 0,003 c: 0,045

a: kontrol ile hipertansiyon, b: kontrol ile maskeli hipertansiyon kıyaslandığında, c: hipertansiyon ile maskeli hipertansiyon kıyaslandığında.

Çalışmamıza katılan bireylerin homosistein düzeyleri ortalama ve standart sapma olarak Tablo 3.4.'de verilmiştir. Çalışmamızda maskeli hipertansiyon değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde değişiklik göstermemiştir. Buna karşılık homosistein düzeyleri aşikar hipertansiyonu olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.002). Aşikar hipertansiyonu olan vakalarda homosistein düzeyi % 65 oranında yüksek bulunmuştur.

Maskeli hipertansiyonlu hastalar ile aşikar hipertansiyonlu hastalar kıyaslandığında ise aşikar hipertansiyonlu hastalarda homosistein düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.005). Aşikar hipertansiyonu olan hastalarda total homosistein düzeyleri maskeli hipertansiyonu olan hastalara oranla % 88 oranda yüksek bulunmuştur.

Tablo 3.4. Çalışma katılımcılarının serum total homosistein düzeyleri.

Gruplar	Homosistein (µmol/L)	
	Ortalama±SD	p
Kontrol (n:37)	11,4±4,5 (a)	-
Hipertansiyon (n:30)	18,8±20,9 (a)(c)	a: 0.002, c: 0,005
Maskeli Hipertansiyon (n:30)	10,1±4,8 (c)	

a: Kontrol ile hipertansiyon kıyaslandığında, b: kontrol ile maskeli hipertansiyon kıyaslandığında c: hipertansiyon grubu ile maskeli hipertansiyon grubu ile kıyaslandığında.

Çalışmamıza dahil olan bireylerden 29'u sigara kullanmakta idi. Sigara içen katılımcıların homosistein düzeyleri anlamlı derecede yüksekti.

Tablo 3.5. Çalışma katılımcılarının homosistein değerleri ile sigara arasındaki ilişki.

	Homosistein (µmol/L)	p
Sigara İçmeyen (n:68)	10,7 ± 0.6	
Sigara içen (n:29)	15,6 ± 3,3	0,039

4.TARTIŞMA

Çalışmamızda holter takılan hastalardan 30 maskeli hipertansiyon hastası ve 37 normal tansiyon tespit edilen 67 kişide ve hipertansif 30 kişide plazma homosistein düzeyi araştırılmıştır. Maskeli hipertansiyonlu hastalarda homosistein düzeyleri şimdiye kadar yapılan çalışmalarda araştırılmamıştır. Katılımcıların çeşitli demografik, klinik ve biyokimyasal ve yaşam tarzı özellikleri de homosisteine ek olarak araştırılmıştır. Bunlardan yaş cinsiyet ve boy ve vücut kitle indeksi açısından gruplar arası herhangi bir farka rastlanmazken, kilo, sigara alışkanlığı, açlık kan şekeri, LDL, trigliserit değerleri açısından fark anlamlı bulundu ($p<0,05$). Maskeli hipertansiyon hastalarımızın 19 tanesini diyabetli hastalar oluşturduğu için bu grubun açlık kan şekeri seviyesi diğer gruplara oranla daha yüksek bulunmuştur. Aşikar hipertansiyonlu grubumuzun trigliserit seviyelerinin diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulunmasında hastaların ya diyetlerine dikkat ettikleri ya da kullandıkları ilaçların kan lipid seviyelerini aşağı çektiğini düşünmekteyiz. Yine homosistein düzeyi normotansif ve maskeli hipertansiyon hastalarında benzer çıkarken, aşikar hipertansiyonu olan vakalarda anlamlı derecede yüksek bulundu.

Homosistein, metiyoninden sentezlenen bir aminoasittir. Ko-faktör olarak vitamin B12 ve folik asite ihtiyaç duyar. B6, B12, Folik asit vitamini aracılı üç yol ile metabolize edilir. Homosistein kan düzeyleri, genetik enzim çeşitliliği ve diyetle vitamin alınımı ve yaşam şekillerinden etkilenebilmektedir. Akut enflamatuar reaksiyonlarda oksidatif stresin artması, serum albumin düzeylerinde azalma ve serum homosistein düzeylerinde artışa neden olmaktadır (Gezici ve ark 2008, Turgut ve ark 2004).

Homosistein veya metabolitine bağlı aterotrombozun mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, çok sayıda epidemiyolojik kanıt, koroner, serebral ve periferik damarlardaki ateroskleroz için hafif hiperhomosisteineminin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Homosistein vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olarak; endotelin antikoagülan etkisini değiştirip, düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olur (Gezici ve ark 2008).

Meyve-sebze tüketimi fazla, bitkisel beslenme özelliği yüksek kişilerde plazma homosistein düzeyinin bitkisel beslenme özelliği az kişilere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (Aksoy ve ark 2006). Fung ve ark (2000) 466 olguda meyve-sebze, işlenmemiş tahıl ve kümes hayvanları etinden zengin beslenenlerde kırmızı et, yağlı süt ürünleri ve işlenmiş tahıldan zengin beslenenlere göre serum folat düzeyinin daha yüksek, buna karşılık homosistein düzeyini daha düşük bulmuşlardır. Yine, Oshaug ve ark (1998) ekmek ve sebze tüketimi ile homosistein arasında negatif bir korelasyon bildirmişlerdir.

Literatürde ağır sigara içenlerin homosistein konsantrasyonu sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sigara ile homosistein arasındaki ilişki daha önce yapılan çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (Aksoy ve ark 2006). Kato ve ark (1999) günde 20 adedin üzerinde sigara içen kadınlarda homosistein düzeyinin % 18 daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Nygard ve ark (1995) her sigaranın homosistein konsantrasyonunu kadınlarda % 1, erkeklerde % 0.5 oranında artırdığını göstermişlerdir. Sigaranın homosistein düzeyini nasıl yükselttiği tam bilinmemekle birlikte esas olarak vitamin düzeyini olumsuz etkileyerek homosistein yüksekliğine yol açtığı düşünülmektedir Çünkü sigara içenlerde bir taraftan meyve-sebze tüketimi, buna bağlı vitamin alımı azalırken diğer taraftan vitamin ihtiyacının arttığı gösterilmiştir (Aksoy ve ark 2006). Bizim çalışmamızda da sigara içen katılımcılarda homosistein düzeyleri anlamlı derecede yüksek çıktı. Sigara içenlerde homosistein bulguları literatürü destekler nitelikte bulundu.

Son dönem böbrek hastalığında, homosistein değerleri 25-50 $\mu\text{mol/L}$ 'ye ulaştığı literatürde gösterilmiştir. Serebrovasküler ve periferel vasküler hastalığı olanlarda, homosistein düzeyinde, % 23-47 artış (ort;15-25 $\mu\text{mol/L}$) gösterilmiştir (Gezici ve ark 2008). Bizim çalışmamızda her ne kadar hipertansif hastalarda serebral ya da periferel bir vasküler hastalık rastlanmadı ise de, hipertansif hastaların serum homosistein düzeyleri ortalama 18 $\mu\text{mol/L}$ seviyelerindeydi. Bu bulgumuz literatürdeki diğer bulgular ile uyumlu idi.

Çalışmamızda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi sonucu maskeli hipertansiyon hastası olduğu belirlenen 30 hastada homosistein düzeylerinin normotansif olanlarla kıyaslandığında değişmediğini gözlemledik. Çalışmamız

homosistein düzeylerindeki artışın ancak aşikar hipertansiyonda belirgin olduğunu göstermektedir. Hipertansiyon ile homosistein arasındaki ilişki literatürde belirgin şekilde gösterilmişken, literatürde maskeli hipertansiyon ile homosistein arasındaki ilişki incelenmemiştir. Bu yüzden maskeli hipertansiyon sonuçlarımızı kıyaslayamadık. Ama çalışmamız ışığında maskeli hipertansiyonda homosistein düzeylerinin çok da önemli olmadığını görmekteyiz. Artan homosistein düzeylerinin ancak aşikar hipertansiyon vakalarında ortaya çıktığını görebilmekteyiz. Yüksek homosisteinin konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olabileceğinin gösterilmesi halk sağlığı açısından bu aminoasidin kandaki düzeyini belirleyen etkenlerin belirlenmesini önemli kılar. Homosisteinle ilgili yapılan çalışmalar genellikle bu aminoasidin kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde bir risk faktörü olabileceğini ve bunu nasıl bir mekanizma ile oluşturabileceğini göstermeye yöneliktir (Aksoy ve ark 2006). Kan basıncındaki artışın etyopatogenezinde homosisteinin rolü olduğu gösterilmekle birlikte homosisteinin etki mekanizması hala aydınlatılabilmiş değildir. Ama çalışmamız maskeli hipertansiyonda homosistein düzeylerinin değişmediğini göstermektedir.

Bütün bu bilgilerin ışığında daha geniş sayıda katılımcı ile yeni çalışmaların yapılmasını önerebiliriz. Ayrıca bazı kan trigliserit düzeylerinde özellikle maskeli hipertansiyon grubu açısından farkın anlamlı çıkmasının kullandıkları ilacın etki mekanizmasından dolayı mı ya da hem açlık kan şekeri hem de kan lipid düzeyleri açısından diyetlerine dikkat etmelerinden mi kaynaklandığının belirlenmesine yönelik yeni çalışmaların yapılmasını önermekteyiz.

5. ÖZET

T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Maskeli Hipertansiyonlu Hastalarda Homosistein Düzeyleri

Kamile YÜCEL

Biyokimya (TIP) Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA- 2010

Metiyonin ürünü olan homosistein aminoasidinin yüksekliği endotel hasarına neden olmakta ve ateroskleroz etyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır. Yüksek homosistein düzeylerinin yüksek kan basıncına neden olduğu literatürde birçok çalışma ile gösterilmektedir. Klinik olarak genelde bulgu vermeyen, ambulatuvar kan basıncı takibi ile tanısı konulan ve uzun vadede hipertansiyon gelişimine yol açan maskeli hipertansiyon hastalarında da homosisteinin rolünü araştırmayı amaçladık.

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniği' ne ve Meram Eğitim Araştırma Hastanesi Uyku Polikliniğine başvuran hastalar çalışmaya alındı. Aşikar hipertansiyonu olan, normal kan basıncına sahip hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil olan hastalara 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapıldı. Demografik bilgilerin kaydı yanı sıra hastalardan açlık sabah venöz kanı alınarak homosistein düzeyleri floresan detektörlü HPLC sistemi kullanılarak ölçüldü.

Çalışmaya katılan normal kan basıncına sahip bireylerden (n:67) 24 saatlik kan basıncını takiben 30 katılımcıda maskeli hipertansiyon saptandı. Maskeli hipertansiyon için kriter olarak ilk ölçümde normal kan basıncı ölçülen bireylerde 24 saatlik takibinde ortalama kan basıncı 135/85 mmHg üzerinde olan hastalar maskeli hipertansiyon olarak kabul edildi.

Homosistein analizleri sonucunda maskeli hipertansiyon hastalarında kontrole göre bir farklılık rastlanmazken aşikar hipertansiyonlu hastalarla kontrol grubu arasındaki farkın önemli olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak aşikar herhangi bir sağlık problemi olmayan ama maskeli hipertansiyonu olan hastalarda homosistein düzeylerinin artmış kan basıncı üzerine önemli bir etkisi olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Ateroskleroz; Homosistein; Maskeli Hipertansiyon

6. SUMMARY

Homocysteine Levels in Patient with Masked Hypertension

High levels of homocysteine amino acid, which is the product of methionine, causes endothelial damage and plays a critical role in atherosclerosis etiopathogenesis. It is shown in many studies in the literature that high homocysteine levels causes high blood pressure. In this study, we aim to investigate the role of homocysteine in the patients with masked hypertension which lead to development of hypertension in the long run and those with the diagnosis that ambulatory blood pressure should be monitored.

Study subjects included those applied to the Department of Cardiology in Meram Medical Faculty at Selçuk University and to the Sleep Polyclinic in Meram Education and Research Hospital. Subjects with obvious hypertension and normal blood pressure were included in the study. Twenty-four hours ambulatory blood pressure measurements of the subjects in the study group were observed. In addition to registering demographic data, we measured homocysteine levels of the subjects by using HPLC system with fluorescent detector.

Out of the subjects with normal blood pressure (n: 67), 30 subjects were determined to have masked hypertension following 24 hours blood pressure monitoring. As a masked hypertension criterion in the initial measurements of the subjects whose blood pressure was measured, those having average blood pressure of over either 135 mmHg in systolic, or 85 mmHg in diastolic, in 24 hrs monitoring were determined to have masked hypertension.

In the analysis of homocysteine, it was observed that while there was no difference between the control group and patients with masked hypertension. There was a significant difference between the control group and patients with obvious hypertension. Patients with high blood pressure showed higher homocysteine levels.

As a result, we have reached the opinion that in the patients with no obvious health problems but masked hypertension, homocysteine levels do not have any significant effect upon high blood levels.

Key Words: Atherosclerosis; Homocysteine; Masked Hypertension

7.KAYNAKLAR

1. Aksoy N, Aksoy M, Çakmak M, Gergerlioğlu HS, Davutoğlu V, Soyuncu S, Meram I. Increased homocysteine in heart failure: a result of renal impairment? *Clin Chem Lab Med* 2006;44(11):1324-1329
2. Aksoy ŞN, Geyikli İ, Saygılı İ. Sağlıklı kişilerde plazma homosistein düzeyinin belirleyicileri *Türk Biyokimya Dergisi* 2006; 31(4):175-181.
3. Aliyev E, Tengiz İ, Ercan E, Sekuri C, Tümöklü M, Akın M, Nalbantgil İ. Tip II diyabetik hastalarda plazma homosistein düzeyleri ile koroner arter hastalığı ve endotel disfonksiyonu varlığı arasındaki ilişki. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2005; 25:609-615.
4. Atasoyu E, Ünver S, Nalbant S, Evrenkaya R. Hemodiyaliz hastalarında geleneksel ve yeni ateroskleroz belirteçleri arasındaki ilişki. *Türk Nefroloji Dializ ve Transplantasyon Dergisi*, 2005; 14(1):32-37.
5. Aydoğdu M, Erkan T, Uzun H, Aydın S, Doğan Y, Çokuğraş F, Kutlu T, Gülcan M, Erginöz E, Şenyün O. Portal hipertansiyonda serum leptin ve homosistein düzeylerinin anlamı ve antropometrik değişkenler ile ilişkisi. *Türk Ped. Arş.* 2007; 42:17-23.
6. Balal M, Çaylı M, Sağlık Y, Paydaş S, Sertdemir Y, Şan M. Beyaz gömlek hipertansiyonu ve artmış kardiyovasküler risk. *Türk Nefroloji Dializ ve Transplantasyon Dergisi* 2004; 13 (3): 152-158.
7. Battaloğlu B, Erdil N, Nisanoğlu V, Koşar F, Şahin K, Özerol E. Temel İ. Temel, aterosklerotik koroner arter hastalığı tespit edilenlerde plazma homosistein düzeyi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 8 (4), 2001: 189-191
8. Baykal Y, Özet G, Kocabalkan F. Venöz tromboz ile ilişkili risk faktörleri, *T. Klin. Tıp Bilimleri* 1999;19:236-241
9. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291:1342-1349.
10. Bobrie G, Genes N, Vaur L. et al: Is "isolated home" hypertension as opposed to "isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2001; 161:2205-2211.
11. Booth GL, Wang EE. Preventive health care 2000 update: Screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *CMAJ* 2000; 163:21-9.
12. Bozkurt Ş. Homosistein' in vasküler düz kas fonksiyonları üzerine etkileri. *Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak* 2006.
13. Celis H, Hond D, Staessen A. Self measurement of blood pressure at home in the management of hypertension. *Clinical Medicine Research*, 2005; 3:19-26.
14. Clarke R, Collins R. Can dietary supplements with folic acid or vitamin B6 reduce cardiovascular risk? Design of clinical trials to test the homocysteine hypothesis of vascular disease. *J. Cardiovasc Risk* 1998; 5:249-55.
15. Dal K, Içağasıoğlu S, Candan F, Erselcan T, Korkmaz S, Kılıçlı M. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda homosistein düzeylerinin mikroalbuminüri ve retinopati üzerine etkisi, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2006; 26:617-621.
16. Demirel E. Tip 2 diabette mikroalbuminüri ile homosistein, TAFIa, D-dimer ilişkisi, *Uzmanlık Tezi, İstanbul* 2007.
17. Ergüven M, Doğu A, Yılmaz Ö. Obez çocuklarda kan homosistein düzeylerinin ve diğer potansiyel erken aterosklerotik risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2007; 50:241-247.
18. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, Hu FB. Associations between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr.* 2000; 73:61-66.
19. Gezici T, Kökeş Ü, Hız F, Bilge S, Çelebi A. Akut iskemik ve akut hemorajik inmede risk faktörü olarak homosistein. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 15(3):181-185.
20. Graham IM, Daly LE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277:1775-81.
21. Güldiken S, Karadağ H, Demir M, Arıkan E, Kara M. Tip 2 diyabetik hastaların birinci derece yakınlarında total homosistein ve asimetrik dimetilargininin plazma düzeyleri. *Trakya Üniv. Tıp Fak. Derg.* 2007; 24(1):17-22.
22. Günaydın FM. Demans hastalarında homosistein, vitamin B12 ve folat ilişkisi, *Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul* 2008.
23. Humphrey LL, Fu R, Rogers G, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(11):1203-1212.

24. Ishikawa J, Kario K, Eguchi K, et al. J-MORE group: Regular alcohol drinking is a determinant of masked morning hypertension detected by home blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients with well-controlled clinic blood pressure: the Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) study. *Hypertens. Res.* 2006; 29:679– 686.
25. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase and plasma homocysteine metabolism. *Circulation*, 1996; 93:7-9.
26. Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Riboli E. Epidemiologic correlates of serum folate and homocysteine levels among users and non-users of vitamin supplement. *Int J Vitam Res.* 1999; 69:322-329.
27. Kılıççı Ç. Erken gebelik kayıplarında homosistein düzeyinin rolü. *Uzmanlık Tezi İstanbul* 2004.
28. Kocabalkan F, Baykal Y, Bozoğlu E. Yaşlılarda kardiyovasküler risk faktörü olarak homosistein. *Geriatrı*, 2000; 3(2):69-73.
29. Konstantopoulou A, Papargyriou J, Antoniadou E, Konstantopoulou P, Papadogiannis D. Masked hypertension:A new entity under investigation. *Hellenic J Cardiol* 2006; 47: 232-235.
30. Lindgren A, Brattström I, Norrving B, et al. Plasma Homocysteine in Acute and Convalescent Phases After Stroke. *Stroke*,1995; 26:795-8002.
31. Looker HC, Fagot-Campagna A, Gunter EW, et al. Homocysteine as a risk factor for nephropathy and retinopathy in Type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2003; 46: 766- 72.
32. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen J, Prevalence persistence ,and clinical significance of masked hypertension in youth. *Journal of the American Heart Association* 2005; 45:493-498.
33. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Trevano F, Firiz H, Grassi G, Sega R. Long term risk of sustained hypertension in white- coat or masked hypertension. 2009; 54:226-232.
34. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47:846–853. OS.
35. Mancia G, Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Mancia et al Ambulatory blood pressure* 1993; 21:510-524.
36. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: İmplications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*, 1969; 56:111-128.
37. Nygard O, Vollset SE, Refsum HM. Total homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA.* 1995; 274 (19):1526-1533.
38. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of masked hypertension and white-coat Hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:508–515.
39. Oshaug A, Bugge KH, Refsum H. Diet, an independent determinant for plasma total homocysteine. A cross sectional study of Norwegian workers on platforms in the North Sea. *Eur J Clin Nutr.* 1998; 52:7-11.
40. Öngen Z. Esansiyel hipertansiyonun kliniği, Sistemik arter hipertansiyonu sempozyumu. İstanbul 1997: 9-17.
41. Özduvan V, Cemri M. Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonunun önemi. *T Klin Kardiyoloji* 2001; 14:196-200.
42. Parati G, Valentini M. Her hastada ofis dışı kan basıncı ölçümüne ihtiyaç duyuyor muyuz? *Current Opinion in Cardiology (Türkçe Baskı)*, 2007; 2 4:197-205.
43. Pickering T, Eguchi K, and Kario K. Masked hypertension: A Review, *Hypertens Res* 2007; 30:479-488.
44. Saka B, Uzun S, Öztürk G, Erten N, Pamukçu B, Onur İ, Oflaz H, Genç S, Karan M, Taşcioğlu C, Kaysı A. İleri yaşta ortaya çıkan vasküler endotelial disfonksiyona serum homosistein, Lipoprotein (A) ve Dihidroepiandrostenedion Sülfat düzeylerindeki değişikliklerin katkısı, *İst. Tıp Fak. Derg.* 2008; 71:33-38.
45. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesano G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostik value of ambulatory and home blood pressures compared with Office blood pressure in the general population. *Circulation* 2005; 111:1777-1783.
46. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001; 104:1385–1392.
47. Selenta C, Hogan BE, Linden W. How often do office blood pressure measurements fail to identify true hypertension? An exploration of white- coat normotension. *Arch Fam Med* 2000; 9:533–540.
48. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*, 1993; 270:2693-2698.

49. Shirasaki Y, Su C, Lee TJ, Kolm P, Cline WH Jr, Nickols GA. Endothelial modulation of vascular relaxation to nitrovasodilators in aging and hypertension. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239:861-866.
50. Slunga L, Asplund K, Johnson O, Dahlen GH. Lipoprotein (a) in a randomly selected 25-64 year old population: the Northern Sweden Monica Study. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:617-624.
51. Somay G, Alishan T, Erenoğlu Y. Carotid artery stenosis and homocysteine in ischemic stroke. *J. Neurol.Sci.* 2005; 22(4):394-402.
52. SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows Evaluation Version 2007.
53. Sutton B, Crosslin D, Shah S, Nelson S, Basil A, Hale B, Haynes C, Goldschmidt P, Vance J, Seo D, Kraus W, Gregory S, Hauser E. Comprehensive genetic analysis of the platelet activating factor acetylhydrolase(PLA2G7) gene and cardiovascular disease in case-control and family datasets. *Human Moleküler Genetics* 2008; 17:1318-1328.
54. Turgut C, Aluçlu MU, Kale E, Hamdanoğulları D, Akkuş Z. Akut Serebral infarkt olgularında serum homosistein düzeyi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2004; 31(1):36-39.
55. Verdecchia P, Angeli F, Mazotta G, Gentile G, Reboldi G. Home blood pressure measurements will not replace 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of the American Heart Association*, 2009; 54:188-195.
56. Yapıcı Ö. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda açlık plazma homosistein seviyesi ile diyabetin kronik komplikasyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi, İstanbul* 2004.
57. Yavuz Z, Ursavaş A, Ege E, İlçol Y, Karadağ M, Uzaslan E, Gözü O. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda homosistein düzeyleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2008; 56(1):37-42.
58. Yüksel H. Hipertansiyonda tanı yöntemleri. *Klinik Gelişim, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı*, 2005; 18 (2):8-14.

EK- A:

EK- B: ONAM SAYFASI

Sayın Hastamız;

Sizi Biyokimya A.D. “**maskeli hipertansiyonlu hastalarda homosistein düzeyleri**” başlıklı bilimsel araştırmaya katılımcı olarak davet ediyoruz. Bu çalışmanın amacı, henüz yeni literatüre geçmiş olan bir hipertansiyon tipinde (maskeli hipertansiyon) kanda bazı moleküllerin seviyelerini tespit etmektir. Bu parametreler koroner arter hastalığı gelişiminde önemli olduğundan, çalışmaya katılarak farklı ve yeni bir bulgu elde etmemizi ve bu verileri sizin için yararlı olacak şekilde kullanmamızı sağlayabilirsiniz.

Araştırmamıza katılmak zorunda değilsiniz. Katılmayı reddederseniz, bu durum hekim ile ilişkilerinize ve tedavinize zarar getirmeyecektir. Katılmanız durumunda, size ait bilgilerin gizliliğine özen ve saygı gösterilecektir. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında, kişisel bilgileriniz özenle korunacaktır. Araştırma sırasında neden göstermeden araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için, ayrılacağınızı önceden bildirmeniz doğru olacaktır. Gerekli harcamalarla ilgili parasal hiçbir sorumluluğunuz yoktur. Size para ödenmeyecektir.

Sizden izin verirseniz enjektör ile kolunuzdaki damardan 10 ml kan almak istiyoruz. Bu işlem sırasında biraz acı hissedebilirsiniz. Kan alımından sonra kolunuzu fazla kıpırdatmaz ve kısa bir süre iğne yerini zedelemekten pamuğu bastırırsanız, kan hemen duracak ve kan alımı sonrası yaşanan ufak doku hasarları karşınıza çıkmayacaktır. Kan alma esnasında yada sonrasında herhangi bir sağlık sorununuz ortaya çıkarsa, her türlü tıbbi müdahalelerden para talep edilmeksizin yararlanabilirsiniz. Araştırma ile ilgili sorularınızı her an Kamile YÜCEL’e 0505 779 98 83 numaralı cep telefonundan ulaşarak bilgi alabilirsiniz.

GÖNÜLLÜNÜN

AÇIKLAMAYI YAPAN

ARAŞTIRMACI

Adı ve Soyadı:

Adı ve Soyadı: Kamile YÜCEL

Adresi

İmzası:

Tel:

İmzası:

Tarih:

9. ÖZGEÇMİŞ

22.09.1983 yılında Isparta'da doğdu. İlkokul ve ortaokul eğitimini Isparta'da, lise eğitimini Konya Atatürk Sağlık Meslek Lisesi'nde tamamladı. 2001 yılında üniversite eğitimini Selçuk Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümün'de tamamladıktan sonra 2007 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı. 2003 yılında Sağlık Bakanlığı'nda kadrolu Biyolog olarak çalışmaya başladı. Halen Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezinde çalışmaktadır.